



HAL
open science

**Contribution à l'étude de la désadaptation
cardiovasculaire à l'effort : évaluation des pressions de
remplissages à un faible niveau de charge et réponse
cardio-circulatoire lors d'un exercice dynamique
maximal**

Nadjib Hammoudi

► **To cite this version:**

Nadjib Hammoudi. Contribution à l'étude de la désadaptation cardiovasculaire à l'effort : évaluation des pressions de remplissages à un faible niveau de charge et réponse cardio-circulatoire lors d'un exercice dynamique maximal. Physiologie [q-bio.TO]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066598 . tel-01663497

HAL Id: tel-01663497

<https://theses.hal.science/tel-01663497>

Submitted on 14 Dec 2017

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 PIERRE ET MARIE-CURIE, SORBONNE

Année 2016

N°

Thèse d'université
Spécialité
Physiologie et Physiopathologie (ED 394)

Par
Mr Nadjib HAMMOUDI
Né le 15 Février 1979 à Montréal (Canada)

Présentée et soutenue publiquement le, 12 Décembre 2016

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DESADAPTATION
CARDIOVASCULAIRE A L'EFFORT: EVALUATION DES PRESSIONS
DE REMPLISSAGES A UN FAIBLE NIVEAU DE CHARGE ET
REPOSE CARDIO-CIRCULATOIRE LORS D'UN EXERCICE
DYNAMIQUE MAXIMAL**

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Stéphane Hatem, président du jury

Madame le Professeur Chantal Gauthier-Erfanian, rapporteur

Monsieur le Professeur Alain Cohen-Solal, rapporteur

Monsieur le Professeur, Ariel Cohen, examinateur

Monsieur le Professeur, Jean Philippe Haymann, examinateur

Monsieur le Professeur Richard Isnard, directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Au Professeur Stéphane Hatem, pour sa disponibilité, la rigueur de son approche scientifique, ses précieux conseils et pour me faire l'honneur de présider le jury.

Au Professeur Chantal Gauthier-Erfanian, pour me faire l'honneur de sa présence en tant que membre du jury.

Au Professeur Alain Cohen-Solal, pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Ariel COHEN, pour son exigence, sa disponibilité, et son soutien inconditionnel. Etre digne de l'enseignement qu'il m'a transmis représente une de mes principales motivations dans ma pratique de médecin et de chercheur.

Au Professeur, Jean Philippe Haymann, pour son soutien, sa passion contagieuse de la recherche et son amitié.

Au Professeur Richard Isnard, pour sa disponibilité, sa patience et son écoute. Je lui suis reconnaissant pour ses remarques et pour ses conseils, ils ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail.

A la mémoire du Professeur Pierre-Louis MICHEL, je lui dois tellement.

Au Docteur François Lionnet, pour m'avoir donné l'opportunité de m'intéresser aux cardiopathies à haut débit, pour sa gentillesse, sa disponibilité et son amitié. A toute l'équipe du centre de référence de la drépanocytose de l'hôpital Tenon.

Au Docteur Jean-Pierre Laborde, qui a initié ma formation en échocardiographie et qui est le premier à m'avoir sensibilisé à l'importance de l'oreillette gauche.

Aux Professeurs Claude Le Feuvre, Gérard Helft et Michel Komajda pour leurs aides et leurs conseils.

Au Professeur Gilles Montalescot, pour son soutien et sa confiance.

Au Docteur Stéphane Ederhy qui a accompagné mes premiers pas dans la recherche clinique.

Aux docteurs, Florent Laveau, Olivier Barthelemy, Alexandre Ceccaldi, Emmanuel Berman, Marc Achkar, Yann Allali, Morad Djebbar, Magali Charbonnier, Romain Gallet, Paul Guedeney et Dimitri Arangalage, et tous ceux qui ont contribué à la réalisation des travaux qui constituent cette thèse.

A toute l'équipe du plateau technique du service de Cardiologie de la Pitié-Salpêtrière.

A mes frères et mes amis,

A mes parents, pour leurs encouragements.

A mes filles, Inès et Leïla.

A ma femme, pour son indulgence, sa patience et sa clairvoyance.

ABREVIATIONS

ATP	Adénosine triphosphate
C(a-v)O₂	Différence artérioveineuse en oxygène
CO₂	Dioxyde de carbone
DC	Débit cardiaque
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
IC	Insuffisance cardiaque
ICFEP	Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée
ITV	Intégrale temps-vitesse
O₂	Oxygène
OG	Oreillette gauche
Pcap	Pression capillaire pulmonaire
RER	Respiratory exchange ratio
SAo	Surface aortique
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VE	débit ventilatoire expiré
VO₂	Consommation d'O ₂
VTD	Volume télé-diastolique
VTS	Volume télé-systolique

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	1
2. BASES PHYSIOLOGIQUES DU FONCTIONNEMENT CARDIAQUE.....	3
2.1. Ventricule gauche.....	3
2.1.1. Systole.....	3
2.1.2. Diastole.....	6
2.2. Oreillette gauche.....	8
2.2.1. Fonction réservoir.....	8
2.2.2. Fonction conduit.....	9
2.2.3. Fonction contractile.....	10
2.3. Déroulement temporel de la diastole.....	10
2.3.1. Relaxation isovolumique.....	10
2.3.2. Remplissage « dit » passif.....	10
2.3.3. Diastasis.....	11
2.3.4. Systole atriale (remplissage actif).....	11
3. REPOSE PHYSIOLOGIQUE LORS D'UN EXERCICE DYNAMIQUE.....	12
3.1. Fréquence cardiaque.....	14
3.2. Volume d'éjection systolique.....	14
3.3. Adaptation vasculaire.....	16
3.4. Adaptations respiratoires.....	18
3.5. Extraction périphérique de l'oxygène.....	18
4. INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	19
4.1. Généralités.....	19
4.2. Insuffisance cardiaque a fraction d'éjection préservée.....	19
4.2.1. Physiopathologie.....	19
4.2.2. Diagnostic.....	23
4.3. Insuffisance cardiaque à haut débit.....	24
4.3.1. Généralités et physiopathologie.....	24
4.3.2. Modèle de la drépanocytose.....	24
5. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE.....	29
5.1. Etude du ventricule gauche.....	29
5.1.1. Dimensions et masse.....	29
5.1.2. Fonction systolique.....	29
5.1.3. Evaluation de la diastole du VG.....	31
5.2.1. Analyse morphologique.....	31
6. ETUDE DES PRESSIONS DE REMPLISSAGE DU VG PAR CATHETERISME CARDIAQUE.....	34
6.1. Mesure directe de la pression intra VG.....	34
6.2. Mesure indirecte par cathétérisme cardiaque droit.....	35
7. METHODES D'EVALUATION CARDIAQUE A L'EXERCICE.....	35
7.1. ETUDE DES PRESSIONS DE REMPLISSAGE.....	36
7.1.1. Explorations invasives.....	36
7.1.2. Hémodynamique au pic de l'effort ou à faible niveau de charge.....	38
7.1.3. Etude non-invasive des pressions de remplissages VG.....	38
7.2. ETUDE DE LA CAPACITE D'EFFORT ET DES MECANISMES DE LA LIMITATION FONCTIONNELLE.....	39
7.2.1. Epreuve d'effort cardio-respiratoire.....	39
7.2.2. Echocardiographie d'effort.....	41
8. ARTICLE n°1 : l'élévation des pressions de remplissage VG à l'effort sont un déterminant important du remodelage morphologique de l'OG.....	45

8.1.	Rationnel.....	45
8.2.	Hypothèse.....	45
8.3.	Méthodes.....	45
8.4.	Résultats.....	46
8.5.	Publication originale : « Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure ».....	47
8.6.	Discussion.....	54
9.	ARTICLE n°2 : Evaluation de l'intérêt d'un l'exercice physique de faible intensité pour démasquer les stades précoces d'ICFEP. Etude comparative échocardiographie versus cathétérisme.	56
9.1.	Rationnel.....	56
9.2.	Hypothèse.....	56
9.3.	Méthodes.....	57
9.4.	Résultats.....	58
9.5.	Publication originale: « Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization».....	60
9.6.	Discussion.....	74
10.	ARTICLE n°3 :Mécanismes de l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes adultes : Rôle de l'épuisement du système cardio-vasculaire.	77
10.1.	Rationnel.....	77
10.2.	Hypothèse.....	77
10.3.	Méthodes.....	78
10.4.	Résultats.....	79
10.5.	Manuscrit: « Reduced cardiac reserve determines exercise tolerance in adult patients with sickle cell anemia: interest of stress echocardiography and gas exchange measurements».....	81
10.6.	Discussion.....	109
11.	DISCUSSION GENERALE	111
11.1.	Exercice de faible intensité.....	111
11.1.1.	Seuil normal et pathologique des pressions de remplissages à l'effort.....	112
11.1.2.	Exercice versus épreuve de remplissage.....	113
11.1.3.	Approche non-invasive.....	114
11.2.	Etude de la réponse cardio-circulatoire au cours d'un exercice dynamique maximal	116
11.3.	Oreillette gauche.....	119
11.4.	Perspectives.....	120
12.	CONCLUSION	123
13.	REFERCENCES	124
14.	ANNEXE 1	139

RESUME

Contexte

L'augmentation du débit cardiaque à l'effort est un déterminant majeur de la réponse physiologique normale à l'exercice. L'altération de cette réserve fonctionnelle cardiovasculaire à l'exercice est un signe précoce d'insuffisance cardiaque et peut permettre de démasquer un dysfonctionnement latent au repos. Ainsi, l'exploration du système cardio-vasculaire au cours du stress physiologique, que représente l'exercice physique, est un moyen performant pour l'étude de la physiopathologie des maladies cardiaques. La désadaptation cardiovasculaire à l'exercice peut être liée à une altération de la fonction cardiaque systolique et/ou diastolique, à un déficit chronotrope ainsi qu'à une mauvaise adaptation périphérique à l'effort. Malgré l'hétérogénéité physiopathologique de l'insuffisance cardiaque, l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche constitue une caractéristique commune et relativement spécifique de la maladie.

Nous avons étudié l'**hypothèse** d'une altération de la réserve cardio-circulatoire à l'effort dans deux modèles physiopathologiques différents : au cours des stades précoces d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et au cours des états d'hyper-débits chroniques.

Stratégie et objectifs de recherche

Nous avons utilisé deux approches expérimentales différentes :

- une étude des pressions de remplissages du ventricule gauche lors d'un exercice de faible intensité avait pour finalité de démasquer une anomalie fonctionnelle cardiaque latente au repos; cette approche a été appliquée à des patients à risque élevé d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.
- une étude plus approfondie de la réponse cardio-circulatoire par la combinaison de l'échocardiographie d'effort et de l'analyse des gaz respiratoires au cours d'un exercice dynamique progressif maximal avait pour double objectif, de démasquer, mais aussi d'analyser en détail les composantes physiopathologiques de l'altération de la fonction cardiaque. Cette approche a été appliquée à l'étude d'un modèle de cardiopathie à haut débit. La physiopathologie de ce phénotype rare d'insuffisance cardiaque a été relativement peu étudiée. Nous avons choisi la drépanocytose, une anémie chronique d'origine génétique, comme modèle d'étude.

Résultats

Dans la première partie de ce travail, nous avons montré dans une population à haut risque cardiovasculaire, qu'il était possible de démasquer une altération du remplissage ventriculaire gauche dès une faible intensité d'exercice. Ces résultats observés initialement en utilisant des outils non-invasifs ont été confirmés dans une seconde étude en utilisant le cathétérisme cardiaque invasif à l'exercice comme gold standard. Ces travaux ont permis la mise au point d'un protocole d'investigation hémodynamique original qui combine une approche artérielle radiale et la mesure sanglante de la pression intra ventriculaire gauche lors d'un faible niveau d'exercice.

Dans la seconde partie du travail, nous avons étudié de façon approfondie la réponse cardiovasculaire lors d'un exercice dynamique maximal chez des patients drépanocytaires. L'évaluation à l'exercice a permis de mettre en évidence une altération de la réserve fonctionnelle cardiovasculaire qui a pour principales composantes physiopathologiques, un défaut de la réserve chronotrope et de la réserve en pré-charge du ventricule gauche.

Conclusion

Nos travaux constituent une contribution à l'étude de la physiopathologie cardiovasculaire, les différentes modalités d'exploration qui ont été utilisées, et qui ont pour certaines été mises au point pour la réalisation de cette thèse, pourraient servir à l'étude d'autres cardiopathies.

Mots-clés : Exercice, physiopathologie, insuffisance cardiaque, hyper-débit.

1. INTRODUCTION

L'augmentation du débit cardiaque (DC) à l'effort est un déterminant majeur de la réponse physiologique normale à l'exercice.¹ L'altération de cette réserve fonctionnelle cardiovasculaire à l'exercice est un signe précoce d'insuffisance cardiaque (IC) et peut permettre de démasquer un dysfonctionnement latent au repos.² Ainsi, l'exploration du système cardio-vasculaire au cours du stress physiologique, que représente l'exercice physique, est susceptible d'apporter des informations complémentaires et uniques pour l'étude de la physiopathologie des maladies cardiaques, par rapport aux évaluations faites seulement au repos.³ La désadaptation cardiovasculaire à l'exercice peut être liée à une altération de la fonction cardiaque systolique et/ou diastolique, à un déficit chronotrope ainsi qu'à une mauvaise adaptation périphérique à l'effort.⁴ Malgré l'hétérogénéité physiopathologique de l'insuffisance cardiaque, l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche (VG) constitue une caractéristique commune et relativement spécifique de la maladie.²

La prévalence de l'IC à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est en augmentation.⁵ Ces dernières années des avancées importantes ont été effectuées dans la compréhension de la physiopathologie de l'ICFEP.⁵ L'utilisation de l'exercice physique pour démasquer et mieux comprendre les altérations fonctionnelles impliquées dans cette pathologie a largement contribué à ces avancées.⁶⁻¹³ Cependant à ce jour aucune thérapeutique spécifique n'a été validée.⁴ Contrairement à l'IC à fonction systolique altérée, le diagnostic de l'ICFEP reste relativement difficile en particulier aux stades précoces.⁴ Ces difficultés diagnostiques constituent un frein pour la recherche clinique et pour la prise en charge médicale des patients.⁴ Le diagnostic de l'affection à un stade précoce, avant l'apparition de dommages myocardique et vasculaires irréversibles, pourrait potentiellement permettre d'améliorer le pronostic de la maladie.¹⁴ Aux stades précoces de la maladie, il a été montré que les altérations du remplissage VG latentes au repos peuvent être démasquées par l'exercice.^{15,16} L'élévation anormale des pressions de remplissage VG à l'effort n'est pas linéaire, en effet, la majorité des modifications sont observées dès les faibles niveaux de charge.¹⁵

L'IC à haut débit constitue un phénotype particulier et relativement rare d'IC.¹⁷ Les cardiopathies à haut débit compliquent différentes situations pathologiques.¹⁷⁻²⁰ A titre d'exemple l'anémie chronique ou les fistules artério veineuses systémiques induisent un remodelage cardiovasculaire ayant pour finalité de générer un état d'hyper-débit compensateur de l'état pathologique sous-jacent.¹⁷ Au cours de l'évolution de ces affections, l'hyperstimulation cardiovasculaire durable peut aboutir à l'apparition d'une IC de phénotype

particulier.^{17,20} Contrairement aux autres phénotypes d'IC, la physiopathologie cardiovasculaire des états d'hyper-débits chroniques reste à ce jour insuffisamment étudiée.

Au cours de cette thèse d'université nous avons testé l'hypothèse générale d'une altération de la réserve cardiovasculaire à l'exercice dans deux modèles physiopathologiques différents et avons utilisé deux approches expérimentales. L'étude des pressions de remplissage du VG lors d'un exercice de faible intensité avait pour objectif de démasquer une anomalie fonctionnelle cardiaque latente au repos; cette approche a été appliquée à des patients à risque élevé d'ICFEP. Une étude plus approfondie de la réponse cardio-circulatoire par la combinaison de l'échocardiographie d'effort et de l'analyse des gaz respiratoires au cours d'un exercice dynamique progressif maximal avait pour double objectif, de démasquer, mais aussi d'analyser en détail les composantes physiopathologiques de l'altération de la fonction cardiaque. Cette approche a été appliquée à l'étude d'une condition particulière, représentée par les cardiopathies à haut débit. La physiopathologie de ce phénotype rare d'IC a été relativement peu étudiée. Nous avons choisi la drépanocytose, une anémie chronique d'origine génétique, comme modèle d'étude.

2. BASES PHYSIOLOGIQUES DU FONCTIONNEMENT CARDIAQUE

Le système cardiovasculaire a pour vocation physiologique de fournir un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme au repos et à l'exercice. Chez le sujet normal, l'augmentation du DC en réponse à l'effort se fait sans élévation ou au prix d'une élévation très modérée des pressions de remplissage du VG.² Dans ce chapitre nous nous limiterons à la description de la physiologie du VG et de l'oreillette gauche (OG); ces deux cavités fonctionnent de façon complémentaire et interdépendante.²¹

2.1. Ventricule gauche

Le fonctionnement normal du VG comprend deux phases, la systole et la diastole. Le déroulement normal de ces deux phases du cycle cardiaque aboutit à l'éjection d'un volume sanguin adapté aux besoins de l'organisme, c'est le volume d'éjection systolique (VES). Le calcium joue un rôle crucial dans le bon déroulement des deux phases du cycle cardiaque. L'homéostasie du calcium dans le cardiomyocyte est assurée par une interaction complexe entre des canaux et des transporteurs.²² Ces éléments fonctionnent de concert pour moduler les flux de calcium entre le milieu extracellulaire, le milieu intra cellulaire et le réticulum sarcoplasmique (structure intracellulaire qui a une fonction de stockage du calcium). Ainsi les variations du taux de calcium intracellulaire sont très précisément contrôlées au cours des phases de contraction et de relaxation du myocarde.²² Les principaux acteurs impliqués dans cette régulation sont brièvement décrits plus bas et sont résumés dans la figure 1.

2.1.1. Systole

La systole du VG constitue la phase d'éjection du sang par le ventricule dans l'aorte. La dépolarisation des cellules myocardiques induit l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants présents sur la membrane cellulaire (canaux calciques de type L) et l'entrée d'une quantité relativement modeste de calcium dans la cellule.²³ Les canaux calciques de type L sont couplés à d'autres canaux calciques, appelés récepteurs à la Ryanodine, localisés à la surface du réticulum sarcoplasmique. Ces derniers canaux permettent la libération d'une quantité plus importante de calcium dans le cardiomyocyte (« calcium induced calcium release ») ce qui active le myofilament et la contraction (figure 1).²³ En effet, le calcium se fixe ensuite sur la troponine et induit une modification de forme de cette dernière. Cette modification de la troponine libère le site de fixation sur l'actine de la tête de myosine et induit la contraction.

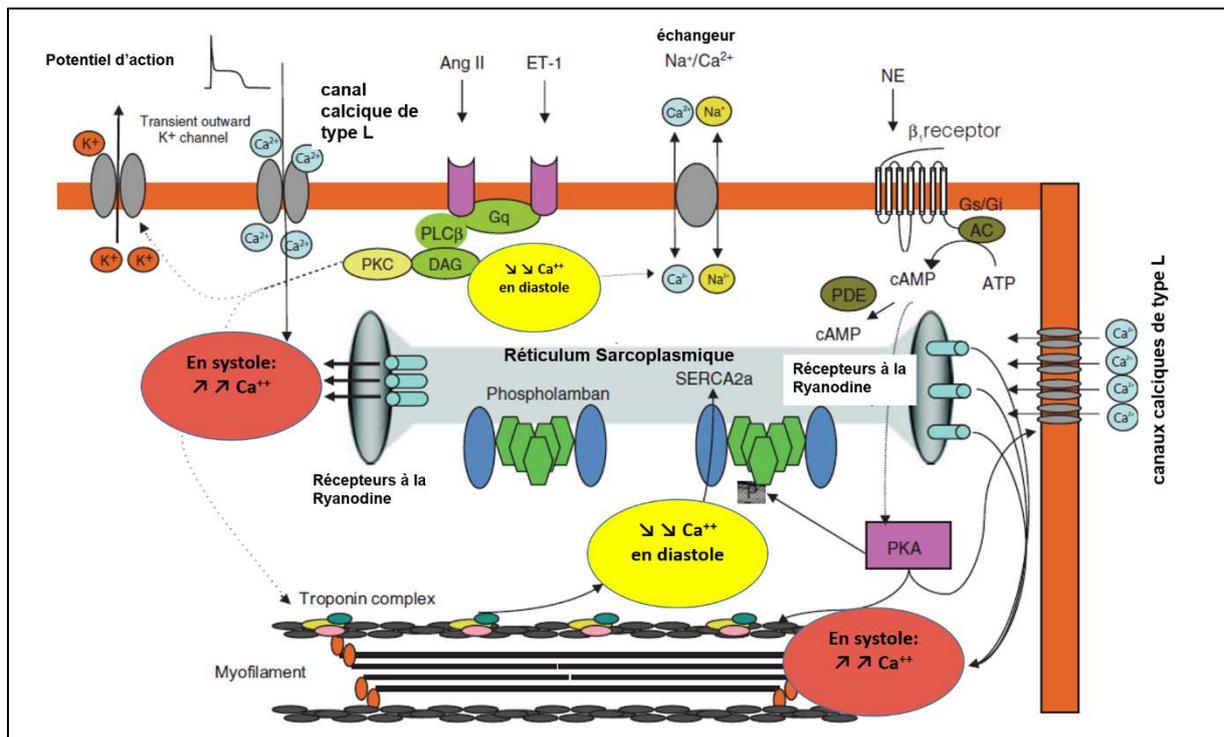


Figure 1 : Représentation schématique du couplage excitation contraction et de la régulation du calcium intracellulaire au cours du cycle cardiaque. Adaptée à partir de *Hammoudi et al.*²²

Ca⁺⁺, Calcium; SERCA, Calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique.

La contraction des cardiomyocytes induit l'augmentation de la pression intra VG et provoque dans un premier temps la fermeture de la valve mitrale sans ouverture de la valve aortique, le volume est alors constant (contraction isovolumique). Lorsque la pression VG devient supérieure à la pression aortique, la valve aortique s'ouvre et le sang est propulsé dans l'aorte initiale.

Les fibres musculaires qui constituent les parois du myocarde VG ont une orientation complexe qui se modifie de l'endocarde (couche la plus profonde du VG au contact de la cavité) à l'épicarde (couche superficielle). Les fibres ont une orientation longitudinale hélicoïdale gauche dans le sous endocarde, et une orientation hélicoïdale droite dans le sous épicarde (figure 2); à mi-paroi les fibres ont une disposition circconférentielle.^{24,25} En systole, les parois du VG se raccourcissent dans l'axe base/apex (raccourcissement longitudinal) et s'épaississent vers le centre de la cavité (épaississement radial).²⁶ Enfin, le VG se tord (twist), autour de son grand axe dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.²⁷ Ce processus de torsion optimise l'éjection et permet également de stocker une partie de l'énergie produite par la contraction du myocarde. La restauration de cette énergie en proto-diastole participe au bon déroulement au remplissage du VG.²⁴

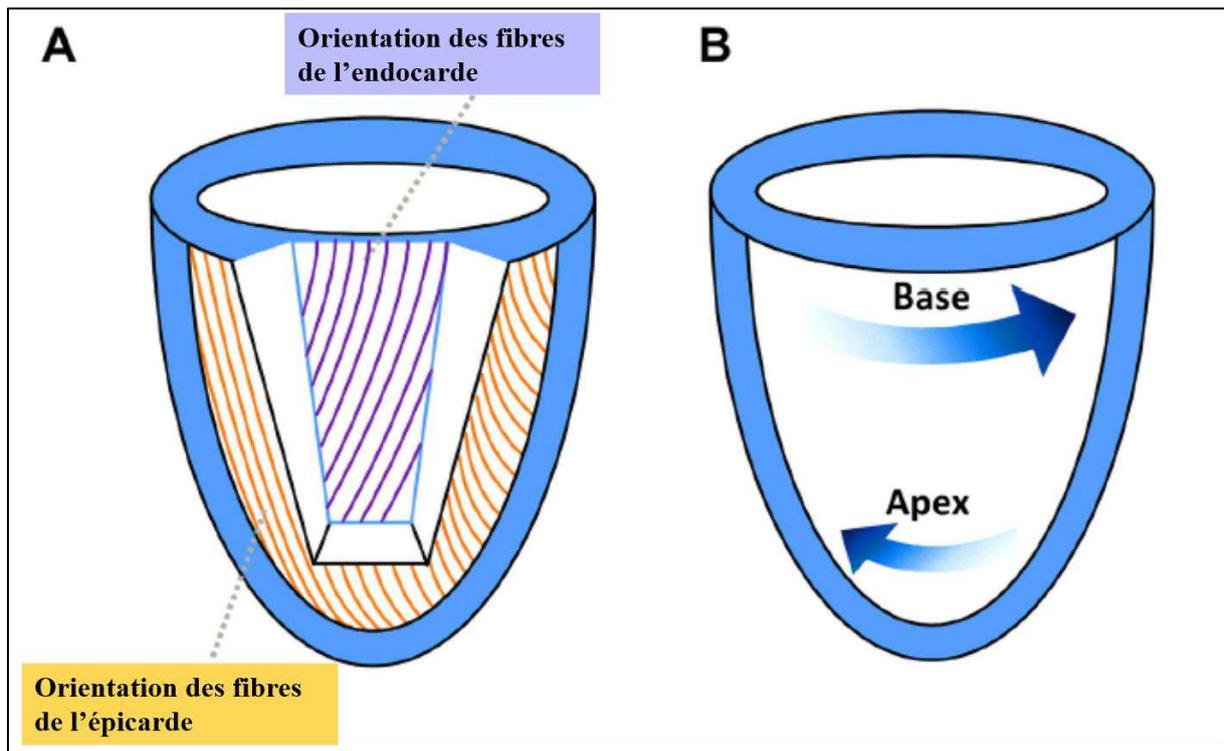


Figure 2 : Modification de l'orientation des fibres myocardiques de l'endocarde à l'épicarde (A). En systole, la base et l'apex du VG ont un mouvement de rotation inverse (B), cela conduit à la « torsion » du VG. Adapté à partir de *Stöhr et al.*²⁴

L'efficacité de l'éjection VG ne dépend pas uniquement de la qualité intrinsèque de contractilité des fibres myocardiques, l'éjection est affectée également par la post-charge et par la qualité du remplissage VG (pré-charge) et donc de la diastole. La post-charge représente les forces qui s'opposent à l'éjection VG du sang. La pression artérielle systolique est fréquemment assimilée à la post-charge; cependant, cette approximation peut conduire à des erreurs d'interprétation.²⁸ En effet, la pression artérielle systémique est la résultante d'une interaction complexe et dynamique entre le ventricule et les vaisseaux et varie avec la pré-charge, la contractilité et la fréquence cardiaque (FC).²⁸ De façon plus appropriée la post-charge VG peut être évaluée par la mesure de l'élastance artérielle, un indice relativement indépendant de la fonction VG.^{29,30} Ce paramètre se définit par le rapport entre la pression VG télé-systolique et le VES.³¹ L'élastance artérielle intègre plusieurs composantes; les résistances vasculaires périphériques, la résistance de l'aorte ascendante au flux cardiaque pulsatile, la compliance artérielle totale et les temps systolique et diastolique.^{28,29,32}

2.1.2. Diastole

Dans ce manuscrit la phase diastolique du VG est définie à partir de la fermeture de la valve aortique jusqu'à la fermeture de la valve mitrale (figure 3) et comprend donc la relaxation isovolumique et le remplissage.³³

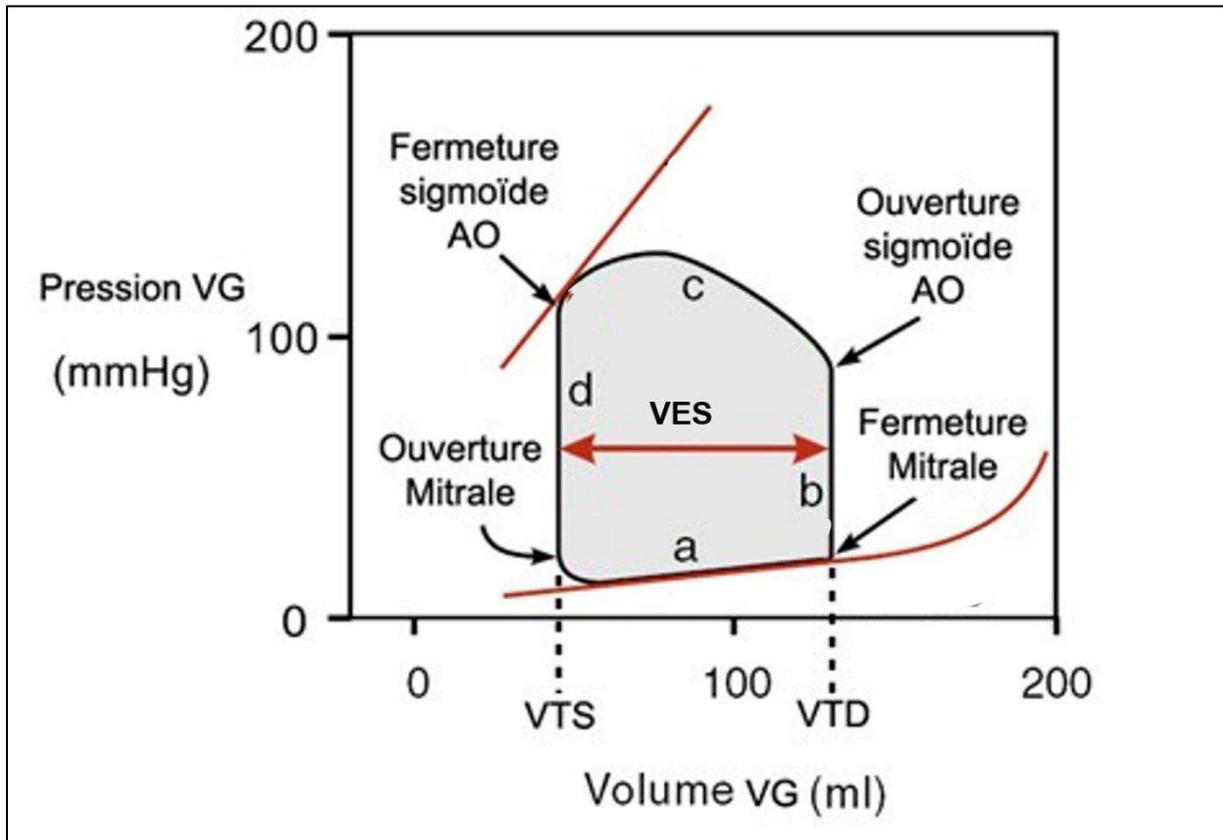


Figure 3 : Représentation schématique des variations de pression et de volume du ventricule gauche au cours des phases de remplissage (a), de contraction iso-volumique (b), d'éjection (c) puis de relaxation iso-volumique (d) du cycle cardiaque. Adaptée à partir de *Klabunde et al.*³³

AO, aortique ; VES, volume d'éjection systolique ; VG, ventricule gauche ; VTD, volume télé-diastolique ; VTS, volume télé-systolique

La diastole est la phase du cycle cardiaque au cours de laquelle survient le remplissage du VG. Il s'agit d'un processus physiologique complexe qui a pour finalité de permettre au VG de recevoir un volume sanguin conséquent et de garantir ainsi, une pré-charge optimale pour le bon déroulement de la systole suivante. Le remplissage VG s'effectue physiologiquement au prix d'une faible élévation des pressions intra cavitaires.² La pré-charge reflète le degré d'étirement des fibres myocardiques avant le début de la contraction. Ce degré d'étirement des fibres impact la force et la vitesse de contraction du myocarde selon le principe de Frank-Starling.³⁴ Le meilleur indice de pré-charge est le volume VG télé-diastolique (VTD).² Les

pressions de remplissage du VG ne sont pas un indice optimal de pré-charge, cette indice reflète à la fois le volume de remplissage et les qualités diastoliques du VG (en particulier la relaxation et la compliance).³⁴ Ainsi des pressions de remplissages basses peuvent correspondre à un volume de remplissage optimal sur une cavité VG très compliant, et des pressions de remplissages élevées peuvent correspondre à un volume de remplissage faible sur un VG aux qualités diastoliques altérées.

En physiologie la qualité de la diastole est habituellement attribuée à deux propriétés du VG, la relaxation et la compliance. Cependant, le bon déroulement de cette phase du cycle cardiaque implique également l'OG.

2.1.2.1. Relaxation VG

Il s'agit d'un processus « actif » qui consomme une quantité importante d'énergie.²² Grâce à la mise en route des pompes calcium-ATPase (« sarcoplasmic reticulum Calcium ATPase » ou SERCA), le calcium intra cytosolique est rapidement pompé dans le réticulum sarcoplasmique (figure 2). Par ailleurs, le calcium est également expulsé du cardiomyocyte vers le milieu extracellulaire par l'action de l'échangeur Sodium/Calcium ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger-1, NCX1);²². La diminution de la concentration cytosolique de calcium induit le détachement des ponts actine-myosine et la baisse rapide de la pression intra VG. Ce processus est très sensible à l'ischémie myocardique et est altéré précocement dans de nombreuses pathologies.

Le bon déroulement du remplissage VG est également tributaire de la fonction systolique. Une partie de l'énergie de contraction qui induit notamment la torsion du VG est stockée par la compression de la matrice extracellulaire et de la titine dans le cardiomyocyte.^{35,36} En proto-diastole, se déroule un phénomène de « détorsion » et de restitution de pression par les éléments « élastiques » du myocarde comprimés au cours de la systole (suction).^{37,38} Avec la relaxation, ce processus participe à la rapidité de décroissance de la pression intra VG en proto-diastole et constitue l'un des déterminants de la pression VG minimale et donc du gradient OG-VG.^{37,39}

2.1.2.2. Compliance VG

La compliance ou distensibilité du VG se définit par la relation entre la variation de volume et la variation de pression ventriculaire ($\Delta V/\Delta P$).⁴⁰ Physiologiquement, le VG est capable de se dilater et de recevoir un volume sanguin optimal en diastole, au prix d'une augmentation modeste de la pression intra cavitaire (bonne compliance).⁴⁰ La compliance de la cavité VG

est déterminée par les propriétés structurelles passives des parois myocardiques.^{40,41} La structure et la composition du myocarde peuvent être altérées par de nombreux processus : le vieillissement physiologique, l'hypertension artérielle, le diabète, l'inflammation, l'ischémie myocardique et par certaines maladies dites infiltratives, c'est à dire caractérisées par des dépôts intra ou extracellulaires de différentes protéines ou glycoprotéines.⁴⁰⁻⁴³

2.2. Oreillette gauche

L'OG est une structure située entre la circulation pulmonaire et le VG. Elle assure la transition entre un flux sanguin continu dans la circulation veineuse pulmonaire et un flux intermittent durant le remplissage du VG.²¹ Le rôle physiologique de l'OG est de permettre un remplissage VG optimal tout en empêchant l'élévation anormale des pressions pulmonaires veineuses.²¹ Ainsi, l'OG assure à la fois une pré-charge VG optimale et l'homéostasie de la circulation pulmonaire. Pour répondre à ce double objectif, l'OG est dotée de trois fonctions physiologiques et interdépendantes (figure 4).^{21,44}

2.2.1. Fonction réservoir

Lorsque la valve mitrale est fermée, l'OG fonctionne comme un réservoir et reçoit le volume sanguin éjecté par le ventricule droit et provenant des veines pulmonaires (figure 3).⁴⁵ Au cours de cette phase, l'OG se dilate ; l'étirement des parois atriales permet également d'emmagasiner l'énergie provenant de la contraction du ventricule droit. Le volume et l'énergie stockés au cours de cette phase par l'OG, immédiatement en amont du VG, sont restitués au VG en proto-diastole et contribuent à environ 40% du remplissage ventriculaire.⁴⁶

Les résistances vasculaires de la circulation pulmonaire sont normalement basses. L'excellente compliance de l'OG observée en physiologie module le remplissage VG et contribue à garantir des conditions d'éjection optimales pour le ventricule droit (post-charge basse).⁴⁷ La description relativement récente du syndrome de l'OG rigide, ou « stiff left atrial syndrom », souligne de façon caricaturale l'importance de la fonction réservoir de l'OG dans le maintien de l'homéostasie de la circulation pulmonaire.^{48,49} Ce syndrome constitue un phénotype particulier d'IC caractérisé par une défaillance cardiaque à dominance droite.⁴⁹ Au cours de cette affection, l'altération sévère de la compliance de l'OG engendre l'augmentation de la post-charge du ventricule droit et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire systolique. Cela entraîne l'apparition progressive d'une dysfonction ventriculaire droite, une baisse du débit cardiaque et des signes congestifs. Ce syndrome a été initialement identifié sur une série

de six patients ayant en majorité un passé de valvulopathie mitrale sévère ayant imposé un remplacement valvulaire chirurgical. Dans cette série princeps, l'altération de la compliance atriale a été principalement attribuée au passé de valvulopathie mitrale qui a progressivement provoqué un remodelage fibreux de la cavité.⁴⁹ Plus récemment, depuis le développement des procédures endo-cavitaires d'ablation de la fibrillation atriale, le syndrome d'OG rigide serait maintenant une complication rare mais redoutée de la procédure.^{50,51}

Le bon déroulement de la phase réservoir de l'OG est habituellement attribué à une bonne compliance de la cavité. Cependant, cette phase est également déterminée par d'autres facteurs atriaux (relaxation et contractilité de l'OG) et ventriculaires (contractilité).²¹

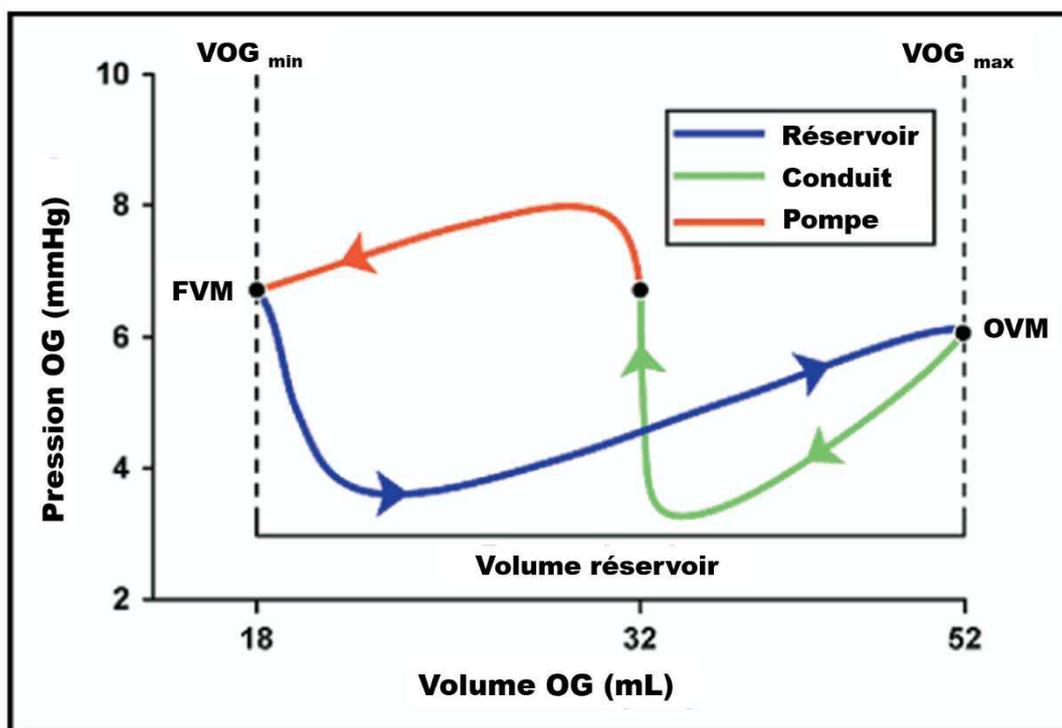


Figure 4: Représentation schématique des variations de pression et de volume de l'oreillette gauche au cours du cycle cardiaque. Les trois fonctions réservoir, conduit et pompe représentées. Adaptée à partir de *Abhayaratna et al.*⁵²

FVM, fermeture de la valve mitrale ; max, maximal ; min, minimal ; OG, oreillette gauche ; OVM, ouverture de la valve mitrale ; VOG ; volume de l'oreillette gauche

2.2.2. Fonction conduit

Après l'ouverture de la valve mitrale, le sang stocké au cours de la phase « réservoir » quitte l'oreillette pour le VG. Dans le même temps l'OG a une fonction de conduit et transfère passivement le sang des veines pulmonaires au VG selon le gradient de pression. Cette fonction contribue environ à 35% du remplissage ventriculaire.²¹ Le bon déroulement de cette phase est

à la fois lié au bon déroulement de la phase réservoir (volume stocké dans l'OG) et aux qualités diastoliques du VG (relaxation et compliance)

2.2.3. Fonction contractile

En télé-diastole VG, l'OG se contracte, cela permet de compléter le remplissage et d'augmenter le VES d'environ 20%. La qualité de la systole de l'OG est tributaire de la qualité de la phase réservoir (pré-charge de l'OG) de la contractilité des fibres atriales et des pressions télé-diastoliques dans le VG (post-charge de l'OG).²¹

2.3. Déroulement temporel de la diastole

La diastole se décompose en 4 phases successives : la relaxation isovolumique, le remplissage passif, le diastasis, et la systole atriale (ou remplissage actif).²⁵ La séquence temporelle de déroulement physiologique du remplissage est présentée dans la figure 5. De nombreux mécanismes interviennent pour le bon déroulement de cette période essentielle du cycle cardiaque. Physiologiquement, la majorité du remplissage VG se déroule au cours de la première partie de la diastole. Pour que ce processus puisse se dérouler de façon optimale, la « fonction diastolique » du VG doit être de bonne qualité, mais il est également impératif qu'une quantité suffisante de volume sanguin soit immédiatement disponible pour assurer le remplissage (rôle de l'OG).

2.3.1. Relaxation isovolumique

Cette phase se déroule, entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la valve mitrale (figure 3). Au cours de cette phase la pression intra VG diminue rapidement d'une part en raison, de relaxation du myocarde VG et d'autre part en raison des forces de restauration des éléments élastiques du myocarde comprimés au cours de la contraction VG (suction VG). La valve mitrale s'ouvre à la fin de cette phase lorsque la pression dans le VG devient inférieure à celle de l'OG.^{37,39}

2.3.2. Remplissage « dit » passif

Chez les individus normaux, la phase de remplissage passif contribue à 70-80% du remplissage ventriculaire. Cette phase dépend du gradient de pression entre l'OG et le VG. La valve mitrale est ouverte laissant le sang s'écouler selon ce gradient qui varie

physiologiquement au cours de la diastole. Cette phase est tributaire, des propriétés du VG (relaxation, compliance et suction) mais nécessite également la disponibilité immédiate d'un volume sanguin suffisant pour assurer le remplissage (fonctions réservoir et conduit de l'OG).

2.3.3. Diastasis

Le gradient de pression entre l'OG et le VG sont à l'équilibre en milieu de diastole (mésodiastole). Le volume ventriculaire se modifie peu et cette période contribue à 5% du remplissage. La durée de cette phase dépend de la fréquence cardiaque (FC). (Figure 5, phase 2)

2.3.4. Systole atriale (remplissage actif)

L'OG se contracte en fin de diastole (télé-diastole) et complète le remplissage VG qui atteint alors son volume maximal. Chez les sujets normaux, cette phase contribue à 15 à 25% du remplissage VG.

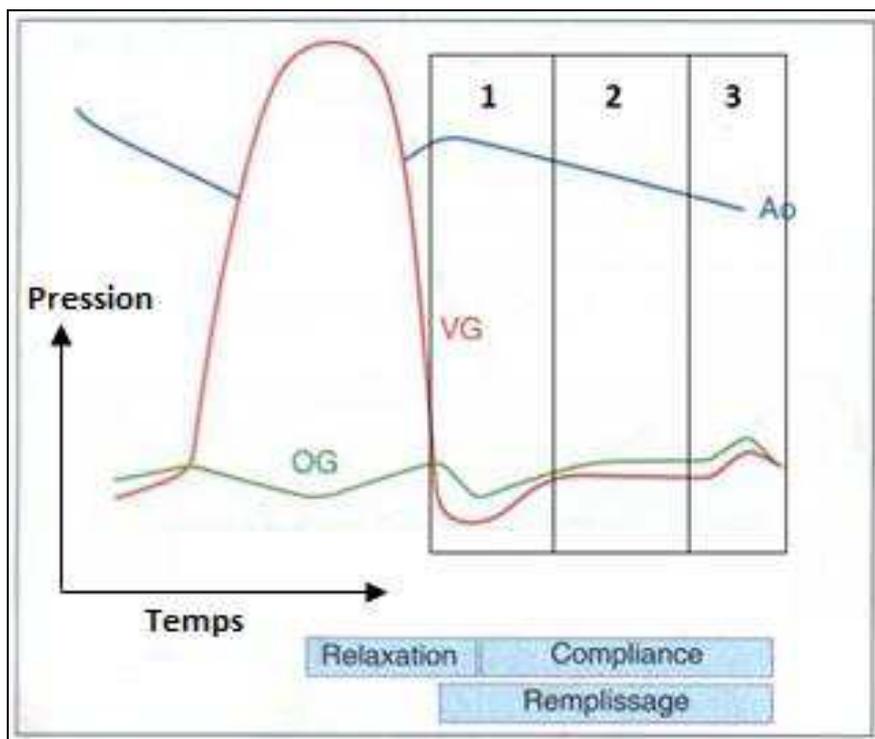


Figure 5 : Représentation schématique de courbes de pression dans l'aorte (en bleu), le ventricule gauche (en rouge) et l'oreillette gauche (en vert) au cours d'un cycle cardiaque. Après la phase de relaxation isovolumique, le remplissage débute après l'ouverture de la valve mitrale. Le remplissage passif (1), le diastasis (2) et la systole atriale (3) sont représentés par des rectangles en noir. Adapté à partir de *Abergel et al.*⁵³

3. REPONSE PHYSIOLOGIQUE LORS D'UN EXERCICE DYNAMIQUE

L'exercice physique est le stress physiologique auquel l'organisme est le plus communément soumis.² L'accomplissement d'un exercice physique augmente les besoins métaboliques de l'organisme.⁵⁴ La réponse physiologique du cœur à l'exercice varie en fonction du type d'effort réalisé. On distingue habituellement deux catégories d'exercice physique, les efforts isométriques et les efforts isotoniques.⁵⁵ Un effort isotonique « pur » correspond à une contraction musculaire contre résistance et sans mouvement. Ce type d'effort conduit à l'augmentation de la masse et de la force musculaire.⁵⁵ Un effort isométrique, également nommé effort dynamique, est un effort produisant un mouvement répétitif et rythmique de masses musculaires relativement importantes contre une résistance plutôt faible.⁵⁵ Bien que la majorité des activités sportives combinent à un degré variable les deux types d'effort. La course à pied est principalement un effort dynamique (isométrique) et l'haltérophilie plutôt un effort de résistance (isotonique).

L'activité musculaire impose une importante dépense énergétique. L'énergie libérée provient de l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) qui est la seule source d'énergie chimique immédiatement convertible en énergie mécanique.¹ Lors d'un exercice dynamique prolongé la grande majorité de l'ATP produit et utilisé dépend d'un métabolisme aérobie. L'intensité de ce type d'exercice peut être quantifiée par la mesure de la consommation d'oxygène (O_2) par l'organisme.^{1,3} Dans ce travail nous aborderons uniquement la réponse cardiovasculaire normale à un exercice dynamique.

L'apport d' O_2 implique le parfait fonctionnement de chaque étape allant de la ventilation, avec l'extraction de l' O_2 par le poumon, sa diffusion des alvéoles aux capillaires, sa fixation sur l'hémoglobine, son transport par la circulation sanguine aux muscles et son extraction et utilisation par la mitochondrie pour produire de l'ATP (Figure 6).^{1,3}

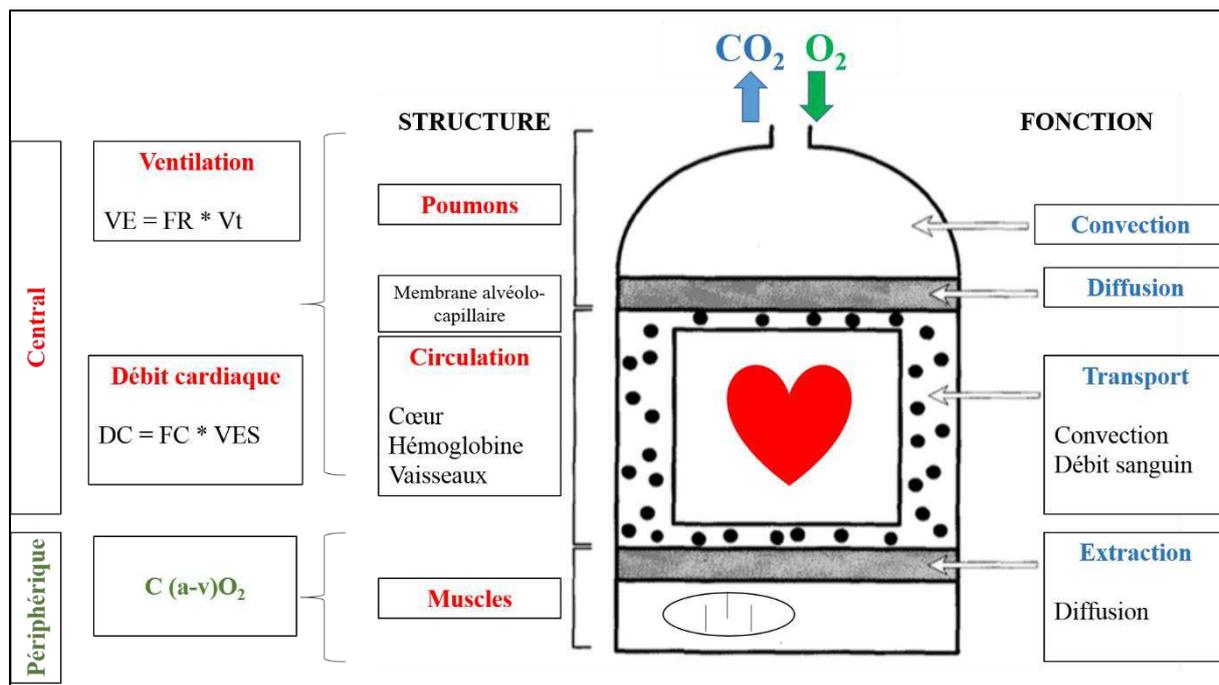


Figure 6: Représentation schématique du trajet de l'oxygène de l'air ambiant jusqu'à la mitochondrie. Adaptée à partir de *Cohen-Solal et al et Wagner*.^{1,56}

C(a-v)O₂, différence artérioveineuse en oxygène ; CO₂, dioxyde de carbone ; DC, débit cardiaque, FC, fréquence cardiaque ; FR, fréquence respiratoire ; O₂, oxygène ; VES, volume d'éjection systolique ; VE, débit ventilatoire expiré ; Vt, volume courant.

La principale adaptation cardiaque à l'effort est l'augmentation du DC pour répondre à l'augmentation des besoins métaboliques. Cette augmentation du DC permet de faire face à l'augmentation des débits dans les masses musculaires concernées par l'exercice, ainsi qu'à l'augmentation secondaire du débit coronaire et de certains muscles comme les muscles respiratoires (augmentation de la fréquence respiratoire). En physiologie, le DC augmente entre 3 et 5 fois à l'effort, passant d'environ 5L/min au repos à 25 L/min au pic de l'effort.^{1,57,58}

L'augmentation de DC à l'exercice est assurée par ses deux déterminants que sont la FC et le VES, selon la formule $DC = FC * VES$. Chez un sujet sain ils augmentent respectivement jusqu'à 2,5 et 1,4 fois leur valeur de base⁵⁷. Ainsi, au cours de l'effort, l'augmentation de la FC contribue donc proportionnellement plus à l'augmentation du DC que l'augmentation du VES.

3.1. Fréquence cardiaque

La FC augmente de façon linéaire au cours de l'exercice dynamique.⁵⁵ Cette augmentation est liée à la levée du frein vagal et à l'augmentation du tonus sympathique cardiaque. Par ailleurs, la libération de catécholamines par les glandes surrénales potentialise également la tachycardie par une action β -adrénergique.⁵⁵

En plus de l'augmentation de la valeur absolue de FC, la tachycardie a également un effet sur la fonction myocardique (systolique et diastolique). En effet l'augmentation de la FC induit une augmentation de la force de contraction VG, c'est l'effet « force-fréquence »;⁵⁹ par ailleurs, la tachycardie s'accompagne en parallèle d'une amélioration de la fonction diastolique du VG (voir section suivante, 3.2).

3.2. Volume d'éjection systolique

L'évolution physiologique du VES et des volumes du VG au cours d'un exercice dynamique sont représentés dans la figure 7. A un faible niveau d'exercice, le VES augmente ; cette augmentation est principalement liée à l'amélioration du remplissage VG et à une augmentation du VTD (meilleure pré-charge, mécanisme de Franck-Starling).^{57,60,61} En effet, il a été montré dans un modèle canin exploré au cours d'un effort physique sous maximal, que l'activation du système sympathique et la tachycardie avaient pour effet d'induire une réduction de la pression proto-diastolique VG, et donc une augmentation du gradient OG-VG en proto-diastole.⁶⁰ Ce phénomène est attribué à une accélération et une amélioration de la phase de relaxation VG, ainsi qu'à une augmentation des forces de restauration des éléments élastiques du myocarde comprimés au cours de la systole.^{60,62} Chez le sujet jeune et normal, la compliance VG est de bonne qualité et permet⁸ que l'augmentation de la pré-charge VG à un faible niveau d'exercice se fasse sans ou avec une faible augmentation des pressions de remplissages VG.^{2,8,57,60}

La contraction des muscles des membres inférieurs induit par effet mécanique l'augmentation du retour veineux, de la périphérie vers le cœur, et contribue également à l'amélioration du remplissage ventriculaire droit et VG.⁵⁵ Ainsi, malgré le raccourcissement du temps de diastole induit par la tachycardie, les adaptations physiologiques observées au cours de l'exercice permettent une augmentation de la pré-charge VG et du VES.

Avec la progression de l'exercice, l'augmentation du VES atteint un plateau. Ce plateau est observé habituellement à une intensité d'exercice correspondant à environ 50% de la capacité maximale. A ce niveau de charge, et au-delà, le DC continue de croître de façon linéaire uniquement du fait de l'augmentation également linéaire de la FC.^{55,57}

A l'acmé de l'exercice il a été observé une réduction du VTD suggérant une altération de la compliance VG.⁵⁷ Néanmoins, cette observation est plus probablement secondaire à la réduction du temps de diastole liée à la tachycardie extrême. La baisse du VTD au pic de l'effort est, en effet, plus souvent observée chez les sujets les plus jeunes qui atteignent le plus haut niveau de cadence ventriculaire, et chez qui l'existence d'un trouble de compliance VG est peu vraisemblable.⁵⁷ Toutefois, à un haut niveau de charge, la baisse du VTD est compensée par une réduction du VTS et le VES a tendance à se maintenir.⁵⁷ La diminution du VTS du VG est liée à une augmentation de la contractilité myocardique sous l'effet de l'activation du système sympathique, de la sécrétion de catécholamines par les glandes surrénales en réponse à l'exercice, de l'augmentation initiale de la pré-charge (loi de Frank-Starling) et de la relation force-fréquence liée à la tachycardie.⁵⁵

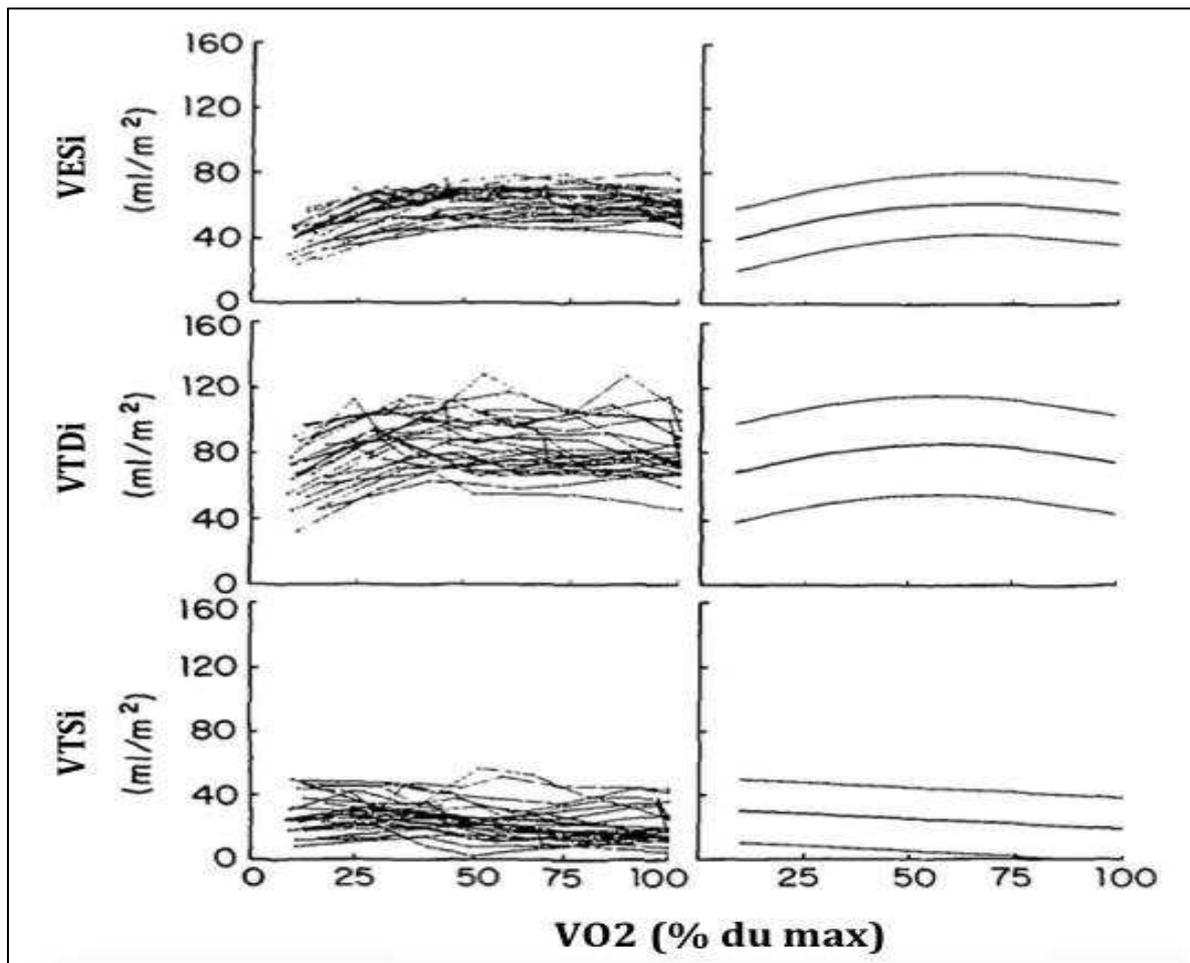


Figure 7: Evolution du VES et des volumes du VG au cours d'un exercice dynamique chez 24 sujets sains. La partie gauche de la figure représente la réponse individuelle de chaque patient, la partie droite représente l'évolution moyenne de la population. Les volumes ont été déterminés en combinant la mesure de la fraction d'éjection VG par scintigraphie et le DC de façon invasive en utilisant la méthode de Fick. Adapté à partir de *Higginbotham et al*⁵⁷

VESi, volume d'éjection systolique indexé ; VO2, consommation d'oxygène ; VTDi, volume télé-diastolique indexé ; VTSi, volume télé-systolique indexé.

3.3. Adaptation vasculaire

Au cours de l'exercice dynamique, la répartition du débit sanguin systémique est modifiée comparativement à l'état basal (figure 8). On observe une vasodilatation périphérique des vaisseaux qui irriguent les muscles actifs.⁶³ Cette vasodilatation est proportionnelle à l'importance de la masse musculaire mobilisée pour l'exercice et est liée à une inhibition locale

du tonus sympathique. L'augmentation de la température corporelle observée au cours de l'exercice, induit également une vasodilatation locale des vaisseaux cutanés et une augmentation de l'activité des glandes sudoripares pour permettre la régulation de la température par la transpiration.⁵⁵

En revanche, l'augmentation du tonus du système sympathique et la libération de catécholamines par les glandes surrénales induisent la vasoconstriction des vaisseaux rénaux et splanchniques ainsi que des territoires musculaires non concernés par l'exercice physique.⁵⁵

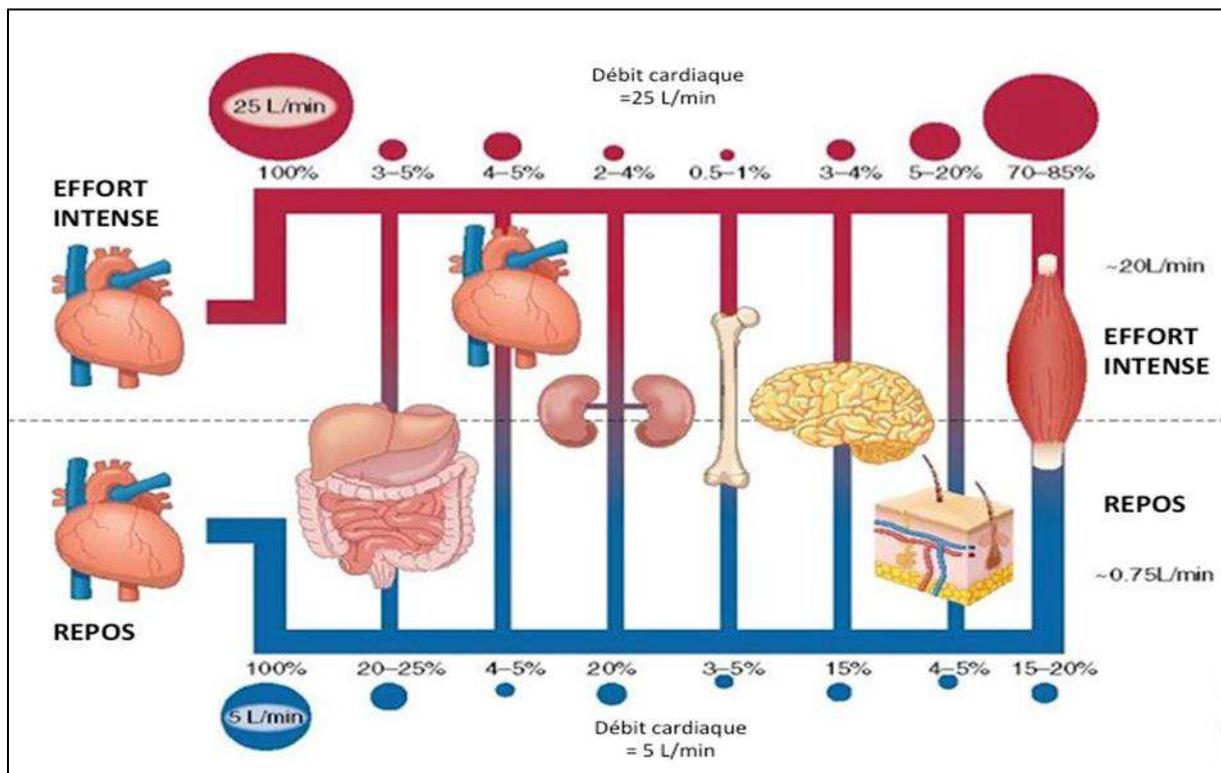


Figure 8 : Modification de la répartition du débit sanguin systémique au cours de l'exercice. Adapté à partir d'*Astrand et al*⁶⁴

Physiologiquement, la pression artérielle systolique et la pression artérielle moyenne augmentent au cours de l'effort.⁶⁵ Cependant, en raison de la baisse des résistances artérielles périphériques et en cas de compliance artérielle normale, cette augmentation est

physiologiquement relativement modeste comparativement à l'importance de l'augmentation du DC.^{65,66}

3.4. Adaptations respiratoires

Afin de maintenir un niveau suffisant d'oxygénation du sang, on observe une mobilisation des muscles respiratoires. Le débit ventilatoire expiré (VE) augmente tout au long de l'effort conjointement à la production de dioxyde de carbone (CO₂), initialement grâce à une augmentation du volume courant puis secondairement par une augmentation plus marquée de la fréquence respiratoire.^{1,56}

3.5. Extraction périphérique de l'oxygène

Au cours de l'effort, on observe une augmentation de l'extraction d'O₂ par les tissus périphériques, avec une augmentation de la différence de concentration en O₂ artérielle et veineuse (C(a-v)O₂). L'augmentation de la C(a-v)O₂ est favorisée par la vasodilatation artériolaire décrite plus haut, l'hémoconcentration liée à l'effort (qui augmente artificiellement la concentration artérielle en O₂), et au déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine du fait de l'acidose lactique capillaire (diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂).^{67,68}

4. INSUFFISANCE CARDIAQUE

4.1. Généralités

La définition hémodynamique de l'IC est l'incapacité du cœur à fournir un débit sanguin suffisant pour répondre à la demande métabolique de l'organisme et/ou l'élévation anormale des pressions intra-cardiaques au repos ou à l'exercice.^{2,69} L'IC résulte le plus souvent d'un dysfonctionnement des ventricules gauche ou droit, mais elle peut également être secondaire à des dysfonctionnements des valves, des anomalies de l'endocarde ou du péricarde ainsi que des anomalies du rythme et/ou de la conduction cardiaque.⁶⁹ Seules les IC liées à un dysfonctionnement « primaire » du VG seront abordées dans ce travail.

L'IC est une cause majeure de morbi-mortalité et l'un des principaux motifs d'hospitalisation des sujets âgés dans les pays développés.⁶⁹ En fonction de la fraction d'éjection du VG (FEVG), on distingue l'IC à fraction d'éjection altérée définie par une FEVG < 40%, ou l'ICFEP lorsque la FEVG est $\geq 50\%$. Une troisième catégorie d'IC à FEVG « intermédiaire » comprise entre 40 et 49% a été proposée récemment.⁶⁹ Les particularités physiopathologiques de cette troisième catégorie restent peu étudiées et ne sont pas abordées dans ce travail.

Le diagnostic d'IC à fonction systolique altérée est standardisé et relativement simple, il repose sur la mesure de la FEVG. De nombreux travaux ont permis d'en établir la physiopathologie, de mettre au point une prise en charge thérapeutique standardisée et d'en réduire la morbi-mortalité.⁶⁹

Dans ce travail nous aborderons l'ICFEP ainsi que l'IC à haut débit qui constitue un phénotype particulier et rare d'IC.

4.2. Insuffisance cardiaque a fraction d'éjection préservée

L'ICFEP représente actuellement environ 50% des cas d'IC et la prévalence de cette forme d'IC est en augmentation.⁷⁰ L'augmentation de prévalence des facteurs de risques associés à la maladie tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, le syndrome métabolique ainsi que le vieillissement de la population sont autant d'éléments qui expliquent « l'épidémie » observée d'ICFEP dans les pays développés.⁵

4.2.1. Physiopathologie

La physiopathologie de l'ICFEP est complexe; le trouble du remplissage VG est l'anomalie la plus typiquement rapportée et elle est usuellement attribuée à l'altération des deux processus

physiologiques de la diastole : la relaxation et la compliance.⁷¹ Néanmoins, plusieurs autres altérations fonctionnelles du système cardiovasculaire sont également impliqués,⁵ et le rôle de l'OG dans la physiopathologie de la maladie émerge de plus en plus.⁷² Enfin, en plus des anomalies cardio-circulatoires, des altérations périphériques d'extraction de l'O₂ semblent également être impliquées.^{73,74}

4.2.1.1. Dysfonction diastolique

L'altération de la fonction diastolique est la caractéristique la plus communément retrouvée chez les patients qui souffrent d'une ICFEP. A l'état basal, une altération de la relaxation VG s'accompagnant d'un ralentissement de la baisse de la pression intra cavitaire au cours de la phase de relaxation isovolumique a été documentée chez les patients atteints d'ICFEP.^{8,10,71,75} Plusieurs études ont également démontré une altération de la compliance VG au cours de l'ICFEP.^{8,71,75} L'altération de la compliance du VG était dans le passé principalement attribuée à la fibrose de la matrice extracellulaire du VG,⁵ plus récemment, des modifications du taux et/ou de la phosphorylation de certaines protéines sarcomériques du cardiomyocytes, en particulier de la titine, ont été mises en évidence et pourraient jouer un rôle dans ce processus.⁷⁶⁻⁷⁸ Une altération des forces de restauration élastiques du VG en proto-diastole, a également été rapportée.^{8,9}

De façon concordante il a été montré que les altérations de la relaxation, de restitution des forces de compression élastiques et de la compliance VG, sont plus accentuées à l'exercice.⁶⁻¹² Cette altération de la réserve diastolique VG est identifiable dès les faibles niveaux d'effort.⁶⁻⁹

4.2.1.2. Dysfonction systolique

La FEVG ne reflète qu'imparfaitement la contractilité du VG, cet indice est notamment très dépendant des conditions de charge.⁷⁹ En utilisant des paramètres moins influencés par les conditions de charge, des altérations de la contractilité du VG peuvent être détectées chez les patients atteints d'ICFEP.^{9,80-82} Ces altérations modérées au repos sont exacerbées à l'exercice. Les patients ICFEP ont une nette réduction de la réserve systolique à l'exercice.^{7,9,83-85} Cette limitation attribuée initialement à un défaut de réserve de pré-charge et à une altération du phénomène de Frank-Starling⁶ a été plus récemment attribuée à d'autres mécanismes dont, une altération de la contractilité intrinsèque des fibres myocardiques, et à une augmentation de la post-charge.^{7,84,86} En influençant négativement le processus de succion VG, le défaut systolique exacerbe l'anomalie de remplissage en proto-diastole.⁵

4.2.1.3. Oreillette gauche

L'ICFEP s'accompagne souvent d'une dilatation de l'OG ;⁸⁷⁻⁹¹ cette dilatation est attribuée à l'augmentation des pressions de remplissages du VG et donc de la post-charge et de la contrainte pariétale de l'OG. Au stade précoce de la maladie, la dilatation de l'OG permet d'augmenter la contribution atriale au remplissage VG via le mécanisme de Frank-Starling.⁹²⁻⁹⁴ Cependant, l'augmentation chronique des pressions de remplissages VG induit progressivement des modifications structurelles et fonctionnelles du myocarde atrial qui aboutissent à la réduction de la contribution compensatrice de l'OG au remplissage VG.^{87-89,95-97}

Plusieurs travaux ont montré une altération des phases réservoir et contractile de l'OG dans l'ICFEP.^{87-90,98} Cependant, il semble que la fonction réservoir soit la plus sensible aux altérations des pressions de remplissages du VG⁹⁹ et aux modifications structurelles de l'OG (fibrose et hypertrophie).¹⁰⁰⁻¹⁰² Par ailleurs, il a été rapporté que l'altération de la fonction réservoir de l'OG était impliquée dans l'évolution d'un dysfonctionnement VG diastolique asymptomatique vers une IC symptomatique.⁸⁷ Enfin, il a été montré que l'altération de la fonction réservoir de l'OG était un déterminant indépendant de la sévérité des symptômes et de la capacité physique des patients avec ICFSP.^{88,98}

L'altération de la fonction de l'OG participe à l'élévation de la pression pulmonaire veineuse et à l'augmentation de la post-charge du ventricule droit.^{5,103,104} Le remodelage atrial prédispose également à la fibrillation atriale et il a été montré que l'apparition de cette arythmie au cours de l'évolution de l'ICFEP était un événement majeur^{105,106} associé à une plus importante intolérance à l'effort¹⁰⁷ et à un plus mauvais pronostic.^{105,106} En plus des altérations hémodynamiques provoquées par la fibrillation atriale, le pronostic plus sombre s'explique probablement en partie par un stade plus avancé de la maladie.¹⁰⁶

4.2.1.4. Rigidité aortique et couplage ventriculo-artériel

Les patients qui souffrent d'ICFEP présentent souvent une altération de la compliance artérielle et une augmentation de la post-charge VG.^{13,108-112} Cette rigidité aortique associée aux anomalies fonctionnelles du VG expliquent la labilité de pression artérielle observée chez ces patients.^{5,108} Ces anomalies aortiques sont associées à l'altération de la capacité d'effort des patients atteints d'ICFEP.^{109,110} La post-charge VG peut être sous-estimée au repos. En effet, il a été montré dans une population de patients atteints d'ICFEP, que la réalisation d'un faible

niveau d'exercice (30Watts) s'accompagne d'une forte augmentation de la post-charge du VG et d'une altération du couplage ventriculo-artériel.¹³

L'augmentation de la post charge VG à l'exercice conduit à l'augmentation de la demande VG en O₂, à l'altération de la fonction diastolique et à l'augmentation des pressions de remplissages VG.⁵

4.2.1.5. Réserve chronotrope

La majorité des études réalisées ont montré un défaut chronotrope lors de l'exercice chez les patients atteints d'ICFEP. Une étude a rapporté un défaut chronotrope dès les faibles niveaux de charge,¹¹³ cependant, la plupart des études objectivent le défaut chronotrope uniquement au pic de l'exercice.^{7,84,114}

Il a été rapporté que les taux plasmatiques de catécholamines n'étaient pas diminués chez les patients ICFEP par rapport à des témoins.¹¹³ L'anomalie de réponse chronotrope observée chez les patient ICFEP est attribuée à une moindre sensibilité aux stimuli β adrenergiques¹¹⁵ et à une altération de la régulation par le système nerveux autonome (balance parasympathique/sympathique).^{7,113,114,116}

Cependant, certains auteurs remettent en question le caractère « causal » du défaut chronotrope dans la limitation à l'effort des patients ICFEP.¹¹⁷ Certains patients pourraient interrompre prématurément l'effort en raison d'une dyspnée avant d'atteindre leur FC maximale. Ainsi, le défaut chronotrope pourrait être la conséquence (et non la cause) d'une interruption prématurée de l'exercice. Les études thérapeutiques en cours, dont l'une d'entre elles teste l'effet d'une stimulation atriale pour corriger le défaut chronotrope (RAPID-HF trial ; NCT02145351), et une autre évalue, au contraire, l'effet d'un médicament bradycardisant, (NCT02354573) aideront sans doute à clarifier ce point.¹¹⁷

4.2.1.6. Anomalies périphériques

En plus des altérations fonctionnelles du cœur et des vaisseaux, des anomalies « périphériques » d'extraction de l'O₂ ont également été rapportées au cours de l'ICFEP.^{73,74} Ces altérations sont attribuées à des anomalies du métabolisme musculaire^{118,119} et à des anomalies vasculaires périphériques.^{7,120}

L'association d'anomalies périphériques aux altérations centrales soulignent la complexité et la relative hétérogénéité de la physiopathologie de la maladie^{86,117,120}, Certains patients peuvent

avoir une limitation plutôt centrale,^{6,121} d'autre une limitation plutôt périphérique^{73,74} et enfin d'autres patients peuvent avoir une limitation mixte.⁸⁶

4.2.2. Diagnostic

L'absence d'un gold standard simple et non invasif pour effectuer le diagnostic formel de la pathologie reste un frein à la recherche et à la prise en charge des patients suspects d'ICFEP.⁶⁹ En présence de signes et de symptômes d'IC et lorsque la FEVG est $\geq 50\%$ les recommandations européennes proposent de retenir le diagnostic d'ICFEP en cas, de mise en évidence d'une anomalie cardiaque morphologique (hypertrophie VG et/ou dilatation de l'OG), et/ou d'une anomalie de la fonction diastolique du VG.⁶⁹ Les premières observations de la pathologie ont été rapportées chez des patients hypertendus porteurs d'une hypertrophie concentrique des parois myocardiques;¹²² cependant, des données plus récentes ont montré que beaucoup de patients atteints du syndrome d'ICFEP ont une morphologie cardiaque normale.^{80,123,124} Par ailleurs, contrairement à l'évaluation de la fonction systolique par la mesure de la FEVG, l'évaluation échocardiographique de la phase diastolique est relativement complexe.^{125,126} Enfin, la performance diagnostique de l'approche non invasive des pressions de remplissages VG est actuellement remise en cause.^{127,128}

La difficulté diagnostique de l'ICFEP est exacerbée à un stade précoce, non congestif, de la maladie.⁶⁹ Pourtant, il a été rapporté que la majorité des patients avec dysfonction VG (systolique ou diastolique) étaient asymptomatiques.¹²⁹ En effet, l'altération des réserves fonctionnelles cardiovasculaires caractérisée par une élévation des pressions de remplissages VG à l'effort ne s'accompagne pas nécessairement d'une gêne fonctionnelle. Dans l'IC à FEVG altérée il a été établi que l'introduction de médicaments spécifiques dès les stades asymptomatiques permettait d'améliorer le pronostic des patients.⁶⁹ La mise au point de méthodes diagnostiques capables d'identifier une population de patient à un stade précoce d'ICFEP est hautement souhaitable. Ces patients à haut risque pourraient représenter la cible idéale pour tester des interventions thérapeutiques ayant pour objectif de réduire la morbi-mortalité de la maladie.¹⁴ Ainsi, dans les 2 premiers travaux réalisés au cours de cette thèse d'université nous avons évalué la possibilité de démasquer, lors d'un exercice de faible intensité, une IC latente à l'état basal.

4.3. Insuffisance cardiaque à haut débit

L'IC à haut débit constitue un phénotype particulier, relativement rare, et peu étudié d'IC. Il est caractérisé par des symptômes et des signes d'IC chez des patients ayant hyper-débit cardiaque permanent au repos.¹⁸

4.3.1. Généralités et physiopathologie

Un hyper-débit cardiaque est défini par une valeur de repos $>8\text{L}/\text{min}$ ou un index cardiaque $>3,9\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.¹⁸ Cet état peut s'observer dans différentes situations pathologiques qui ont toutes comme conséquence d'induire une réduction importante des résistances vasculaires périphériques.¹⁷⁻²⁰ La baisse des résistances périphériques peut être la conséquence d'une vasodilatation périphérique intense (anémie chronique, hypercapnie chronique, sepsis, bériberi, thyrotoxicose, obésité) ou secondaire à une volumineuse ou de multiples fistules artério-veineuses systémiques (fistule artério-veineuse pour hémodialyse, maladie de Paget, maladie de Rendu-Osler, syndromes myéloprolifératifs).¹⁷⁻¹⁹ Certaines pathologies associent vasodilatation périphérique et shunt systémique (cirrhose hépatique, syndrome carcinoïde).¹⁷ Comparativement aux autres phénotypes d'IC, la physiopathologie de l'IC à haut-débit reste relativement peu étudiée. Le processus physiopathologique habituellement retenu implique principalement la baisse des résistances périphériques qui provoque une baisse de la pression artérielle et induit une stimulation des systèmes, sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone. Cela provoque une rétention hydro-sodée (augmentation du volume plasmatique et de la pré-charge) et une hyperstimulation cardiaque ; ces modifications ont pour vocation d'augmenter le DC pour compenser la baisse des résistances périphériques.¹³⁰ Les mécanismes physiopathologiques qui conditionnent la transition d'un état d'hyper-débit « compensé » à l'apparition de symptômes et signes d'IC ne sont pas encore élucidés. Il est admis que l'hyperstimulation du système cardiovasculaire peut induire des altérations fonctionnelles et conduire à l'apparition de symptômes et des signes d'IC.¹⁷

4.3.2. Modèle de la drépanocytose

Depuis 2007 nous entretenons une collaboration clinique et scientifique avec le centre de référence de la drépanocytose de l'hôpital Tenon. Cette collaboration est justifiée par la prévalence de plus en plus élevée de dysfonction cardiaque au sein de la population adulte drépanocytaire.¹³¹ Nous avons mis en place une consultation cardiologique spécifique et à ce jour plus de 500 patients drépanocytaires ont été examinés par le doctorant.

Sous l'angle scientifique cette collaboration nous a permis de nous intéresser au phénotype très particulier des cardiopathies à haut-débit et a abouti à la publication de 2 articles originaux qui décrivent le remodelage cardiaque associé à la drépanocytose;^{132,133} un troisième article décrivant les particularités du phénotype cardiaque en fonction du génotype drépanocytaire est actuellement soumis pour publication (Annexe 1). Ces 3 travaux préliminaires nous ont permis de préciser le modèle expérimental que nous avons exploré à l'exercice dans le cadre de cette thèse d'université. Les caractéristiques générales de la pathologie et le remodelage cardiaque observé au cours de cette affection sont décrits dans ce chapitre.

4.3.2.1. Généralités / physiopathologie

La drépanocytose est la plus fréquente des hémoglobinopathies d'origine génétique, elle est responsable d'une anémie hémolytique chronique.¹³⁴ La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. L'origine de la maladie est une mutation sur le gène de la β -globine qui conduit à la production d'une hémoglobine anormale. Les patients porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote sont asymptomatiques. L'homozygotie pour le gène de l'hémoglobine S (drépanocytose SS) et la combinaison d'un allèle codant pour l'hémoglobine S et d'un autre codant pour l'hémoglobine C (drépanocytose SC) représentent les génotypes les plus fréquents de la maladie, ils représentent respectivement environ 70% et 25% des cas.¹³⁵ Plusieurs mécanismes contribuent à la physiopathologie complexe de la maladie. En plus de l'anémie chronique, l'hémolyse, les vaso-occlusions répétées et les lésions d'ischémie-reperfusion provoquent une vasculopathie et une dysfonction endothéliale.¹³⁶

On estime à plus de 50 millions le nombre de personnes atteintes par la maladie dans le monde. La prévalence est maximale dans la région sub-saharienne où l'on observe plus de 230 000 nouveaux cas par an contre 2 600 cas en Amérique du Nord et 1 300 nouveau cas par an en Europe.¹³⁷ Dans les années 1970, la mortalité infantile était élevée et moins de la moitié des patients atteignait l'âge adulte.¹³⁸ Dans les pays développés, les progrès dans le dépistage néonatal, la prophylaxie anti-infectieuse, le traitement par hydroxyurée et les transfusions ont permis de réduire les complications et d'améliorer l'espérance de vie. De nos jours, on estime que 95% des drépanocytaires atteignent l'âge adulte.^{139,140} Cependant, principalement en raison de la dégradation progressive des fonctions rénale et cardiaque, l'espérance de vie à l'âge adulte reste limitée; la médiane de survie des patients homozygotes est de 38 à 58 ans selon les séries.¹⁴⁰ Par ailleurs, la qualité de vie des patients est souvent mauvaise notamment en raison

des complications aiguës liées principalement aux épisodes récurrents de vaso-occlusions vasculaires,^{139,141,142} et à l'altération d'origine plurifactorielle de la capacité d'effort.¹⁴³

4.3.2.2. Remodelage cardiaque

L'atteinte cardiaque de la drépanocytose est principalement attribuée à l'anémie chronique.^{144,145} La diminution de la capacité de transport de l'oxygène que provoque la réduction du taux d'hémoglobine constitue un stress majeur pour le système cardiovasculaire qui doit s'adapter à cette carence de transport et augmenter le débit cardiaque pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme.^{131,144} L'anémie induit une vasodilatation périphérique et une baisse prononcée des résistances périphériques (baisse de la post-charge), cela induit une rétention hydro-sodée par les reins qui conduit à une augmentation du volume plasmatique et de la pré-charge VG.¹⁴⁶ Dans ce contexte de surcharge volumique chronique, on observe une dilatation des cavités cardiaques gauches.⁽²²⁾ Selon la loi de Laplace, cette dilatation cavitaire induit une augmentation de la contrainte pariétale et provoque une hypertrophie modérée et proportionnelle compensatrice des parois du VG (hypertrophie excentrique).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Ainsi, le principal déterminant de l'hyper-débit cardiaque au cours de l'anémie chronique est représenté par l'augmentation du VES du VG lié aux modifications des conditions de charge du VG et à la dilatation cavitaire. La FC n'est habituellement que très modérément augmentée au cours de la drépanocytose.^{144,145,151}

Dans une étude récente, nous avons comparé le remodelage cardiaque des deux principaux génotypes de la drépanocytose par rapport à une population de témoins. Comparativement aux patients de génotype SC qui présentent le plus souvent une anémie modérée et un remodelage cardiaque tout à fait modeste, les patients homozygotes SS sont en état d'hyper-débit chronique et présentent un remodelage cardiaque très prononcé. Le manuscrit de cette étude est actuellement soumis au « Journal of American Society of Echocardiography » et est en annexe 1 de ce manuscrit. La figure 9 résume les principales modifications observées au cours de la drépanocytose SS.

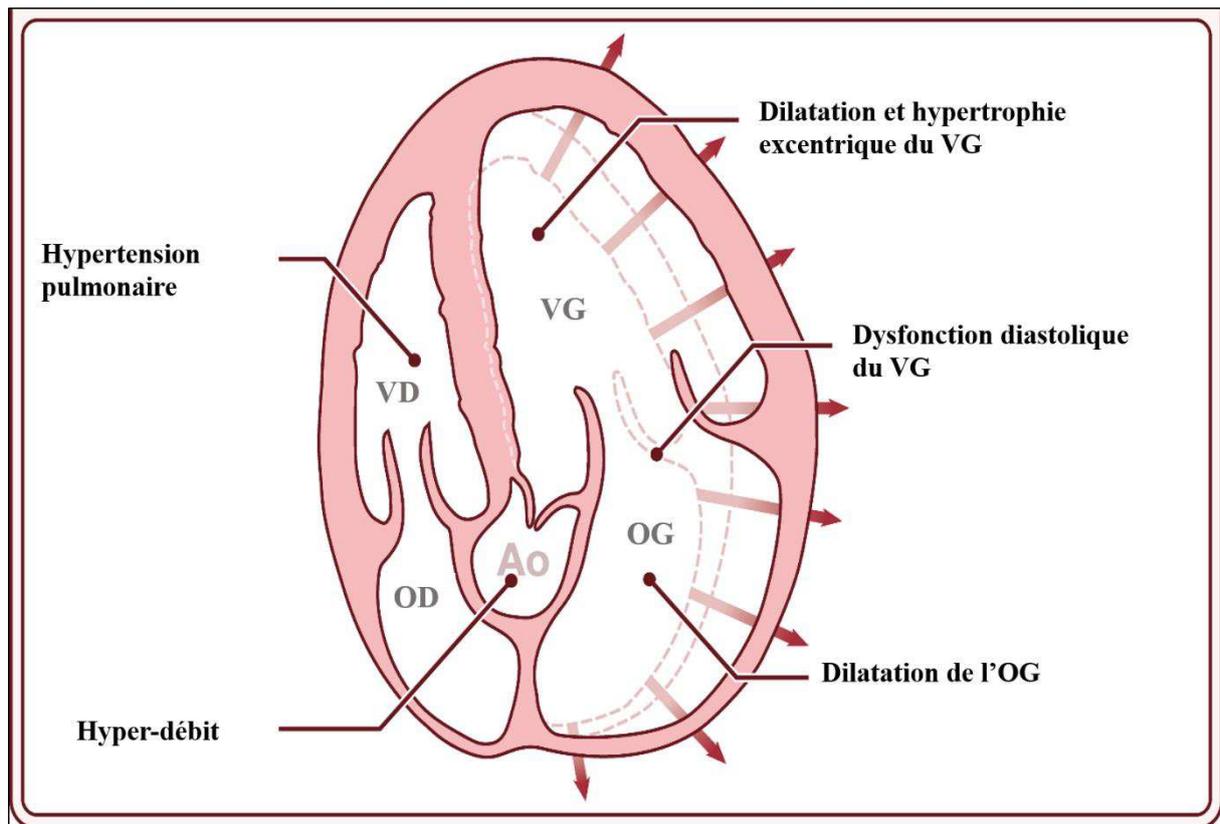


Figure 9: Principales modifications structurelles et fonctionnelles cardiaques au cours de la drépanocytose homozygote. Adaptée de *Guedeny P et al* (article soumis, Annexe 1).
 Ao, aorte ; OD, oreillette droite ; OG, oreillette gauche ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche.

4.3.2.3. Dysfonction diastolique

Au cours de l'évolution de la maladie, une altération de la fonction diastolique VG observée dès l'enfance^{149,152,153} est présente chez 15 à 20% des adultes drépanocytaires.^{133,154} Cette dysfonction diastolique représente un facteur de risque indépendant de mortalité.¹⁵⁴ Les études invasives par cathétérisme cardiaque droit, confirment le caractère fréquent de l'élévation des pressions de remplissages VG. En effet, environ 50% des hypertensions pulmonaires observées chez les patients drépanocytaires est attribuée à une hypertension veineuse pulmonaire liée à une incompetence diastolique du VG.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ La physiopathologie de cette dysfonction diastolique reste peu claire, elle est attribuée usuellement à l'altération fonctionnelle VG elle-même secondaire à la surcharge volumique chronique secondaire à l'anémie.^{131,158} Cependant, comparativement à d'autres types d'anémies et à taux d'hémoglobine égal, il a été observé que le remodelage cardiaque rencontré chez les patients drépanocytaires était plus marqué.¹⁴⁴ Au cours de la drépanocytose, les données actuelles soutiennent l'hypothèse d'un effet cardiovasculaire délétère surajouté des épisodes répétés d'ischémie/reperfusion ainsi que de l'hémolyse intravasculaire chronique.^{131,159-163}

4.3.2.4. Dysfonction systolique

L'existence d'une altération fonctionnelle systolique du VG au cours de la drépanocytose demeure controversée.^{131,132,145,164} Les données discordantes rapportées dans la littérature sont expliquées en partie par l'utilisation de méthodes d'évaluation différentes, plus ou moins dépendantes des conditions de charge du VG.^{132,154,164-167}

4.3.2.5. Oreillette gauche

Parallèlement à la dilatation du VG, on observe une dilatation de l'OG chez les patients drépanocytaires.^{133,145,165} Reconnue classiquement comme un indice de dysfonction diastolique,⁶⁹ l'interprétation de la dilatation de l'OG au cours de la drépanocytose est rendu plus difficile en raison de l'importante dilatation cavitaire secondaire aux anomalies hématologiques.^{125,133} A notre connaissance la fonction de l'OG n'a pas été spécifiquement étudiée au cours de la drépanocytose.

4.3.2.6. Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire était jusqu'à récemment considérée comme une complication fréquente de la drépanocytose. Des études échocardiographiques basées sur l'estimation de la pression pulmonaire par le pic de l'insuffisance tricuspidiennne avec un seuil fixé à 2,5m/s avaient rapporté une prévalence d'environ 30%.¹⁶⁸ Des études plus récentes basées sur l'hémodynamique invasive rapportent une prévalence plus faible estimée de 6 à 11%.^{155,169} Par ailleurs, environ 50% des hypertensions pulmonaires diagnostiquées au cathétérisme sont d'origine post capillaire.^{155,169}

En raison du de l'augmentation du risque de mortalité rapporté chez les patients porteurs d'une vélocité tricuspidiennne >2,5m/s, la mesure échocardiographique régulière de ce paramètre est recommandée en routine clinique.¹⁷⁰ La surmortalité observée chez les patients porteurs d'une augmentation de la vitesse de régurgitation tricuspidiennne n'est probablement pas liée à un mécanisme physiopathologique unique et est possiblement d'origine plurifactorielle (vasculopathie pulmonaire, IC diastolique, haut débit, atteinte parenchymateuse pulmonaire..).

4.3.2.7. Autres complications chroniques

Elles sont la conséquence de l'évolution prolongée de la maladie. Outre l'atteinte cardiaque, la néphropathie drépanocytaire responsable d'une dégradation progressive de la fonction rénale

est responsable d'une lourde morbi-mortalité.^{171,172} La rétinopathie doit être recherchée et traitée¹⁷³, les atteintes osseuses, les ulcères cutanés et les lithiases biliaires sont également des complications fréquemment observées.

5. ECHOCARDIOGRAPHIE TRANSTHORACIQUE

L'échocardiographie est la modalité d'imagerie cardiaque la plus utilisée pour l'étude de la morphologie et de la fonction du cœur.¹⁷⁴ Dans ce chapitre nous décrirons brièvement les principaux indices d'évaluation du VG et de l'OG qui ont été utilisés pour la réalisation des études qui constituent cette thèse d'université.

5.1. Etude du ventricule gauche

5.1.1. Dimensions et masse

En utilisant le mode temps mouvement ou le mode bidimensionnel, les épaisseurs du septum interventriculaire et de la paroi postérieure du VG ainsi que le diamètre de la cavité VG sont mesurés en diastole. A partir de ces mesures, et selon la formule préconisée par les dernières recommandations, la masse VG est calculée et est indexée à la surface corporelle.¹⁷⁴

En échocardiographie bidimensionnelle, la méthode Simpson biplan constitue à l'heure actuelle une méthode fiable largement validée de mesure des volumes télé-diastolique et télé-systolique du VG. Ces mesures doivent également être indexées à la surface corporelle.¹⁷⁴

5.1.2. Fonction systolique

La FEVG, exprimée en %, est calculée selon la formule : $FEVG = (VTD - VTS) / VTD$ (figure 10). La FEVG repose par définition sur les variations du volume de la cavité du VG au cours du cycle cardiaque; ce paramètre est dépendant des conditions de charge du VG.¹⁷⁴

Plus récemment, l'imagerie de déformation myocardique par méthode de « speckle tracking » a été introduite (figure 11). Cette technologie permet de mesurer de façon semi-automatique la déformation (strain) des parois du myocarde. L'indice le plus communément utilisé pour évaluer la fonction systolique globale par cette technologie est la mesure du strain longitudinal global. Il repose sur l'étude de la déformation longitudinale de l'ensemble des parois myocardiques, il est exprimé en % et a par définition une valeur négative en systole en raison du raccourcissement des fibres. Cette mesure est obtenue à partir de l'analyse des 3 incidences apicales 4, 3 et 2 cavités du VG. Par rapport à la mesure de la FEVG, la mesure du strain longitudinal global est considérée comme plus reproductible et moins sensible aux conditions

de charge du VG.¹⁷⁴ Il a été rapporté que l'altération du strain longitudinal survenait de façon plus précoce que l'altération de la FEVG au cours de l'évolution des cardiopathies.¹⁷⁴

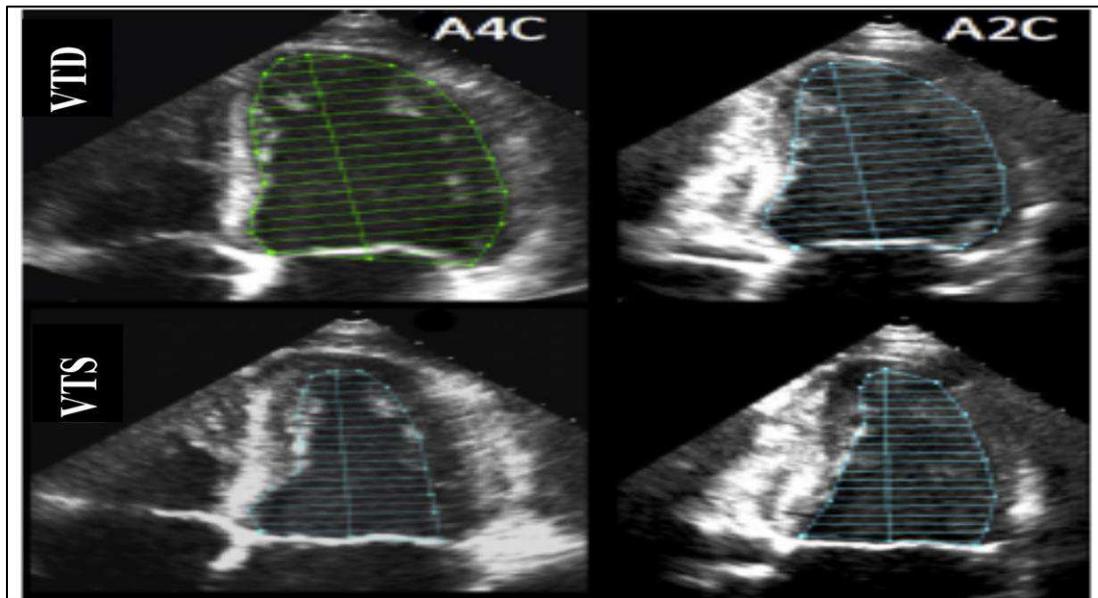


Figure 10: Mesure de la FEVG par méthode de Simpson biplan. Les volumes télé-diastolique et télé-systolique sont calculés à partir de 2 incidences différentes et la FEVG est ensuite calculée. Adaptée à partir de *Lang et al.*¹⁷⁴ A2C, incidence apicale des 2 cavités ; A4C, incidence apicale des 4 cavités ; VTD, volume télé-diastolique ; VTS, volume télé-systolique.

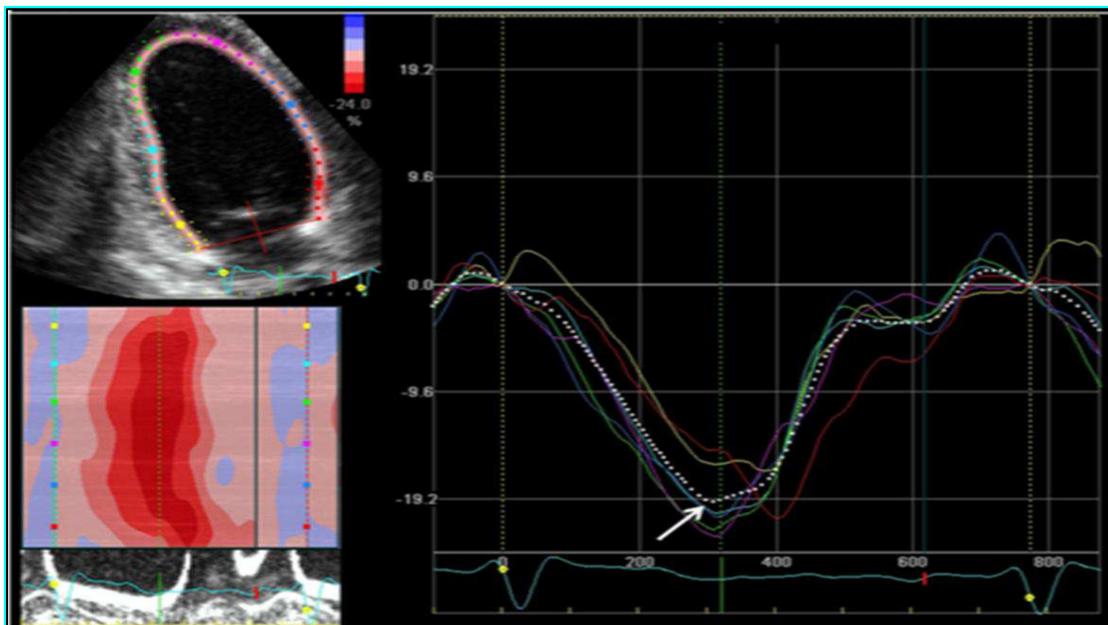


Figure 11 : Mesure du strain longitudinal global à partir d'une incidence ventriculaire gauche apicale des 2 cavités. En utilisant un logiciel spécifique, le déplacement et la déformation des parois myocardiques sont suivis de façon semi-automatique. Le pic de déformation, ou pic de strain (flèche) exprimé en % par rapport à un point de référence télé-diastolique est ensuite mesuré. *Hammoudi et al*¹³²

5.1.3. Evaluation de la diastole du VG

L'analyse de la phase diastolique du VG par ultrasons est relativement complexe. Les recommandations internationales proposent un algorithme qui repose sur la mesure de plusieurs paramètres.¹²⁶ Par ailleurs, l'algorithme d'évaluation de la fonction diastolique doit être adapté en fonction de la valeur de la FEVG. Dans ce chapitre nous décrirons uniquement l'indice E/e' , qui est le paramètre le plus communément utilisé pour approcher de façon non-invasive les pressions de remplissages VG.^{125,126}

L'onde E proto-diastolique du flux trans-mitral dépend non seulement de la qualité de la relaxation mais également des conditions de charge du VG ; au contraire, l'onde e' , qui mesure la vitesse de déplacement longitudinal de l'anneau mitral, est un reflet de la relaxation relativement indépendant des conditions de charge du VG.¹⁷⁵ Ainsi le rapport E/e' a été proposé pour approcher le niveau des pressions de remplissages VG (figure 12).^{125,175-177} Des travaux récents rapportent, néanmoins, certaines limitations à l'utilisation de E/e' .¹²⁷ Ces limites seront abordées dans d'autres section du manuscrit (9.6 et 11.1.3).

En utilisant le mode Doppler tissulaire pulsé, l'onde e' de déplacement de l'anneau mitral est le plus souvent analysée à partir des portions septale et latérale de l'anneau mitral. Le rapport E/e' peut ainsi être calculé à partir de l'onde e' septale, latérale ou la moyenne des mesures obtenues à partir des 2 portions de l'anneau mitral, E/e' moyen.^{125,126}

5.2. Etude de l'oreillette gauche

5.2.1. Analyse morphologique

En échocardiographie bidimensionnelle, la méthode ultrasonore de référence d'évaluation de la morphologie de l'OG est la mesure du volume maximal en télé-systole juste avant l'ouverture de la valve mitrale par méthode Simpson biplan (figure 13).¹⁷⁴ Ce volume doit être indexé à la surface corporelle.¹⁷⁴

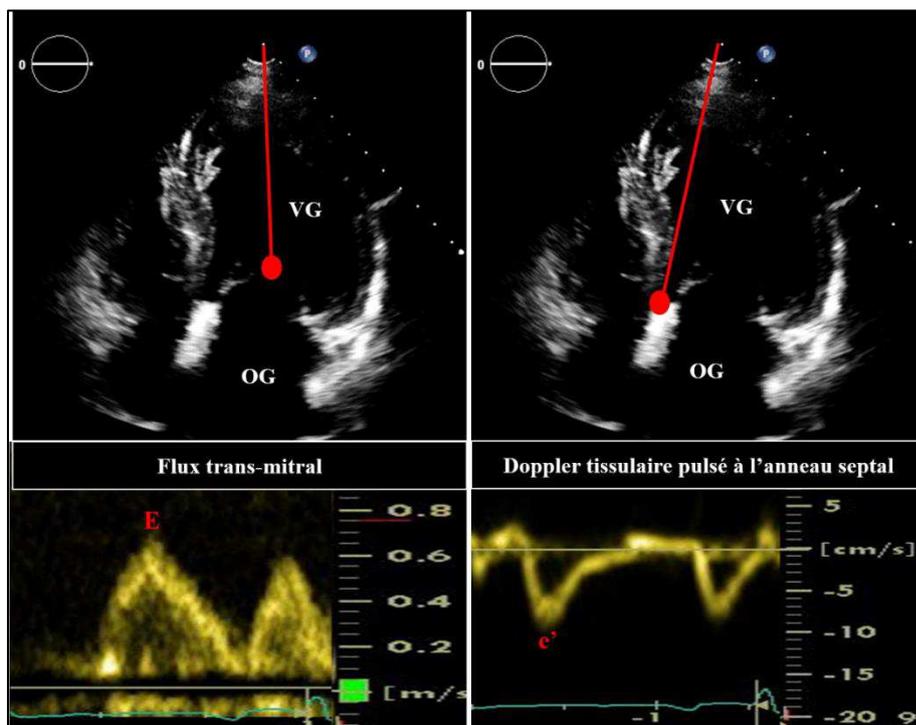


Figure 12: Mesure du rapport E/e' à la portion septale de l'anneau mitral. L'onde proto-diastolique du flux trans-mitral (E) est obtenue en utilisant le mode Doppler pulsé en incidence apicale 4 cavités. L'onde de déplacement proto-diastolique de l'anneau mitral (e') est obtenue à partir de l'échantillonnage de la portion septale de l'anneau mitral en utilisant le mode Doppler tissulaire pulsé.

E , onde proto-diastolique du flux trans-mitral ; e' , onde de déplacement proto-diastolique de l'anneau mitral ; OG, oreillette gauche ; VG, ventricule gauche

5.2.2. Analyse fonctionnelle

L'analyse des différentes fonctions, réservoir, conduit et contractile de l'OG est réalisable par ultrasons. Différentes méthodes, dont la méthode des volumes et l'analyse Doppler du flux veineux pulmonaire peuvent être utilisées.⁴⁴ L'étude de la déformation des parois de l'OG par speckle-tracking émerge actuellement comme méthode d'évaluation performante.^{26,178} Elle repose sur l'analyse de la déformation longitudinale des parois de l'OG à partir d'acquisitions apicales 4-cavités et 2-cavités (figure 14).^{26,178} En prenant comme référence le début du complexe QRS, le pic longitudinal de strain représente la phase réservoir, après l'ouverture de la valve mitrale, la valeur du strain atrial diminue rapidement et atteint un plateau (phase conduit). Lorsque les patients sont en rythme sinusal survient ensuite la systole atriale.

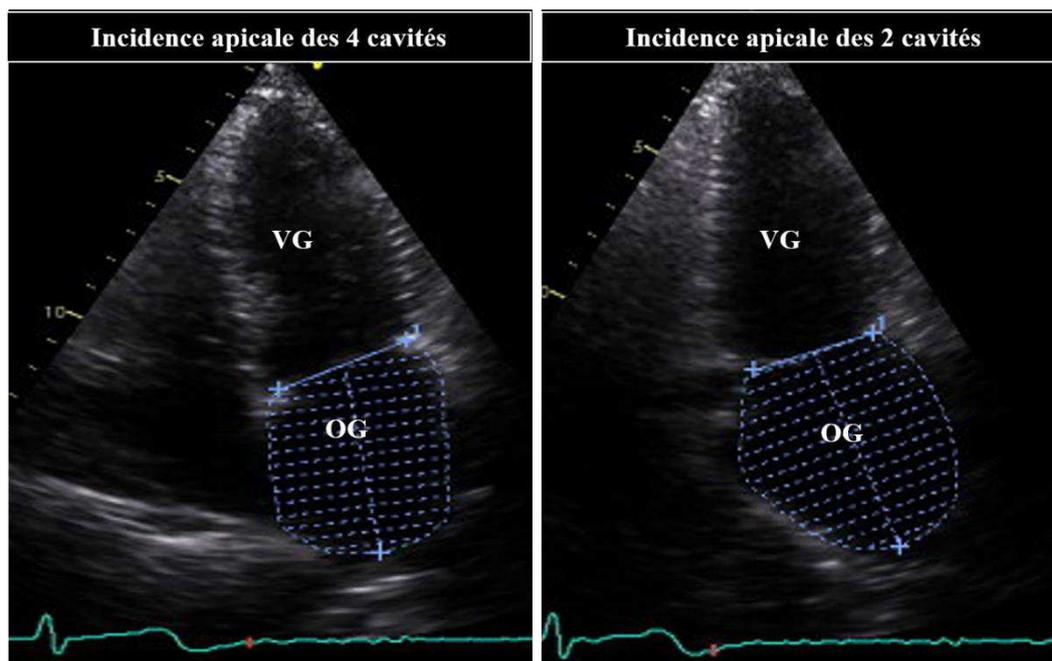


Figure 13: Mesure du volume de l'OG en télé-systole VG par la méthode Simpson biplan. Le volumes de l'OG est calculé à partir de mesures effectuées sur 2 incidences différentes. OG, oreillette gauche ; VG, ventricule gauche

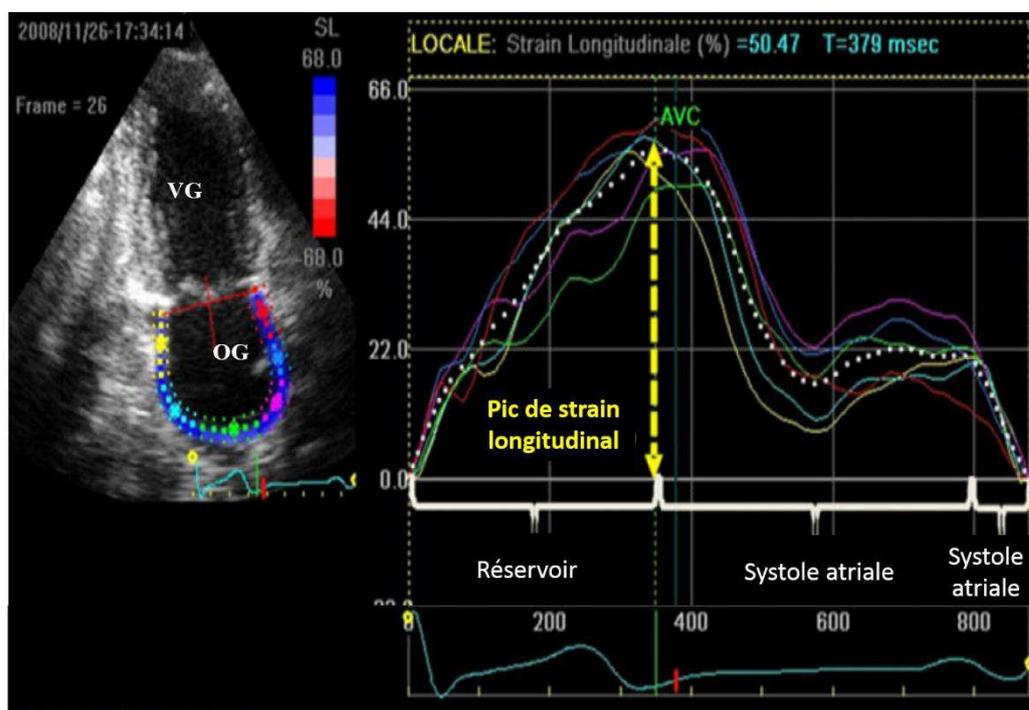


Figure 14: Exemple de courbe de strain de l'OG obtenu à partir de l'incidence apicale des 2 cavités. La courbe blanche en pointillés représente la moyenne de déformation de l'ensemble des segments analysés de l'OG. OG, oreillette gauche ; VG, ventricule gauche

6. ETUDE DES PRESSIONS DE REMPLISSAGE DU VG PAR CATHETERISME CARDIAQUE

L'élévation des pressions de remplissages du VG est une caractéristique commune à tous les phénotypes d'IC, ainsi le degré d'élévation des pressions de remplissages VG est comparable au cours des ICFEP et des IC avec dysfonction systolique du VG.^{2,179} Malgré l'hétérogénéité physiopathologique de l'ICFEP, l'élévation des pressions de remplissage VG constitue l'expression ultime des anomalies fonctionnelles du système cardiovasculaire.¹⁸⁰ L'élévation des pressions de remplissage VG est également utilisée comme critère diagnostique au cours des IC à haut-débit.²⁰

6.1. Mesure directe de la pression intra VG

La mesure directe de la pression télé-diastolique VG par cathétérisme est la méthode de référence de mesure des pressions de remplissage VG. Elle correspond à la pression enregistrée dans le VG à la phase ultime du remplissage, juste avant la systole suivante. Cette méthode nécessite toutefois un abord artériel et impose le franchissement de la valve aortique par voie rétrograde par un cathéter (figure 15).¹²⁶ Une fois la sonde de cathétérisme positionnée à la partie médiane du VG, la tête de pression est calibrée à la pression atmosphérique et un enregistrement des pressions VG est réalisé (figure 16).

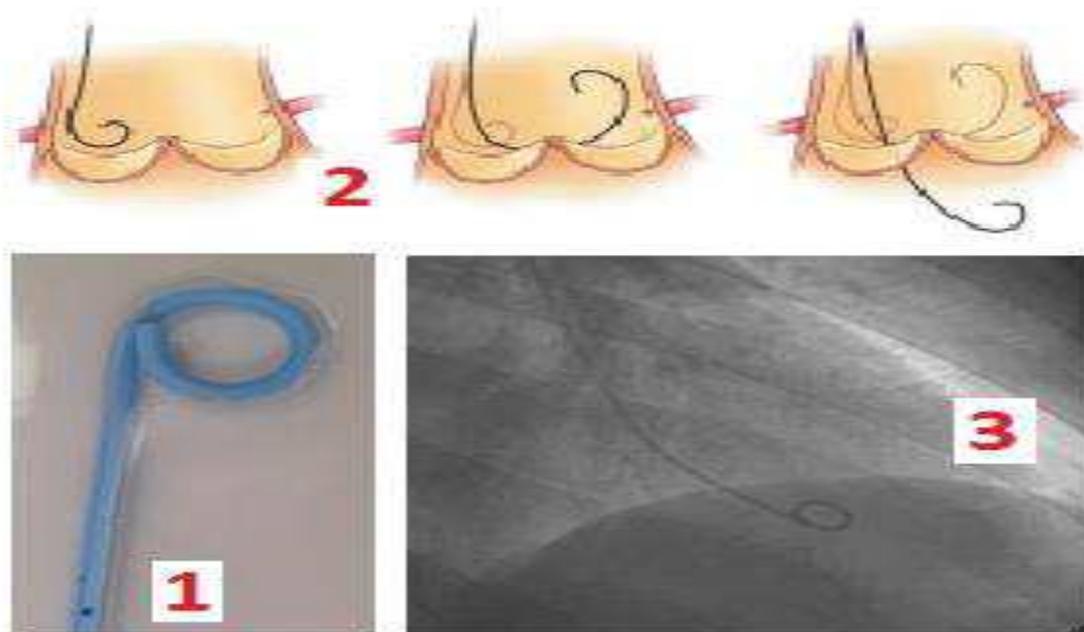


Figure 15 : Procédure de cathétérisme cardiaque gauche pour mesurer la pression intra VG. La sonde à extrémité recourbé « pig tail » (1) est positionnée dans le VG par voie rétrograde et l'orifice aortique doit être franchi (2) ; la procédure est monitorée par scopie et la sonde doit être positionnée au milieu de la cavité VG (3).

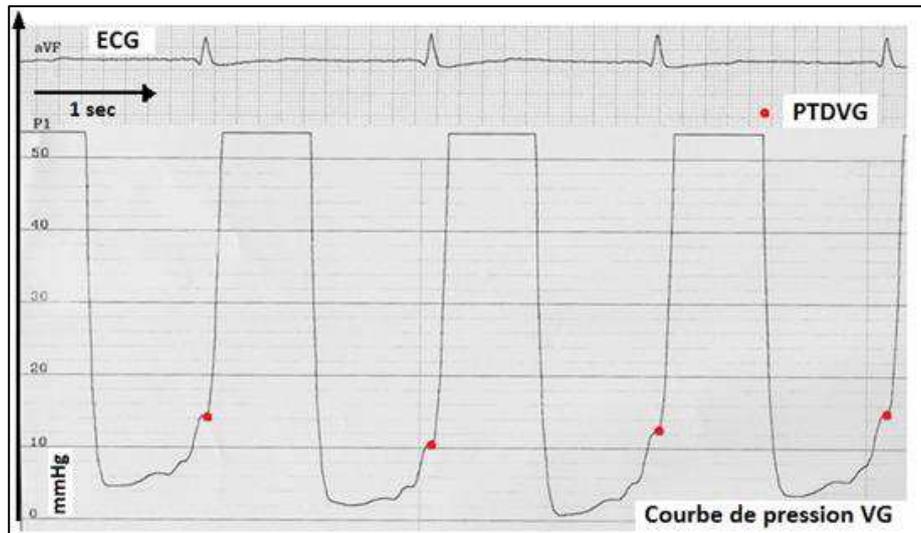


Figure 16 : Exemple de courbe de pression VG. L'échelle est ajustée pour l'étude de la phase diastolique. La pression télé-diastolique du VG est indiquée par un point rouge.

PTDVG, pression télé-diastolique ventriculaire gauche.

6.2. Mesure indirecte par cathétérisme cardiaque droit

Les pressions de remplissages VG peuvent alternativement être évaluées par cathétérisme cardiaque droit. En utilisant un abord veineux, l'utilisation d'un cathéter de Swan-Ganz permet de mesurer la pression capillaire pulmonaire moyenne bloquée (Pcap) qui est le reflet de la pression OG et qui est corrélée à la pression télé-diastolique VG. Le cathétérisme cardiaque droit offre également l'opportunité de mesurer la pression artérielle pulmonaire et le DC par la méthode de thermodilution.¹⁸¹

7. METHODES D'ÉVALUATION CARDIAQUE A L'EXERCICE

L'évolution de l'IC conduit à l'apparition d'une intolérance à l'effort, cette limitation fonctionnelle est un déterminant majeur de la qualité de vie et du pronostic des patients qui souffrent d'IC.^{3,69} Il a été bien établi que l'évaluation de la fonction cardiaque au repos est mal corrélée à la capacité d'effort.^{1,3,182-184} Des anomalies fonctionnelles VG peuvent en effet être ignorées ou sous estimées à l'état basal.^{15,16} L'évaluation cardiaque au cours du stress physiologique que constitue l'exercice physique a pour objectifs d'évaluer les capacités d'adaptation et la réserve fonctionnelle du système cardiovasculaire. Cette évaluation permet

de démasquer des altérations fonctionnelles VG latentes au repos,^{15,16} de préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués et d'apprécier objectivement le retentissement de ces anomalies sur la capacité physique des patients.⁶⁻¹³

7.1. ETUDE DES PRESSIONS DE REMPLISSAGE

L'effort peut être utilisé pour démasquer une incompetence fonctionnelle VG latente au repos. Dans le cadre de cette approche diagnostique des IC latentes, l'étude des pressions de remplissage à l'effort a montré un intérêt.

7.1.1. Explorations invasives

Les études physiologiques réalisées chez l'animal et chez l'homme ont montré que les pressions de remplissages du VG n'étaient que peu modifiées à l'exercice chez le sujet normal.^{2,8,57,60} L'augmentation du DC sans élévation pathologique des pressions diastoliques du VG impose le bon fonctionnement des mécanismes complexes d'adaptation à l'effort et l'utilisation optimale des réserves fonctionnelles cardiaques et vasculaires (section 3 du manuscrit). La figure 17, présente de façon schématique les modifications des pressions de remplissages VG mesurées par cathétérisme cardiaque gauche, chez un patient qui souffre d'une ICFEP comparativement à un sujet sain. Chez le sujet sain, le temps (Tau) de décroissance de la pression intra VG au cours de la phase de relaxation isovolumique est court. Physiologiquement, ce temps se réduit davantage à l'exercice et la pression minimale intra VG en proto-diastole diminue. Cela améliore le remplissage VG en protodiastole et sur un VG de compliance normale conduit à l'augmentation du VTD sans augmentation significative de pression. Au cours de l'ICFEP, le temps Tau est allongé, et ce temps ne se réduit pas à l'effort. Cela contribue à l'absence de baisse physiologique de la pression VG minimale en et à une défaillance du phénomène de succion. Le remplissage VG devient tributaire d'une élévation de

pression intra atriale qui se développe de façon parallèle à l'augmentation de la pression télé-diastolique du VG.²

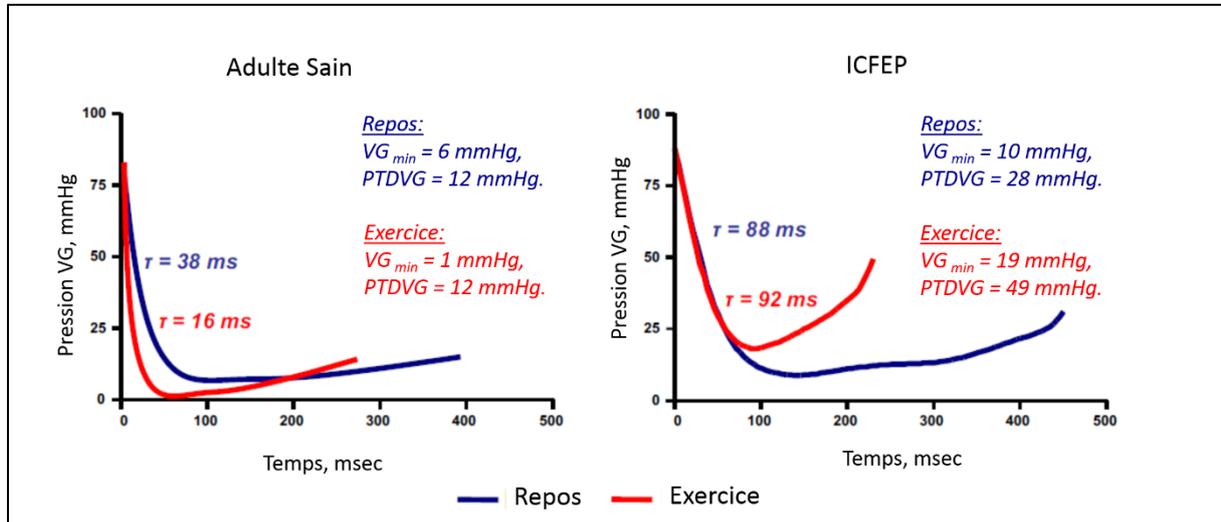


Figure 17: Représentation schématique des pressions de remplissages du VG au repos et à l'effort, chez un sujet sain (à gauche) et chez un sujet atteint d'ICFEP. Les altérations observées au repos se majorent nettement à l'effort au cours de l'ICFEP. Adapté à partir de *Andersen et al.*²

ICFEP, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ; T, constante de temps de relaxation ; VG, ventricule gauche ; VG_{min} , pression VG minimale ; PTDVG, pression télé-diastolique du VG ;

Au cours de l'ICFEP à un stade précoce « non congestif », il a été rapporté de façon concordante l'intérêt d'une exploration à l'exercice pour démasquer des altérations fonctionnelles latentes au repos. Dans une étude publiée en 2010, 55 patients adressés pour l'exploration d'une dyspnée à l'effort ont été évalués par cathétérisme cardiaque droit au repos et à l'effort.¹⁵ Tous les patients avaient une FEVG $\geq 50\%$ et des pressions de remplissages VG normales au repos ($P_{cap} < 15$ mmHg). L'exercice physique a permis de démasquer une élévation anormale des pressions de remplissages VG à l'effort (définie par une $P_{cap} \geq 25$ mmHg) chez 32 (58%) patients. Dans une autre étude, la mesure directe des pressions intra VG par cathétérisme cardiaque gauche a été réalisée, et le seuil de pression télé-diastolique VG > 16 mmHg a été

utilisé pour définir la pathologie.¹⁸⁵ Une étude pronostique récemment publiée a montré que l'élévation à l'effort des pressions de remplissages du VG était une réalité pathologique associée aux symptômes d'IC et à la mortalité.¹⁶

7.1.2. Hémodynamique au pic de l'effort ou à faible niveau de charge

L'évaluation des pressions de remplissages VG au cours d'un effort physique maximal (mené jusqu'à épuisement musculaire) est techniquement réalisable,^{15,16} cependant cette approche chronophage est peu adaptée à l'utilisation en routine clinique. Il a été rapporté que l'élévation pathologique des pressions de remplissages VG à l'effort n'est pas linéaire et que la majorité de l'augmentation était observée dès un faible niveau d'exercice.¹⁵ Ainsi l'évaluation des pressions de remplissages dès le premier niveau d'exercice pourrait représenter une alternative intéressante à l'effort maximal pour le dépistage de l'ICFEP.¹⁴

7.1.3. Etude non-invasive des pressions de remplissages VG

Peu d'études ont évalué la performance de l'échocardiographie Doppler pour estimer les pressions de remplissages du VG à l'exercice comparativement au cathétérisme cardiaque. En 2006, l'indice E/e' mesuré à l'anneau septal a été comparé à la mesure de la pression intra VG par cathétérisme cardiaque gauche dans une population de 37 patients adressés pour la réalisation d'une coronarographie.¹⁷⁶ Dans ce travail une corrélation significative a été observée entre le Doppler et l'hémodynamique invasive au repos et à l'effort. Un E/e' >13 avait une performance satisfaisante pour prédire une anomalie du remplissage VG à l'effort (Sensibilité =73% et Spécificité de 96%). La référence hémodynamique dans cette étude était la pression diastolique moyenne du VG, qui est un indice habituellement peu utilisé en hémodynamique, une valeur >15mmHg a été considérée anormale au repos et à l'effort. La

majorité des patients inclus (75%) avait une coronaropathie significative et 6 (16%) patients avaient une FEVG <45%.¹⁷⁶

Deux études utilisant le cathétérisme cardiaque droit et la mesure de la Pcap comme méthode de référence ont évalué la performance de E/e' mesuré à l'anneau septal spécifiquement chez des patients avec FEVG préservée. Ces 2 études réalisées dans des populations de petites tailles (12 et 22 patients) ont rapporté des résultats discordants.^{186,187} Ainsi, l'estimation non invasive par l'indice E/e' des pressions de remplissages VG à l'exercice reste à ce jour insuffisamment évaluée.¹²⁸

7.2. ETUDE DE DE LA CAPACITE D'EFFORT ET DES MECANISMES DE LA LIMITATION FONCTIONNELLE

7.2.1. Epreuve d'effort cardio-respiratoire

Cet examen combine la réalisation d'un effort physique avec monitoring de l'électrocardiogramme et de la pression artérielle, à la mesure non invasive des gaz expirés. Il s'agit de la meilleure méthode de quantification du caractère maximal d'un exercice progressif de type dynamique.^{1,3}

7.2.1.1. Mesure de la consommation d'O₂

Au cours d'un effort dynamique et progressif, l'intensité de l'activité musculaire dépend essentiellement du métabolisme aérobie. Elle peut donc être quantifiée par la mesure de la consommation d'O₂ par l'organisme. Cette mesure est effectuée, au cours de l'exercice, par l'analyse des gaz inspirés et expirés, il s'agit d'une analyse fiable et reproductible.³ Au cours de l'examen des analyseurs de gaz mesurent en temps réel la quantité de CO₂ et d'O₂ inspirés et expirés par l'organisme. Par ailleurs, un débitmètre mesure les débits respiratoires en inspiration et en expiration.¹⁸⁸

La consommation d'O₂ (VO₂) est mesurée à l'état basal et tout le long de l'exercice. La VO₂ augmente physiologiquement de façon linéaire avec l'intensité de l'effort jusqu'à atteindre un plateau. Au-delà d'un certain niveau d'effort appelé puissance maximale aérobie, la VO₂ n'augmente plus malgré l'augmentation de la charge et atteint un plateau, c'est la VO₂

maximale.¹ Ce plateau n'est cependant observé le plus souvent que chez les sujets sains, chez les patients, on mesure plutôt le pic de VO_2 atteint au maximum de l'effort. Cette mesure est habituellement indexée au poids corporel notamment afin de permettre de comparer les résultats entre différents individus de différentes morphologies.³

La valeur du pic de VO_2 est la meilleure mesure de la capacité d'effort ; chez les sujets qui souffrent d'IC, cette mesure est un excellent indice pronostic. La valeur du pic de VO_2 est un des critères utilisés pour évaluer l'indication à une greffe cardiaque.^{69,182,183}

Plusieurs facteurs dont, l'âge et le sexe, influencent physiologiquement la valeur du pic de VO_2 .^{3,183} Pour tenir compte de ces variations, le pic de VO_2 peut être exprimé en % de la valeur théorique pour un âge et sexe donné, un pic de VO_2 <80% de la théorique est considéré comme étant anormal.^{3,189}

En plus de la mesure du pic de VO_2 , l'analyse des gaz respiratoires permet le recueil d'autres informations importantes. Nous nous limiterons dans ce chapitre à la description du « respiratory exchange ration » (RER), du premier seuil ventilatoire et du rapport VE/VCO_2 .

7.2.1.2. Appréciation du caractère maximal de l'exercice

Afin d'interpréter de façon optimale le pic de VO_2 il est important de vérifier que le patient a bien réalisé un effort qui correspond à sa réserve cardio-circulatoire maximale. En effet, l'exercice peut être arrêté prématurément notamment en raison d'un manque de motivation du patient, d'un inconfort sur l'ergomètre ou de douleurs rhumatologiques. L'accomplissement d'au moins 85% de la FC théorique au pic de l'effort est un paramètre largement utilisé pour évaluer le caractère maximal d'un effort, cependant, il est maintenant bien démontré que cet index n'est pas optimal pour déterminer l'intensité d'un effort.¹⁹⁰ En effet, ce paramètre souffre d'une large variabilité interindividuelle, par ailleurs ; l'utilisation fréquente des bêtabloquants chez les patients IC modifie la réponse chronotrope et rend l'utilisation de cet indice non applicable.¹⁹⁰ Le RER est défini par le rapport entre la quantité de CO_2 expirée et l' O_2 inspiré mesuré à la bouche.³ Au repos, le RER doit être stable et compris entre 0,75 et 0,85,¹ au cours de l'effort ce ratio augmente progressivement jusqu'à dépasser 1, du fait de l'augmentation de la production de CO_2 associée au métabolisme anaérobie. Un pic de $RER \geq 1,1$ est considéré comme un bon critère pour s'assurer que l'exercice a bien été maximal.³

7.2.1.3. Seuil ventilatoire

Les activités de la vie quotidienne ne sollicitent quasiment jamais le pic de VO_2 . Elles sont en revanche réalisées au niveau d'un essoufflement débutant qui correspond au premier seuil ventilatoire.¹ En début d'effort, les courbes de VO_2 et de VE évoluent parallèlement, mais au-delà d'un certain niveau d'effort, la ventilation augmente plus vite que la VO_2 , cette première « cassure » définit le premier seuil ventilatoire. La détermination de ce premier seuil ventilatoire doit se faire de façon visuelle par un opérateur expérimenté, les logiciels de détermination automatique du premier seuil fournissent souvent des valeurs erronées.^{3,189}

7.2.1.4. VE/ VCO_2

La pente d'évolution de la ventilation (débit ventilatoire expiré) et la quantité de CO_2 expirée est un indice d'adéquation entre la ventilation et perfusion du système pulmonaire.¹⁹¹ L'intérêt pronostic de cet indice de cet indice de façon isolée ou combinée avec le pic de VO_2 a été rapporté au cours de l'IC.¹⁹²

7.2.2. Echocardiographie d'effort

La mesure de la capacité d'effort par le pic de VO_2 est un élément essentiel pour juger objectivement du retentissement fonctionnel d'une cardiopathie. Selon l'équation de Fick, la VO_2 est déterminée par une composante dite « centrale », représentée par le DC et qui dépend des capacités du système cardiovasculaire, et une composante « périphérique », qui correspond à la différence de concentration artério-veineuse en oxygène ($C(a-v)O_2$), selon la formule :

$$VO_2 = DC * C(a-v)O_2. \quad ^{193}$$

Pour déterminer l'origine centrale ou périphérique de la limitation de la valeur de VO_2 , il est nécessaire de mesurer le DC et/ou la $C(a-v)O_2$ par une autre modalité d'exploration. Par ailleurs, la combinaison avec une autre modalité d'exploration permettant une évaluation directe de la fonction du VG a potentiellement comme intérêt de préciser l'origine de la limitation centrale (altération des phases diastolique et/ou systolique et/ou défaut chronotrope).

L'amélioration des appareils d'échocardiographie et le développement d'ergomètres spécifiques permet actuellement une évaluation à l'exercice de la fonction cardiaque par ultrasons. Cet examen est principalement utilisé en routine clinique pour démasquer à l'exercice une ischémie myocardique. Cependant cette exploration peut fournir également d'autres informations hémodynamiques et fonctionnelles.

7.2.2.1. Débit cardiaque

L'estimation ultrasonore du DC peut se faire de différentes façons, cependant, la méthode Doppler est la plus utilisée et la plus performante.¹⁹⁴ Elle repose sur la mesure du diamètre de la chambre de chasse du VG en échocardiographie bidimensionnelle et la mesure de l'intégrale temps-vitesse (ITV) du flux sous aortique à partir d'un enregistrement Doppler effectué en incidence apicale des 5 cavités. La surface sous aortique (SAo) est ensuite estimée par la formule $SAo = \pi * \text{diamètre}^2/4$. Le VES est alors calculé selon l'équation $VES = ITV * SAo$. Le DC correspond au VES multiplié par la FC.^{194,195} Cette mesure indexée à la surface corporelle correspond à l'index cardiaque. La mesure du DC par Doppler lors de l'exercice est fiable, elle a été évaluée par rapport aux mesures invasives.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ La mesure simultanée de la VO_2 et du DC permet de calculer la $C(a-v)O_2$ selon l'équation de Fick (figure18).

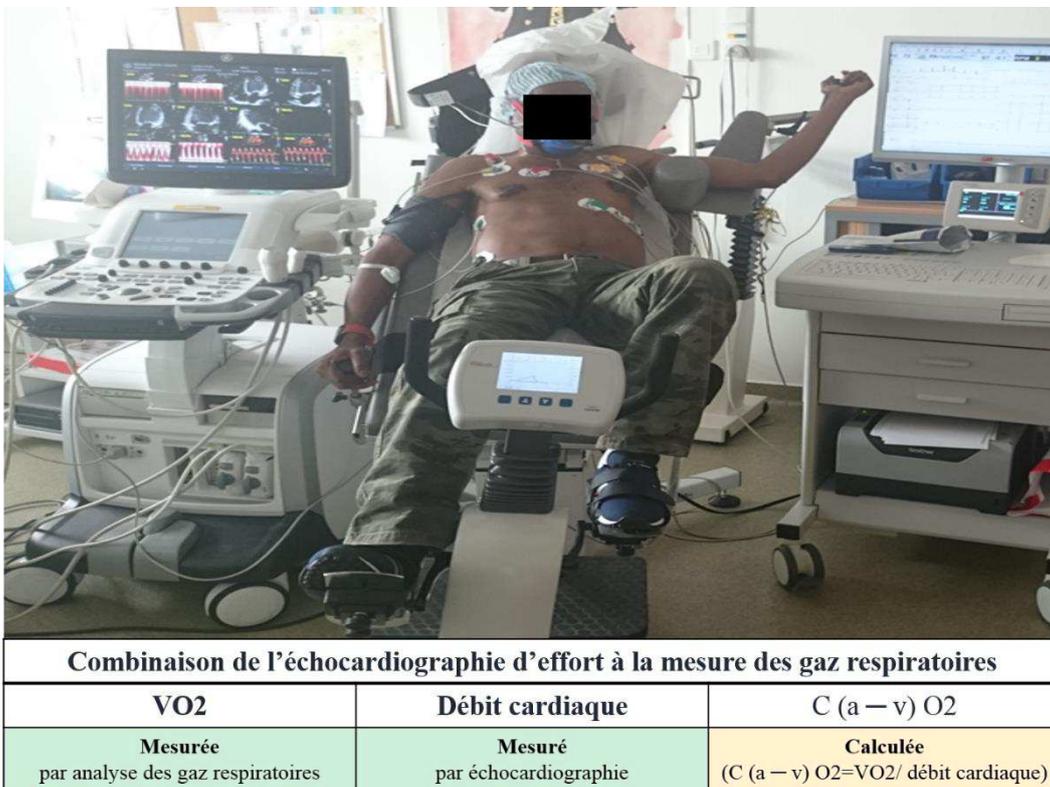


Figure 18 : Etude combinée à l'exercice des gaz respiratoires et de la fonction cardiaque par ultrasons.

7.2.2.2. Fonction systolique VG

L'évaluation de la FEVG à l'effort en mode bidimensionnel est réalisable. L'analyse visuelle de la cinétique segmentaire VG au repos et au cours de l'exercice, constitue la méthode ultrasonore de référence pour la recherche d'une ischémie myocardique. Le myocarde VG est

habituellement divisé en 16 ou 17 segments, l'altération de la cinétique d'au moins 2 segments myocardiques du même territoire vasculaire définit une ischémie myocardique.¹⁹⁹

Si la qualité de l'imagerie bidimensionnelle est suffisante la mesure du strain longitudinal global VG est réalisable à l'effort.⁹ Cependant, la tachycardie induit naturellement la diminution le nombre d'images/cycle cardiaque et réduit la résolution temporelle des courbes de strain. Pour une mesure optimale du strain VG, une étude expérimentale récente propose le seuil minimal de 25 images/ cycle cardiaque.²⁰⁰ Si la cadence image du faisceau ultrasonore est de 60 images/seconde, le seuil de 25 images/cycle correspond à une FC de 144/minute.²⁰⁰

7.2.2.3. Fonction diastolique

A l'exercice l'évaluation de la variation du VTD VG par rapport à la mesure de repos permet d'évaluer la réserve de pré-charge du VG. Cependant, en raison de la dégradation de la qualité de l'imagerie à l'effort, la sonde ultra sonore est souvent positionnée à l'end apex et non à l'apex vrai du VG. Pour cette raison les volumes VG sont souvent sous-estimés et certains auteurs préconisent de calculer la valeur du VTD à partir des mesures de la FEVG en mode bidimensionnel et du VES en mode Doppler selon la formule:

$$\text{VTD} = \text{VES Doppler} / \text{FEVG}.^{201}$$

A l'exercice l'utilisation du mode Doppler couleur permet de vérifier l'absence d'apparition d'une fuite mitrale dynamique, cela qui conditionne la validité de cette méthode.

L'approche des pressions de remplissages VG à l'effort par la mesure de l'indice E/e' septal a été rapportée (section 7.1.3 de ce manuscrit).^{176,186,187}

7.2.2.4. Evaluation des pressions pulmonaires

L'évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique par ultrasons repose sur la mesure du pic de vélocité de régurgitation tricuspide.²⁰² Cette mesure est également réalisable à l'exercice et a été comparée à l'hémodynamique invasive.^{203,204} Sous réserve d'obtenir une enveloppe Doppler de bonne qualité, cette mesure reste fiable à l'exercice.^{203,205} Cependant, en raison de la dégradation de la qualité de l'imagerie à l'effort liée à la tachycardie et aux mouvements respiratoires, l'évaluation de la pression pulmonaire à l'effort n'est pas constamment réalisable.^{204,206}

7.2.2.5. Autres mesures possibles

D'autres mesures, comme par exemple l'évaluation de la fonction ventriculaire droite, sont réalisables durant l'échocardiographie d'effort. Cependant, en raison du temps d'examen limité et difficilement prévisible car dépendant de la capacité d'effort de chaque patient. Le protocole d'effort doit être bien réfléchi en amont et adapté à l'exploration de chaque modèle physiopathologique.

8. ARTICLE n°1 : l'élévation des pressions de remplissage VG à l'effort sont un déterminant important du remodelage morphologique de l'OG

Ce chapitre fait référence à un premier travail original réalisé au cours de cette thèse d'université.²⁰⁷ Le texte intégral de cette publication scientifique constitue la section 8.5 du manuscrit.

8.1. Rationnel

Malgré des pressions de remplissages normales au repos, il a été rapporté qu'un faible niveau d'exercice, correspondant aux efforts de la vie quotidienne, suffisait pour induire une élévation des pressions de remplissages VG et ainsi démasquer des anomalies fonctionnelles latentes au repos.¹⁵

En réponse à une augmentation des pressions de remplissages VG, la dilatation de l'OG permet d'augmenter la contribution atriale au remplissage VG via le mécanisme de Frank-Starling.⁹²⁻⁹⁴ Plutôt qu'une adaptation aigue aux anomalies fonctionnelles du VG, le remodelage morphologique de l'OG est considéré être un témoin cumulant l'élévation chronique au cours du temps des pressions de remplissages.²⁰⁸ Cependant, le lien probable entre la taille de l'OG et les pressions de remplissages VG mesurées à l'exercice n'a jamais été spécifiquement étudié.

8.2. Hypothèse

Nous avons émis l'hypothèse que l'élévation pathologique des pressions de remplissages VG lors d'un effort de faible intensité, proche des efforts de la vie quotidienne, était un déterminant important de la taille de l'OG.

8.3. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de soin courant, au cours de laquelle nous avons inclus des patients en rythme sinusal et à haut risque cardio-vasculaire. Tous les patients étaient en effet adressés pour la réalisation d'une échocardiographie d'effort à la recherche d'une ischémie myocardique. Nous avons exclus les patients ayant dès le repos une élévation des pressions de remplissages VG. Par ailleurs, nous avons également exclu, les patients ayant un antécédent de trouble du rythme supra-ventriculaire, une valvulopathie, une fistule artério-veineuse systémique pour hémodialyse et une cardiomyopathie hypertrophique.

Le volume de l'OG a été mesuré au repos par la méthode de Simpson biplan et a été indexé à la surface corporelle.¹⁷⁴ Les volumes VG, la FEVG et la masse VG ont également été mesurés.¹⁷⁴

Les pressions de remplissages du VG ont été évaluées au repos et au cours d'un effort à faible niveau de charge (50 Watts) par la mesure non-invasive du rapport E/e' à l'anneau septal. Une élévation anormale des pressions de remplissages a été définie par un E/e' >13.¹⁷⁶

L'exercice a été réalisé en position demi-assise sur un ergomètre. La charge initiale était de 25Watts et a été augmentée de 25 Watts toutes les 2 minutes. Les patients ont pédalé à vitesse constante jusqu'à épuisement.

8.4. Résultats

Au total, 90 patients ont été inclus sur une période d'un an. La population de patients était comme attendu à très haut risque cardiovasculaire. En effet, l'âge moyen était de 58,6 ans, 79% des patients souffraient d'une hypertension artérielle et 27% étaient diabétiques; enfin, 72% des patients avaient un antécédent de maladie coronaire ayant justifié une revascularisation. 7 patients (8%) avaient une FEVG \leq 50%.

En analyse univariée, le volume de l'OG était corrélé à E/e' au repos ($r = 0,37$, $p = 0,003$) mais la corrélation était meilleure avec les pressions de remplissages mesurées à l'effort ($r = 0,54$, $p < 0,0001$). En analyse multivariée, E/e' à l'effort était un déterminant indépendant de la taille de l'OG.

Au sein de la population étudiée, 11 (12%) patients avaient une élévation pathologique de E/e' à l'effort. Avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 78% un volume de l'OG >33ml/m² avait une valeur satisfaisante pour prédire l'anomalie de E/e' à l'effort.

8.5. Publication originale : « Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure ».



European Journal of Heart Failure (2014)
doi:10.1002/ejhf.131

Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure

Nadjib Hammoudi^{1,2,3*}, Marc Achkar¹, Florent Laveau¹, Lila Boubrit^{1,2},
Morad Djebbar^{1,2}, Yann Allali¹, Michel Komajda^{1,2,3}, and Richard Isnard^{1,2,3}

¹Department of Cardiology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ²University Paris VI, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris, France; and ³Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France

Received 6 April 2014; revised 2 June 2014; accepted 6 June 2014

Aims	Latent heart failure at rest can be observed in a number of patients upon exercise. Considering left atrial (LA) remodelling as the reflection of the cumulative effects of the LV filling pressure (FP) over time, our aim was to investigate whether the LA volume would predict abnormal exercise LVFP.
Methods and results	Ninety patients (58.6 ± 10.8 years, 74 men) underwent exercise echocardiography. The LA maximal volume was measured by the Simpson method and indexed to body surface area. LVFP was assessed by the ratio between early peak diastolic velocities of mitral inflow and the septal annular mitral plane (E/e'). Exercise E/e' > 13 was used as a threshold to define abnormal LVFP. Indexed LA volume was correlated with E/e' at rest (r = 0.37, P = 0.003), but the correlation was better with exercise E/e' (r = 0.54, P < 0.0001). In multivariate analysis, age, LV end-diastolic volume index, LVEF, and exercise E/e' were the independent determinants of LA volume index (R ² = 0.47, P < 0.0001). Eleven patients had exercise E/e' > 13; compared with the rest of the population, these patients were older and achieved a milder effort. LA volume index > 33 mL/m ² predicted an abnormal exercise LVFP with a 91% sensitivity and a 78% specificity. None of the patients with an LA volume index < 26 mL/m ² (n = 31, 34%) had an exercise E/e' > 13.
Conclusion	Exercise LVFP is a determinant of LA size. LA volume index seems to be helpful for predicting abnormal exercise LVFP. The potential use of LA remodelling to identify the patients benefitting most from exercise echocardiography should be investigated in larger studies.
Keywords	Left atrium • Exercise • Echocardiography • LA volume • LV filling pressure • Diastolic stress

Introduction

Despite normal investigations at rest, latent heart failure can be observed in a number of patients upon effort.¹ The value of Doppler echocardiography for non-invasive evaluation of the LV filling pressure (FP) during exercise has been shown.² Exercise echocardiography is most useful in patients who have normal FPs at rest.³

Left atrial (LA) volume indexed for body surface area is the most accurate measure of LA size by standard echocardiography.^{4,5} While Doppler parameters reflect LVFP at the time of measurement, LA size is considered as a barometer of the cumulative effects of the FP over time.⁶ However, the likely relationship between

morphological remodelling of the LA and exercise LVFP has not been specifically studied.

Considering LA morphological remodelling as a result of abnormal elevation of LVFP over time, we hypothesized that LVFP during exercise is an important determinant of LA size and that the LA volume index measured at rest could be useful for predicting abnormal LVFP during exercise.

Methods

From 1 February 2012 to 31 January 2013, all patients aged 18 years and above who were referred for exercise stress echocardiography to an experienced physician (N.H.) familiar with the evaluation of

*Corresponding author: Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 47–83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel: +33 1 42165535, Fax: +33 1 42163020, Email: nadjib.hammoudi@psl.aphp.fr.

LVFP upon exercise were considered for the study. Patients who had a ratio of early diastolic mitral inflow velocity to early diastolic tissue Doppler velocity at the septal mitral annulus level >15 at rest⁷ were excluded to focus specifically on a group of patients without evidence of elevated LVFP at rest. The other exclusion criteria were more than mild mitral regurgitation, more than mild aortic stenosis, more than mild aortic insufficiency, any degree of mitral stenosis, valvular prosthesis, severe mitral annular calcification, hypertrophic cardiomyopathy, chronic dialysis patients with an arteriovenous fistula, and history of atrial arrhythmia, including AF, atrial flutter, and other documented and/or treated atrial rhythm abnormalities.

A total of 159 patients were considered for the study. Of these, 69 did not meet all inclusion and exclusion criteria. The remaining 90 patients constituted the study population. The evaluation of myocardial ischaemia was the main reason for stress testing for all patients. Clinical data were obtained from a comprehensive review of each patient's medical records. The study complies with the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional committee on human research. Informed consent was obtained from each patient.

Transthoracic echocardiography was performed in all patients using the Vivid 7 system (GE Healthcare; Horten, Norway), and images were transferred to a workstation equipped with the Image Arena™ Version 4.6 software (TomTec Imaging Systems, Munich, Germany) for offline analysis. All projections were obtained according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.^{4,8} All measurements were averaged over 3–5 cardiac cycles. Ectopic and post-ectopic beats were disregarded.

The LA maximal volume was measured at rest at the end of the ventricular systole just before the opening of the mitral valve by the biplane Simpson method from apical four- and two-chamber views, and indexed to body surface area.⁴ In four patients, the LA two-chamber view was not feasible, and the LA volume was measured by the monoplane Simpson method from the four-chamber view. The LV volumes and LVEF were measured using the biplane Simpson method.

The LV internal diameter, and septal and posterior wall thicknesses were measured at the end of diastole, and the LV mass was calculated and indexed to the body surface area.⁴

From pulsed wave Doppler mode positioned at the tip of the mitral valve, early (E) and late (A) peak diastolic velocities of the mitral inflow and E wave deceleration time were measured. In accordance with the validation study of ultrasound estimation of exercise LVFP, the early diastolic tissue velocity (e') was recorded at the septal mitral annulus level.² The E/e' ratio was calculated.^{7,9} From continuous wave Doppler, peak tricuspid regurgitation was recorded, and the maximal velocity was selected. Right ventricular systolic function was assessed by measuring the tricuspid annular plane systolic excursion.¹⁰

The LV wall motion was investigated at rest and at each level of exercise from the apical four-, two-, and three-chamber views using a conventional 16-segment model.¹¹ An ischaemic response was defined as the development of a stress-induced wall motion abnormality in a segment with normal resting wall motion.

In addition to steady-state measures and blinded to LA volume measurement, the E and e' wave velocities were recorded, and E/e' was calculated during exercise at the 50 W stage. This low level of exercise was chosen for recording exercise Doppler parameters because all the patients obviously reach this threshold, and image quality is well maintained at this workload.¹² Moreover, the occurrence of most of the change in LVFP at a low level of exercise has been reported.¹ An $E/e' >13$ was used as a threshold to define abnormal exercise LVFP.² In cases of complete merging of E and A for the mitral inflow, peak E was

measured at the peak of the single wave form. With complete merging of e' and a' , the resulting velocity was taken as e' .¹³

Symptom-limited exercise was performed using a cycle ergometer (ERG 911 L/LS, Schiller, Switzerland) designed to enable echography examination during a pedalling exercise. The patients were in a semi-supine position (45°) with a slight left lateral decubitus.

The patients pedalled at a constant speed, beginning at a workload of 25 W, with an increment of 25 W every 2 min. Pulse and blood pressure were measured at each level of exercise, and continuous ECG monitoring was conducted throughout the examination. Maximal exercise tolerance in Watts was recorded. At the discretion of the prescriber of the examination, beta-blocking agents were discontinued or maintained for the test.

All quantitative data are expressed as the mean \pm standard deviation (SD); qualitative data are expressed as numbers and percentages. Comparisons between continuous patient data were made using the unpaired t-test. The χ^2 test was used to compare categorical data, and Pearson's correlation test was used to analyse the univariate relationships between variables. Multiple linear regression analysis was used to explore independent predictors of the LA volume index. The variables included in the analysis were those associated with the LA volume index in the univariate analysis with $P < 0.10$.

Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to determine the sensitivity and specificity of different LA volume index values to predict abnormal E/e' during exercise. The optimal cut-off value of the LA volume index was measured from the derived curve. The analysis was performed in the overall population and in the subgroup population with LVEF $>50\%$.

MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) was used for calculation. A $P < 0.05$ indicated statistical significance.

Results

The patients' clinical characteristics and echocardiography parameters are shown in Tables 1 and 2. The patients' mean age was 58.6 ± 10.8 years, and 74 patients out of a total of 90 (82%) were men. Seventy-one (79%) patients had a history of hypertension, 24 (27%) had a history of diabetes, and previous coronary revascularization was reported in 65 (72%) patients. There were seven patients (8%) with an LVEF $\leq 50\%$.

The patients completed a mean of 117.5 ± 39.2 W of exercise. Exercise was limited by lower extremity fatigue in 60 (67%) patients and by dyspnoea in 18 (20%) patients. Three (3%) patients had evidence of ischaemia during exercise. Eleven (12%) patients had an abnormal E/e' upon exercise; compared with patients with an $E/e' \leq 13$, these patients were older, had performed milder exercise, had a lower LVEF, had a higher LV mass index, and had a larger LA volume index (Tables 1 and 2). Fourteen (16%) patients had E and A fusion at 50 W, out of which 12 (15%) patients were in the group with exercise $E/e' \leq 13$, and 2 (18%) patients in the group with exercise $E/e' > 13$ ($P = 0.85$).

The univariate relationships of the LA volume index to clinical and echographic parameters are shown in Table 3. The LA volume index was significantly correlated with the E/e' at rest ($r = 0.37$, $P = 0.003$), but the correlation was better with the exercise E/e' ($r = 0.54$, $P < 0.0001$). In a multivariate analysis, age, the LV end-diastolic volume index, the LVEF, and the E/e' ratio

Table 1 Clinical characteristics of the study population according to normal or abnormal exercise E/e'

Variable	All patients (n = 90)	E/e' ≤ 13 (n = 79)	E/e' > 13 (n = 11)	P-value
Age (years)	58.6 ± 10.8	57.5 ± 10.8	66.6 ± 6.6	0.008
Male	74 (82)	65 (82)	9 (82)	0.70
Body mass index (kg/m ²)	27.3 ± 5.7	27.0 ± 5.8	29.1 ± 4.8	0.26
Smoking history	46 (51)	44 (56)	2 (18)	0.04
Hypertension	71 (79)	62 (78)	9 (82)	0.88
Diabetes	24 (27)	21 (27)	3 (27)	0.75
Previous coronary revascularization	65 (72)	56 (71)	9 (82)	0.70
Beta-blockers	62 (69)	54 (68)	8 (73)	0.96
Beta-blocker discontinuation for the test	20/62 (32)	19/54 (35)	1/8 (13)	0.38
ACE inhibitor/ARB	59 (66)	53 (67)	6 (55)	0.63
Calcium channel blocker	14 (16)	11 (14)	3 (27)	0.48
Diuretics	11 (12)	9 (11)	2 (18)	0.88

Data are expressed as mean ± standard deviation or n (%).

E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic tissue velocity at the septal mitral annulus level.

during exercise were the independent determinants of the LA volume index ($R^2 = 0.47$, $P < 0.0001$). E/e' at rest, which was included in the model, was not independently associated with the LA volume index.

The ROC curve analysis to predict abnormal E/e' during exercise using the LA volume index showed an area under the curve (AUC) of 0.86 (Figure 1). The optimal LA volume index threshold >33 mL/m² had a sensitivity of 91% and a specificity of 78% for predicting an E/e' >13 during exercise (Figure 2). None of the patients with an LA volume index <26 mL/m² (n = 31, 34%) had an E/e' > 13 during exercise.

The univariate relationships of the LA volume index to the clinical and echographic parameters in the subgroup of patients with LVEF >50% (n = 83) are shown in Table 3. In a multivariate analysis, the independent determinants of the LA volume index were age, E/e' during exercise, and the LV volume end-diastolic index (n = 83, $R^2 = 0.40$, $P < 0.0001$). The ROC curve analysis to predict an abnormal E/e' during exercise using the LA volume index showed an AUC of 0.85 (Figure 1). The optimal LA volume index threshold >33 mL/m² had a sensitivity of 89% and a specificity of 80% for predicting an E/e' >13 during exercise.

Because inducible ischaemia and/or septal wall motion abnormality could affect the E/e' ratio, we performed an analysis with the exclusion of the nine patients who presented evidence of ischaemia (n = 3) or a history of myocardial infarction affecting the septal wall (n = 6). However, the exclusion of these patients did not modify the main results of the study. The independent determinants of the LA volume index were age, the LV end-diastolic volume index, and the exercise E/e' ratio ($R^2 = 0.46$, $P < 0.0001$). The ROC curve analysis to predict an abnormal E/e' during exercise using the LA volume index showed an AUC of 0.85.

Discussion

In this study, we found that the LVFP during exercise is one of the independent determinants of LA morphological remodelling. Taking advantage of this pathophysiological fact, we showed that

the LA volume index measured at rest appears to be a valuable tool for predicting an abnormal exercise LVFP.

In subjects without atrial arrhythmia, congenital heart disease, or mitral valve disease, increased LA volume usually reflects elevated LVFP.¹⁴ During diastole, the LA is directly exposed to pressures in the LV. With increased stiffness or non-compliance of the left ventricle, the LA pressure rises to maintain adequate LV filling; hence, the increased atrial wall tension leads to chamber dilatation and stretching of the atrial myocardium.¹⁵

A relationship between the LVFP measured at rest and the LA morphological remodelling has been reported;^{16,17} however, while the E/e' ratio reflects FPs at the time of measurement and presents a snapshot view of diastolic function,^{7,14,18} some studies support the concept that the LA volume often reflects the cumulative effects of FPs over time. In a population of hypertensive patients, the LA dimension was best correlated to the LV wall thickness (as an index of the chronicity and duration of hypertension) rather than the invasive and non-invasive parameters of LV diastolic function at rest.¹⁹ In the same way, the LA size used as an index of the severity and duration of chronic mitral regurgitation predicts the outcome after valve replacement better than invasive pre-operative measurement of the LVFP.²⁰ Moreover, LA enlargement is a predictor of *de novo* development of congestive heart failure.^{21,22}

To the best of our knowledge, our study is the first to show that the LVFP during exercise rather than E/e' at rest is an independent determinant of the LA size. This finding is further evidence supporting the paradigm that, analogous to the relationship between haemoglobin A_{1c} and random glucose levels, the LA volume index reflects an average effect of the LVFP over time rather than an instantaneous measurement at the time of study.⁶

Because the majority of individuals in the community with LV dysfunction are in a pre-clinical phase of the disease,²³ methods to quantify the risk of progression to symptomatic heart failure would be clinically useful. In patients in an early stage of heart failure, haemodynamic evidence of volume overload may be present only during exercise stress, and, as such, the diagnosis may be missed if

Table 2 Echocardiographic and exercise characteristics of the patients according to normal or abnormal exercise E/e'.

	All patients (n = 90)	E/e' ≤13 (n = 79)	E/e' >13 (n = 11)	P-value
Maximal workload achieved (W)	117.5 ± 39.2	120.6 ± 40.2	95.5 ± 21.8	0.04
Main symptoms during exercise				
Lower extremity fatigue	60 (67)	51 (65)	9 (82)	0.43
Dyspnoea	18 (20)	15 (19)	3 (27)	0.81
Heart rate (b.p.m.)				
At rest	66.7 ± 12.0	67.4 ± 12.3	61.5 ± 8.3	0.13
At 50 W exercise	99.1 ± 16.8	100.0 ± 16.8	93.0 ± 16.6	0.20
Systolic blood pressure (mmHg)				
At rest	137.7 ± 20.7	136.3 ± 20.7	148.2 ± 18.6	0.07
At 50 W exercise	167.0 ± 28.1	165.7 ± 28.8	176.0 ± 22.0	0.26
Diastolic blood pressure (mmHg)				
At rest	80.3 ± 11.1	80.1 ± 11.2	82.0 ± 10.6	0.60
At 50 W exercise	86.3 ± 13.5	85.9 ± 13.3	88.8 ± 14.9	0.51
Echocardiography				
LVEF (%)	65.1 ± 9.9	66.2 ± 8.1	56.6 ± 16.5	0.002
LVEF ≤50 (n, %)	7 (8)	5 (6)	2 (18)	0.22
LV end-diastolic volume index (mL/m ²)	56.3 ± 20.3	54.2 ± 17.5	71.3 ± 31.5	0.11
LV end-systolic volume index (mL/m ²)	20.9 ± 15.2	18.9 ± 10.4	35.5 ± 31.1	0.11
LV end-diastolic diameter index (mm/m ²)	26.1 ± 3.7	26.0 ± 3.7	26.8 ± 3.2	0.47
Septum thickness (mm)	8.6 ± 1.4	8.5 ± 1.4	9.3 ± 1.4	0.11
Posterior wall thickness (mm)	8.4 ± 1.3	8.3 ± 1.3	8.9 ± 1.7	0.22
LV mass index (g/m ²)	102.0 ± 22.9	100.1 ± 22.6	116.1 ± 21.1	0.03
LA volume index (mL/m ²)	29.0 ± 9.0	27.5 ± 8.1	39.4 ± 8.7	<0.0001
E/A	1.1 ± 0.4	1.17 ± 0.35	0.97 ± 0.31	0.08
A (cm/s)	59.7 ± 16.4	58.1 ± 16.0	70.9 ± 15.5	0.01
Deceleration time (cm/s)	197.6 ± 57.5	196.0 ± 57.3	209.5 ± 60.0	0.47
TAPSE (mm)	22.2 ± 4.4	22.1 ± 4.4	23.0 ± 4.6	0.52
TR maximal velocity (m/s)	2.3 ± 0.2 ^a	2.3 ± 0.2 ^b	2.3 ± 0.2 ^c	0.91
E (cm/s)				
At rest	64.3 ± 13.7	64.0 ± 13.6	66.2 ± 14.5	0.63
At 50 W exercise	104.4 ± 20.4	102.4 ± 19.2	118.5 ± 24.5	0.01
e' (cm/s)				
At rest	7.7 ± 1.9	8.0 ± 1.7	5.6 ± 1.9	<0.0001
At 50 W exercise	12.0 ± 3.4	12.6 ± 3.2	7.9 ± 1.3	<0.0001
E/e'				
At rest	8.7 ± 2.4	8.2 ± 2.0	12.3 ± 1.9	<0.0001
At 50 W exercise	9.3 ± 3.1	8.5 ± 2.0	15.2 ± 2.8	<0.0001

Data are expressed as mean ± standard deviation or n (%).

A, late peak diastolic velocity of the mitral inflow; E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic tissue velocity at the septal mitral annulus level; LA, left atrial; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; TR, tricuspid regurgitation.

^an = 36; ^bn = 31; ^cn = 5.

one relies exclusively on measures of ventricular function and FPs, even if these parameters are invasively measured, obtained at rest.¹

The value of exercise E/e' as an index of LVFP has been demonstrated,² and the use of exercise echocardiography should be encouraged for the evaluation of patients suspected of having heart failure without evidence of abnormal LVFP at rest.³ However, for cost-effectiveness, we believe that it is important to improve simultaneously the non-invasive screening of patients at rest. Taking advantage of the pathophysiological fact that the LA size was related to E/e' during exercise, we showed in a population without evidence of abnormal LVFP at rest that the LA volume index was

a valuable tool for predicting abnormal exercise LVFP. Interestingly, the optimal cut-off value >33 mL/m² derived from the ROC curve is close to the value of ≥32 mL/m² that was reported as an independent risk factor for the development of first congestive heart failure.²⁰ Additionally, an LA volume index <26 mL/m² has a negative predictive value of 100% and could promptly exclude from the rest echocardiogram the diagnosis of an abnormal E/e' ratio upon exercise in one-third of the study population. Thus, our findings suggest that LA remodelling assessment at rest appears to be a promising approach to help to identify the patients for whom exercise echocardiography would be most appropriately

Table 3 Univariate correlations of left atrial volume index

Variable	Overall population (n = 90)		LVEF >50% (n = 83)	
	r	P-value	r	P-value
Age	0.27	0.009	0.31	0.004
Body mass index	0.16	0.12	0.18	0.11
Systolic BP at rest	0.26	0.01	0.2	0.07
Systolic BP at 50 W	0.14	0.19	0.14	0.22
E	0.14	0.18	0.19	0.09
A	0.26	0.01	0.17	0.13
E/A	-0.13	0.21	-0.05	0.65
Deceleration time	0.22	0.03	0.14	0.21
LVEF	-0.20	0.06	-0.01	0.98
LV diastolic volume index	0.50	<0.0001	0.45	<0.0001
LV mass index	0.33	0.002	0.24	0.05
E/e' at rest	0.37	0.0003	0.30	0.006
E/e' at exercise	0.54	<0.0001	0.43	<0.0001

A, late peak diastolic velocity of the mitral inflow; BP, blood pressure; E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic tissue velocity at the septal mitral annulus level.

prescribed. However, further studies are warranted to validate this approach in larger populations.

We measured the exercise LVFP at the 50 W stage. This workload, which is close to daily normal physical activity, was sufficient to diagnose some patients with latent heart failure at rest and seems to be clinically relevant. The occurrence of most of the change in LVFP at a low level of exercise has been reported.¹

At the peak of exercise, the quality of ultrasound imaging decreases because of tachycardia and the increasing breathing rate. In our laboratory, peak exercise is dedicated to record LV images and look for myocardial ischaemia.

In our study, the LV end-diastolic volume was an independent determinant of the LA size; similar results have been previously reported.^{24,25} However, conflicting results have been reported regarding the relationship that we found between age and the LA volume index.^{24,26}

Limitations

Several limitations of our study need to be acknowledged. First, our population was selected and relatively small. Secondly, we included and analysed patients with normal LVEF and patients with abnormal LVEF in the same way and using the same E/e' cut-off. In fact, the larger study that assessed and validated the cut-off value of E/e' to diagnose an abnormal LVFP during exercise included 6 patients (16%) out of a total of 37 with LVEF <45%.² Another small study including 12 patients reported the use of the exercise E/e' to evaluate the LVFP in patients with LVEF >50%.²⁷ However, considering that the estimation of LVFP at rest with the E/e' ratio is more challenging in patients with a normal LVEF,^{7,9,28} other studies focusing on the non-invasive evaluation of the LVFP during exercise in patients with normal LVEF are warranted. Thirdly, E and A wave fusion is a potential limitation for the non-invasive estimation of exercise LVFP. However, in our study, using a low level of exercise to assess the LVFP, only 16% of the patients had exercise E and A fusion; additionally, the rate of complete E and A merging was similar in patients with and without an abnormal exercise LVFP. It has been previously shown that the non-invasive estimation of

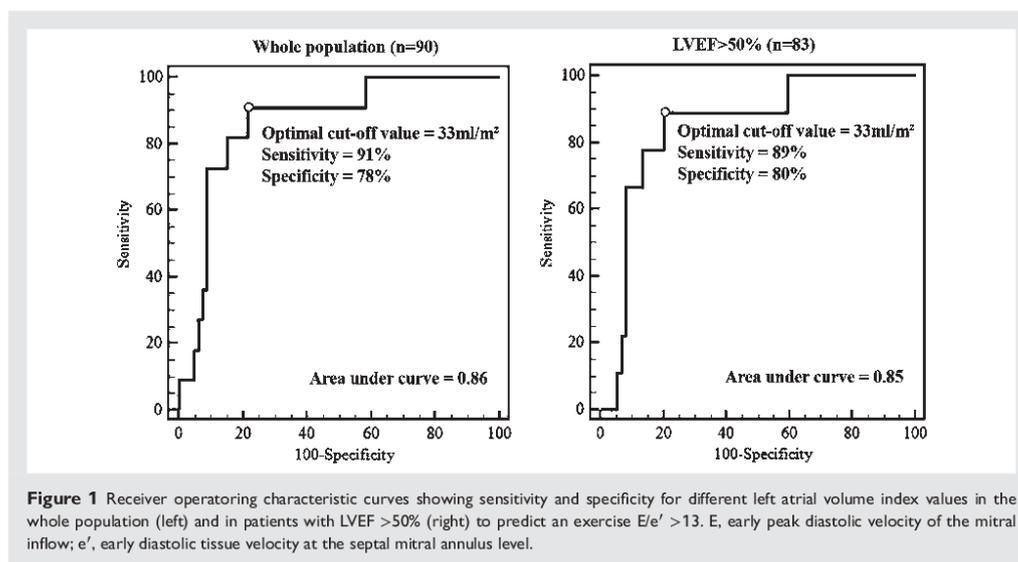
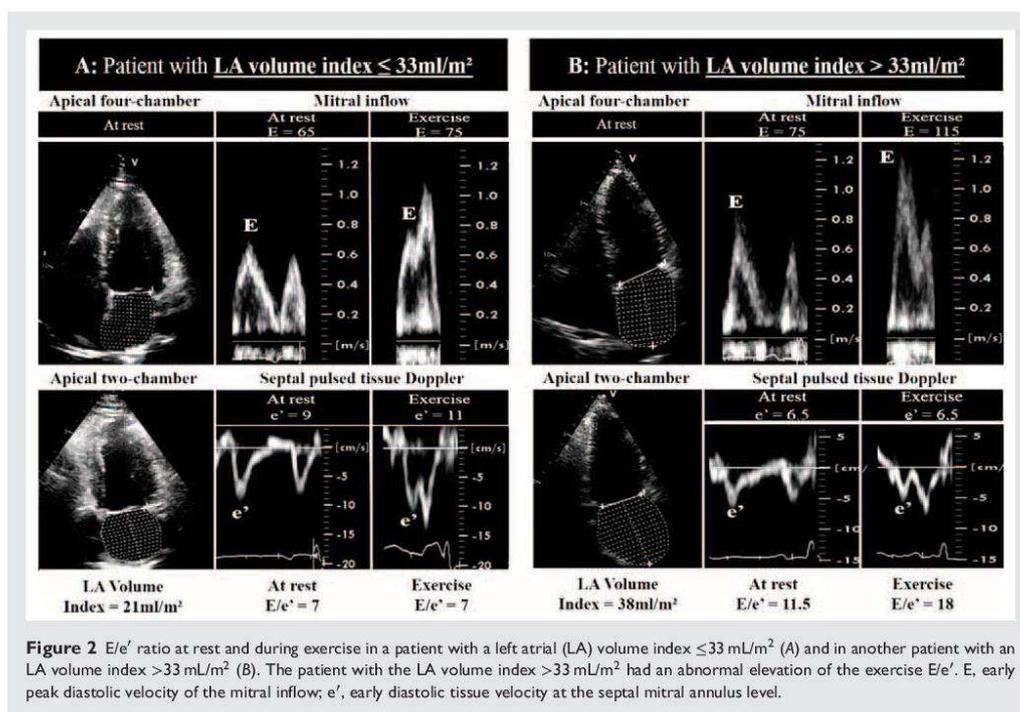


Figure 1 Receiver operating characteristic curves showing sensitivity and specificity for different left atrial volume index values in the whole population (left) and in patients with LVEF >50% (right) to predict an exercise E/e' >13. E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic tissue velocity at the septal mitral annulus level.



the LVFP is feasible during sinus tachycardia.¹³ Finally, we did not assess LA function in this study. It has been reported that LA dysfunction could be an early sign of LA remodelling.²⁹ Additionally, LA function was linked to the development of HF symptoms and to exercise capacity.^{30,31} However, LA morphological remodelling has a widely validated significance in clinical practice, and the measurement of LA size by the LA volume index is the most commonly used parameter for evaluating LA remodelling.^{4,5} The potential complementarity of morphological and functional LA parameters needs further investigations.

Conclusion

An abnormal LVFP during exercise appears to be a determinant of LA morphological remodelling. Taking advantage of this pathophysiological fact, the LA volume index seems to be helpful for predicting abnormal LVFP during exercise. The potential use of LA remodelling to identify the patients who will benefit the most from exercise echocardiography should be investigated in larger studies.

Conflict of interest: M.K. has served as a speaker or consultant to Servier, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Menarini, Novartis, MSD, and Sanofi-Aventis. All other authors have no conflict of interest to declare related to the present study.

Authors' contributions: N.H. takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation. All authors drafted the article, revised it, and provided the final approval of the version to be published.

References

- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:588–595.
- Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891–1900.
- Shah SJ. Matchmaking for the optimization of clinical trials of heart failure with preserved ejection fraction: no laughing matter. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1339–1342.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
- Tsang TSM, Abhayaratna VWP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, Cha SS, Seward JB. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018–1023.
- Douglas PS. The left atrium. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1206–1207.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in

- the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler–catheterization study. *Circulation* 2000;**102**:1788–1794.
8. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;**15**:167–184.
 9. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165–193.
 10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685–713.
 11. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:1021–1041.
 12. Kim S-A, Shim C-Y, Kim J-M, Lee H-J, Choi D-H, Choi E-Y, Jang Y, Chung N, Ha J-W. Impact of left ventricular longitudinal diastolic functional reserve on clinical outcome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2011;**97**:1233–1238.
 13. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;**98**:1644–1650.
 14. Abhayaratna W, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left atrial size. *J Am Coll Cardiol* 2006;**47**:2357–2363.
 15. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979;**98**:742–751.
 16. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:1972–1982.
 17. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;**90**:1284–1289.
 18. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1527–1533.
 19. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;**8**:37–47.
 20. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation* 1991;**84**:23–34.
 21. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;**97**:83–89.
 22. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TSM. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;**96**:832–836.
 23. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;**289**:194–202.
 24. D'Andrea A, Riegler L, Rucco MA, Cocchia R, Scarafie R, Salerno G, Martone F, Vriz O, Caso P, Calabrò R, Bossone E, Russo MG. Left atrial volume index in healthy subjects: clinical and echocardiographic correlates. *Echocardiography* 2013;**30**:1001–1007.
 25. Nistri S, Galderisi M, Ballo P, Olivetto I, D'Andrea A, Pagliani L, Santoro A, Papasso B, Innelli P, Cecchi F, Mondillo S, on behalf of the Working Group on Echocardiography of the Italian Society of Cardiology. Determinants of echocardiographic left atrial volume: implications for normalcy. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**:826–833.
 26. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1630–1635.
 27. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by Doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic–cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;**20**:477–479.
 28. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;**91**:780–784.
 29. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML, Lisi M, Palmerini E, Padeletti M, Ballo P. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;**24**:898–908.
 30. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F, Sanderson JE. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart* 2010;**96**:1017–1023.
 31. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart* 2012;**98**:1311–1317.

8.6. Discussion

En accord avec notre hypothèse, nous avons montré dans cette étude que les pressions de remplissages VG mesurées au cours d'un faible niveau d'exercice étaient un déterminant important de la taille de l'OG mesurée au repos. Plutôt qu'une adaptation aigue aux anomalies fonctionnelles du VG, ces données soutiennent la théorie selon laquelle, le remodelage de l'OG serait le reflet de l'élévation cumulée au cours du temps des pressions de remplissages VG.²⁰⁸ La valeur seuil de volume de l'OG $>33\text{ml/m}^2$ prédictive dans notre étude de l'anomalie des pressions de remplissages VG à l'effort est très proche de la valeur $\geq 32\text{ml/m}^2$ qui a été rapportée dans une autre étude comme étant prédictive de l'apparition d'IC congestive au cours du suivi.²⁰⁹ A un stade précoce d'IC, la dilatation de l'OG serait ainsi une adaptation physiopathologique à l'élévation au cours de l'exercice des pressions de remplissages du VG. Cette modification morphologique de l'OG semble précéder l'IC congestive et pourrait constituer un biomarqueur simple pour identifier les patients les plus à risque d'évoluer vers l'IC congestive.

L'hypertension artérielle, le diabète et l'âge constituent des facteurs de risque communs à la maladie coronaire et à l'ICFEP.⁵ Par ailleurs, ces deux pathologies partagent également certains symptômes, en particulier la dyspnée et l'inconfort thoracique à l'effort.⁵ Ainsi, la mise au point d'une méthode diagnostique permettant d'éliminer les deux pathologies au cours d'un même examen est hautement souhaitable.¹⁷⁷ Notre étude, effectuée sur une population sélectionnée à haut risque cardiovasculaire adressée pour recherche d'ischémie myocardique, montre une prévalence relativement importante d'élévation anormale des pressions de remplissages VG à l'effort (12% de la population). Ainsi, en plus de dépister une coronaropathie, l'échocardiographie d'effort aurait également un intérêt pour rechercher des arguments hémodynamiques en faveur d'une IC à un stade précoce non congestif. La combinaison d'une évaluation des pressions de remplissages VG à un faible niveau de charge et de l'analyse de la cinétique segmentaire VG (pour la recherche d'ischémie) au pic de l'exercice semble être adaptée à la pratique clinique.

Dans ce premier travail, qui a représenté notre expérience initiale dans l'évaluation de l'hémodynamique VG, nous avons veillé à respecter les conditions de validité de l'évaluation des pressions de remplissages VG à l'effort par l'indice E/e' et avons inclus une population aux caractéristiques similaires, en particulier, les patients avec une FEVG altérée n'ont pas été exclus. En effet, dans l'étude princeps qui avait comparé l'indice E/e' à la mesure invasive de

la pression diastolique VG, 6 des 37 (16%) patients inclus avaient une FEVG <45%. Par ailleurs, le E/e' avait été mesuré uniquement à la partie septale de l'anneau mitral.¹⁷⁶

La problématique du diagnostic à un stade précoce de l'IC concerne spécifiquement l'ICFEP (voir section 4.2.2). La différence de performance diagnostique de E/e' mesuré au repos chez les patients avec altération de la FEVG par rapport aux patients avec FEVG préservée a été rapportée.¹⁷⁵ Par ailleurs, seulement deux études ayant inclus respectivement 12 et 22 patients,^{186,187} ont évalué spécifiquement E/e' pour l'approche des pressions de remplissages VG à l'exercice chez des patients avec FEVG préservée. Ces études ont rapporté des résultats discordants, en effet, alors que la première étude a confirmé l'intérêt de E/e' pour l'évaluation de l'hémodynamique intra cardiaque, la seconde n'a pas trouvé de corrélation entre E/e' et les pressions de remplissages du VG.

Ces éléments nous ont conduits à concevoir une seconde étude spécifiquement focalisée sur les patients à haut risque cardiovasculaire avec FEVG préservée. Tous les patients inclus ont été évalués lors d'un faible niveau d'exercice, à la fois par cathétérisme cardiaque et par ultrasons. Cette étude est présentée dans le chapitre suivant.

9. ARTICLE n°2 : Evaluation de l'intérêt d'un l'exercice physique de faible intensité pour démasquer les stades précoces d'ICFEP. Etude comparative échocardiographie versus cathétérisme.

Ce chapitre fait référence au second travail original réalisé au cours de cette thèse d'université.²¹⁰ Le texte intégral de cette publication scientifique constitue la section 9.5 du manuscrit.

9.1. Rationnel

La prévalence de l'ICFEP est en augmentation et est associée à une importante morbi-mortalité.^{4,5} Le diagnostic de cette pathologie à un stade précoce avant l'apparition des signes congestifs reste difficile.⁴ Pourtant une prise en charge thérapeutique à un stade précoce avant l'apparition d'altérations potentiellement irréversibles du cœur et des vaisseaux pourrait avoir son importance pour améliorer le pronostic de l'ICFEP.²¹¹ Les patients porteurs de facteurs de risque de maladie coronaire sont également à risque d'ICFEP.^{4,5}

L'intérêt de l'hémodynamique invasive pour faire le diagnostic d'ICFEP à un stade précoce définit par une élévation anormale des pressions de remplissages VG à l'effort chez les patients ayant une hémodynamique normale au repos a été rapporté.¹⁵ Une étude pronostique récemment publiée a montré que l'élévation à l'effort des pressions de remplissages était une réalité pathologique associée aux symptômes d'IC et à la mortalité.¹⁶ Il a été rapporté que l'anomalie des pressions de remplissages peut s'observer dès les faibles niveaux d'exercice.^{15,207}

L'utilisation de l'indice E/e' mesuré par ultrasons pour évaluer le niveau des pressions de remplissages VG à l'effort chez les patients avec FEVG préservée est actuellement controversée.^{127,128} En effet, nous disposons à ce jour de très peu d'études comparatives avec le cathétérisme,^{176,186,187} et les résultats sont discordants. La possibilité d'une approche non invasive de l'hémodynamique cardiaque est hautement souhaitable.

9.2. Hypothèse

Au sein d'une population à haut risque vasculaire et avec FEVG préservée, nous avons émis l'hypothèse qu'un exercice de faible intensité permettait de démasquer une élévation anormale des pressions de remplissages VG comme témoin d'une ICFEP à un stade précoce. Nous avons

évalué la performance diagnostique de l'indice E/e' mesuré par ultrasons par rapport à la mesure invasive de la pression télé-diastolique du VG utilisée comme gold standard.

9.3. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, au cours de laquelle nous avons inclus 60 patients en rythme sinusal et avec FEVG >50% qui étaient adressés au laboratoire de cathétérisme pour la réalisation d'une angiographie coronaire par voie radiale dans le but d'éliminer une coronaropathie. Compte tenu de ce mode de recrutement, les patients inclus étaient par définition à risque cardiovasculaire élevé.

Nous avons exclus les patients qui étaient incapables de pédaler et ceux chez qui la coronarographie a été réalisée par voie fémorale (échec de la voie radiale). Les autres critères d'exclusion sont présentés dans la section 9.5.

Après la réalisation de la coronarographie, une sonde « pigtail » était introduite dans le VG et positionnée au milieu de la cavité. Après calibration, la pression intra VG était enregistrée au repos et au cours de l'exercice. Une pression télé-diastolique du VG >16mmHg au repos ou à l'effort a été considérée anormale.^{212,213}

Une échocardiographie de repos et d'effort a été réalisée dans les 24 heures qui ont suivi la coronarographie. Cet examen a notamment compris une évaluation complète de la morphologie et de la fonction VG au repos. L'indice E/e' (portion septale, latérale et moyenne) a été mesuré au repos et à l'exercice.

L'exercice a été réalisé en salle de cathétérisme et au laboratoire d'échocardiographie dans des conditions similaires en utilisant des ergomètres spécifiques de même marque (figure 19). Les patients étaient en position couchée, et ont pédalé à vitesse constante à une charge initiale de 25 Watts pendant 3 minutes puis à une charge de 50Watts pendant 3 autres minutes.

Les courbes de cathétérisme et les images d'échocardiographie ont été analysées de façon indépendante par des médecins différents en aveugle par rapport aux données cliniques.

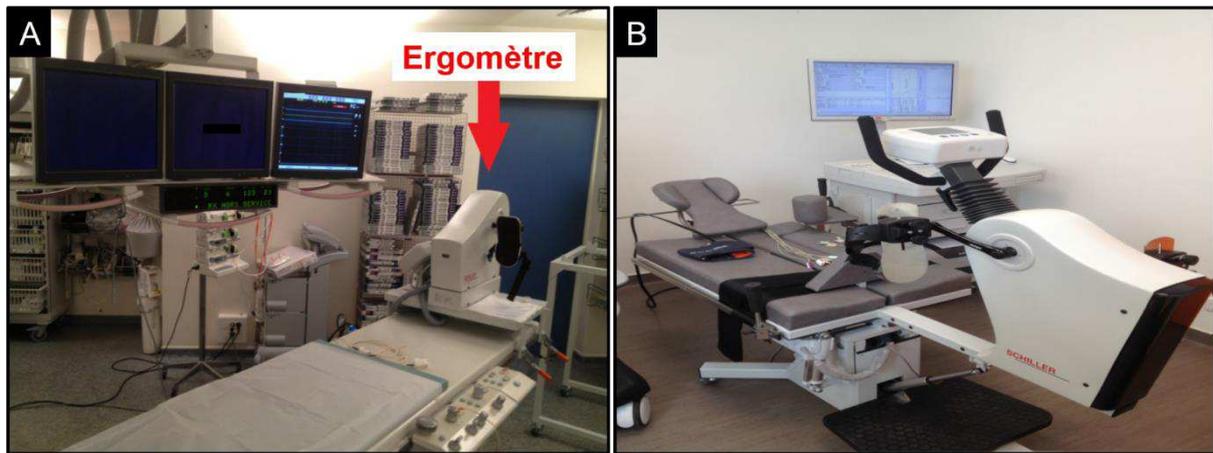


Figure 19 : Ergomètres utilisés pour la réalisation de l'exercice en salle de cathétérisme (A) et au laboratoire d'échocardiographie (B)

9.4. Résultats

La population de patients était comme attendu à haut risque cardiovasculaire. En effet, l'âge médian était de 63,5 ans, 63% des patients souffraient d'une hypertension artérielle, 52% étaient fumeur et 27% étaient diabétiques; enfin, 23% des patients avaient un antécédent de maladie coronaire ayant justifié une revascularisation. Aucun patient n'avait un antécédent d'IC congestive.

La pression télé-diastolique VG était normale au repos chez 46 (77%) patients. Parmi ces patients, 12 (20%) ont conservé des pressions de remplissages VG normales à l'effort et 34 (57%) patients ont présenté une pression télé-diastolique $>16\text{mmHg}$ à l'effort. Enfin, 14 (23%) des patients avaient des pressions de remplissages VG élevées au repos et à l'effort. Dans la majorité des cas, les modifications de la pression intra-VG sont survenues dès le premier palier d'exercice : 82% des patients qui ont présenté une élévation des pressions de remplissages uniquement à l'effort, avaient une pression télé-diastolique VG $>16\text{mmHg}$ dès 25 Watts.

Nous avons observé des corrélations significatives entre E/e' et l'hémodynamique invasive au repos et à l'effort. L'indice E/e' mesuré à l'anneau septal était le mieux corrélé au cathétérisme. Sur l'ensemble de la population, l'indice E/e' septal à 25 Watts avec un seuil ≥ 8 avait la meilleur performance diagnostique pour prédire une anomalie de l'hémodynamique invasive (aire sous la courbe = 0,79).

Cependant, l'indice E/e' ayant été rapporté comme non-optimal chez les patients sans altération visible du VG,^{125,214,215} nous avons ensuite divisé la population en 2 sous-groupes, en fonction de la présence ou non d'une modification identifiable du VG à l'état basal (antécédent de coronaropathie ou présence d'une anomalie morphologique du VG définie par la présence d'une

hypertrophie VG ou d'un remodelage concentrique). De façon remarquable, nous avons observé des anomalies hémodynamiques similaires au sein du sous-groupe sans antécédent coronaire ni altération morphologique VG (n=34) par rapport au second sous-groupe (n=26). Cependant, alors que la performance diagnostique de E/e' septal à 25Watts était excellente dans le sous-groupe avec altération identifiable du VG, cet indice n'était pas corrélé à l'hémodynamique dans le second sous-groupe.

9.5. Publication originale: « Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization».

Clin Res Cardiol
DOI 10.1007/s00392-016-1039-0



ORIGINAL PAPER

Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization

Nadjib Hammoudi¹ · Florent Laveau¹ · Gérard Helft¹ · Nathalie Cozic² · Olivier Barthelemy¹ · Alexandre Ceccaldi¹ · Thibaut Petroni¹ · Emmanuel Berman¹ · Michel Komajda¹ · Pierre-Louis Michel¹ · Alain Mallet² · Claude Le Feuvre¹ · Richard Isnard¹

Received: 25 June 2016 / Accepted: 23 September 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Background Increased left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) with exercise is an early sign of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The abnormal exercise increase in LVEDP is nonlinear, with most change occurring at low-level exercise. Data on non-invasive approach of this condition are scarce. Our objective was assessing E/e' to estimate low level exercise LVEDP using a direct invasive measurement as the reference method.

Methods and results Sixty patients with LVEF >50 % prospectively underwent both exercise cardiac catheterization and echocardiography. E/e' was measured at rest and during low-level exercise. Abnormal LVEDP was defined as >16 mmHg. Patients with a history of coronary artery disease and/or abnormal LV morphology were classified as having apparent cardiac disease (CD). Thirty-four (57 %) patients had elevated LVEDP only during exercise. Most of the change in LVEDP occurred since the first exercise level (25 W). There was a correlation between LVEDP and septal E/e' at rest and during exercise. Lateral E/e' and $E/\text{average } e'$ ratio had worse correlations with LVEDP. In

the whole population, exercise septal E/e' at 25 W had the best accuracy for abnormal exercise LVEDP, area under curve (AUC) = 0.79. However, while low-level exercise septal E/e' had a high accuracy in CD patients ($n = 26$, AUC = 0.96), E/e' was not linked to LVEDP in patients without CD ($n = 34$).

Conclusion Low-level exercise septal E/e' is valuable for predicting abnormal exercise LVEDP in patients with preserved LVEF and apparent CD. However, this new diagnosis approach appears not reliable in patients with normal LV morphology and without coronary artery disease.

Clinical Trial Registration <https://clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01714752.

Keywords Exercise · Hemodynamics · Echocardiography · Heart failure

Introduction

Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (pEF) is increasing in prevalence and is becoming the predominant form of HF [1–3]. While cardiac dysfunction is readily apparent when the left ventricular ejection fraction (LVEF) is reduced [4], the diagnosis of HFpEF is often not straightforward [5], particularly in the early stages of the disease [6]. Identifying HFpEF at an early stage, when the structural changes in the heart and vasculature are still reversible, may be important for improving the prognosis of the disease [7]. Invasive hemodynamics have demonstrated relevance for the diagnosis of early stage of HFpEF, which is characterized by exercise-induced left ventricular filling pressure (LVFP) elevation despite normal resting pressures [6, 8]. Interestingly, the abnormal exercise

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00392-016-1039-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Nadjib Hammoudi
nadjib.hammoudi@psl.aphp.fr

¹ Université Paris 6, Institut de Cardiologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), INSERM UMRS 1166, ACTION Study Group, Paris 75013, France

² Département de Biostatistiques, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6, Paris, France

Published online: 30 September 2016

Springer

increase in LVFP is nonlinear, with most change occurring at low level exercise [6].

Data on non-invasive approach of exercise LVFP more suitable for routine clinical use are scarce. The value of Doppler echocardiography using the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity (E/e') for the non-invasive evaluation of LVFP has been reported [9, 10]. Nevertheless, there are limited and conflicting data on the validation of exercise E/e' with invasively determined LVFP in patients with preserved LVEF [11, 12]. Whereas latent heart failure could be unmasked during exercise in patients with apparently normal LV structure and function at rest [6, 13], E/e' was reported as less valuable in patients without evidence of cardiac disease (CD) at steady state [14–16]. Thus, the clinical integration of exercise E/e' in daily clinical practice is debated [17–19].

The aim of this study was to assess the E/e' ratio for the estimation of low level exercise LVFP using a direct invasive measurement as the reference method in patients at high risk of HFpEF.

Methods

Ethics statement

This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the local institutional committee on human research. Written informed consent was obtained from each patient before participation.

Patient population

We prospectively enrolled 60 patients in sinus rhythm with LVEF >50 % and undergoing clinically indicated left heart catheterization using a transradial approach, which allowed for the invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). The risk factors of coronary artery disease, especially age, hypertension and diabetes, are also recognized as risk factors of HFpEF. Thus, the patients referred for coronary angiography are also at high risk of HFpEF [2].

Patients in whom the radial artery puncture was not feasible and those who were unable to pedal were excluded. The other exclusion criteria were more than mild mitral regurgitation, severe aortic stenosis, mitral stenosis, valvular prosthesis, severe mitral annular calcification, hypertrophic cardiomyopathy, heart transplantation, LV thrombus, severe renal failure (<30 ml/min/1.73 m²), atrial fibrillation, an acute coronary syndrome in the previous 3 months and/or the diagnosis during coronary angiography of a stenosis requiring revascularization.

The baseline evaluation comprised the collection of medical history, a physical examination, electrocardiogram and blood sampling for laboratory measurements including N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP).

Patients with apparent CD were defined as having either clinical history of coronary artery disease (prior myocardial infarction or prior coronary revascularization), coronary stenosis >50 % on coronary angiography or echocardiographic evidence of LV structural abnormality (hypertrophy or remodeling) as defined by the echocardiography guidelines [15, 16, 20].

Invasive hemodynamic assessment

After coronary angiography, a fluid-filled pigtail catheter was positioned in the mid-LV cavity. Transducers were balanced before the study with the zero level at the mid-axillary line. LV pressure tracings were recorded at baseline and during exercise. Measurements were made off-line by two experienced physicians who were blinded to echocardiography and clinical data. LVEDP were averaged over five cardiac cycles, and ectopic or post-ectopic beats were disregarded. LVEDP >16 mmHg was used as a threshold to define abnormal LVFP at rest and during exercise [21, 22].

Echocardiographic studies

Transthoracic echocardiography was performed in all patients using the Vivid 9 system. The images were transferred to a workstation equipped with the Echopac PC software (GE Vingmed; Horten, Norway). All the examinations were analyzed off-line by two senior cardiologists who were blinded to the clinical data and invasive measurements. All projections were obtained according to the guidelines [20]. All measurements were averaged over 3–6 cardiac cycles. Ectopic and post-ectopic beats were disregarded.

In M-mode, the following measurements were made at end diastole: LV internal diameter and inter-ventricular septal and posterior wall thicknesses. LV mass was derived and indexed to body surface area. Relative wall thickness was also calculated [20].

From the 2-dimensional mode, the LA maximal volume was measured by the biplane Simpson method and was indexed to body surface area (LAVi). LV volumes and LVEF were measured using the biplane Simpson method [20]. From the continuous wave Doppler, peak tricuspid regurgitation was selected.

From the pulsed wave Doppler mode positioned at the tip of the mitral valve, early (E) and late (A) peak diastolic

velocities of the mitral inflow and E-wave deceleration time were measured. The septal, lateral and average early diastolic velocities were recorded (e'), and the ratio of mitral flow E to e' for each of these annular velocities was calculated [16, 23]. In addition to steady state measures, the E and e' wave velocities were recorded, and the different E/e' ratios were calculated during exercise. In cases of complete merging of E and A for the mitral inflow, peak E was measured at the peak of the single wave form. With complete merging of e' and a' , the resulting velocity was taken as e' [24].

Exercise protocol

A similar two leg pedaling exercise was performed within 24 h in the catheterization laboratory using ERG 911 BP/XRAY and in the echocardiography laboratory using ERG 911 L/LS (Schiller, Switzerland). Patients in the supine position pedaled at a constant speed beginning at a workload of 25 W for 3 min, followed by a workload of 50 W for an additional 3 min. Invasive and non-invasive data were stored at baseline and during the last minute of both levels of exercise. Relatively low levels of exercise were chosen because obviously all the patients can reach this threshold [25], and invasive LV pressure tracings, as well as echocardiographic image quality, are well maintained at this workload [19, 26]. Moreover, most of the changes in LVFP occur during this low level of exercise [6]. Patient medications were not modified between invasive and non-invasive studies.

Statistical analysis

All quantitative data are expressed as medians and interquartile ranges, and qualitative data are expressed as numbers and percentages. The patients were classified according to LVEDP: group 1 was normal LVEDP at rest and during exercise; group 2 was normal LVEDP at rest and abnormal LVEDP during exercise; and group 3 was abnormal LVEDP both at rest and during exercise. The data were compared using the Fisher and Kruskal–Wallis exact tests. The Wilcoxon signed rank test was used for paired data analysis.

Correlations were evaluated using the Pearson test. To detect a correlation >0.4 between LVEDP and echocardiography parameters with 90 % power and a 2-sided alpha level of 0.05, a sample size of 60 patients was calculated. Receiver–operator characteristics (ROC) curves were plotted to assess E/e' to predict exercise LVEDP >16 mmHg. The analyses were performed in the overall population and in subgroups of patients with or without apparent CD.

Intraobserver and interobserver variabilities for the measurement of E/e' ratio at rest and during exercise were assessed in a subset of ten patients. The coefficient of variation and intraclass correlation coefficient were determined and presented in supplemental Table 1.

MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software, Belgium) was used for the calculations. A $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results

Population characteristics

The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. The patients' median age was 63.5 years. Thirty-eight (63 %) patients had hypertension and 16 (27 %) had diabetes. Thirteen (22 %) patients had coronary stenosis >50 %; however, none of these patients had a stenosis that required a percutaneous intervention. Among these patients, we observed no functional ischemia based on fractional flow reserve ($n = 6$), stenosis of a small artery with a diameter <2 mm ($n = 6$) and a right coronary artery occlusion without significant stenosis on other arteries ($n = 1$). No patient had a history of congestive HF.

Invasive hemodynamic measurements

The invasive hemodynamic data are presented in Table 2. LVEDP at rest and in at least 1 exercise level were properly recorded in all of the patients. Two patients stopped the protocol after the first level of exercise. In two other patients, the LV pressure curve could not be properly analyzed at one of the two exercise stages.

LVEDP was normal in 46 (77 %) patients at rest. In 12 (20 %) of these patients, LVEDP remained normal during exercise (group 1), and in 34 (57 %) patients, it became elevated (group 2). The remaining 14 (23 %) patients had elevated LVEDP at rest and during exercise (group 3). Most of the change in LVEDP occurred within the first 3 min of exercise at a very low-level workload (Fig. 1), 82 % of the patients classified in group 2 had abnormal LVEDP since the first exercise level.

NT-pro BNP level was significantly higher in group 3 compared to group 1 and to group 2, respectively; however, NT-pro BNP levels in group 1 and group 2 were similar (Table 1). Twenty-four (40 %) patients experienced a dyspnea during low level exercise, and all of these patients had an abnormal LVEDP at rest and/or during exercise (Table 2).

Table 1 Clinical characteristics of the study population

Variables	All patients (n = 60)	Group 1 (n = 12)	Group 2 (n = 34)	Group 3 (n = 14)	p
Demographics					
Age (years)	63.5 [54.6–70.3]	59.3 [48.4–67.2]	64.8 [55.2–73.4]	62.6 [55.2–67.9]	0.20
Male gender	46 (77)	11 (92)	26 (77)	9 (64)	0.31
Body mass index, kg/m ²	26.4 [23.9–28.5]	27.5 [25.1–29.9]	25.4 [23.4–27.4]	27.7 [23.4–29.4]	0.09
Prior PCI	14 (23)	3 (25)	8 (24)	3 (21)	1.0
Coronary stenosis >50 %	13 (22)	3 (25)	8 (23.5)	2 (14)	0.83
Hypertension	38 (63)	9 (75)	18 (53)	11 (79)	0.18
Diabetes	16 (27)	3 (25)	10 (29)	3 (21)	0.92
Smoking history	31 (52)	5 (42)	21 (62)	5 (36)	0.23
Drug therapy					
β-Blockers	29 (48)	4 (33)	17 (50)	8 (57)	0.50
ACE or ARB	31 (52)	7 (58)	16 (47)	8 (57)	0.82
Calcium channel blockers	14 (23)	4 (33)	9 (26)	1 (7)	0.22
Loop diuretics	1 (1.5)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1.0
Biology					
NT-proBNP (pg/mL)	55 [28–110]*	34 [18–87]	48 [27–97] [†]	118 [100–372] ^{‡§}	0.002
Hemoglobin (g/dL)	14.5 [13.3–15]	14.9 [14.3–15.5]	14.2 [13.2–14.9]	14.5 [13–14.8]	0.16
Creatinine level (μmol/L)	80 [73.5–97.5]	79 [73.5–88]	81.5 [73–101]	79.5 [74–102]	0.93

Data are expressed as median and interquartile range or number (%)

ACE angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB angiotensin receptor blocker, Group 1 normal LVEDP, Group 2 abnormal LVEDP only during exercise, Group 3 abnormal LVEDP at rest, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PCI percutaneous coronary intervention

* n = 57, [†] n = 33, [‡] n = 12

[§] p < 0.05 compared to group 1 and to group 2

Echocardiography

The median time between echocardiography and catheterization was 4 h 36 min [3 h 05 min–8 h]. The ultrasound measurements are reported in Table 3.

E/e' ratio

E and A waves were fused in four patients at 25 W and in eight patients at 50 W.

In whole population, there was a correlation between LVEDP and septal E/e' at rest (r = 0.28) and during exercise (r = 0.34). Lateral E/e' was associated with LVEDP at 25 W of exercise (r = 0.27). However, lateral E/e' was not linked to LVEDP at rest or at 50 W of exercise (supplemental figure). Compared with septal E/e', the E/average e' ratio had a worse correlation with LVEDP (Table 4).

Although, septal E/e' ratio at rest was similar between group 1 and group 2; exercise septal E/e' was higher in group 2 compared to group 1 since the first exercise level (Table 3).

The ROC curve analysis for prediction of abnormal LVEDP from E/e' ratios showed that Septal E/e' at 25 W with an area under the curve (AUC) of 0.79 had the best diagnostic value (Fig. 2). The optimal septal E/e' at 25 Watt threshold ≥8 had a sensitivity of 71 % and a specificity of 83 % for predicting abnormal LVEDP.

Performance of E/e' in patients with and without apparent CD

Because E/e' ratio has been reported as a non-optimal index of LVFP in patients without apparent heart disease [14–16], the population was divided into patients with (n = 26) and without (n = 34) apparent CD. Both the groups had similar demographic and hemodynamic characteristics (supplemental Table 2). In particular, the prevalence of abnormal LVEDP only during exercise (p = 0.61) and the median time between echocardiography and catheterization (p = 0.96) were similar in both groups.

Compared with the whole population, Doppler-derived parameters were better linked to LVEDP in patients with apparent CD. The best observed correlation was between

Table 2 Invasive hemodynamic data

Variables	All patients (n = 60)	Group 1 (n = 12)	Group 2 (n = 34)	Group 3 (n = 14)	p
Symptoms during exercise					
Dyspnea	24 (40)	0 (0)	16 (47)	8 (57)	0.002
Lower extremity fatigue	2 (3)	1 (8)	0 (0)	1 (7)	0.18
Heart rate (beats/min)					
At rest	72 [65–80]	72 [65–76]	75 [65–80]	71 [60–78]	0.54
At 25 W exercise	95 [88–100]*	91 [85–99]	99 [90–100]	93 [82–100]	0.33
At 50 W exercise	104 [100–110]†	102 [96–108]‡	105 [100–113]§	103 [95–110]	0.53
LV systolic pressure (mmHg)					
At rest	128 [117–142]	124 [110–127]	130 [117–146]¶	138 [124–151]¶	0.01
At 25 W exercise	160 [142–175]*	146 [131–156]	165 [142–180]§¶	169 [154–175]¶	0.009
At 50 W exercise	164 [153–187]†	158 [141–163]‡	174 [153–189]§¶	169 [157–184] ¶	0.02
LVEDP (mmHg)					
At rest	13.5 [10–16]	10 [6–12]	12 [10–14]	20 [18–22]	<0.0001
At 25 W exercise	22 [15–27]*	13 [12–14.5]	22 [20–25]§	28.5 [25–30]	<0.0001
At 50 W exercise	25 [19.5–30]†	12 [10.5–15]‡	25 [20–30]§	30 [28–34]	<0.0001

Data are expressed as median and interquartile range

LV left ventricular, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure

* n = 59, † n = 57, ‡ n = 11, § n = 33, || n = 13

¶ p < 0.05 compared to group 1

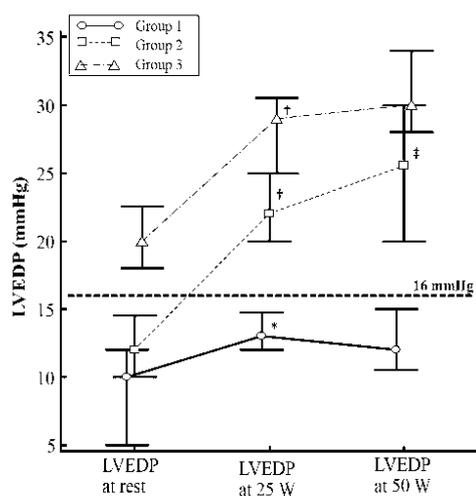


Fig. 1 LVEDP at rest and during exercise in the three groups of patients. Most of the changes in LVEDP occurred during the first level of exercise. Group 1 normal LVEDP; Group 2 abnormal LVEDP only during exercise; Group 3 abnormal LVEDP at rest and during exercise; LVEDP left ventricular end-diastolic pressure. Within group analyses: *p < 0.05 versus at rest; †p < 0.0001 versus at rest; ‡p < 0.0001 versus at 25 W

septal E/e' and LVEDP at 25 W of exercise ($r = 0.59$, $p = 0.002$). In contrast, no significant correlation was observed between E/e' and LVEDP in patients without CD (supplemental Table 3).

In patients with CD, the ROC curves analysis for prediction of abnormal LVEDP showed that septal E/e' at 25 W had the best diagnostic value (AUC = 0.96). The optimal septal E/e' at 25 W ≥ 8 had a sensitivity of 90 % and a specificity of 100 %. In patients without CD, the E/e' ratios had no significant diagnostic value (Fig. 3).

Discussion

The results of the study can be summarized as follows. First, we confirmed that exercise induced abnormal LVEDP in a number of patients with normal LVEDP at rest and that most of the changes in LVEDP occurred at a very low-level workload. Second, we observed a correlation between LVEDP and septal E/e' at rest and during exercise; however, lateral E/e' and $E/\text{average } e'$ ratio had a worse correlation with LVEDP. Finally, we found that septal E/e' at 25 W of exercise was valuable for predicting abnormal exercise LVEDP. However, in subgroup analysis, although exercise septal E/e' has a very good diagnostic performance in patients with apparent CD, this parameter had no

Table 3 Echocardiographic data

Variables	All patients (n = 60)	Group 1 (n = 12)	Group 2 (n = 34)	Group 3 (n = 14)	p
At rest					
LVEF (%)	66 [60–71]	64 [59–69]	66 [60–72]	63 [59–71]	0.29
LVEDVi (ml/m ²)	55.2 [44.1–62.5]	57.1 [50.1–63.1]	49.9 [42.7–62.3]	56.7 [52.3–62.1]	0.53
LVMi (g/m ²)	91 [82–104]	95 [88–106]	87 [77–102]	95 [85–109]	0.29
LAVi (ml/m ²)	33.6 [28–41.2]	31.3 [26–33.8]	35.1 [27.9–41.4]	35.6 [28.9–43.7]	0.21
E (cm/s)	72 [62–85]	73 [57–81]	70 [61–84]	76 [69–98]	0.11
A (cm/s)	76 [68–88]	72 [60–81]	78 [68–90]	77 [71–88]	0.40
E/A ratio	0.97 [0.74–1.16]	0.89 [0.72–1.28]	0.95 [0.72–1.13]	1.07 [0.87–1.36]	0.38
Deceleration time (ms)	164 [145–194]	165 [147–170]	169 [154–206]	157 [123–186]	0.33
Septal e' (cm/s)	9 [7–10.5]	9.7 [8.5–10.9]	9 [7–10.7]	8.9 [7–9.7]	0.45
Lateral e' (cm/s)	11 [8.9–13.3]	10.5 [9.3–13]	11.2 [9–13.3]	10.9 [8–12.3]	0.86
Septal E/e'	8.1 [6.6–10.6]	7.2 [6.7–8.1]	7.9 [6.5–10.4]	10.2 [8.5–11.3] [#]	0.02
Lateral E/e'	6.9 [5.8–8]	6.4 [5.6–7.3]	6.7 [5.5–7.5]	8.2 [6.3–8.9]	0.06
E/average e'	7.4 [6.1–8.9]	6.8 [6.0–7.5]	7.1 [5.9–8.8]	8.8 [7.4–9.7] [#]	0.03
TRV (m/s)	2.4 [2.3–2.6] [*]	2.2 [2.1–2.5] [†]	2.4 [2.3–2.6] [‡]	2.3 [2.3–2.5] [§]	0.23
Exercise data					
E at 25 W (cm/s)	89 [75–101]	77 [72–83]	92 [77–103] [#]	101 [81–102] [#]	0.02
E at 50 W (cm/s)	102 [87–117]	87 [81–94]	107 [90–124] ^{*#}	109 [88–117] [#]	0.01
Septal e' at 25 W (cm/s)	10.5 [9.3–11.8]	10.6 [9.6–11.6]	10.6 [9.2–12.2]	9.4 [7.5–11.3]	0.43
Septal e' at 50 W (cm/s)	11.8 [10.3–13.3]	12.2 [10.4–13.3]	11.8 [11–13.6]	11 [9–12.5]	0.20
Lateral e' at 25 W (cm/s)	12.3 [10.6–14]	11.5 [10.7–13.9]	12.8 [10.7–14.3]	11.9 [10–13.5]	0.43
Lateral e' at 50 W (cm/s)	14 [12.2–16]	12.9 [12.1–14.8]	14.7 [12.1–16.4] ^{*†}	13.6 [12.2–14.7]	0.27
Septal E/e' at 25 W	8.3 [7.3–9.9]	7.3 [6.7–7.6]	8.6 [7.5–9.9] [#]	9.6 [8.1–11.6] [#]	0.004
Septal E/e' at 50 W	8.7 [6.9–10.2]	7 [6.4–9.2]	8.4 [7.2–10.4] ^{*#}	9.7 [8.6–11.5] [#]	0.04
Lateral E/e' at 25 W	7.1 [6.0–8.6]	6.6 [5.5–7.4]	7.1 [5.7–9]	8.1 [6.6–9.9]	0.07
Lateral E/e' at 50 W	7.3 [5.8–8.9]	6.4 [5.4–8.2]	7.2 [5.7–8.9] ^{*†}	8.3 [6.1–9.1]	0.28
E/average e' at 25 W	7.6 [6.5–9.4]	6.7 [6.4–7.5]	7.9 [6.4–9.6] [#]	8.9 [7.5–11.0] [#]	0.02
E/average e' at 50 W	8.1 [6.2–9.1]	6.6 [6.0–8.6]	8.1 [6.4–9.0] ^{*†}	8.8 [7.4–10.5] [#]	0.11

Data are expressed as median and interquartile range

A late peak diastolic velocity of the mitral inflow, E early peak diastolic velocity of the mitral inflow, e' early diastolic tissue velocity of mitral annulus, E/e' the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity, LAVi left atrial maximal volume index, LVEDVi left ventricular end-diastolic volume index, LVEF left ventricular ejection fraction, LVMi left ventricular mass index, TRV tricuspid regurgitation velocity

* n = 37, † n = 5, ‡ n = 23, § n = 9, || n = 58, # n = 32, # p < 0.05 compared to group 1

significant diagnostic value in the subgroup of patients with apparently normal LV morphology and no history of coronary artery disease.

Invasive hemodynamics

While cardiac dysfunction is readily apparent when the LVEF is reduced, the diagnosis of HF is not straightforward when LVEF is preserved [6]. Recent data indicate that the early stage of HFpEF, which is characterized by exercise-induced LVFP elevation despite normal resting pressures, represents a pathological entity linked to symptoms and long-term survival [8]. The invasive assessment of LVFP at peak exercise is feasible [6, 8];

however, this time-consuming approach is not optimal for routine clinical use and limits its dissemination. As we reported in our study and as observed previously [6], the abnormal increase in LVFP with exercise is nonlinear, with most change occurring during the first level of exercise. Thus, the LVFP achieved at the first level of exercise could help diagnose an early stage of HFpEF in clinical practice [7].

E/e' ratio

The value of Doppler echocardiography to estimate invasively measured exercise LVFP was previously reported [10]. However, the use of E/e' ratio at rest for estimating

Table 4 Univariate correlations of E/e' with LVEDP at rest and during exercise

Variables	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
LVEDP at rest			
Septal E/e' at rest	60	0.28	0.03
Lateral E/e' at rest	60	0.21	0.10
$E/\text{average } e'$	60	0.26	0.04
LVEDP at 25 W			
Septal E/e' at 25 W	59	0.34	0.008
Lateral E/e' at 25 W	59	0.27	0.04
$E/\text{average } e'$ at 25 W	59	0.31	0.02
LVEDP at 50 W			
Septal E/e' at 50 W	55	0.34	0.01
Lateral E/e' at 50 W	55	0.17	0.23
$E/\text{average } e'$ at 50 W	55	0.27	0.05

E/e' the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure

LVFP was recently challenged [27] and validation data on exercise E/e' in patients with preserved LVEF are limited. In fact, of the 37 patients included in the validation study of exercise E/e' compared to direct invasive measures of LV diastolic pressure, 6 (16 %) had LVEF <45 % [10]. Moreover, using pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) as reference method, two smaller studies including 12 and 22 patients, respectively, reported conflicting results [11, 12].

For the non-invasive estimation of LVFP at rest, current guidelines encourage the use the ratio between the preload-dependent transmitral E velocity and e' velocity, which is

considered relatively load independent [16, 28]. However, preload affects e' in ventricles with normal relaxation [29], and E/e' has lower accuracy in patients without apparent CD because e' itself is altered by volume shifts [14, 15]. Consistently in the guidelines, it is stated that E/e' ratio should not be used to assess LVFP in subjects with likely normal LV relaxation as defined by no history of heart disease along with normal cardiac structure and function [16, 28]. This physiological fact may partially explain the conflicting results in previously reported studies investigated E/e' for exercise LVFP estimation [10–12]. In the former study showing the reliability of E/e' to identify patients with elevated exercise LVFP, the prevalence of coronary artery stenosis was high (75 %) [10]. In another study reporting conflicting results, patients with coronary artery disease were excluded [12]. Finally, another study excluding patients with coronary stenosis showed that E/e' was not valuable to estimate PCWP variation in patients with preserved LVEF subjected to preload manipulation [30].

Using a direct sampling of LV cavity during left heart catheterization as reference method, our study is the largest prospective study aimed to investigate exercise E/e' in patients with preserved LVEF. The relatively large and carefully phenotyped population included allowed a subgroup analysis of patients with and without apparent CD. We found that exercise E/e' had a mild diagnostic value of abnormal LVEDP in the whole population. However, E/e' had no diagnostic value in patients without CD, this index had a good value to predict abnormal LVEDP in patients with apparent CD. Our data further indicate that E/e' should not be used for the assessment of LVFP in patients with preserved LVEF and without apparent CD [16]. To

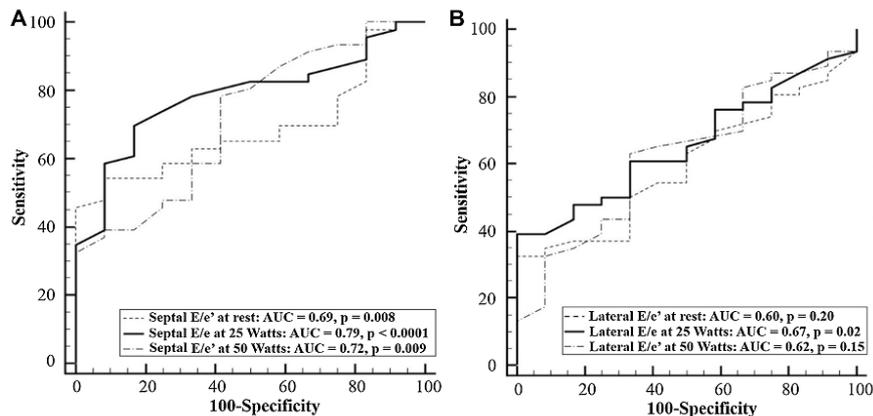


Fig. 2 Receiver–operator characteristic curves for the prediction of exercise LVEDP >16 mmHg in the whole study population using septal (a) and lateral (b) E/e' ratios at rest and during exercise. AUC area under the curve, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure

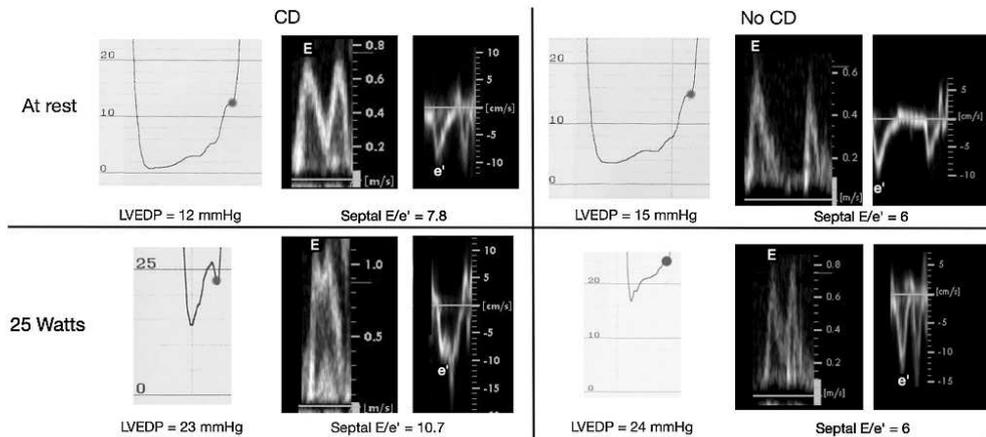


Fig. 3 Typical low-level exercise echocardiography findings in two patients with exercise induced abnormal LVEDP. While exercise septal E/e' increases in the patient with apparent CD, this parameter was not modified in the patient without CD. CD, patient with apparent

cardiac disease (i.e., coronary artery disease or echocardiographic evidence of left ventricular structural abnormality); E/e' the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity, LVEDP left ventricular end-diastolic pressure

choose the appropriate ultrasound approach, our findings suggest the collection of patient clinical history and the assessment of LV morphology as the first step of the non-invasive estimation of exercise LVFP. As reported previously, we observed that latent HF could be unmasked during exercise in high risk patients with apparently normal LV structure and function at rest [6, 13]. The best non-invasive approach of exercise LVFP in patients without apparent LV structural abnormality and/or history of coronary artery disease remains to be investigated.

We found that septal E/e' had better accuracy compared with lateral E/e' for the diagnosis of exercise LVEDP >16 mmHg. In the previously reported studies on the same field, lateral E/e' was not investigated [10–12]. The septal side of the mitral annulus, in contrast to the lateral side, moves in a direction more parallel to the ultrasound beam and is less affected by the translational movement of the heart.

Clinical implications

The risk factors of HFpEF, especially age, hypertension and diabetes, are also recognized risk factors of coronary stenosis [2]. Moreover, the symptoms of coronary diseases are not specific and might also be suggestive of HFpEF [2]. In our study, 34 (57 %) of the patients with normal or subnormal coronary arteries and normal LVEDP at rest were diagnosed as having abnormal exercise LVEDP. These data indicate that the stress protocol used in our study, which combined radial artery puncture and low level

stress exercise, could be clinically relevant in patients who were originally referred for a coronary angiography in whom no coronary artery lesion explains their symptoms and LVEDP is normal at rest. However, the efficiency of this diagnostic strategy should be validated in larger populations.

Concerning non-invasive diagnosis of abnormal exercise LVFP, our data indicate that exercise echocardiography at very low workload helps diagnose early stage HFpEF. This approach is suitable for routine clinical use. Compared to E/e' evaluation at peak exercise, low level workload E/e' could be combined to the resting ultrasound evaluation in selected population at high risk. This approach could be also easily integrated in current stress echocardiography protocols designed to avoid LV ischemia. Moreover, the uncommon rate of complete E and A merging at low level exercise facilitates Doppler analysis [19, 26]. Exercise septal E/e' appears to be superior to lateral and $E/\text{average } e'$ ratio. Finally, E/e' appears to be reliable only in patients with apparent CD and should not be used for the assessment of exercise LVFP in patients with normal LV morphology and no history of coronary artery disease.

Study limitations

We included a relatively small population of patients. However, the sample size was larger compared with prior reports that investigated the ultrasound for similar purpose [10–12]. The invasive and ultrasound acquisitions were not performed simultaneously. Performing simultaneous

assessments may have enhanced the correlations between the two methods; however, it would be difficult to obtain good quality images in the catheterization laboratory, and this attempt would introduce another type of bias by excluding patients due to inadequate imaging.

Conclusion

The early stage of HFpEF is characterized by exercise-induced LVFP elevation despite normal resting measurements. The abnormal increase in LVFP with exercise is nonlinear, with most change occurring during the first level of exercise. Low level exercise septal E/e' is valuable for predicting abnormal exercise LVEDP in patients with preserved LVEF and apparent CD. However, the non-invasive approach of LVEDP in patients with normal LV morphology and no history of coronary disease needs further investigations. The reliable non-invasive identification of early stages of HFpEF is the first step for clinical trials that evaluate specific treatment strategies targeting these high risk patients.

Acknowledgments We thank Anissa Bouzamondo, Anne-Claire Coyne and Justine Pollet (French Society of Cardiology) for logistical and data-managing support as well as Sylvie Lang for careful review of the manuscript.

Compliance with ethical standards

Funding This work was supported by the French Federation of Cardiology and the French Society of Cardiology.

Conflict of interest Dr. Laveau was supported by a grant from the French Federation of Cardiology. Dr. Komajda has performed consulting/advisory activities for Servier, Bristol-Myers Squibb, Astra-Zeneca, Menarini, Novartis, MSD, and Sanofi-Aventis. The other authors have no conflict of interest to declare related to the present study.

References

- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA et al (2012) Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 126:65–75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770
- Borlaug BA (2014) The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 11:507–515. doi:10.1038/nrcardio.2014.83
- Meinertz T, Diegeler A, Stiller B et al (2015) German heart report 2013. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 104:112–123. doi:10.1007/s00392-014-0799-7
- von Scheidt W, Zugck C, Pauschinger M et al (2014) Characteristics, management modalities and outcome in chronic systolic heart failure patients treated in tertiary care centers: results from the evidence based treatment in heart failure (EVITA-HF) registry. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 103:1006–1014. doi:10.1007/s00392-014-0743-x
- Kasner M, Sinning D, Burkhoff D, Tschöpe C (2015) Diastolic pressure-volume quotient (DPVQ) as a novel echocardiographic index for estimation of LV stiffness in HFpEF. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 104:955–963. doi:10.1007/s00392-015-0863-y
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al (2010) Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3:588–595. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701
- Borlaug BA (2014) Exercise haemodynamics and outcome in patients with dyspnoea. *Eur Heart J* 35:3085–3087. doi:10.1093/eurheartj/ehu350
- Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W et al (2014) Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 35:3103–3112. doi:10.1093/eurheartj/ehu315
- Ha J-W, Oh JK, Pellicka PA et al (2005) Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 18:63–68. doi:10.1016/j.echo.2004.08.033
- Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH (2006) Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 47:1891–1900. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042
- Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK (2007) Estimation of left ventricular filling pressure with exercise by doppler echocardiography in patients with normal systolic function: a simultaneous echocardiographic-cardiac catheterization study. *J Am Soc Echocardiogr* 20:477–479. doi:10.1016/j.echo.2006.10.005
- Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H-P, Kaye DM (2010) Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 56:855–863. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.040
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E et al (2010) Abnormal left ventricular function occurs on exercise in well-treated hypertensive subjects with normal resting echocardiography. *Heart Br Card Soc* 96:948–955. doi:10.1136/hrt.2009.185181
- Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ et al (2000) Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 36:1664–1669
- Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM et al (2004) Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 109:2432–2439. doi:10.1161/01.CIR.0000127882.58426.7A
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 10:165–193. doi:10.1093/ejecho-card/jep007
- Oh JK, Kane GC (2014) Diastolic stress echocardiography: the time has come for its integration into clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 27:1060–1063. doi:10.1016/j.echo.2014.08.013
- Hammoudi N, Achkar M, Isnard R (2015) Exercise E/e' for the assessment of left ventricular filling pressures: with caution in clinical practice? *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 28:376–377. doi:10.1016/j.echo.2014.11.001
- Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG (2014) A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved

- ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 16:1345–1361. doi:[10.1002/ejhf.184](https://doi.org/10.1002/ejhf.184)
20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:233–270. doi:[10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014)
 21. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H et al (2010) Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 55:1701–1710. doi:[10.1016/j.jacc.2009.11.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.076)
 22. Borlaug BA, Paulus WJ (2011) Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 32:670–679. doi:[10.1093/eurheartj/ehq426](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426)
 23. Buss SJ, Krautz B, Schnackenburg B et al (2014) Classification of diastolic function with phase-contrast cardiac magnetic resonance imaging: validation with echocardiography and age-related reference values. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 103:441–450. doi:[10.1007/s00392-014-0669-3](https://doi.org/10.1007/s00392-014-0669-3)
 24. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA et al (1998) Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation* 98:1644–1650
 25. Voss F, Schueler M, Lauterbach M et al (2016) Safety of symptom-limited exercise testing in a big cohort of a modern ICD population. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 105:53–58. doi:[10.1007/s00392-015-0885-5](https://doi.org/10.1007/s00392-015-0885-5)
 26. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F et al (2014) Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail* 16:1089–1095. doi:[10.1002/ejhf.131](https://doi.org/10.1002/ejhf.131)
 27. Santos M, Rivero J, McCullough SD et al (2015) E/e' ratio in patients with unexplained dyspnea: lack of accuracy in estimating left ventricular filling pressure. *Circ Heart Fail* 8:749–756. doi:[10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002161](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002161)
 28. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al (2016) 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr* 29:277–314. doi:[10.1016/j.echo.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011)
 29. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML et al (2001) Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 90:299–307
 30. Bhella PS, Pacini EL, Prasad A et al (2011) Echocardiographic indices do not reliably track changes in left-sided filling pressure in healthy subjects or patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 4:482–489. doi:[10.1161/CIRCIMAGING.110.960575](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.960575)

Supplemental table 1: Intra and inter observer variability of E/e' ratio at rest and during exercise

		Intra observer variability		Interobserver variability	
		ICC	CV (%)	ICC	CV (%)
Septal E/e'	At rest	0.99 [0.95-0.99]	5.4	0.97 [0.88-0.99]	8.8
	25 Watts	0.98 [0.93-0.99]	6.9	0.94 [0.77-0.99]	10.7
	50 Watts	0.99 [0.96-0.99]	5.0	0.93 [0.71-0.99]	9.7
Lateral E/e'	At rest	0.98 [0.94-0.99]	4.6	0.93 [0.82-0.97]	8.2
	25 Watts	0.94 [0.75-0.98]	9.3	0.88 [0.69-0.96]	11.2
	50 Watts	0.98 [0.74-0.98]	11.3	0.86 [0.72-0.94]	11.6

CV, coefficient of variation; E/e', the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity; ICC, intraclass correlation coefficient

Supplemental table 2: Comparison of clinical, hemodynamic and echocardiographic data between patients with and without cardiac disease.

Variables	CD (n = 26)	no CD (n = 34)	p
Clinical data			
Age (years)	66 [55-72]	60 [54-69]	0.12
Male	19 (73)	27 (79)	0.76
Body Mass index (kg/m ²)	27.3 [24.0-27.8]	25.9 [23.4-28.7]	0.91
Hypertension	20 (77)	18 (53)	0.07
Diabetes	9 (35)	7 (21)	0.25
Smoking history	12 (46)	19 (56)	0.60
Dyspnea during exercise	12 (46)	12 (35)	0.44
Echocardiography			
Time between echocardiography and catheterization	4h32min [3h03min – 7h54min]	4h49min [3h20min – 8h10min]	0.96
LVEF (%)	66 [60-72]	63.7 [59.3-69.7]	0.28
LVMi (g/m ²)	98.3 [85.6-111]	88.7 [76.5-97.6]	0.05
LVEDVi (ml/m ²)	53.4 [42.7-58.5]	56.7 [45-62.7]	0.20
LAVi (ml/m ²)	36.1 [28.6-41.9]	32 [27.9-40.9]	0.25
Septal E/e' at rest	8.1 [6.9-10.7]	8.1 [6.6-10.3]	0.79
Septal E/e' at 25 Watts	8.9 [7.4-10.7]	8.1 [6.8-9.5]	0.34
Septal E/e' at 50 Watts	9.4 [7.1-11.2]	8.5 [6.9-9.5]	0.14
Lateral E/e' at rest	7.0 [5.5-8.1]	6.5 [5.8-7.9]	0.88
Lateral E/e' at 25 Watts	7.1 [6.3-9.4]	7.2 [5.4-8.3]	0.57
Lateral E/e' at 50 Watts	7.2 [6.2-9.7]*	7.3 [5.5-8.4]†	0.36
Hemodynamic			
Heart rate at rest (beats/min)	71.5 [60-79]	73.5 [68-80]	0.37
Heart rate at 25 Watts (beats/min)	91 [84-100]	96.5 [90-100]	0.21
Heart rate at 50 Watts (beats/min)	104 [95-110]	104 [100-115]	0.35
LV systolic pressure at rest (mmHg)	128 [117-143]	131 [121-141]	0.74
LV systolic pressure at 25 Watts (mmHg)	157.5 [140-179]	161 [144-173.5]	0.78
LV systolic pressure at 50 Watts (mmHg)	164.5 [156-188]	164 [153-185]	0.78
LVEDP at rest (mmHg)	12 [10-16]	14 [10-18]	0.46
LVEDP 25 (mmHg)	22 [16-27]*	21 [20-25]	0.88
LVEDP 50 (mmHg)	25.5 [18-30]‡	25 [20-29.5]§	0.41
Group 1	6 (23)	6 (18)	0.77
Group 2	15 (58)	19 (56)	0.61
Group 3	5 (19)	9 (26)	0.42
Biology			
NT-pro BNP (pg/ml)	75 [39-122]	49 [25-104]	0.40
Creatinine level (µmol/L)	78 [74-88]	84 [73-101]	0.39

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

* n=25, † n=33, ‡ n=26, § n=31, || n=23,

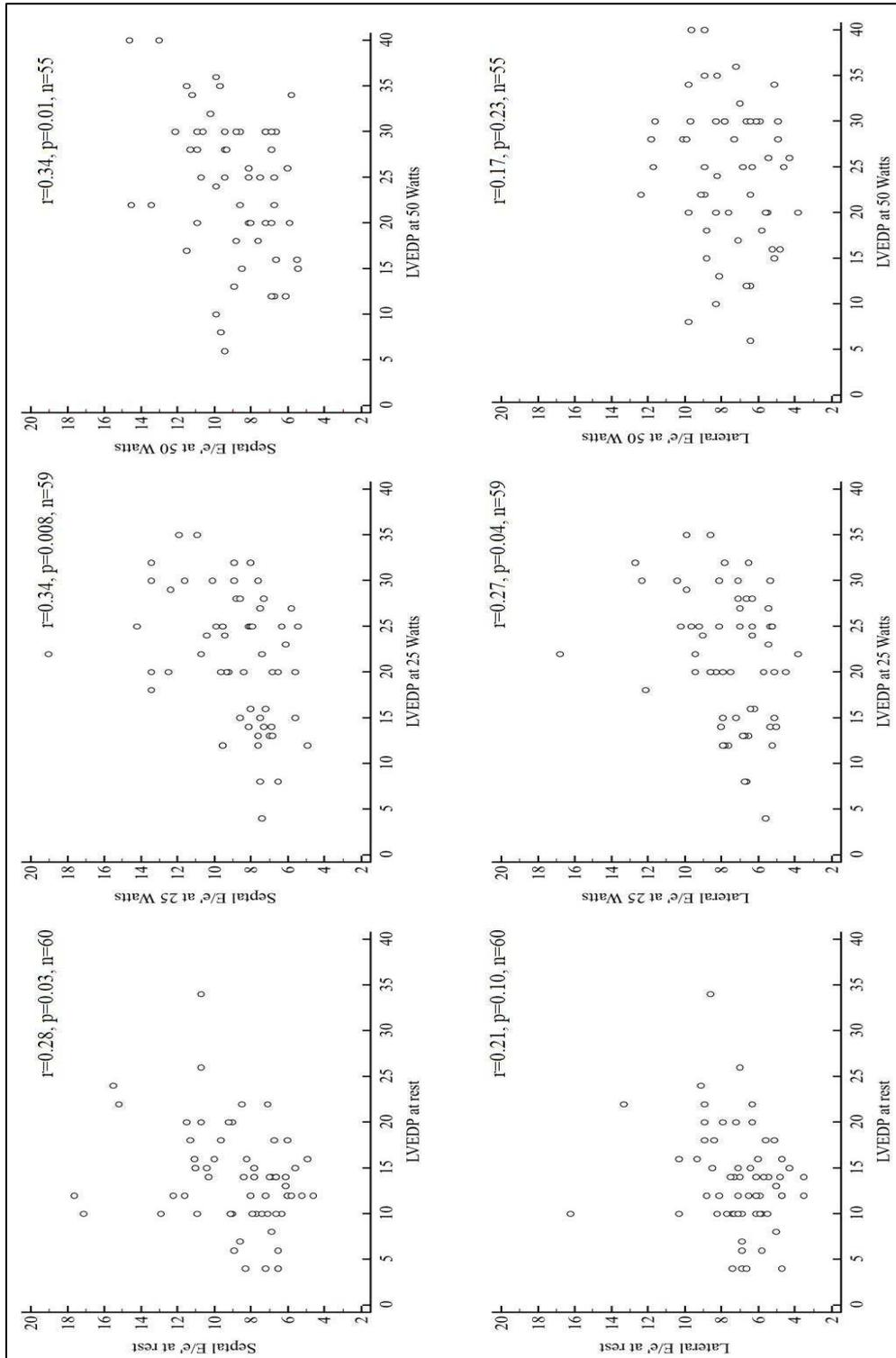
A, late peak diastolic velocity of the mitral inflow; CD, cardiac disease; E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic tissue velocity at the mitral annulus level; E/e', the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity; Group 1, normal LVEDP; Group 2, abnormal LVEDP only during exercise; Group 3, abnormal LVEDP at rest; LA, left atrial; LAVi, left atrial maximal volume index; LV, left ventricular; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure; LVEDVi, left ventricular end diastolic volume index; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMi, left ventricular mass index; NT-pro BNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide.

Supplemental table 3: Univariate correlations of E/e' with LVEDP at rest and during exercise in patients with and without apparent CD

Variables		CD (n = 26)			No CD (n = 34)		
		n	r	p	n	r	p
LVEDP at rest	Septal E/e' at rest	26	0.32	0.11	34	0.27	0.12
	Lateral E/e' at rest	26	0.17	0.42	34	0.27	0.13
	E/average e'	26	0.25	0.21	34	0.29	0.10
LVEDP at 25W	Septal E/e' at 25 Watts	25	0.59	0.002	34	0.19	0.29
	Lateral E/e' at 25 Watts	25	0.45	0.03	34	0.17	0.43
	E/average e' at 25 Watts	25	0.53	0.007	34	0.17	0.34
LVEDP at 50W	Septal E/e' at 50 Watts	25	0.54	0.005	30	0.05	0.81
	Lateral E/e' at 50 Watts	25	0.27	0.19	30	-0.003	0.99
	E/average e' at 50 Watts	25	0.41	0.04	30	0.02	0.90

CD, patients with apparent cardiac disease (ie, coronary artery disease or echocardiographic evidence of left ventricular structural abnormality); E/e', the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure.

Supplemental Figure: Linear correlation between LVEDP and E/e' ratio at rest and during exercise in the whole study population. E/e', the ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity; LVEDP, left ventricular end diastolic pressure.



9.6. Discussion

Les résultats de ce travail peuvent être résumés de la façon suivante :

- en utilisant comme outil diagnostique la mesure directe de la pression intra-VG par cathétérisme, nous avons confirmé une élévation anormale des pressions de remplissage VG en réponse à un faible niveau d'exercice chez un nombre relativement important de patients à haut risque vasculaire initialement adressés pour recherche de coronaropathie.
- cette élévation des pressions de remplissage à l'exercice s'observe à la fois chez les patients avec et sans altérations identifiables du VG à l'état basal.
- nous avons observé une corrélation significative entre l'indice E/e' mesuré à la portion septale de l'anneau et les mesures hémodynamiques; cependant, les autres méthodes de mesure de l'indice E/e' (latérale et la moyenne septale et latérale) sont moins bien corrélées au cathétérisme.
- l'indice E/e' septal mesuré à 25Watts semble avoir un intérêt pour prédire l'élévation anormale des pressions de remplissages à l'effort; cependant, alors que cet indice à une excellente performance diagnostique dans le sous-groupe avec altération identifiable du VG, cet indice n'est pas corrélé à l'hémodynamique dans le sous-groupe de patients avec morphologie VG normale et sans antécédent de coronaropathie.

La réalisation de ce second travail qui constitue cette thèse d'université a imposé plusieurs prérequis dont:

- l'achat d'un ergomètre spécifique permettant la réalisation d'un exercice de pédalage en salle de cathétérisme,
- et la mise en place d'une collaboration très étroite avec les collègues spécialistes en hémodynamique invasive.

La mesure des pressions de remplissages VG au pic de l'effort est réalisable,^{15,16} mais cette approche chronophage est peu adaptée à la pratique quotidienne et limite la dissémination de la méthode. Le protocole d'exploration mis au point et utilisé dans cette étude combinant un abord artériel radial et la mesure sanglante de la pression intra-VG lors d'un faible niveau d'exercice paraît adapté à l'utilisation en routine clinique. Nous n'avons observé aucune complication liée à cette approche au cours de l'étude. Cette exploration pourrait être proposée aux patients adressés pour coronarographie et chez qui l'angiographie coronaire ne révèle pas de lésions

expliquant les symptômes. L'ICFEP à un stade précoce serait alors envisagée comme diagnostic alternatif. D'autres études seront cependant nécessaires pour valider cette approche.

De façon intéressante nous avons observé une élévation anormale des pressions de remplissages VG même chez les patients sans altération morphologique du VG; cette observation concordante avec des données rapportées dans d'autres études souligne la complexité du diagnostic de cette affection et l'hétérogénéité physiopathologique.^{15,80,123,124}

L'indice E/e' est l'indice ultrasonore le plus communément utilisé pour l'estimation des pressions de remplissages VG.^{125,126} L'onde E proto-diastolique du flux trans-mitral est considérée comme étant très dépendante des conditions de charge, alors que l'onde e' de déplacement de l'anneau mitral est réputée relativement indépendante des conditions de charge du VG.¹⁷⁵ Ainsi le rapport E/e' a été rapporté comme étant un bon reflet des pressions de remplissages VG.^{125,175-177} Cependant, la performance de cet indice est actuellement remise en cause.¹²⁷ En effet, l'onde e' est en réalité également dépendante de la pré-charge. Cette altération de e' par la pré-charge semble particulièrement importante lorsque la relaxation du VG est normale.^{214,215} A l'instar de l'observation effectuée dans notre étude, il a été précédemment rapporté que l'indice E/e' n'est pas corrélé aux pressions de remplissages VG chez les patients ayant une morphologie VG normale et sans antécédent de maladie cardiaque.^{214,215} En revanche, au cours des circonstances pathologiques associées à une altération de la relaxation VG (hypertrophie VG, coronaropathie), l'onde e' serait relativement indépendante de la pré-charge et l'indice E/e' aurait dans ces conditions un intérêt diagnostique.^{125,215} Ce fait physiopathologique en accord avec nos résultats pourrait expliquer en partie la discordance entre les études antérieurement publiées. En effet, dans une étude ayant rapporté l'intérêt de E/e' pour monitorer les pressions de remplissages VG la prévalence de la coronaropathie était de 75%,¹⁷⁶ dans une autre étude qui a rapporté des résultats contradictoires les patients coronariens avaient été exclus.¹⁸⁷

L'indice E/e' mesuré à l'anneau septal semble le mieux corrélé à la pression mesurée par le cathétérisme. Le mouvement de l'anneau septal est plus parallèle au faisceau ultrasonore et est certainement moins affecté que la portion latérale par le mouvement de translation du cœur à l'exercice.

La présente étude a inclus un nombre relativement important de patients et représente une contribution significative à l'approche par ultrasons des pressions de remplissages VG à l'effort. Cependant, l'approche non-invasive du remplissage VG reste encore très imparfaite et

ne doit pas être considérée comme étant interchangeable avec l'hémodynamique invasive. Les applications potentielles de l'échocardiographie d'effort et les perspectives de recherches sont abordées dans la discussion générale de ce manuscrit.

10. ARTICLE n°3 : Mécanismes de l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes adultes : Rôle de l'épuisement du système cardio-vasculaire.

Ce chapitre fait référence au troisième travail original réalisé au cours de cette thèse d'université. Le manuscrit rédigé en anglais est prêt à être soumis à un journal scientifique. Il constitue la section 10.5 du manuscrit.

10.1. Rationnel

A la différence des deux études précédemment réalisées, nous nous sommes intéressés dans ce travail aux cardiopathies à haut débit. Comparativement aux autres phénotypes d'IC, et notamment à l'ICFEP, la physiopathologie de ces cardiopathies à haut débit a été relativement peu étudiée. En plus de démasquer une éventuelle incompétence cardiaque à l'effort, nous avons pour objectif principal l'étude des mécanismes physiopathologiques précis de cette affection rare. Pour atteindre ce double objectif, l'étude des pressions de remplissages VG à un faible niveau de charge n'était pas suffisante et nous avons dû mettre en place dans notre centre une modalité d'exploration originale combinant l'échocardiographie d'effort à l'étude des gaz respiratoires lors d'un exercice dynamique maximal. Cette méthode permet d'évaluer en détail toutes les composantes de la réponse cardio-circulatoire lors d'un exercice dynamique maximal.^{189,201}

Dans ce travail, la drépanocytose homozygote a été utilisée comme modèle expérimental de cardiopathie à haut débit. L'anémie hémolytique chronique observée au cours de cette maladie est responsable d'une baisse de la capacité de transport de l'O₂ par le sang et d'un hyper-débit cardiaque compensateur.^{131,216} Cela entraîne un remodelage cardiovasculaire prononcé et une surcharge chronique en volume.^{145,216} Cette hyperstimulation chronique compensatrice peut conduire à l'altération progressive du système cardiovasculaire et à l'IC.^{131,162,217,218}

10.2. Hypothèse

Nous avons émis l'hypothèse que la réserve cardiovasculaire était altérée et contribuait à l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes adultes.

10.3. Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, au cours de laquelle, nous avons inclus 60 patients drépanocytaires homozygotes adressés en cardiologie dans le cadre du soin courant pour bilan cardiovasculaire. Le détail des critères d'exclusions sont présentés dans la section 9.5. Brièvement, nous avons exclu en particulier les patients incapables de pédaler et ceux qui n'étaient pas dans un état clinique stable (crise vaso-occlusive récente). Nous avons également inclus 20 sujets témoins appariés sur l'âge et le sexe pour servir de groupe contrôle. Après une évaluation au repos les patients ont été installés sur un ergomètre spécifique et ont pédalés en position semi-couchée jusqu'à épuisement. Le protocole d'effort était une rampe de 10 Watts/minute.

Les gaz respiratoires ont été analysés à l'état basal et tout au long de l'examen. Le pic de VO_2 indexé au poids a été utilisé pour quantifier la capacité d'exercice maximale des sujets. Le RER a été utilisé pour évaluer le caractère maximal de l'exercice.

Dans un premier temps, une échocardiographie a été réalisée au repos en position couchée, cet examen permettait notamment d'éliminer la présence d'une valvulopathie significative qui constituait un critère d'exclusion. L'analyse morphologique et fonctionnelle de l'OG (taille et pic du strain longitudinal) et du ventricule droit ont été réalisées à partir des images obtenues lors de cet examen.

L'analyse morphologique et fonctionnelle du VG, la mesure du DC et l'estimation du niveau de pression pulmonaire ont été réalisées à partir des images acquises de façon contemporaine à l'analyse des gaz respiratoires alors que le patient était installé sur l'ergomètre en position semi-couchée. Ces mesures ont été obtenues à l'état basal, lors d'un faible niveau d'exercice (20Watts) et au pic de l'exercice.

Le débit cardiaque a été mesuré par la méthode Doppler et indexé comme recommandé à la surface corporelle. La $C(a-v)O_2$ a été calculée au repos et à l'exercice selon l'équation de Fick : $C(a-v)O_2 = VO_2 / DC$.²¹⁹

La fonction systolique VG a été estimée par la mesure de la FEVG et le calcul du strain longitudinal global.¹⁷⁴ La réserve de pré-charge VG a été évaluée par la mesure des variations du VTD VG entre l'état basal et l'exercice.²⁰¹ La pression pulmonaire a été estimée par le pic de vitesse de la régurgitation tricuspide.²⁰²

La FC au repos et à l'effort a été mesurée à partir de l'enregistrement continu d'un électrocardiogramme 12 dérivations. La FC au pic a été exprimée en % de la FC théorique (220-âge). Par ailleurs, le % de réserve de FC a également été calculé.²²⁰

La pression artérielle était mesurée tout au long du test. Les résistances artérielle systémiques ont été calculées selon la formule : pression artérielle moyenne *80 / DC.²⁰¹

Les patients ont également bénéficié dans les semaines avant ou après l'exploration cardiologique d'explorations fonctionnelles respiratoires complètes.

Les patients drépanocytaires ont dans un premier temps été comparés aux témoins. Dans un second temps la population de patients drépanocytaires a été divisée en tertiles en fonction du pic de VO₂ atteint, les caractéristiques des patients du tertile inférieur ont été comparées à celles des patients des 2 autres tertiles.

10.4. Résultats

Les patients avaient un âge médian de 31 ans, tous les patients souffraient d'une dyspnée, 55 (92%) étaient en stade II de la New York Heart Association et 5 (8%) étaient en classe III. Par définition, les patients avaient tous une anémie. Les patients et les témoins ont réalisés un exercice d'intensité maximale (RER et score de dyspnée similaires dans les deux groupes au pic de l'effort).

Les patients drépanocytaires avaient un pic de VO₂ et une VO₂ au premier seuil ventilatoire sévèrement altérés comparativement aux témoins. Chez les patients, il n'y avait pas d'argument en faveur d'une limitation respiratoire de l'exercice.

La C(a-v)O₂ était sévèrement diminuée chez les patients tout au long de l'exercice. En revanche, à l'état basal et au faible niveau d'exercice (20Watts), les patients présentaient un état d'hyper-débit ($\approx +50\%$ par rapport aux témoins) et les mesures de VO₂ étaient similaires dans les deux groupes. Au pic de l'effort, le niveau d'index cardiaque était à peine plus élevé chez les patients (+10%) et le pic de VO₂ était réduit. Ces données confirment l'importance de l'hyper-débit pour compenser l'altération de la C(a-v)O₂ chez les patients.

Alors que la réserve de C(a-v)O₂ à l'exercice (valeur au pic – valeur à l'état basal) était altérée de façon homogène chez les patients drépanocytaires, la réserve d'index cardiaque (valeur au pic – valeur à l'état basal) était en revanche très variable d'un patient à l'autre et constituait le principal déterminant du pic de VO₂ dans la population drépanocytaire.

Comparativement aux témoins, les patients drépanocytaires avaient une nette altération de la réserve chronotrope, une altération de la réserve en pré-charge et des arguments en faveur d'une élévation des pressions de remplissages du VG.

Lors de l'analyse en sous-groupe des patients drépanocytaires, le tertile de patients avec la capacité d'effort la plus altérée présentait une réduction de la réserve cardio-circulatoire à

l'effort. Les patients du tertile inférieur de VO_2 présentaient une altération de la réserve chronotrope, une altération de la réserve en pré-charge et des arguments en faveur d'une élévation des pressions de remplissages du VG. Enfin, l'âge et l'altération de la fonction de l'OG sont apparus comme les déterminants indépendants de la capacité d'exercice des patients drépanocytaires.

10.5. Manuscrit: « Reduced cardiac reserve determines exercise tolerance in adult patients with sickle cell anemia: interest of stress echocardiography and gas exchange measurements».

Reduced cardiac reserve determines exercise tolerance in adult patients with sickle cell anemia: interest of stress echocardiography and gas exchange measurements

Nadjib Hammoudi^a; Alexandre Ceccaldi^a; Richard Isnard^a; Katia Stankovic Stojanovic^b; Jean-Philippe Haymann^c; Gilles Montalescot^a; Paul Guedeney^a; François Lionnet^b; Stéphane Hatem^a

^a Université Paris 6, Institut de Cardiologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Paris, France.

^b Université Paris 6, Service de médecine interne, centre de référence de la drépanocytose (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Tenon, Paris, France.

^c Université Paris 6, Département de physiologie et de néphrologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Tenon, INSERM UPMC 1155, Paris, France.

Address for correspondence

Dr Nadjib Hammoudi. Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13. Tel: +33 1 42 16 55 35. Fax: +33 1 42 16 30 20. E-mail address: nadjib.hammoudi@aphp.fr

Sources of Funding: None.

Disclosures: Dr. Montalescot reports research Grants to the Institution or Consulting/Lecture Fees from ADIR, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chimie AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Beth Israel Deaconess Medical, Brigham Women's Hospital, Cardiovascular Research Foundation, Celladon, CME Resources, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Europa, Elsevier, Fédération Française de Cardiologie, Fondazione Anna Maria Sechi per il Cuore, Gilead, ICAN, Janssen, Lead-Up, Menarini, Medtronic, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, The Medicines Company, TIMI Study Group, WebMD. Dr Guedeney reports a grant from Fédération Française de Cardiologie. All other authors have no conflict of interest to declare related to the present study.

Brief Title: Exercise intolerance in sickle cell anemia

ABSTRACT

Background

Sickle cell anemia (SCA) is associated with marked exercise intolerance. However, mechanisms underlying this functional limitation remain incompletely characterized. We hypothesized that abnormal cardiovascular reserve is an important determinant of SCA exercise capacity. Therefore, we sought to comprehensively investigate the cardiac response to exercise in a contemporary adult SCA population.

Methods

We compared 60 SCA patients with dyspnea (median age, 31 years) to 20 controls matched for age and gender. All subjects prospectively underwent a maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise testing with combined echocardiography. The oxygen uptake (VO₂) and cardiac index (Ci) were simultaneously measured. The difference between arterial and venous oxygen content (C(a-v)O₂) was calculated using Fick principle. The left ventricular (LV) function was comprehensively studied at rest and during exercise.

Results

Compared to controls, the SCA patients had severe exercise intolerance (median peak VO₂, 19.7 versus 34.3 ml/min/kg, $p < 0.0001$) and a marked alteration in C(a-v)O₂. However, in SCA population the increase in Ci from rest to peak exercise was widely scattered and correlated closely with peak VO₂ ($r = 0.71$, $p < 0.0001$); in contrast, the C(a-v)O₂ reserve was homogeneously reduced and did not correlate with exercise capacity ($r = 0.18$, $p = 0.16$). Compared to controls, SCA patients had chronotropic incompetence, blunted LV preload reserve and higher LV filling pressures.

The SCA patients were classified in tertiles according to peak VO₂. While hemoglobin level and C(a-v)O₂ were similar, SCA patients in the lower VO₂ tertile were characterized by an alteration of cardiovascular reserve related to ageing and to left atrial function deterioration.

Conclusion

The ability of cardiovascular system to increase Ci is an important determinant of SCA exercise capacity. The SCA patients have chronotropic incompetence, blunted LV preload reserve and higher LV filling pressures. These findings provide potential new therapeutic targets.

Key words, exercise, SCA, SCD, heart failure,

INTRODUCTION

Homozygous sickle cell disease — also called sickle cell anemia (SCA) — is the main genotype of sickle cell disease, the most frequent genetic hemoglobinopathy worldwide.(1) Thanks to the enhancement in medical management the early childhood mortality related to the disease has decreased in developed countries and most of the patients survives to adulthood.(2) In the modern era, SCA represents a chronic condition associated with progressive end organ damages and a low quality of life.(2,3) Moreover, cardiopulmonary involvement and chronic kidney disease lead to premature mortality.(3) With median survival between 40 and 58 years, the life expectancy for adults with SCA remains limited.(2)

In SCA patients the central compensation mechanism of the impairment of blood oxygen carrying capacity related to chronic hemolytic anemia is an increase in cardiac output.(4) This implies a pronounced cardiovascular remodeling and chronic volume overload.(5) As well described in valvular heart disease such as aortic regurgitation the volume overload could be well tolerated for a long time.(6) However, the chronic hyper stimulation of cardiovascular system may also produce progressive irreversible myocardial damages leading to exercise intolerance and heart failure.(6,7) Consistently, several studies have reported the relatively high prevalence of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (8) in SCA and many patients develop pulmonary venous hypertension.(9,10) While dyspnea and exercise intolerance are frequent complaints of adult SCA patients(11) the likely pathophysiological contribution of cardiovascular exhaustion to this functional limitation has not been comprehensively investigated.

Here, we test the hypothesis that abnormal cardiovascular adaptation to a maximal exercise could be an early indication of the impairment of cardiac function in SCA patients. In order to analyze and to discriminate between the various mechanisms potentially involved in exercise limitation in SCA patients, we combined stress echocardiography and gas exchange measurements.

METHODS

Ethics statement

The study complies with the declaration of Helsinki and was approved by the institutional committee on human research. Written informed consent was obtained from each patient before participation.

Study population

From 1 January 2015 to 31 August 2015, all adult SCA patients who were referred for routine outpatient evaluation of cardiac function and/or systematic screening for pulmonary arterial hypertension(12) from the reference center for sickle cell disease (Tenon Hospital, Paris, France) were prospectively considered for the study. Patients who had developed acute chest syndrome, vaso-occlusive crisis or an acute complication within the previous 4 weeks and those who had a blood transfusion within the previous 2 weeks were excluded. The reason for excluding these patients was the will to specifically focus on a group of stable patients, free of confounding factors that could impact cardiac function. The other exclusion criteria were patients unable to pedal and those with submaximal exercise testing (peak respiratory exchange ratio <1.0), age <18 years, moderate or severe valvular heart disease, congenital heart disease, pregnancy, history of atrial arrhythmia, and severe kidney failure defined by a glomerular filtration rate below 30 ml/min/1.73 m².

A total of 75 SCA patients were considered for the study. Of these, 15 did not meet all inclusion and exclusion criteria or refused the protocol (*supplemental figure 1*). The remaining 60 patients were enrolled in the study. We also included 20 age and sex-matched healthy volunteers as control group.

Study protocol

All subjects were investigated in a quiet, temperature-controlled room. After baseline evaluation including the collection of medical history, a physical examination, blood sampling and supine echocardiography, all subjects underwent a maximal symptom-limited cardiopulmonary exercise testing (CPX) with simultaneous echocardiography on a dedicated cycle ergometer (ERG 911 L/LS, Schiller, Switzerland; *supplemental figure 2*). We used a standardized incremental ramp protocol of 10 watts per minute suitable for SCA patients.(13) In order to prevent vaso-occlusive crisis, the patients were encouraged to drink water and ensure a proper hydration before and after exercise.

Ventilation and expired gases analysis

Breath-by-breath O₂ consumption (VO₂), minute ventilation (VE), and CO₂ production (VCO₂) were assessed throughout the examination (Oxycon mobile, CareFusion, Germany). Peak VO₂, VO₂ at the first ventilatory threshold, VE/VCO₂ ratio, VE at maximal exercise to maximal voluntary ventilation ratio and peak respiratory exchange ratio were measured as

recommended.(14,15) Maximal aerobic exercise capacity was defined as peak VO₂ indexed to body weight.(14)

Echocardiography

All examinations were performed by the same experienced cardiologist (N.H.) using a Vivid E9 system and transferred to a workstation equipped with the Echopac PC software (GE Vingmed Ultrasound; Horten, Norway) for offline analysis blinded to clinical and CPX data. All projections were obtained according to guidelines.(16,17) All measurements were averaged over 3 to 5 cardiac cycles. Ectopic and post-ectopic beats were disregarded.

Supine echocardiography was first performed in order to rule out a significant valvular disease which was an exclusion criteria. The morphological and functional analysis of the right ventricle and left atrium (LA) were performed using the images acquired during this examination. The assessment of the left ventricle (LV) and cardiac hemodynamics at rest, at low-level exercise (20Watts) and at peak exercise were collected simultaneously with expired gases measurements when the patient was on the ergometer in a semi-supine position (45°). The stepwise sequence imaging used in all subjects during exercise was as follows: LV outflow tract time–velocity integral, tricuspid regurgitation velocity (TRV), followed by the acquisition of the apical four-, two-, and three-chamber two-dimensional LV views.

LV stroke volume and cardiac index

From the LV outflow tract dimension at rest and pulsed wave Doppler time–velocity integral measured at each time point, the LV stroke volume was measured and indexed to body surface area (SV_i).⁽¹⁶⁾ The cardiac index (Ci) was measured as the product of SV_i and heart rate (HR). The global cardiovascular reserve was defined as the absolute change in Ci from baseline to peak exercise.⁽¹⁸⁾

LV systolic function

LV systolic function was assessed by measuring the LV ejection fraction (LVEF) using Simpson biplane method.⁽¹⁷⁾ The LV global longitudinal strain (GLS) was also measured as recommended from the three standard apical views.⁽¹⁷⁾ Moreover, the LV wall motion was investigated at rest and at each level of exercise from the apical four-, two-, and three-chamber views using a conventional 16-segment model.⁽¹⁹⁾

LV pre-load

LV pre-load reserve was assessed by measuring LV end-diastolic volume index (EDV_i) at rest and during exercise as the ratio of SV_i and LVEF.⁽¹⁸⁾ Using color Doppler we ensured the lack of dynamic mitral regurgitation during exercise.

Resting early peak diastolic velocity of the mitral inflow (E) was measured. Using pulsed tissue Doppler imaging, septal and lateral annular mitral plane early diastolic velocities were measured and averaged (e'), E/ e' ratio at rest was then calculated.(20)

LA morphology and function

The LA maximal volume was measured at rest at the end of the ventricular systole by the biplane Simpson method and indexed to body surface area.(17) In addition, LA function was assessed by measuring peak global longitudinal strain from LA four and two-chamber views using the QRS onset as the reference point as previously described.(21,22)

Right ventricular function and systolic pulmonary arterial pressure

Right ventricular systolic function was assessed at rest by measuring the global longitudinal strain from right ventricular-focused apical view.(17) From continuous wave Doppler, peak tricuspid regurgitation velocity (TRV) was recorded at rest and during exercise in multiple views and the highest level of velocity was selected as an index of pulmonary artery systolic pressure.(23)

Heart rate

To explore chronotropic response to exercise, peak HR was determined from continuous 12-lead electrocardiogram and expressed as percentage of age-predicted maximal HR ($220 - \text{age}$).(14) In addition the percentage HR reserve achieved was also calculated as $100 * (\text{peak HR} - \text{resting HR}) / (\text{age-predicted HR} - \text{resting HR})$.(24)

Systemic vascular resistance

The blood pressure were monitored continuously during the examination (BP 200plus, Schiller, Switzerland). Systemic vascular resistance was determined as the product of mean blood pressure by 80 divided by cardiac output.(18)

C(a-v)O₂

The arteriovenous oxygen concentration difference (C(a-v)O₂) was determined at rest and during exercise using Fick equation as $C(a-v)O_2 = VO_2 / \text{cardiac output}$.(25)

Right heart catheterization

In accordance with current guidelines related to pulmonary hypertension in SCA,(12) right heart catheterizations were performed in all patients with baseline TRV ≥ 3.0 m/s in order to rule out pulmonary arterial hypertension.

Pulmonary function test

Patients underwent pulmonary function tests including spirometry, lung volume assessment by plethysmography and single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Controls subjects underwent spirometry.

Statistical analysis

All quantitative data are expressed as medians and interquartile ranges (IQR), and qualitative data are expressed as numbers and percentages. Comparisons between SCA patients and controls for continuous data were made using the Mann-Whitney nonparametric test. The χ^2 test was used to compare categorical data. The Wilcoxon signed rank test was used for paired data analysis. Correlations were evaluated using the Pearson test. To detect a correlation >0.4 between peak VO₂ indexed to body weight as the main end-point of the study and cardiovascular exercise reserve in SCA patients with 90% power and a 2-sided alpha level of 0.05, a sample size of 60 patients was calculated. Multivariable linear regression analysis was used to adjust for age, gender and hemoglobin level.

To further investigate the factors linked to the worst exercise limitation in patients, the SCA population was also classified in tertiles according to peak VO₂. Because of the well documented gender related differences in exercise capacity,(14,26) the cut-off values of peak VO₂ defining tertiles were identified separately in men and women. The characteristics of SCA patients in the lower VO₂ tertile were compared to the rest of the population and using a logistic regression analysis we investigated the independent resting determinants of the worst exercise capacity. The variables included in the model were those associated with the lower peak VO₂ tertile in the univariate analysis with $p < 0.10$.

All statistical analyzes were performed using the MedCalc Statistical Software, Version 14.12.0(MedCalc Software, Ostend, Belgium). A p value <0.05 was considered significant.

RESULTS

Population

The characteristics of the included population are presented in Table 1. The patients' median age was 31 years and 36 patients (60%) were women. Patients and controls were matched for age and gender. By definition SCA patients had a lower hemoglobin level. The history of specific complications related to SCA are presented *in supplemental Table 1*. Five (8%) patients had arterial hypertension, however no subject was under β -blocker therapy. 55 (92%) patients reported New York Heart Association class 2 dyspnea and 5 (8%) were on class 3.

Marked exercise limitation in SCA patients

All SCA patients completed an exercise of maximal intensity until exhaustion as attested by Borg score and a median value of peak respiratory exchange ratio above 1.2 (Table 2). No complication, notably acute crisis, occurred during exercise or during the week following exercise testing. The exercise capacity was severely reduced in SCA patients compared to controls as indicated by an around 50% decrease in both peak VO₂ and work load whereas the first ventilatory threshold was reached for a low work load and VO₂ (Table 2).

There was no evidence for a respiratory limitation during exercise in SCA patients. Firstly, SCA patients had only mild pulmonary function impairment (*supplemental Table 2*). Secondly, there was no evidence of mechanical ventilatory limitation to exercise as indicated by an actual minute ventilation at maximal exercise to maximal voluntary ventilation ratio $\leq 80\%$. (14) Finally, the VE/VCO₂ slope was mildly higher in SCA patients compared to controls (Table 2) but no SCA patient had a VE/VCO₂ slope above the cut off value of 40.

Abnormal cardiac adaption to exercise in SCA patients

In order to analyze the various determinants of cardiac adaptation to exercise, we measured simultaneously expired gas parameters and cardiac performance using echocardiography. As expected, the Ci was increased in SCA patients at baseline by 49% compared to controls ($p < 0.001$) (Table 1) and it remained elevated at low-level exercise (+56%, $p < 0.0001$). In contrast, the Ci at peak exercise was only marginally increased by 10% ($p = 0.03$) (Figure 1B). The simultaneous measurement of Ci and VO₂ during exercise allowed to calculate the C(a-v)O₂ which was severely reduced by 34%, 41% and 49% at baseline, low-level and peak exercise, respectively (Figure 1A).

Chronotropic response

In SCA patients, the amplitude of the chronotropic response was reduced and blunted as indicated by a higher HR at baseline and 20 Watts exercise compared to controls whereas the peak HR and the percentage achieved of HR reserve were markedly reduced (Table 2, Figure 2A). Indeed, the majority of SCA patients 38 (63%) patients failed to reach 85% of predicted maximal HR compared to 1 (5%) patient in the control group ($p < 0.0001$).

Stroke volume index and LV systolic function

At baseline, 20 Watts and peak exercise the SV_i was higher in SCA patients compared to controls (Table 1, Figure 2B). Moreover, the SV_i change from baseline to peak exercise was similar in both groups, +13 [8 – 16] compared to +10 [7 – 16] ml/m², $p = 0.56$.

The LV systolic function parameters were consistently not modified in SCA patients compared to controls from baseline to peak exercise (Figure 2D and E). The LVEF and LV GLS were enhanced similarly during exercise in both groups ($p = 0.94$ and $p = 0.16$ respectively) eliminating a major alteration of the myocardial contractile properties. No SCA subject had evidence of inducible ischemia during exercise on the basis of LV wall-motion and ECG analysis. The systemic vascular resistances were lower in SCA patients from baseline to peak exercise (Figure 2F).

LV filling and systolic pulmonary artery pressures

The LV EDVi was larger in SCA patients (Figure 3C). However, while the LV EDVi increased in controls, from 69 [61 – 74] at baseline, to 73 [66 – 82] ml/m² at peak exercise ($p = 0.0007$); the LV preload reserve was blunted in SCA patients and the LV EDVi was not modified during exercise, 93 [78 – 106] at baseline and 93 [83 – 109] ml/m² at peak ($p=0.12$).

The blunting of LV diastolic filling was further supported by the reduced LA peak longitudinal strain and increase in both E/e' ratio and LA volume index (Table 1). In the same way, peak TRV as an index of systolic pulmonary artery pressure was higher in SCA patients compared to controls throughout the examination (Figure 3A). TRV at rest and during exercise was independently related to LA dysfunction suggesting pulmonary venous hypertension (figure 3B and C, *supplemental table 3*). According to guidelines,(12) the 2 (3%) SCA patients with severe TRV elevation at baseline (≥ 3 m/s) underwent right heart catheterization. One patient was diagnosed as having a pulmonary venous hypertension (mean pulmonary artery pressure = 35mmHg and pulmonary artery wedge pressure = 22mmHg). The second patient had no significant pulmonary hypertension.

Altogether these results indicate a major limitation of the adaptation of cardiac function during exercise in SCA patients.

Cardiac reserve during exercise is the major determinant of exercise capacity in SCA

Although, the change in C(a-v)O₂ from baseline to peak exercise was homogeneously severely reduced in SCA population (Figure 4A), in contrast, the increase in C_i during exercise was widely scattered among SCA patients (Figure 4B). In controls, peak VO₂ was correlated to both C(a-v)O₂ and C_i changes from baseline to peak exercise ($r = 0.55$, $p = 0.01$ and $r = 0.76$, $p = 0.0001$, respectively). However, in SCA patients, the change in C_i from rest to peak exercise correlated closely with peak VO₂ ($r = 0.71$, $p < 0.0001$), but the change in C(a-v)O₂ did not ($r=0.18$, $p=0.16$) (Figure 4 C and D). In addition, multiple linear regression model including age, gender, hemoglobin level and the change in C_i from rest to peak exercise (ie, global cardiac

reserve) showed a strong association only between peak VO₂ ($r^2=0.50$, $p<0.0001$) and delta Ci. Taken together these results suggested that for a similar severity of the disease (as estimated by C(a-v)O₂), the exercise performance of SCA patients is determined mainly by the capacity of the heart to adapt to exercise.

This hypothesis was further tested by classifying SCA patients in tertiles according to peak VO₂ (Table 3). While hemoglobin level and C(a-vO₂) at rest and during exercise were similar among patients; the patients in the lower peak VO₂ tertile had reduced peak Ci and the lower Ci exercise reserve compared to the rest of the population (+5.0 [4.2 – 5.5] and +6.7 [5.5 – 7.8] L/min/m² respectively, $p <0.0001$). Moreover, the patients in the lower VO₂ tertile had pronounced impairment in exercise chronotropic response (Table 3) and blunted LV preload reserve (LV EDVi = 91 [77 – 111] and 87 [80 – 105] ml/m² at baseline and peak respectively, $p=0.58$). In the rest of the population, the LV EDVi increased during exercise from 94 [78 – 101] at baseline to 96 [85 – 110] ml/m² at peak exercise ($p = 0.02$).

The patients with the worst exercise capacity were older, and among the resting echocardiographic parameters E/e' ratio, LA volume index and LA peak longitudinal strain were all modified compared to the rest of the population (Table 3); LV systolic function and TRV were similar in both groups. In logistic regression analysis, older age (odds ratio=1.08, 95% CI, 1.0-1.16, $p=0.046$) and LA dysfunction (ie, reduced LA longitudinal strain) (odds ratio=0.86, 95% CI, 0.76-0.97, $p=0.016$) were independently related to exertional intolerance.

DISCUSSION

In the present study we found that SCA patients had a marked decrease in exercise capacity with an around half reduction in peak VO₂ and work load compared to controls. We provide compelling evidences that this exercise limitation is mainly due to the reduced capacity of the cardiovascular system to increase the blood output during exercise and to compensate for the drastic and fixed reduction in blood oxygen carrying capacity. Our results support the idea of a degradation of cardiac performance in SCA patients and that despite an apparent increased cardiac performance at rest, a true cardiopathy progressively developed which could be unmasked during exercise.

The SCA patients had a marked decrease in C(a-v)O₂ at rest and during exercise. This finding has been consistently related to the reduction in oxygen carrying capacity of the blood due to chronic anemia. (4,27,28) The peripheral extraction of available oxygen is increased during exercise in SCA patients and was not reported as a contributor to the alteration of C(a-v)O₂

reserve.(27,29) However, the optimization of peripheral oxygen extraction as an adaptation mechanism of anemia fails to compensate the decrease in $C(a-v)O_2$ and is only of secondary importance in these patients.(4) In the present study we did not identify pulmonary vascular disease nor impairment of pulmonary function are main limiting factors of exercise capacity in our population. This was indicated by a preserved pulmonary function at rest and during exercise and the lack of evidences for altered lung vascularization in SCA patients. The conflicting results reported elsewhere might be related in part to the different included populations.(30)

Most previous studies investigating mechanisms of exercise intolerance in SCA patients have assessed cardiac function only at rest.(13,30–32) In the present investigation, a comprehensive cardiac evaluation was performed simultaneously with continuous measurement of VO_2 during progressive exercise, thereby allowing an accurate assessment of the potential cardiovascular contribution to exercise intolerance in adult SCA patients. We observed in adult SCA patients a marked chronotropic incompetence which is a well-known mechanisms of exercise intolerance in heart failure.(18,25,33,34). In two previous studies, the HR response to peak exercise was only mildly impaired in SCA patients.(27,28). As these studies were conducted in children, it is possible that chronotropic incompetence aggravates with ageing and might reflect the slow degradation of cardiac function.

The other determinant of cardiac reserve during exercise which is altered in SCA patients is the LV diastolic filling. We demonstrated a blunted LV preload exercise reserve in SCA patients compared to controls. Moreover, the SCA patients had reduced LA peak longitudinal strain and higher E/e' ratio and LA volume index, all consistent with elevated LV filling pressures. Of note, it is possible that the abnormal LV diastolic filling explains the increase VE/VCO_2 slope in SCA patients which could reflect the increase in pulmonary capillary wedge pressure.(14) This result is consistent with a previous report of a high prevalence of left ventricular (LV) diastolic dysfunction in SCA patients.(8) Several mechanisms can contribute to the altered LV diastolic filling including abnormal LV distension by the chronic volume overload and/or myocardial fibrosis.(35,36) The precise determination of mechanisms underlying abnormal LV filling in SCA patients is of major importance as it could help to identify early therapeutic target to prevent the progression of the SCA cardiopathy.

Despite abnormal LV diastolic filling, the SV_i remains high during exercise probably as the results of the preserved LV systolic function and lower systemic vascular resistances observed in SCA. The alteration of resting LV systolic function remains controversial,(3) and has been attributed during exercise to myocardial ischemia in a population of 22 adolescents with

SCA.(37). In the present study, the continuous analysis during exercise of segmental LV wall-motion and ECG repolarization eliminate both major myocardial ischemia and contractile function abnormality.

The LA size is a recognized biomarker of LV dysfunction.(38) However, LA enlargement might also be induced by several other factors including volume overload as observed during chronic anemia.(17) In SCA patients, it has been recently shown that the magnitude of the LA enlargement related to the hematological disorder could overshadow the additional contribution of increased LV filling pressures.(39) Hence, LA morphological remodeling does not appear the most optimal index of LV dysfunction in this population.

Recent clinical investigations using ultrasound speckle tracking technology have consistently confirmed the crucial role of LA dysfunction in the pathophysiology of heart failure. In particular, the alteration of resting peak longitudinal LA strain as an index of LA reservoir function (and LA compliance) has been reported to differentiate the transition from asymptomatic LV dysfunction to clinical heart failure. (40) Moreover, LA reservoir function is an independent predictor of exercise capacity in patients with preserved LVEF.(22,41) Consistently, the impairment of peak LA strain appeared in our study as the best resting echocardiography parameter related to worst peak VO₂. This finding further indicates the contribution of cardiovascular system dysfunction in exercise intolerance of SCA patients. The alteration of LA longitudinal strain was linked to abnormal LV filling pressures (ie, LV dysfunction);(42) moreover, in a study investigating patients with chronic volume overload related to organic mitral regurgitation, it was reported a close relationship between LA strain reduction and histologically assessed LA myocardial fibrosis.(43) Therefore, one could hypothesized that chronic volume overload associated with LV diastolic dysfunction may lead during the course of SCA to a vicious cycle when progressive LA structural modifications and dysfunction further contribute to the impairment of exercise capacity.(44)

Pathophysiological significance

In SCA patients the main compensatory mechanism of chronic hemolytic anemia and in turn the drastic reduction of blood oxygen carrying capacity is the increased cardiac output (4) due mainly to a chronic volume overload.(5) However because the functional reserve of the cardiovascular system is physiologically limited, this compensatory process impairs the capacity of the cardiovascular system to further adapt to an increase demand for instance during exercise in SCA patients. This permanent hyper stimulation of cardiovascular system can also cause a progressive alteration of the functional and structural properties of the heart as observed in experimental models.(45) This pathophysiological scheme of a supernormal heart function

which causes progressive an abnormal cardiovascular adaptation to change in working conditions may hold true for other high cardiac output cardiopathies such as systemic arterio-venous fistulae, sepsis, hyperthyroidism, aortic regurgitation or over-training sport cardiopathy. Our study point to the interest of simultaneous echocardiography and gas exchange measurement during exercise to identify degradation of cardiac function in these clinical settings.

Clinical implications

We demonstrated that the combined CPX with Doppler echocardiography is safe and useful for assessment of mechanisms underlying exercise intolerance in adult SCA patients. The use of this noninvasive technique should probably be encouraged in this specific population.(15) Moreover, for cost-effectiveness, we believe that it is important to improve simultaneously the screening of patients at rest. For this purpose we showed that peak LA longitudinal strain was a promising biomarker that could potentially be clinically relevant. More accurate and reliable evaluation of SCA patients pave the ways of clinical studies evaluating specific treatment strategies. In addition to “traditional hematological therapies” such as blood cell exchange transfusion,(2) the mechanisms involved in impairment of cardiovascular exercise response suggest that therapies targeting the cardiovascular system could be interesting to evaluate. Taking into account that the workload at anaerobic threshold is severely impaired, the development of new approaches targeting the improvement of daily quality of life are urgently needed.

Limitations

Several limitations need to be acknowledged. First, we included a relatively small population of patients. However, the sample size was similar or larger compared with prior reports that investigated the exercise limitation mechanisms in SCA patients.(13,30–32). Second, C(a-v)O₂ was not measured but calculated according to Fick principle. However, the combination of stress echocardiography with CPX is currently recommended of exercise limitation and for noninvasive estimation of C(a-v)O₂.(15) Finally, the LV filling properties were not investigated invasively. However, we used a comprehensive state-of-the art ultrasound approach and the assessment of LV preload exercise reserve by echocardiography is a well-established method.(18)

CONCLUSION

The ability of cardiovascular system to increase C_i is an important determinant of SCA exercise capacity. The SCA patients have chronotropic incompetence, blunted LV preload reserve and higher LV filling pressures. These findings provide potential new therapeutic targets. The better understanding of pathophysiological mechanisms of exercise limitation in SCA patients may help improve and optimize management of these patients.

REFERENCES

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018–31.
2. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):5–14.
3. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jun 18;387(10037):2565–74.
4. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*. 1972 Mar;83(3):415–26.
5. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 27;59(13):1123–33.
6. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
7. Bonow RO, Leon MB, Doshi D, Moat N. Management strategies and future challenges for aortic valve disease. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 26;387(10025):1312–23.
8. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):472–9.
9. Mehari A, Alam S, Tian X, Cuttica MJ, Barnett CF, Miles G, et al. Hemodynamic Predictors of Mortality in Adults with Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):840–7.
10. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):44–53.
11. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):151–63.
12. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 15;189(6):727–40.
13. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1;165(9):1309–16.
14. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2012 Dec;33(23):2917–27.
15. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):e694–711.
16. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2002 Feb;15(2):167–84.
17. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
18. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):845–54.
19. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Sep;20(9):1021–41.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277–314.
21. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 18;63(6):493–505.
22. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3).

23. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
24. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation*. 2006 Nov 7;114(19):2070–82.
25. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 12;58(3):265–74.
26. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 23;67(7):780–9.
27. Pianosi P, D'Souza SJ, Charge TD, Béland MJ, Esseltine DW, Coates AL. Cardiac output and oxygen delivery during exercise in sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Feb;143(2):231–5.
28. Chaudry RA, Bush A, Rosenthal M, Crowley S. The impact of sickle cell disease on exercise capacity in children. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):478–84.
29. Sproule BJ, Mitchell JH, Miller WF. Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anemia. *J Clin Invest*. 1960 Feb;39:378–88.
30. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1272–9.
31. van Beers EJ, van der Plas MN, Nur E, Bogaard H-J, van Steenwijk RP, Biemond BJ, et al. Exercise tolerance, lung function abnormalities, anemia, and cardiothoracic ratio in sickle cell patients. *Am J Hematol*. 2014 Aug;89(8):819–24.
32. Liem RI, Reddy M, Pelligra SA, Savant AP, Fernhall B, Rodeghier M, et al. Reduced fitness and abnormal cardiopulmonary responses to maximal exercise testing in children and young adults with sickle cell anemia. *Physiol Rep*. 2015 Apr;3(4).
33. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):286–94.
34. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015 Mar;8(2):278–85.
35. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3):243–52.
36. Bakeer N, James J, Roy S, Wansapura J, Shanmukhappa SK, Lorenz JN, et al. Sickle cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 8;
37. Covitz W, Eubig C, Balfour IC, Jerath R, Alpert BS, Strong WB, et al. Exercise-induced cardiac dysfunction in sickle cell anemia. A radionuclide study. *Am J Cardiol*. 1983 Feb;51(3):570–5.
38. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F, Boubrit L, Djebbar M, Allali Y, et al. Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1089–95.
39. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, et al. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Mar;108(3):156–62.
40. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):10–5.
41. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart*. 2012 Jul 3;98(17):1311–7.
42. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, et al. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jul;22(7):847–51.
43. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, et al. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15;111(4):595–601.
44. Jellis CL, Klein AL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Do You Know Your Left Atrial Strain? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Mar;9(3).
45. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Mar;296(3):H585-593.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. C(a-v)O₂ (A), Cardiac index (B) and VO₂ (C) at rest and during exercise controls (white bars) and SCA patients (gray bars)

C(a-v)O₂, arteriovenous oxygen concentration difference; NS, not significant; VO₂, oxygen consumption.

Figure 2. Heart rate (A), stroke volume index (B), LV end-diastolic index (C), LV ejection fraction (D), LV global longitudinal strain (E) and systemic vascular resistances (F) at rest and during exercise in controls (white bars) and SCA patients (gray bars)

LV, left ventricle; NS, not significant.

Figure 3. Tricuspid regurgitation velocity (A) at rest and during exercise in controls (white bars) and SCA patients (gray bars). Correlation between LA peak longitudinal strain and tricuspid regurgitation velocity at rest (B) and at peak exercise (C) in SCA patients.

LA, left atrial.

Figure 4. C(a-v)O₂ (A) and cardiac index (B) changes from baseline to peak exercise in controls and SCA patients. Correlation between C(a-v)O₂ (C) and cardiac index (D) changes from baseline to peak exercise with peak VO₂ in SCA patients.

C(a-v)O₂, arteriovenous oxygen concentration difference; VO₂, oxygen consumption.

Table 1: Clinical characteristics and cardiovascular function at rest.

	SCA patients (n=60)	Controls (n=20)	p
Clinical characteristics			
Age (years)	31 [24 – 41]	29 [25 – 36]	0.62
Female gender	36 (60)	12 (60)	1
Body mass index (kg/m²)	22 [20 – 24]	22 [20 – 24]	0.89
Body surface area (m²)	1.7 [1.6-1.9]	1.7 [1.6-1.8]	0.96
Hemoglobin (g/dl)	8.5 [8.0 – 9.6]	14.3 [12.2 – 14.8]	<0.0001
Resting function			
VO₂ (mL/kg/min)	5.6 [4.7 – 6.6]	5.5 [4.6 – 6.5]	0.93
C(a-v)O₂ (mL/dL)	4.8 [4.1 – 5.9]	7.3 [6.4 – 8.6]	<0.0001
Cardiac output (L/min)	6.9 [6.0 – 8.0]	4.9 [4.3 – 5.3]	<0.0001
Cardiac index (L/min/m²)	4.1 [3.4 – 4.7]	2.8 [2.6 – 3.1]	<0.0001
Heart rate (beats/min)	73 [65 – 81]	68 [59 – 74]	0.01
Stroke volume index (mL/m²)	56 [50 – 63]	42 [39 – 46]	<0.0001
LV EDVi (ml/m²)	94 [78 – 105]	69 [61 – 74]	<0.0001
E/e' ratio	7.0 [5.6 – 8.2]	5.2 [4.6 – 6.0]	0.0002
LA volume index (mL/m²)	46 [37 – 57]	28 [26 – 30]	<0.0001
LA longitudinal strain (%)	36 [31 – 42]	44 [39 – 49]	0.0001
LVEF (%)	61 [57 – 64]	62 [60 – 65]	0.54
LV GLS (%)	-17.7 [-19.1 – -16.5]	-17.9 [-19.0 – -16.1]	0.75
RV GLS (%)	-22.0 [-23.2 – -20.4]	-21.7 [-23.8 – -20.1]	0.68
TRV (m/s)	2.4 [2.3 – 2.6]	2.3 [2.1 – 2.3]*	0.0001
Systolic BP (mmHg)	120 [107.5 – 127.5]	120 [113 – 123]	0.97
Diastolic BP (mmHg)	70 [65.5 – 82.0]	71 [70 – 80]	0.13
SVRI (dynes.m².s⁻¹.cm⁻⁵)	1002 [843 – 1232]	1458 [1285 – 1685]	<0.0001

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

* n=18

VO₂: oxygen uptake; C(a-v)O₂: arterial venous oxygen content difference; LV: left ventricle; EDVi : end diastolic volume index; E: early transmitral flow velocity; e': early diastolic mitral annular velocity; LA: left auricle; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; RV: right ventricle; TRV: tricuspid regurgitation velocity; BP: blood pressure; SVRI: systemic vascular resistance index.

Table 2: Exercise performance.

	SCA patients (n=60)	Controls (n=20)	p
RER at peak	1.22 [1.15 – 1.30]	1.22 [1.17 – 1.28]	0.72
Peak Borg dyspnea, 0-10	6 [5 – 8]	6 [6 – 8]	0.75
VO2 at AT (mL/min/kg)	12.9 [10.9 – 15.1]	21.3 [17.7 – 25.8]	<0.0001
Workload at AT (Watts)	46 [34 – 60]	88 [76 – 117]	<0.0001
Peak VO2 (mL/min/kg)	19.7 [16.1 – 22.6]	34.3 [29.3 – 44.1]	<0.0001
Peak VO2 (% predicted)	56 [48 – 64]	100 [91 – 116]	<0.0001
Peak workload (Watts)	147 [129 – 202]	77 [65 – 94]	<0.0001
Peak heart rate (beats/min)	154 [143 – 170]	176 [163 – 183]	0.0001
Peak heart rate (% predicted)	83 [78 – 90]	92 [88 – 95]	<0.0001
Heart rate reserve (% achieved)	71 [65 – 81]	88 [82 – 93]	<0.0001
Peak systolic BP (mmHg)	186 [165 – 200]	199 [182 – 208]	0.04
Peak diastolic BP (mmHg)	88 [80 – 96]	91 [95 – 105]	0.15
VE/VCO2 slope	30.0 [28.0 – 33.5]	26.0 [23.5 – 28.5]	0.0001

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

RER: respiratory exchange ratio; VO2: oxygen uptake; AT: anaerobic threshold; BP: blood pressure; VE: minute ventilation; VCO2: carbon dioxide output.

Table 3: Comparison of clinical characteristics and cardiovascular function between the lower peak VO₂ tertile and the rest of SCA population

	Lower VO ₂ tertile* (n=20)	Other VO ₂ tertiles (n=40)	p
Clinical characteristics			
Age (years)	40 [34 – 48]	27 [22 – 34]	0.0002
Female gender	12 (20)	24 (40)	1
Hemoglobin (g/dL)	8.1 [7.5 – 9.5]	8.5 [8.1 – 9.7]	0.09
Resting function			
VO ₂ (mL/kg/min)	5.0 [4.4 – 5.9]	5.8 [4.9 – 6.7]	0.06
C(a-v)O ₂ (mL/dL)	4.6 [4.0 – 5.9]	4.9 [4.3 – 5.8]	0.35
Cardiac index (L/min/m ²)	4.2 [3.5 – 5.1]	3.9 [3.4 – 4.6]	0.33
Heart rate (beats/min)	74 [67 – 80]	73 [64 – 82]	0.76
Stroke volume index (mL/m ²)	54 [50 – 67]	56 [50 – 61]	0.64
LV EDVi (mL/m ²)	91 [77 – 111]	94 [78 – 101]	0.59
E/e' ratio	7.5 [6.6 – 9.2]	6.6 [5.2 – 7.7]	0.01
LA volume index (mL/m ²)	57 [40 – 68]	45 [37 – 52]	0.02
LA longitudinal strain (%)	31 [28 – 32]	40 [34 – 43]	<0.0001
LVEF (%)	61 [57 – 66]	61 [58 – 64]	0.78
LV GLS (%)	-17.7 [-19.2 – -16.5]	-17.7 [-19.0 – -16.6] ^a	0.84
RV GLS (%)	-21.7 [-23.2 – -20.9]	-22.0 [-23.2 – -19.9]	0.83
TRV (m/s)	2.5 [2.3 – 2.7]	2.4 [2.3 – 2.6]	0.55
Systolic BP (mmHg)	120 [105 – 130]	120 [108 – 126]	0.64
Diastolic BP (mmHg)	70 [67 – 80]	70 [69 – 75]	0.59
SVRI (dynes.m ² .s ⁻¹ .cm ⁻⁵)	923 [772 – 1115]	1091 [861 – 1269]	0.10
Peak exercise evaluation			
VO ₂ (mL/min/kg)	15.1 [14.4 – 16.8]	21.8 [19.7 – 23.4]	<0.0001
C(a-v)O ₂ (mL/dL)	6.6 [6.0 – 7.3]	7.3 [6.2 – 8.0]	0.11
Cardiac index (L/min/m ²)	9.0 [8.5 – 9.5]	10.5 [9.2 – 12.1]	0.0004
Heart rate (beats/min)	137 [122 – 143]	151 [140 – 164]	0.0001
Heart rate (% predicted)	80 [72 – 84]	84 [80 – 90]	0.01
Heart rate reserve (% achieved)	68 [53 – 72]	76 [68 – 84]	0.003
Stroke volume index (mL/m ²)	65 [58 – 75]	68 [62 – 75]	0.51
LV EDV index (ml/m ²)	87 [80 – 105] [†]	96 [85 – 110]	0.36
LVEF (%)	70 [68 – 74] [†]	71 [67 – 74]	0.88
LV GLS (%)	-21.6 [-23.4 – -19.5] [†]	-22.2 [-23.3 – -20.6] [‡]	0.43
Systolic BP (mmHg)	190 [161 – 209]	186 [167 – 199]	0.83
Diastolic BP (mmHg)	88 [79 – 99]	87 [81 – 94]	0.71
SVRI (dynes.m ² .s ⁻¹ .cm ⁻⁵)	612 [511 – 697]	577 [448 – 625]	0.10

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

* Peak VO₂ <16.1 mL/kg/min in women and Peak VO₂ <19.2 mL/kg/min in men

† n=18; ‡ n=39

VO₂: oxygen uptake; C(a-v)O₂: arterial venous oxygen content difference; LV: left ventricle; EDVi : end diastolic volume index; E: early transmitral flow velocity; e': early diastolic mitral annular velocity; LA: left auricle; LVEF: left ventricular ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; RV: right ventricle; TRV: tricuspid regurgitation velocity; BP: blood pressure; SVRI: systemic vascular resistance index.

^a: n=39; ^b: n=18.

Supplemental Table 1:

History of specific complications related to SCA

	SCA Patients (n=60)
History of acute complication	
Priapism (males, n=24)	8 (33)
Acute thoracic syndrome	37 (62)
Deep vein thrombosis / pulmonary embolism	2 (3)
Stroke	3 (5)
Osteomyelitis	8 (13)
Osteonecrosis	13 (22)
Cutaneous ulcer	9 (15)
History of chronic complication	
Retinopathy	39 (65)
Micro albuminuria > 5 mg/24h	23 (38)
Mild renal failure*	1 (2)
Treatment	
Hydroxyurea therapy	35 (58)
ACE	17 (28)

Data are expressed as number (%).

*clearance between 30 and 60ml/min

ACE, Angiotensin converting enzyme inhibitor; NYHA: New York heart association; BNP: Brain Natriuretic Peptide; ACE: angiotensin conversion enzyme. SCA, sickle cell anemia.

Supplemental Table 2: pulmonary function tests in SCA patients

	n	Median [IQR]
FEV₁ (L)	50	2.3 [1.9-3.1]
FEV₁ (% pred.)	50	80 [66 – 87]
FEV₁/FCV (%)	49	81 [75 – 85]
FCV (L)	49	2.9 [2.4 – 3.8]
FCV (% pred.)	49	84 [76 – 95]
TLC (% pred.)	48	85 [77 – 95]
DLCO/VA (% pred.)	44	99 [80 – 112]

Data are expressed as median and interquartile range.

FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in one second; TLC: total lung capacity; DLCO/VA: carbon monoxide diffusing capacity adjusted for hemoglobin concentration per unit alveolar volume. SCA, sickle cell anemia

Supplemental Table 3: Clinical and biological determinants of TRV at rest and during exercise

Variable	TRV at rest (n=60)			TRV at low-level exercise (n=47)			TRV at peak exercise (n=47)		
	Univariate analysis		Multivariate analysis	Univariate analysis		Multivariate analysis	Univariate analysis		Multivariate analysis
	r	p	Coefficient	r	p	Coefficient	r	p	Coefficient
Age (years)	0.24	0.07		0.22	0.13		0.15	0.31	
Body mass index (kg/m ²)	0.30	0.02		0.37	0.01		0.42	0.003	0.03
Gender	0.17	0.20		-0.09	0.57		0.23	0.11	
Hemoglobin (g/dL)	-0.21	0.11		-0.16	0.27		-0.26	0.07	
Lactate dehydrogenase (U/L)	0.40	0.002	0.0003	0.29	0.05		0.27	0.07	
Bilirubin total (mol/L)	0.33	0.01		0.01	0.93		0.24	0.12	
E/e' at rest	0.30	0.02		0.35	0.15		0.18	0.26	
LA maximal volume index at rest (ml/m ²)	0.46	0.0002		0.33	0.02		0.52	0.0002	
LA peak longitudinal strain at rest (%)	-0.41	0.001	-0.0007	-0.50	0.0003	-0.03	-0.52	0.0002	-0.02
Cardiac Output (L/min)*	0.44	0.0006	0.027	0.02	0.90	0.048	0.30	0.04	0.03
LVEF (%)*	0.02	0.88		-0.12	0.44		-0.14	0.36	
LV GLS (%)*	0.11	0.39		0.24	0.10		0.45	0.002	
R ² for multivariable models			0.38			0.24			0.42
P for multivariable models			<0.0001			0.0005			<0.0001

*Measured simultaneously with TRV at baseline, low-level and peak exercise

Figure 1

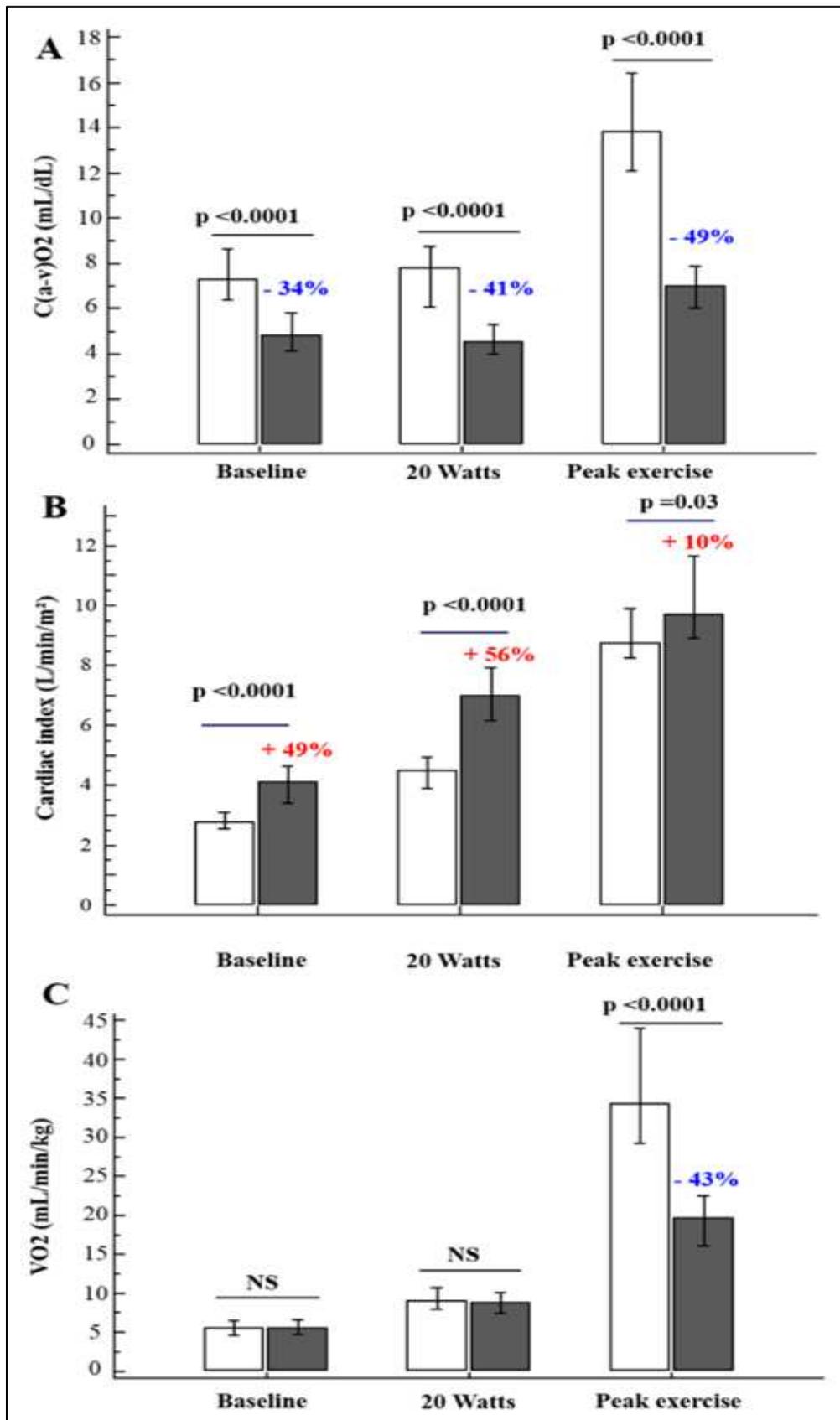


Figure 2

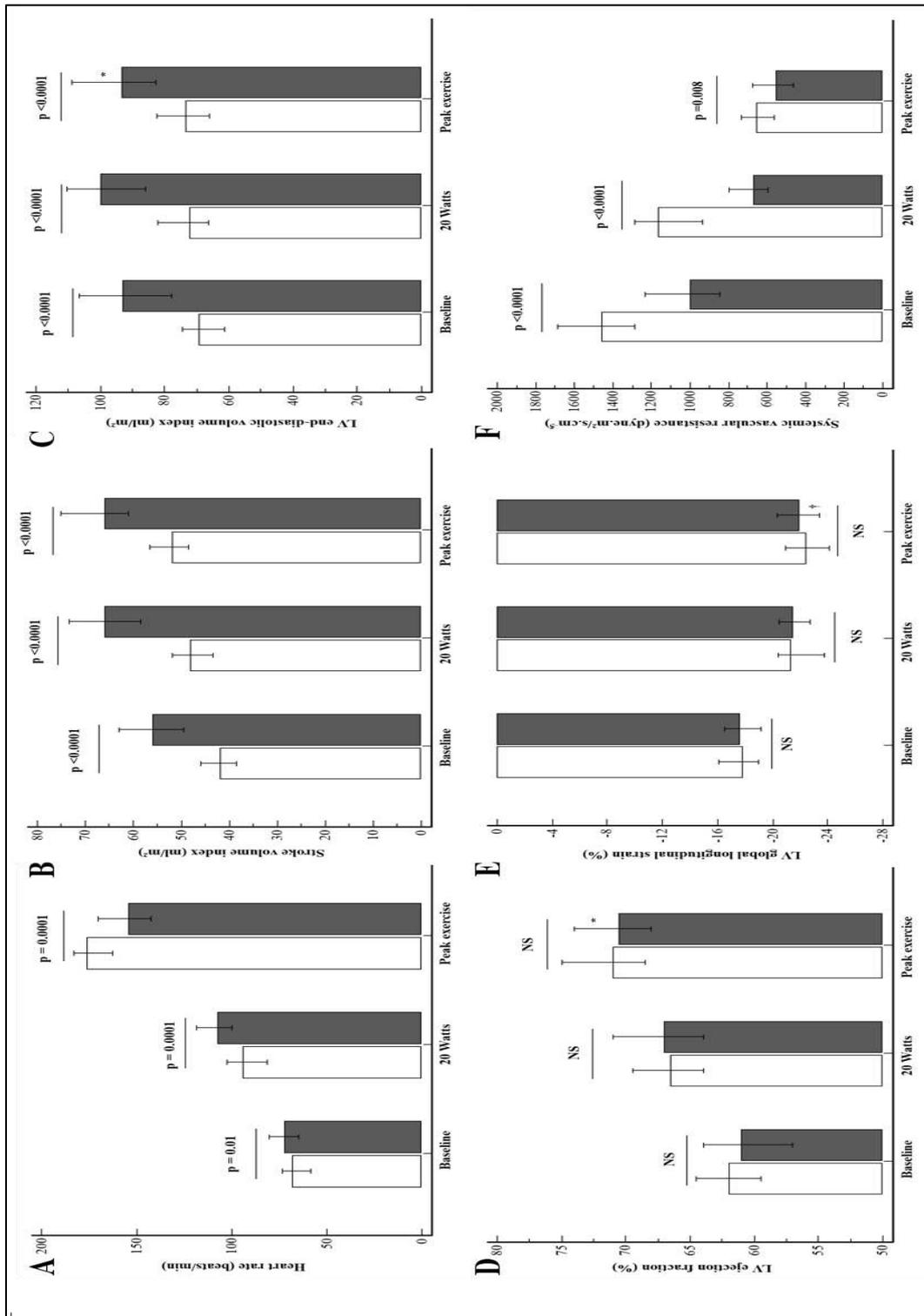


Figure 3

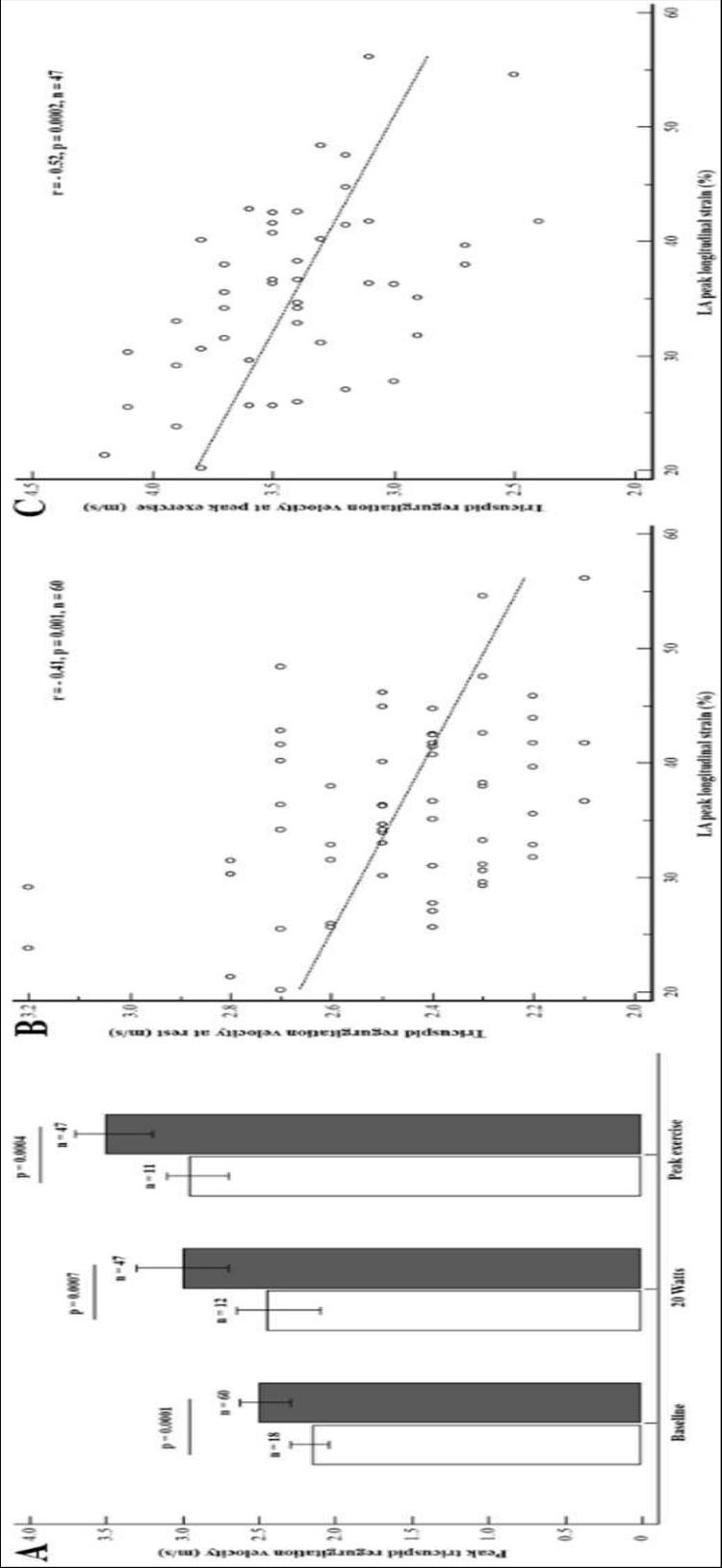
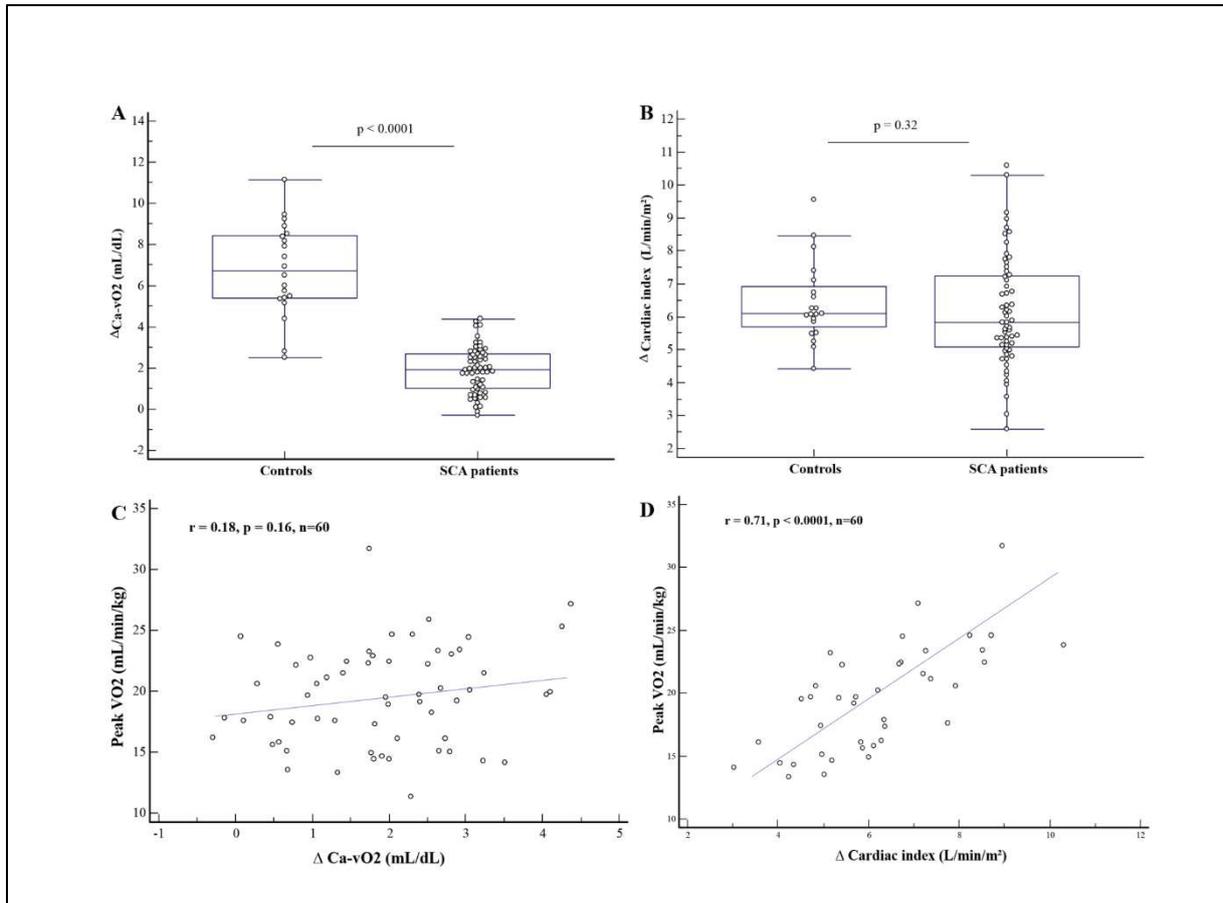


Figure 4



Supplemental figures:

FIGURE 1: Flow chart.

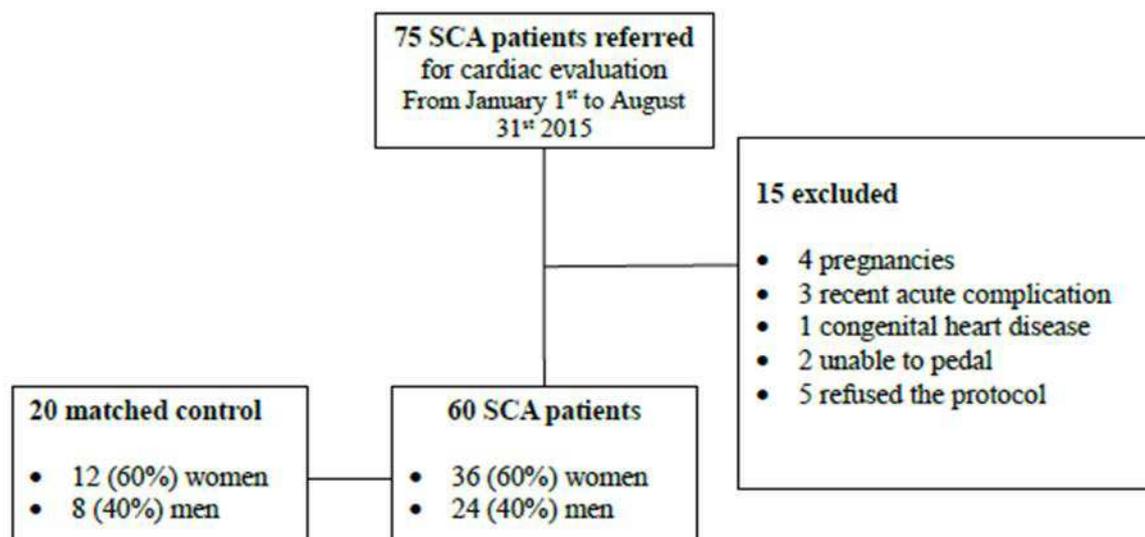


FIGURE 2: The installation of the patient



SIMULTANEOUS EXPIRED GASES ANALYSIS AND ECHOCARDIOGRAPHY		
VO₂	Cardiac Output	C (a - v) O₂
Measured from expired gases analysis	Measured from Doppler echocardiography	Calculated using Fick principle (C (a - v) O ₂ = VO ₂ / cardiac output)

10.6. Discussion

Les résultats de ce travail peuvent être résumés de la façon suivante :

- la capacité du cœur à augmenter le débit sanguin à l'exercice et de compenser la diminution drastique et relativement fixe de $C(a-v)O_2$ détermine la variabilité de la performance à l'exercice des patients drépanocytaires.
- par rapport aux témoins sains les patients drépanocytaires présentent une altération de la réserve chronotrope, une diminution de la réserve en pré-charge du VG et des arguments en faveur d'une élévation des pressions de remplissages VG. De façon concordante ces mêmes altérations cardiovasculaires sont observées dans le sous-groupe de patients drépanocytaires qui présentent l'altération fonctionnelle la plus sévère (tertile inférieur de VO_2).
- les altérations du système cardiovasculaire sont associées de manière indépendante à l'âge et à l'altération de la fonction de l'OG mesurée au repos.

Ainsi, malgré une apparente bonne performance cardio-circulatoire au repos, on observe en réalité au cours de la drépanocytose des altérations fonctionnelles cardiaques qui sont démasquées par l'exercice physique.

La réalisation de ce troisième travail qui constitue cette thèse d'université a imposé la plusieurs prérequis :

- une collaboration étroite avec le centre de référence de drépanocytose de l'hôpital Tenon, en particulier, avec le Dr François Lionnet et le Pr Jean-Philippe Haymann,
- l'acquisition d'un appareil de VO_2 spécifique « portable » adapté à l'exploration combinée avec l'exploration échographique à l'effort,
- la mise au point d'un protocole d'exploration standardisé combinant la technique ultrasonore et l'analyse des gaz expirés,
- une collaboration très étroite avec le Pr Stéphane Hatem pour l'analyse des données physiopathologiques obtenues.

La drépanocytose constitue un modèle d'étude extrêmement complexe, en plus de l'anémie chronique et des altérations fonctionnelles cardiovasculaires, d'autres mécanismes peuvent également participer à la limitation fonctionnelle de ces patients.²²¹ Au cours de l'évolution de la maladie, les patients, peuvent notamment présenter des altérations de la fonction respiratoire,^{156,217,222} des anomalies structurales des muscles²²³ et une désadaptation à l'effort.

²²¹ Par ailleurs, la méthode utilisée pour explorer ces patients dans ce travail comporte certaines

limites. En effet, la $C(a-v)O_2$ n'a pas été directement mesurée mais calculée en utilisant l'équation de Fick. Il a été rapporté que l'anémie et la baisse importante de la concentration artérielle en oxygène qu'elle implique constitue le principal déterminant de l'altération de la $C(a-v)O_2$,^{216,224,225} ; cependant, les autres mécanismes potentiellement impliqués, en particulier le défaut d'extraction et d'utilisation de l' O_2 par les muscles, ne peuvent pas être étudiés à partir de nos données.

Malgré ces limites notre étude est à notre connaissance la première qui a évalué de façon très détaillée la réponse centrale à l'exercice des patients drépanocytaires, et elle représente une contribution à la compréhension de la physiopathologie complexe des cardiopathies à haut débit. Ce travail, représente une des premières étapes qui pourrait conduire à l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patients.

11. DISCUSSION GENERALE

Dans le cadre de cette thèse d'université, nous nous sommes intéressés à l'étude de la fonction cardiaque lors du stress physiologique que représente l'exercice physique. Nous avons utilisé deux approches expérimentales différentes :

- l'étude des pressions de remplissages du VG lors d'un exercice de faible intensité avait pour finalité de démasquer une anomalie fonctionnelle cardiaque latente au repos; cette approche a été appliquée à des patients à risque élevé d'ICFEP à un stade précoce.
- l'étude plus approfondie de la réponse cardio-circulatoire par la combinaison de l'échocardiographie d'effort et de l'analyse des gaz respiratoires au cours d'un exercice dynamique progressif maximal avait pour double objectif, de démasquer, mais aussi d'analyser en détail les composantes physiopathologiques de l'altération de la fonction cardiaque. Cette approche a été appliquée à l'étude de la drépanocytose homozygote utilisée comme modèle de cardiopathie à haut débit.

11.1. Exercice de faible intensité

La prévalence de l'ICFEP est en augmentation,⁵ contrairement à l'IC à fonction systolique altérée, le diagnostic reste relativement difficile en particulier aux stades précoces.⁴ Pourtant le diagnostic de l'affection à un stade précoce, avant l'apparition de dommages myocardique et vasculaires irréversibles, pourrait potentiellement permettre d'améliorer le pronostic de la maladie.¹⁴

En réalité, l'ICFEP englobe plusieurs phénotypes aux caractéristiques physiopathologiques hétérogènes.²²⁶ Cependant, il est actuellement admis que les différents phénotypes aboutissent de la même façon à l'altération des réserves fonctionnelles cardiovasculaires dont l'expression hémodynamique est l'augmentation des pressions de remplissages du VG.² Aux stades précoces de la maladie, il a été montré que les altérations du remplissage VG latentes au repos peuvent être démasquées par l'exercice.^{15,16} L'élévation anormale des pressions de remplissages VG à l'effort n'est pas linéaire, en effet, la majorité des modifications sont observées dès les faibles niveaux de charge.¹⁵

Au cours de cette thèse d'université nous avons réalisé deux études^{207,210} qui ont évalué les pressions de remplissages du VG lors d'un exercice de faible intensité comme témoin d'une altération précoce de la fonction cardiaque. Ces études ont toutes deux inclus des patients à haut risque cardiovasculaire adressés initialement pour éliminer une coronaropathie. Cette population a été ciblée pour deux raisons; la première raison est épidémiologique, en effet, la

maladie coronaire et l'ICFEP ont des facteurs de risque et des présentations cliniques communes^{4,5} et nous avons émis l'hypothèse d'une prévalence relativement élevée d'IC latente chez ces patients. La seconde raison est « pratique » ; un grand nombre de patients sont adressés dans notre centre pour recherche de maladie coronaire par échocardiographie d'effort et/ou coronarographie. Ainsi, le choix de cette population garantissait un recrutement suffisant et rapide. Nos travaux :

- confirment, la possibilité de démasquer une altération de remplissage VG dès les très faibles niveaux d'exercice,
- suggèrent, que l'ICFEP à un stade précoce pourrait représenter un diagnostic alternatif relativement fréquent chez les patients suspects de maladie coronaire,
- montrent, la possibilité d'approcher les pressions de remplissages VG à l'effort de façon non invasive par l'indice E/e' mesuré à l'anneau septal. Cependant, cette approche reste très imparfaite et ne peut pas à l'heure actuelle être considérée comme interchangeable avec l'hémodynamique invasive,
- ont permis la mise au point d'un protocole d'investigation hémodynamique qui combine une approche artérielle radiale et la mesure sanglante de la pression intra VG lors d'un faible niveau d'exercice. Cette modalité semble être adaptée à un usage clinique plus large.

11.1.1. Seuil normal et pathologique des pressions de remplissages à l'effort

Il y a relativement peu d'études qui ont spécifiquement étudié l'évolution des pressions de remplissages VG au cours d'un effort chez des sujets sains indemnes de tout symptôme ou de pathologie cardiaque évolutive. Les données dont nous disposons proviennent le plus souvent d'expérimentations réalisées au cours d'un effort sur cyclo ergomètre en position couchée chez des patients ayant des facteurs de risque de maladie cardiaque et qui ont été explorés de façon invasive en raison d'un symptôme potentiellement d'origine cardiaque (douleur thoracique ou dyspnée d'effort).^{62,227-229} Ces études ont principalement évalué les pressions de remplissages VG de façon indirecte par cathétérisme cardiaque droit et la mesure de la Pcap. De façon relativement concordante il a été observé dans ces études une élévation significative des pressions de remplissages VG à l'effort.^{62,227-229} Cette augmentation, reste toutefois tout à fait modérée. A partir de ces données et bien qu'il n'existe pas à ce jour de consensus universellement admis, des pressions de remplissages VG normales lors d'un effort en position couchée sont définies de façon variable par une Pcap <20mmHg,²³⁰ ou par une Pcap <25mmHG dans d'autres études.¹⁵ Une étude a rapporté les données hémodynamiques, au repos et lors d'un

effort maximal effectué en position assise, de 24 sujets « réellement » sains, asymptomatiques et indemnes de pathologie cardiaque. La valeur maximale de Pcap observée dans cette étude était de 15mmHg.⁵⁷ La valeur seuil habituellement retenue pour définir des pressions de remplissages VG anormales à l'effort à partir de la mesure directe de la pression télé-diastolique du VG est $>16\text{mmHg}$.^{185,231} Dans la perspective d'une utilisation plus large de l'hémodynamique invasive à l'exercice, il serait souhaitable de vérifier la validité des seuils diagnostics proposés sur des populations plus larges de sujets sains. Cependant, la réalisation de ce type d'études invasives sur des sujets sans symptômes et en bonne santé est très discutable sur le plan éthique. Une autre approche serait de valider les seuils par rapport à des données de suivi à long terme.

A partir d'une étude pronostique effectuée sur une cohorte de 355 patients suspects d'ICFEP tous explorés initialement par cathétérisme droit à l'effort et suivis pendant une durée médiane de 9,3 années il a été récemment proposé de rapporter la valeur de Pcap mesurée au pic de l'effort, au maximum de la charge atteinte en watts normalisée par le poids du patient (mmHg/W/kg). Comparativement à la valeur absolue de la Pcap cette variable serait moins dépendante de la motivation du patient à réaliser l'exercice. Un seuil de $>25,5\text{ mmHg/W/kg}$ a été proposé pour le diagnostic d'un stade précoce d'ICFEP.¹⁶ Ce type d'approche pourrait être utilisé pour valider l'hémodynamique à faible niveau de charge, cependant ces études nécessitent un suivi à long terme. Le pic de VO_2 étant un indice pronostic à moyen et long terme largement validé,³ l'évaluation de la possibilité de prédire le pic de VO_2 à partir de la mesure des pressions de remplissages VG effectuée au cours d'un faible niveau d'exercice serait un moyen potentiel de valider alternativement les seuils hémodynamiques.

11.1.2. Exercice versus épreuve de remplissage

La réalisation d'une étude hémodynamique à l'exercice requiert l'acquisition d'un ergomètre spécifique adapté à la réalisation d'un effort physique en salle de cathétérisme. Comme alternative à l'exercice, il a été proposé l'utilisation d'une épreuve de remplissage au sérum physiologique.^{232,233} Cette manœuvre est plus simple à réaliser en routine clinique. L'exercice et le test au remplissage induisent tous deux une augmentation du retour veineux et une augmentation de la pré-charge VG. Cependant, l'exercice physique induit également d'autres contraintes physiologiques ; la tachycardie a notamment pour effet de réduire le temps de remplissage diastolique et la post-charge VG est également modifiée.²²⁹

Dans une étude récente, l'habileté des deux manœuvres dynamiques (exercice physique et test de remplissage) pour démasquer l'altération de la réserve cardio-circulatoire des patients avec ICFEP a été comparée prospectivement.²²⁹ L'exploration des patients a compris la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, combiné à une mesure des gaz expirés à l'état basal et au cours de l'effort. Les patients étaient également équipés d'un cathéter artériel permettant la mesure de la pression artérielle sanglante ainsi que la mesure directe de la C(a-v)O₂. La consommation myocardique en O₂ a été estimée par le produit de la FC par la pression artérielle systolique.²²⁹ Les patients ICFEP ont effectué en moyenne un effort modéré (38±19 Watts); le test au remplissage consistait en une infusion rapide (150mL/min) de 10ml/kg de sérum physiologique. Il a été observé chez les sujets témoins et les patients avec ICFEP, une élévation nettement plus importante de la FC, de la pression artérielle et du DC lors de l'exercice comparativement à l'épreuve de remplissage. Comparativement à l'épreuve au remplissage, l'exercice physique était associé à une augmentation plus de 20 fois supérieure de la demande estimée en O₂ du myocarde. Par ailleurs, chez les patients, l'élévation de la Pcap était 2 fois plus importante lors de l'exercice physique comparativement au remplissage.²²⁹ Ainsi les modifications hémodynamiques observées à l'exercice sont nettement plus prononcées lors de l'exercice physique et ce stress physiologique semble être le plus adapté à l'évaluation dynamique des patients suspects d'ICFEP.

11.1.3. Approche non-invasive

Les anomalies de morphologie du VG, en particulier l'hypertrophie et le remodelage concentrique, sont des anomalies retrouvées de façon courante au cours de l'ICFEP.⁴ Cependant, ces altérations de la géométrie du VG ne sont pas constantes; la prévalence observée dans les études utilisant l'échocardiographie, varie selon les séries de 28 à 86%.^{71,80,123,124} Nos données confirment que des anomalies de remplissages peuvent être détectées chez des patients avec une morphologie VG normale.²¹⁰ Une morphologie VG normale est possiblement plus fréquemment rencontrée au cours des stades précoces de la maladie.

Malgré des corrélations statistiquement significatives observées dans notre étude,²¹⁰ l'approche non-invasive des pressions de remplissages VG par l'indice E/e' ne peut pas à l'heure actuelle être considérée comme une alternative fiable à l'hémodynamique invasive chez les patients suspects d'ICFEP. Notre étude qui a inclus une population relativement large de patients parfaitement bien phénotypés fournit toutefois des données importantes :

- nous avons confirmé sur le E/e' septal était supérieur aux autres méthodes de calcul de cet indice,

- sur la population totale de l'étude, E/e' septal mesuré à un faible niveau d'exercice (25 Watts) semble apporter une information supplémentaire comparativement au même indice mesuré au repos. Cette mesure à un faible niveau de charge peut potentiellement être facilement intégrée aux protocoles habituels d'échocardiographie d'effort réalisés pour la recherche d'une ischémie myocardique.

- nos données suggèrent également que E/e' ne serait utilisable uniquement dans le sous-groupe de patient avec des altérations morphologiques identifiables du VG et/ou des lésions coronaires. Ces résultats concordants avec des études antérieures limitent la diffusion de la technique.^{125,214,215}

Dans notre étude, nous avons utilisé comme gold standard la mesure invasive de la pression télé-diastolique VG ; ce choix, motivé par la volonté d'utiliser l'indice le plus pertinent du point de vue physiopathologique, explique probablement en partie les corrélations relativement modestes obtenues avec l'approche Doppler. En effet, E/e' est un indice mesuré en proto-diastole et nous aurions peut être obtenu de meilleures corrélations statistiques en utilisant la Pcap ou la pression diastolique VG moyenne employée dans un autre travail.^{176,186}

Le seuil pathologique (≥ 8) observé au cours de notre étude est inférieur aux seuils antérieurement rapportés >13 et >15 .^{176,186} Cette différence s'explique probablement en partie par l'inclusion dans notre étude d'une population à un stade plus précoce d'IC. Par ailleurs, il a été décrit des valeurs de E/e' plus basses chez les patients réalisant un effort en position couchée comparativement à un effort en position assise.¹²⁷ En raison d'une pré-charge VG plus basse en position assise, les études utilisant l'hémodynamique invasive rapportent au contraire des pressions de remplissages VG plus élevées en position couchée.^{57,127} Ces données constituent des éléments supplémentaires en faveur du caractère charge dépendant de e'.¹²⁷

11.2. Etude de la réponse cardio-circulatoire au cours d'un exercice dynamique maximal

En plus de démasquer une altération cardiaque fonctionnelle latente au repos, l'étude détaillée de la réponse cardio-circulatoire à l'exercice permet d'étudier la physiopathologie de l'IC.¹⁸⁹ L'intolérance à l'exercice étant la principale conséquence clinique de l'IC, l'étude des mécanismes impliqués dans la limitation fonctionnelle des patients lors d'un exercice dynamique maximal a permis des avancées considérables dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie.⁶⁻¹³

Au cours de l'ICFEP, les explorations à l'exercice ont permis notamment de rapporter une altération de la réponse centrale notamment attribuée à un défaut de la réserve diastolique,^{6,120} des anomalies de la réserve systolique,^{7,9,84,85} une incompetence chronotrope,^{7,84,114} et des altérations de la réponse vasculaire proximale.¹³ Par ailleurs, des anomalies d'extraction périphérique de l'O₂ ont été identifiées.^{73,74}

La mesure du pic de VO₂ par l'analyse des gaz respiratoires représente le moyen le plus robuste de quantification de la capacité d'effort. Cependant, selon l'équation de Fick, la VO₂ est classiquement décomposée en une composante centrale, le DC (VES * FC) et une composante périphérique, la C(a-v)O₂.^{74,234} Ainsi, pour préciser le mécanisme de l'altération de la VO₂ il est essentiel de combiner l'analyse des gaz respiratoires à au moins une autre modalité d'investigation permettant de mesurer au moins une autre composante de l'équation de Fick. Cette autre modalité d'investigation peut être invasive (mesure sanglante de la c(a-v)O₂ et/ou du DC),¹⁸¹ ou non-invasive.^{189,201} Parmi les modalités non invasives l'utilisation de l'échocardiographie d'effort est actuellement en plein essor.¹⁸⁹ Cette modalité d'exploration bénéficie du développement d'ergomètres spécifiques adaptés à l'échographie et de l'amélioration des machines d'imagerie. La combinaison de l'imagerie cardiaque couplée à la VO₂ vient d'intégrer la récente mise à jour des recommandations internationales d'évaluation à l'exercice.¹⁸⁹

Au cours du troisième travail qui constitue cette thèse, nous avons décidé d'appliquer la combinaison de l'échocardiographie d'effort et de l'analyse des gaz respiratoires au cours d'un exercice dynamique à l'étude de la physiopathologie d'un phénotype particulier d'IC que représentent les cardiopathies à haut débit. Nous avons choisi la drépanocytose homozygote, comme modèle expérimental.

Notre étude :

- confirme, la sécurité de réalisation d'un exercice dynamique maximal chez les patients drépanocytaires homozygotes,
- démontre, que la capacité du cœur à augmenter le DC à l'exercice et de compenser la diminution drastique de $C(a-v)O_2$ détermine la variabilité de la performance à l'exercice des patients drépanocytaires.
- objective, chez les patients drépanocytaires adultes une altération de la réserve chronotrope, une diminution de la réserve en pré-charge du VG et des arguments en faveur d'une élévation des pressions de remplissages VG,

La mesure du pic de VO_2 s'effectue habituellement lors d'un effort sur tapis (marche rapide, course) ou sur un vélo « classique » en position assise. Il a été montré que la valeur de VO_2 mesurée était de 5 à 15% plus basse sur vélo comparativement à l'épreuve réalisée sur tapis.²³⁵ Plus récemment, une troisième modalité d'exercice sur vélo en position couchée ou en position semi-assise a été introduite.¹⁸⁹ Cette modalité est particulièrement intéressante en recherche clinique car elle permet de combiner l'analyse des gaz respiratoires à d'autres modalités d'exploration et notamment à l'échocardiographie. Une étude récente réalisée sur 12 volontaires sains a rapporté une mesure de pic de VO_2 inférieure lors d'un effort sur vélo couché comparativement à un exercice sur vélo classique (-16%) ou sur tapis (-21%).²³⁶ Cette différence a été attribuée notamment à une hypoperfusion relative des muscles des membres inférieurs en position couchée (jambes en l'air sur le pédalier, effet de la gravité) comparativement aux positions conventionnelles qui favorisent la perfusion musculaire des membres inférieurs.²³⁶

Dans une autre étude il a été cependant montré que l'altération de la capacité d'effort était notable uniquement en position complètement couchée ou à 15° d'inclinaison. Au-delà de 30° d'inclinaison (position semi-assise) les performances devenaient comparable à celles observée en position assise à 90°.²³⁷ Ainsi le protocole utilisé dans notre étude avec un exercice réalisé en position semi-assise à 45° d'inclinaison permet probablement la réalisation d'un effort proche d'une position sur vélo classique. Les performances des témoins sont proches des valeurs théoriques observées sur un vélo conventionnel. L'utilisation de la mesure de VO_2 combinée à l'échocardiographie d'effort est de plus en plus utilisée en recherche.^{7,120,189} D'autres études sont néanmoins nécessaires avant la diffusion plus large de la technique et son utilisation en routine clinique.

L'intolérance à l'effort est fréquemment observée chez les patients atteints d'une drépanocytose homozygote, cette gêne fonctionnelle a un retentissement direct sur la qualité de vie des patients. La capacité d'effort des patients est altérée dès l'enfance.²³⁸ Compte tenu de la complexité de la maladie, les causes de cette intolérance d'effort sont multiples et intriquées.¹⁴³ L'anémie chronique qui entraîne une diminution de la capacité de transport de l'O₂ est le mécanisme central de cette intolérance.²²¹ Par ailleurs d'autres mécanismes ont également été impliqués : atteinte vasculaire pulmonaire,²³⁹ altération fonctionnelle du poumon conséquence des syndromes thoraciques aigus,²⁴⁰ déconditionnement à l'effort, ainsi qu'une dysfonction vasculaire périphérique liée aux syndromes vaso-occlusifs à répétition. L'altération de la fonction diastolique VG et l'hypertension pulmonaire toutes deux évaluées au repos ont été rapportés comme étant associés à une limitation de la capacité fonctionnelle des patients.²¹⁷ Cependant, la physiopathologie de la participation cardiaque à la limitation fonctionnelle des patients n'a pas été à ce jour évaluée de façon détaillée.

Même si notre travail a été réalisé sur un échantillon relativement faible de patients, et ne permet pas d'étudier les mécanismes précis de l'altération périphériques d'extraction de l'O₂, cette étude représente néanmoins, une contribution significative à l'étude de la physiopathologie complexe de la drépanocytose. La baisse des résistances périphériques et la surcharge chronique en volume auxquelles est soumis le système cardiovasculaire a pour but de compenser la baisse de la capacité de transport de l'O₂ par le sang (anémie). Au cours de l'évolution de la maladie, l'hyperstimulation chronique du système cardio-circulatoire semble entraîner progressivement un épuisement des mécanismes de compensation qui participe à la baisse de la réserve fonctionnelle à l'exercice. L'altération de la réserve chronotrope et le déficit de pré-charge du VG sont des altérations fonctionnelles rapportées dans l'évolution d'autres phénotypes d'IC.^{6,69,113,201,219} En plus de l'anémie chronique, d'autres processus impliqués dans la physiopathologie complexe de la drépanocytose et notamment, l'hémolyse chronique et les épisodes répétés d'ischémie-reperfusion pourraient éventuellement jouer un rôle dans l'altération de la réserve cardio-circulatoire des patients.^{131,145} D'autres études sont nécessaires pour tester cette hypothèse.

11.3. Oreillette gauche

Les travaux réalisés au cours de cette thèse d'université confirment et précisent également l'importance de l'OG dans la physiopathologie cardio-vasculaire. Au cours de l'ICFEP, il a été observé de façon concordante une dilatation de l'OG,⁸⁷⁻⁹¹ cette dilatation est liée à l'augmentation des pressions de remplissages du VG et donc de la post-charge et de la contrainte pariétale de l'OG. Au stade précoce de la maladie la dilatation de l'OG permet d'augmenter la contribution atriale au remplissage VG via le mécanisme de Frank-Starling.⁹²⁻⁹⁴ Plutôt qu'une évaluation instantanée à un moment donné de la sévérité de la maladie du VG, les modifications morphologiques et fonctionnelles de l'OG semblent être plutôt le témoin de l'effet cumulé de l'altération chronique de la fonction VG au cours du temps. Dans une population de patients hypertendus, la dimension de l'OG était mieux corrélée à la masse VG (comme indice de chronicité de la maladie) plutôt qu'à la mesure invasive des paramètres hémodynamiques VG;²⁴¹ de la même façon, au cours de l'insuffisance mitrale, la taille de l'OG, comme indice de sévérité et d'ancienneté de la maladie, était mieux corrélé au pronostic après remplacement valvulaire mitral que la mesure pré-opératoire des pressions de remplissages VG.²⁴² Certains auteurs comparent le remodelage de l'OG à un biomarqueur capable de refléter l'augmentation chronique des pressions de remplissages du VG.²⁰⁸ Le lien que nous avons documenté entre les pressions de remplissages VG mesurées à l'exercice et la taille de l'OG évaluée au repos semble être en accord avec cette théorie.²⁰⁷

Il est important de préciser que le remodelage morphologique de l'OG peut également être lié à d'autres facteurs indépendants des pressions de remplissages du VG. Ces facteurs incluent notamment, la surcharge volumique observée au cours de l'anémie chronique.²⁴³ Chez les patients drépanocytaires, nous avons récemment observé que le degré de dilatation de l'OG lié à la maladie hématologique peut potentiellement masquer le remodelage morphologique additionnel lié à l'augmentation des pressions de remplissages du VG.¹³³ Ainsi, l'interprétation d'une dilatation de l'OG doit être prudente et tenir compte d'éventuels facteurs intriqués.

L'implication de l'altération de la fonction de l'OG dans la physiopathologie de l'ICFEP émerge de plus en plus.⁷² Au cours de l'ICFEP il a été le plus souvent rapporté une altération des phases réservoir et contractile de l'OG.^{87-90,98} Cependant, il semble que la fonction réservoir soit la plus sensible aux altérations des pressions de remplissages du VG⁹⁹ et aux modifications structurelles de l'OG (fibrose et hypertrophie).¹⁰⁰⁻¹⁰² Par ailleurs, il a été rapporté que l'altération de la fonction réservoir de l'OG était impliquée dans l'évolution d'une dysfonction VG diastolique asymptomatique vers une IC symptomatique.⁸⁷ Enfin, il a été montré que

l'altération de la fonction réservoir de l'OG était un déterminant indépendant de la sévérité des symptômes et de la capacité physique des patients avec ICFEP.^{88,98} De façon concordante, nous avons observé que l'altération de la phase réservoir de l'OG était un déterminant indépendant de la capacité d'effort des patients drépanocytaires, ce qui est un argument supplémentaire en faveur de la contribution de l'altération du système cardiovasculaire à l'intolérance à l'effort de ces patients. La surcharge chronique en volume associée à l'incompétence diastolique VG, semblent conduire de façon synergique, au cours de la drépanocytose, à l'apparition de modifications fonctionnelles de l'OG qui pourraient contribuer à leur tour à l'altération de la capacité d'effort des patients.⁷²

La publication récente des valeurs de déformation de l'OG mesurées par speckle-tracking dans une large population de sujets normaux, est une étape importante qui vient d'être franchie dans l'optique d'une utilisation plus fréquente de cet outil pour évaluer la fonction de l'OG.²⁴⁴

Un lien entre dilatation de l'OG et altérations fonctionnelles a été rapporté.²⁴⁵ Cependant, d'autres études ont montré que des altérations fonctionnelles pouvaient survenir sur une OG peu ou pas dilatées.⁸⁸ Ainsi les remodelages, morphologique et fonctionnel, de l'OG ne sont pas « synonymes », ni interchangeables. L'altération fonctionnelle de l'OG peut précéder ou promouvoir l'altération morphologique qui à son tour peut accentuer, contribuer, et/ou entretenir l'altération fonctionnelle.²⁴⁵

En utilisant un modèle canin d'ICFEP, il a été rapporté très récemment la survenue d'une altération fonctionnelle de l'OG à un stade évolutif très précoce de la maladie. Cette étude qui nécessite d'être confirmée, suggère une altération directe de la fonction atriale qui pourrait en soit contribuer plus directement (et de façon autonome) à la physiopathologie de la maladie.²⁴⁶ Les auteurs de cette étude suggèrent une altération directe de la fonction de l'OG relativement indépendante de l'atteinte VG.²⁴⁶ Cette altération atriale serait la conséquence d'une inflammation endothéliale et d'une dysfonction de la microcirculation.²⁴⁷

11.4. Perspectives

Pour l'évaluation des pressions de remplissages du VG, le cathétérisme cardiaque droit nécessite une ponction veineuse et est donc considéré comme étant « moins invasif » que le cathétérisme cardiaque gauche qui impose une ponction artérielle. Cependant, en pratique courante les patients suspects d'ICFEP étant à haut risque vasculaire, un cathétérisme cardiaque gauche pour la réalisation d'une coronarographie est fréquemment indiqué. Par ailleurs, l'utilisation de l'approche artérielle radiale a considérablement réduit les complications

hémorragiques de la procédure.²⁴⁸ Ainsi, le protocole combinant l'approche artérielle radiale et un faible niveau d'exercice développé au cours de cette thèse d'université paraît être adapté à la pratique courante et pourrait permettre d'améliorer le diagnostic de l'ICFEP à un stade précoce.

L'identification de l'ICFEP à un stade précoce, est la première étape pour la réalisation d'essais cliniques évaluant des thérapeutiques spécifiques chez ces patients à haut risque. Il a, récemment, été démontré que l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2, réduit la survenue d'épisodes d'IC chez les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire.²⁴⁹ Ce traitement pourrait être intéressant à tester au stade précoce de l'ICFEP. A ce jour aucune thérapie spécifique n'a été validée dans le traitement de l'ICFEP.⁶⁹ En plus de l'intérêt diagnostique, l'évaluation des pressions de remplissages VG pourrait également constituer un moyen d'évaluer la réponse à des interventions thérapeutiques. La pression capillaire pulmonaire mesurée lors d'un exercice de faible intensité (20 Watts) a récemment été utilisée comme « end-point » d'une étude pilote qui évaluait le nitrite de sodium inhalé pour le traitement de l'ICFEP.²⁵⁰ Ces approches méritent toutefois d'être encore évaluées.

La taille de l'OG, avec un seuil $>34\text{ml/m}^2$, est actuellement utilisée comme critère pour le diagnostic de l'ICFEP.⁴ Compte tenu des données récentes concernant l'implication de la fonction de l'OG dans la physiopathologie cardiovasculaire, le remodelage fonctionnel (de façon isolée ou combinée avec le remodelage morphologique), mérite certainement d'être évalué pour le diagnostic non invasif des stades précoces d'ICFEP. Les résultats de nos travaux, plaident également pour un intérêt potentiel pour le diagnostic des cardiopathies à haut débit. En plus des recherches s'intéressant au remodelage morphologique et fonctionnel de l'OG, et compte tenu des limites de l'indice E/e' , une nouvelle stratégie non invasive basée sur d'autres indices serait sans doute intéressante à évaluer pour le diagnostic non invasif de l'ICFEP à un stade précoce. Dans cette perspective, l'analyse de l'œdème interstitiel pulmonaire par ultrasons paraît être une piste intéressante à envisager. Au cours de l'IC, l'élévation des pressions de remplissages VG peut aboutir à l'apparition d'une congestion pulmonaire.²⁵¹ L'échographie pulmonaire permet de visualiser l'œdème interstitiel pulmonaire, sous forme de lignes B. Les lignes B sont définies par des lignes hyperéchogènes fines, transversales, provenant de la ligne pleurale. Des modèles animaux ont permis d'établir une corrélation étroite entre le nombre de lignes B et la quantité d'eau pulmonaire extravasculaire.²⁵² L'utilité des lignes B, aussi appelées « comètes », a été montrée pour le diagnostic aux urgences des dyspnées d'origine cardiaque. La performance diagnostique de l'échographie pulmonaire a été rapportée comme étant supérieure à la radiographie de thorax et aux peptides natriurétiques.²⁵³ Il a été rapporté que

l'exercice physique pouvait induire la majoration des lignes B pulmonaires,²⁵⁴ cependant, la recherche de l'œdème interstitiel pulmonaire par ultrasons au décours de l'effort n'a jamais été évaluée comme moyen diagnostique d'une ICFEP à un stade précoce. Nous réalisons actuellement dans le service une étude pilote visant à valider une méthodologie « simplifiée » d'évaluation des lignes B au décours d'un exercice physique maximal. Nous envisageons de débiter prochainement une autre étude ayant pour objectif d'évaluer la mesure de l'œdème interstitiel pour le diagnostic d'un stade précoce d'ICFEP au sein d'une population à haut risque cardiovasculaire.

Nous avons montré que la combinaison de l'analyse des gaz respiratoire à l'échocardiographie d'effort était une méthode réalisable et performante pour l'évaluation des mécanismes impliqués dans l'intolérance à l'effort des patients drépanocytaires homozygotes. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie est le prérequis indispensable au développement de nouvelles approches thérapeutiques ayant pour objectif d'améliorer le pronostic de la maladie. En plus des traitements hématologiques « classiques », les anomalies fonctionnelles du cœur identifiées par cette approche pourraient être éventuellement ciblées par de nouvelles stratégies thérapeutiques. Compte tenu de l'altération sévère de la capacité d'effort de ces patients, l'objectif serait peut-être dans un premier temps d'essayer d'améliorer la capacité aérobie (premier seuil ventilatoire) impliquée dans les principaux efforts de la vie quotidienne.

L'approche combinant échocardiographie et analyse des gaz respiratoires à l'effort pourrait être utilisée pour l'étude d'autres circonstances physiologiques ou pathologiques. A titre d'exemple, elle pourrait servir à préciser la physiopathologie de la limitation fonctionnelle observée au cours du vieillissement physiologique, à l'étude du remodelage cardio-circulatoire associé à l'entraînement physique intense effectué par les sportifs de haut niveau ou à l'étude des mécanismes de la limitation fonctionnelle des patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique.

12. CONCLUSION

L'exploration du système cardio-vasculaire au cours du stress physiologique que représente l'exercice physique est un moyen performant pour l'étude de la physiopathologie des maladies cardiaques. Au cours de cette thèse d'université nous avons montré qu'une évaluation des pressions de remplissages du VG lors d'un exercice de faible intensité était un moyen relativement simple pour démasquer des incompétences fonctionnelles VG latentes au repos. Cette approche semble être particulièrement intéressante pour rechercher des arguments en faveur d'une ICFEP à un stade précoce chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

En combinant l'échocardiographie d'effort à l'analyse des gaz respiratoires au cours d'un exercice dynamique maximal, nous avons également précisé les mécanismes physiopathologiques de l'altération cardiovasculaire au cours de la drépanocytose homozygote que nous avons utilisé comme modèle expérimental de cardiopathie à haut débit.

Les différentes modalités d'exploration qui ont été utilisées, et qui ont pour certaines été mises au point pour la réalisation de cette thèse, pourraient servir à améliorer la compréhension de la physiopathologie d'autres cardiopathies. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'IC et la réalisation du diagnostic à un stade plus précoce sont des prérequis nécessaires au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Enfin, les travaux réalisés ont également permis de confirmer le rôle central que joue l'OG dans la physiopathologie cardio-vasculaire. Le remodelage à la fois morphologique et fonctionnel de l'OG mesuré à l'état basal est corrélé aux altérations fonctionnelles du système cardiovasculaire démasquées à l'exercice. L'OG pourrait constituer un biomarqueur simple qui aurait potentiellement un intérêt pour améliorer le phénotypage des patients.

13. REFERENCES

1. Cohen-Solal A. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier/Masson; 2009.
2. Andersen MJ, Borlaug BA. Invasive hemodynamic characterization of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10:435–444.
3. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J, EACPR, AHA. EACPR/AHA Joint Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J*. 2012;33:2917–2927.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members. 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.
5. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507–515.
6. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1065–1072.
7. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845–854.
8. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. 2011;97:964–969.
9. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, Frenneaux M, Sanderson JE. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:36–46.
10. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, Post H, Edelmann F, Kasner M, Lüers C, Steendijk P, Hasenfuss G, Tschöpe C, Pieske B. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:3027–3036.
11. Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1203-1208.
12. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, Dwivedi G, Patel K, Steendijk P, Ashrafian H, Henning A, Frenneaux M. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:402–409.
13. Tartière-Kesri L, Tartière J-M, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:455–461.
14. Borlaug BA. Exercise haemodynamics and outcome in patients with dyspnoea. *Eur Heart J*. 2014;35:3085–3087.
15. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise Hemodynamics Enhance Diagnosis of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588–595.

16. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle R-P, Pieske B, Neumann FJ. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3103–3112.
17. Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2009;102:235–241.
18. Anand IS, Florea VG. High Output Cardiac Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:151–159.
19. McCulloch B. High-Output Heart Failure Caused by Thyrotoxicosis and Beriberi. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015;27:499–510.
20. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, Nishimura RA, Borlaug BA. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:473–482.
21. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart Br Card Soc*. 2011;97:1982–1989.
22. Hammoudi N, Lebeche D. Calcium Signaling in Cardiovascular Physiology and Pathology [Internet]. In: Jagadeesh G, Balakumar P, Maung-U K, editors. *Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease*. Springer International Publishing; 2015 [cited 2016 Apr 12]. p. 57–81. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-15961-4_4
23. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:23–49.
24. Stöhr EJ, Shave RE, Baggish AL, Weiner RB. Left ventricular twist mechanics in the context of normal physiology and cardiovascular disease: a review of studies using speckle tracking echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:H633–644.
25. Buckberg G, Hoffman JIE, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118:2571–2587.
26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt J-U, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277–313.
27. Cohen A, Guéret P, Abergel E, Brochet E, Derumeaux G, Roudaut R. *Manuel d'échocardiographie clinique*. Paris: Médecine Sciences publications-Lavoisier; 2012.
28. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4:23–36.
29. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*. 1983;245:H773–780.
30. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res*. 1985;56:586–595.
31. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*. 1992;86:513–521.
32. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2008;105:1342–1351.
33. Klabunde R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
34. Alderman EL, Glantz SA. Acute hemodynamic interventions shift the diastolic pressure-volume curve in man. *Circulation*. 1976;54:662–671.
35. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev*. 2005;10:211–223.
36. Waldman LK, Nosan D, Villarreal F, Covell JW. Relation between transmural deformation and local myofiber direction in canine left ventricle. *Circ Res*. 1988;63:550–562.
37. Udelson JE, Bacharach SL, Cannon RO, Bonow RO. Minimum left ventricular pressure during beta-adrenergic stimulation in human subjects. Evidence for elastic recoil and diastolic “suction” in the normal heart. *Circulation*. 1990;82:1174–1182.

38. Marwick TH. The deconvolution of diastole. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:47–48.
39. Gilbert JC, Glantz SA. Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circ Res*. 1989;64:827–852.
40. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*. 1976;38:645–653.
41. Kass DA, Wolff MR, Ting CT, Liu CP, Chang MS, Lawrence W, Maughan WL. Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not acutely altered by pharmacologic agents influencing active processes. *Ann Intern Med*. 1993;119:466–473.
42. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Virot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:528–540.
43. Roh J, Rhee J, Chaudhari V, Rosenzweig A. The Role of Exercise in Cardiac Aging: From Physiology to Molecular Mechanisms. *Circ Res*. 2016;118:279–295.
44. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:493–505.
45. THE VOLUME CURVE OF THE VENTRICLES OF THE MAMMALIAN HEART, AND THE SIGNIFICANCE OF THIS CURVE IN RESPECT TO THE MECHANICS OF THE HEART-BEAT AND THE FILLING OF THE VENTRICLES | AJP Legacy [Internet]. [cited 2016 Oct 26]; Available from: <http://ajplegacy.physiology.org/content/16/3/325.short>
46. Grant C, Bunnell IL, Greene DG. THE RESERVOIR FUNCTION OF THE LEFT ATRIUM DURING VENTRICULAR SYSTOLE. AN ANGIOCARDIOGRAPHIC STUDY OF ATRIAL STROKE VOLUME AND WORK. *Am J Med*. 1964;37:36–43.
47. Suga H. Importance of Atrial Compliance in Cardiac Performance. *Circ Res*. 1974;35:39–43.
48. Pilote L, Hüttner I, Marpole D, Sniderman A. Stiff left atrial syndrome. *Can J Cardiol*. 1988;4:255–257.
49. Mehta S, Charbonneau F, Fitchett DH, Marpole DG, Patton R, Sniderman AD. The clinical consequences of a stiff left atrium. *Am Heart J*. 1991;122:1184–1191.
50. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, Patel JD, Bai R, Sanchez J, Burkhardt JD, Heywood JT, Johnson AD, Rubenson DS, Horton R, Gallinghouse GJ, Beheiry S, Curtis GP, Cohen DN, Lee MY, Smith MR, Gopinath D, Lewis WR, Natale A. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8:1364–1371.
51. Yang Y, Liu Q, Wu Z, Li X, Xiao Y, Tu T, Zhou S. Stiff Left Atrial Syndrome: A Complication Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:884–889.
52. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, Seward JB, Gersh BJ, Bailey KR, Casaclang-Verzosa G, Tsang TSM. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. *Am J Cardiol*. 2008;101:1626–1629.
53. Echocardiographie clinique de l'adulte : 2 volumes - Eric Abergel, Ariel Cohen, Pascal Guéret, Raymond Roudaut, Collectif - Livres [Internet]. [cited 2016 Nov 13]; Available from: https://www.amazon.fr/Echocardiographie-clinique-ladulte-2-volumes/dp/2843712815/ref=asap_bc?ie=UTF8
54. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D-C, Earnest CP, Church TS, O'Keefe JH, Milani RV, Blair SN. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res*. 2015;117:207–219.
55. Hammond HK, Froelicher VF. Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:271–296.
56. Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol*. 1996;58:21–50.
57. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281–291.
58. Hellsten Y, Nyberg M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*. 2015;6:1–32.
59. Blinks JR, Koch-Weser J. Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961;134:373–389.

60. Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res*. 1992;70:9–19.
61. Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE, Parkey RW, Blomqvist CG, Willerson JT. Left ventricular performance in normal subjects: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation*. 1980;62:528–534.
62. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Krayenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *Br Heart J*. 1988;60:30–38.
63. Segal SS, Kurjiaka DT. Coordination of blood flow control in the resistance vasculature of skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:1158–1164.
64. Åstrand P-O, Åstrand P-O, editors. Textbook of work physiology: physiological bases of exercise. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003.
65. Wolthuis RA, Froelicher VF, Fischer J, Triebwasser JH. The response of healthy men to treadmill exercise. *Circulation*. 1977;55:153–157.
66. Le V-V, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51:135–160.
67. Stringer W, Wasserman K, Casaburi R, Pórszász J, Maehara K, French W. Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1994;76:1462–1467.
68. Wasserman K. Coupling of external to cellular respiration during exercise: the wisdom of the body revisited. *Am J Physiol*. 1994;266:E519-539.
69. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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.
70. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251–259.
71. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–1959.
72. Jellis CL, Klein AL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Do You Know Your Left Atrial Strain? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9.
73. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, Hastings JL, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, Pacini EL, Shibata S, Palmer MD, Newcomer BR, Levine BD. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1296–1304.
74. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, Houstis NE, Eisman AS, Hough SS, Lewis GD. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:286–294.
75. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Pauschinger M, Schultheiss H-P, Tschope C. Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2008;117:2051–2060.
76. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:774–781.
77. Hamdani N, Franssen C, Lourenço A, Falcão-Pires I, Fontoura D, Leite S, Plettig L, López B, Ottenheijm CA, Becher PM, González A, Tschöpe C, Díez J, Linke WA, Leite-Moreira AF, Paulus WJ. Myocardial titin hypophosphorylation importantly contributes to heart failure with preserved ejection fraction in a rat metabolic risk model. *Circ Heart Fail*. 2013;6:1239–1249.
78. Chung CS, Hutchinson KR, Methawasini M, Saripalli C, Smith JE, Hidalgo CG, Luo X, Labeit S, Guo C, Granzier HL. Shortening of the elastic tandem immunoglobulin segment of titin leads to diastolic dysfunction. *Circulation*. 2013;128:19–28.
79. Borlaug BA, Kass DA. Invasive hemodynamic assessment in heart failure. *Cardiol Clin*. 2011;29:269–280.

80. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:410–418.
81. Yip GW-K, Zhang Q, Xie J-M, Xie J-M, Liang Y-J, Liu Y-M, Yan B, Lam Y-Y, Yu C-M. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart Br Card Soc*. 2011;97:287–294.
82. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJV, Solomon SD, PARAMOUNT Investigators. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447–456.
83. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. 2011;97:964–969.
84. Abudiyab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, Borlaug BA. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:776–785.
85. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Frenneaux M, Sanderson JE. Abnormal left ventricular function occurs on exercise in well-treated hypertensive subjects with normal resting echocardiography. *Heart Br Card Soc*. 2010;96:948–955.
86. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of Exercise Intolerance in Elderly Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:265–274.
87. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:10–15.
88. Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Lefkowitz M, Bransford T, Shi V, Packer M, McMurray JJV, Shah AM, Solomon SD, PARAMOUNT Investigators. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1096–1103.
89. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198–207.
90. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Arima H, Tateno R, Ui G, Tange S, Arai M, Kurabayashi M. Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:749–758.
91. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90:1284–1289.
92. Matsuzaki M, Tamitani M, Toma Y, Ogawa H, Katayama K, Matsuda Y, Kusukawa R. Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation. *Am J Cardiol*. 1991;67:1121–1126.
93. Dernellis JM, Stefanadis CI, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Left atrial mechanical adaptation to long-standing hemodynamic loads based on pressure-volume relations. *Am J Cardiol*. 1998;81:1138–1143.
94. Anwar AM, Geleijnse ML, Soliman OII, Nemes A, ten Cate FJ. Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional echocardiographic left atrial volume changes. *Heart Br Card Soc*. 2007;93:1393–1397.
95. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Stein PD, Goldstein S. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation*. 1992;86:1317–1322.
96. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F, Sanderson JE. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. 2010;96:1017–1023.

97. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, Ozcelik C. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:651–662.
98. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ, Maganti K, Shah SJ. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9.
99. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S, Narita H, Kimura G. Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:847–851.
100. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, Lisi G, Maccherini M, Chiavarelli M, Massetti M, Tanganelli P, Mondillo S. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*. 2013;111:595–601.
101. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Pawloski-Dahm C, Walsh RA. Left atrial systolic and diastolic function after cessation of pacing in tachycardia-induced heart failure. *Am J Physiol*. 1997;273:H921-927.
102. Gasparovic H, Cikes M, Kopjar T, Hlupic L, Velagic V, Milicic D, Bijmens B, Colak Z, Biočina B. Atrial apoptosis and fibrosis adversely affect atrial conduit, reservoir and contractile functions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:223–230; discussion 230.
103. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35:3452–3462.
104. Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:295–303.
105. Fung JWH, Sanderson JE, Yip GWK, Zhang Q, Yu CM. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. *J Card Fail*. 2007;13:649–655.
106. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2013;128:1085–1093.
107. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, Deswal A, LeWinter M, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:123–130.
108. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107:714–720.
109. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, Herrington DM, Link KM, Little WC. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:796–802.
110. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2013;61:112–119.
111. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin*. 2011;29:447–459.
112. Athyros VG, Pagourelas ED, Gossios TD, Vasilikos VG. Treating Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Related to Arterial Stiffness. Can we Kill Two Birds With One Stone? *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13:368–380.
113. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138–2147.

114. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, Weaver R, Ahmed I, Frenneaux M. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29–34.
115. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123:1010–1020.
116. Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail*. 2014;20:53–59.
117. Borlaug BA, Reddy YNV. Determinants and Correlates of Exercise Capacity in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:815–817.
118. Molina AJA, Bharadwaj MS, Van Horn C, Nicklas BJ, Lyles MF, Eggebeen J, Haykowsky MJ, Brubaker PH, Kitzman DW. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC Heart Fail*. 2016;4:636–645.
119. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, Haykowsky M. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H1364-1370.
120. Shimiiaie J, Sherez J, Aviram G, Megidish R, Viskin S, Halkin A, Ingbir M, Neshar N, Biner S, Keren G, Topilsky Y. Determinants of Effort Intolerance in Patients With Heart Failure: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. *JACC Heart Fail*. 2015;3:803–814.
121. Santos M, Opotowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:278–285.
122. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985;312:277–283.
123. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, Kass DA, Redfield MM. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982–1990.
124. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE, I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011;124:2491–2501.
125. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107–133.
126. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.
127. Santos M, Rivero J, McCullough SD, West E, Opotowsky AR, Waxman AB, Systrom DM, Shah AM. E/e' Ratio in Patients With Unexplained Dyspnea: Lack of Accuracy in Estimating Left Ventricular Filling Pressure. *Circ Heart Fail*. 2015;8:749–756.
128. Hammoudi N, Achkar M, Isnard R. Exercise E/e' for the Assessment of Left Ventricular Filling Pressures: With Caution in Clinical Practice? *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2014;
129. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;289:194–202.
130. Anand IS. High-Output Heart Failure Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:483–486.
131. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 2016;387:2565–2574.

132. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, Girot R, Michel P-L, Lionnet F. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1297–1304.
133. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, Girot R, Cohen A, Isnard R, Lionnet F. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:156–162.
134. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood*. 2005;105:921–923.
135. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115:4331–4336.
136. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:2018–2031.
137. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008;86:480–487.
138. Scott RB. Health care priority and sickle cell anemia. *JAMA*. 1970;214:731–734.
139. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, Lionnet F, centre de référence maladies rares « syndromes drépanocytaires majeurs ». [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2015;36:5S3-84.
140. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol*. 2016;91:5–14.
141. Maître B, Mekontso-Dessap A, Habibi A, Bachir D, Parent F, Godeau B, Galacteros F. [Pulmonary complications in adult sickle cell disease]. *Rev Mal Respir*. 2011;28:129–137.
142. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5:501–512.
143. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49:151–163.
144. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*. 1972;83:415–426.
145. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1123–1133.
146. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993;70:357–362.
147. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest*. 1990;98:1169–1174.
148. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1976;60:968–972.
149. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, Kardon R, Arheart K, Swaminathan S. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2012;109:1358–1364.
150. Knight-Perry JE, de Las Fuentes L, Waggoner AD, Hoffmann RG, Blinder MA, Dávila-Román VG, Field JJ. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1285–1290.
151. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, Girot R, Michel P-L, Lionnet F. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;
152. Hankins JS, McCarville MB, Hillenbrand CM, Loeffler RB, Ware RE, Song R, Smeltzer MP, Joshi V. Ventricular diastolic dysfunction in sickle cell anemia is common but not associated with myocardial iron deposition. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:495–500.
153. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, Rosen CL, Yan Y, Roberts I, Gruenwald J, Marek J, DeBaun MR. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. *Blood*. 2010;116:16–21.

154. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, St Peter M, Coles WA, Rosing DR, Blackwelder WC, Castro O, Kato GJ, Gladwin MT. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:472–479.
155. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, Habibi A, Bennani S, Savale L, Adnot S, Maitre B, Yaïci A, Hajji L, O’Callaghan DS, Clerson P, Girot R, Galacteros F, Simonneau G. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365:44–53.
156. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, Hunter CJ, Coles W, Nichols J, Avila NA, Sachdev V, Chen CC, Gladwin MT. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1272–1279.
157. Fonseca GHH, Souza R, Salemi VMC, Jardim CVP, Gualandro SFM. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012;39:112–118.
158. Naito Y, Tsujino T, Matsumoto M, Sakoda T, Ohyanagi M, Masuyama T. Adaptive response of the heart to long-term anemia induced by iron deficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H585-593.
159. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, Guendouz S, Gellen-Dautremer J, Pissard S, Loric S, Wagner-Ballon O, Godeau B, Adnot S, Dubois-Randé J-L, Hittinger L, Galactéros F, Bartolucci P. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2016;37:1158–1167.
160. Detterich JA, Kato RM, Rabai M, Meiselman HJ, Coates TD, Wood JC. Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease. *Blood.* 2015;126:703–710.
161. Bakeer N, James J, Roy S, Wansapura J, Shanmukhappa SK, Lorenz JN, Osinska H, Backer K, Huby A-C, Shrestha A, Niss O, Fleck R, Quinn CT, Taylor MD, Purevjav E, Aronow BJ, Towbin JA, Malik P. Sickle cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:E5182-5191.
162. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, Kimball TR, Towbin JA, Malik P, Taylor MD. Cardiomyopathy With Restrictive Physiology in Sickle Cell Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:243–252.
163. de Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:359–362.
164. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left Ventricular Systolic Function in Sickle Cell Anemia: A Meta-Analysis. *J Card Fail.* 2013;19:333–341.
165. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). *Chest.* 1995;108:1214–1219.
166. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, Gajarski R. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2283–2288.
167. Ahmad H, Gayat E, Yodwut C, Abduch MC, Patel AR, Weinert L, Desai A, Tsang W, Garcia JGN, Lang RM, Mor-Avi V. Evaluation of myocardial deformation in patients with sickle cell disease and preserved ejection fraction using three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2012;29:962–969.
168. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:886–895.
169. Fonseca G, Souza R. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;
170. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, Kato GJ, Ataga KI, Gibbs JS, Castro O, Rosenzweig EB, Sood N, Hsu L, Wilson KC, Telen MJ, Decastro LM, Krishnamurti L, Steinberg MH, Badesch DB, Gladwin MT, American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. An official American Thoracic

- Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:727–740.
171. Serjeant GR, Higgs DR, Hambleton IR. Elderly survivors with homozygous sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2007;356:642–643.
 172. Haymann J-P, Stankovic K, Levy P, Avellino V, Tharaux P-L, Letavernier E, Grateau G, Baud L, Girot R, Lionnet F. Glomerular hyperfiltration in adult sickle cell anemia: a frequent hemolysis associated feature. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010;5:756–761.
 173. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology.* 2005;112:1869–1875.
 174. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–270.
 175. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation.* 2000;102:1788–1794.
 176. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic Stress Echocardiography: Hemodynamic Validation and Clinical Significance of Estimation of Ventricular Filling Pressure With Exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1891–1900.
 177. Oh JK, Kane GC. Diastolic stress echocardiography: the time has come for its integration into clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:1060–1063.
 178. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, Marino E, Galderisi M. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound.* 2009;7:6.
 179. Schwartzenberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:442–451.
 180. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2010;32:670–679.
 181. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The invasive cardiopulmonary exercise test. *Circulation.* 2013;127:1157–1164.
 182. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83:778–786.
 183. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, Leifer ES, Fleg JL, Blackburn G, Fonarow GC, Chase PJ, Piner L, Vest M, O'Connor CM, Ehrman JK, Walsh MN, Ewald G, Bensimhon D, Russell SD, HF-ACTION Investigators. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:780–789.
 184. Shafiq A, Brawner CA, Aldred HA, Lewis B, Williams CT, Tita C, Schairer JR, Ehrman JK, Velez M, Selektor Y, Lanfear DE, Keteyian SJ. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. The Henry Ford Hospital Cardiopulmonary EXercise Testing (FIT-CPX) project. *Am Heart J.* 2016;174:167–172.
 185. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J, Kocka V. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1701–1710.
 186. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK. Estimation of Left Ventricular Filling Pressure with Exercise by Doppler Echocardiography in Patients with Normal Systolic Function: A Simultaneous Echocardiographic–Cardiac Catheterization Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:477–479.

187. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H-P, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:855–863.
188. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV, on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191–225.
189. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133:e694-711.
190. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR), Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology, Piepoli MF, Corrà U, Agostoni PG, Belardinelli R, Cohen-Solal A, Hambrecht R, Vanhees L. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2006;13:300–311.
191. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126:2261–2274.
192. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Forman DE, Guazzi M. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3:405–411.
193. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation*. 1989;80:769–781.
194. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–184.
195. Rowland T, Obert P. Doppler echocardiography for the estimation of cardiac output with exercise. *Sports Med Auckl NZ*. 2002;32:973–986.
196. Christie J, Sheldahl LM, Tristani FE, Sagar KB, Ptacin MJ, Wann S. Determination of stroke volume and cardiac output during exercise: comparison of two-dimensional and Doppler echocardiography, Fick oximetry, and thermodilution. *Circulation*. 1987;76:539–547.
197. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D, Thomsen JK, Eliassen K, Olsen NV, Kanstrup IL. Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO₂-rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:245–251.
198. Warburton DE, Haykowsky MJ, Quinney HA, Humen DP, Teo KK. Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part II: Novel techniques and new advances. *Sports Med Auckl NZ*. 1999;27:241–260.
199. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:1021–1041.
200. Rösner A, Barbosa D, Aarsæther E, Kjønnås D, Schirmer H, D’hooge J. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;

201. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845–854.
202. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Carneiro AV, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Badano LP, Barberà JA, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol Ç, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GYH, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel M-P, Rigau D, Rosenkranz S, Völler H, Zamorano JL. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
203. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, Pierard LA. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2012;126:851–859.
204. Claessen G, La Gerche A, Voigt J-U, Dymarkowski S, Schnell F, Petit T, Willems R, Claus P, Delcroix M, Heidbuchel H. Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:532–543.
205. Amsallem M, Sternbach JM, Adigopula S, Kobayashi Y, Vu TA, Zamanian R, Liang D, Dhillon G, Schnittger I, McConnell MV, Haddad F. Addressing the Controversy of Estimating Pulmonary Arterial Pressure by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:93–102.
206. Argiento P, Vanderpool RR, Mulè M, Russo MG, D'Alto M, Bossone E, Chesler NC, Naeije R. Exercise stress echocardiography of the pulmonary circulation: limits of normal and sex differences. *Chest*. 2012;142:1158–1165.
207. Hammoudi N, Achkar M, Laveau F, Boubrit L, Djebbar M, Allali Y, Komajda M, Isnard R. Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1089–1095.
208. Douglas PS. The left atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1206–1207.
209. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, Bailey KR, Tsang TSM. Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients ≥ 65 Years of Age With Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function. *Am J Cardiol*. 2005;96:832–836.
210. Hammoudi N, Laveau F, Helft G, Cozic N, Barthelemy O, Ceccaldi A, Petroni T, Berman E, Komajda M, Michel P-L, Mallet A, Le Feuvre C, Isnard R. Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2016;
211. Borlaug BA. Exercise haemodynamics and outcome in patients with dyspnoea. *Eur Heart J*. 2014;
212. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, Hrabakova H, Maruskova M, Karasek J, Kocka V. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Outpatients With Unexplained Dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1701–1710.
213. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670–679.
214. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Zuckerman J, Thomas JD. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1664–1669.
215. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109:2432–2439.
216. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J*. 1972;83:415–426.
217. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JSR, Barst RJ, Machado RF, Nouraie M, Hassell KL, Little JA, Schraufnagel DE, Krishnamurti L, Novelli EM, Girgis RE, Morris CR, Rosenzweig EB, Badesch

- DB, Lanzkron S, Castro OL, Taylor JG, Hannoush H, Goldsmith JC, Gladwin MT, Gordeuk VR, Walk-PHASST Investigators. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*. 2011;124:1452–1460.
218. Bakeer N, James J, Roy S, Wansapura J, Shanmukhappa SK, Lorenz JN, Osinska H, Backer K, Huby A-C, Shrestha A, Niss O, Fleck R, Quinn CT, Taylor MD, Purevjav E, Aronow BJ, Towbin JA, Malik P. Sickle cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;
 219. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, Stewart KP, Morgan TM, Kitzman DW. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:265–274.
 220. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation*. 2006;114:2070–2082.
 221. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49:151–163.
 222. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1309–1316.
 223. Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Vincent L, Djoubairou B, Ewa’ Sama Essoue C, Messonnier LA. Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia. *Am J Pathol*. 2015;185:1448–1456.
 224. Pianosi P, D’Souza SJ, Charge TD, Béland MJ, Esseltine DW, Coates AL. Cardiac output and oxygen delivery during exercise in sickle cell anemia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:231–235.
 225. Chaudry RA, Bush A, Rosenthal M, Crowley S. The impact of sickle cell disease on exercise capacity in children. *Chest*. 2013;143:478–484.
 226. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Nov 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27358439>
 227. Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1978;41:52–59.
 228. Yoshida A, Kadota K, Kambara H, Tamaki S, Suzuki Y, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K. Left ventricular responses to supine bicycle exercise assessed by radionuclide angiocardiology and a Swan-Ganz catheter. *Jpn Circ J*. 1985;49:661–671.
 229. Andersen MJ, Olson TP, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Differential hemodynamic effects of exercise and volume expansion in people with and without heart failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8:41–48.
 230. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26:2277–2284.
 231. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–2550.
 232. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, Hastings JL, Shafer KM, Bhella PS, Carrick-Ranson G, Levine BD. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127:55–62.
 233. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME, Brittain EL, Zhao DX, Piana RN, Fong PP, Newman JH. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2014;7:116–122.
 234. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, Tracy J, Waxman AB, Systrom DM. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension: implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8:278–285.

235. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart Br Card Soc.* 2007;93:1285–1292.
236. Cornelis N, Buys R. The effects of exercise modality on maximal and submaximal exercise parameters obtained by graded maximal exercise testing. *Int J Cardiol.* 2016;222:538–547.
237. Egaña M, Columb D, O'Donnell S. Effect of low recumbent angle on cycling performance, fatigue, and $\dot{V}O_2$ kinetics. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45:663–673.
238. Millis RM, Baker FW, Ertugrul L, Douglas RM, Sexcius L. Physical performance decrements in children with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc.* 1994;86:113–116.
239. Callahan LA, Woods KF, Mensah GA, Ramsey LT, Barbeau P, Gutin B. Cardiopulmonary responses to exercise in women with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1309–1316.
240. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, Vera JC, Levy PS. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood.* 1994;84:643–649.
241. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8:37–47.
242. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation.* 1991;84:23–34.
243. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:233–270.
244. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 [cited 2016 Nov 9];0. Available from: /article/S0894-7317(16)30488-6/abstract
245. Lancellotti P, Henri C. The left atrium: an old “barometer” which can reveal great secrets. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1047–1048.
246. Zakeri R, Moulay G, Chai Q, Ogut O, Hussain S, Takahama H, Lu T, Wang X-L, Linke WA, Lee H-C, Redfield MM. Left Atrial Remodeling and Atrioventricular Coupling in a Canine Model of Early Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
247. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–271.
248. Otsuka M, Shiode N, Nakao Y, Ikegami Y, Kobayashi Y, Takeuchi A, Harima A, Higaki T, Oi K, Dai K, Kawase T, Nakama Y, Suenari K, Nishioka K, Sakai K, Shimatani Y, Masaoka Y, Inoue I. Comparison of radial, brachial, and femoral accesses using hemostatic devices for percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016;
249. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
250. Borlaug BA, Melenovsky V, Koepp KE. Inhaled Sodium Nitrite Improves Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Res.* 2016;119:880–886.
251. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J.* 2016;
252. Jambrik Z, Gargani L, Adamicza A, Kaszaki J, Varga A, Forster T, Boros M, Picano E. B-lines quantify the lung water content: a lung ultrasound versus lung gravimetry study in acute lung injury. *Ultrasound Med Biol.* 2010;36:2004–2010.
253. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, Volpicelli G, Balzaretto P, Banderali A, Iacobucci A, Locatelli S, Casoli G, Stone MB, Maule MM, Baldi I, Merletti F, Cibinel GA,

- SIMEU Group for Lung Ultrasound in the Emergency Department in Piedmont. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest*. 2015;148:202–210.
254. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Fragasso G, Margonato A. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:457–463.

14. ANNEXE 1

Cardiac involvement in sickle cell disease varies along with patient's genotype

Paul Guedeney, MD^a; François Lionnet, MD^b; Alexandre Ceccaldi, MD^a;

Katia Stankovic Stojanovic, MD^b; Ariel Cohen, MD, PhD^c; Sarah Mattioni, MD^b; Gilles Montalescot,

MD, PhD^a; Claude Bachmeyer, MD^b; Richard Isnard, MD, PhD^a; Jean-Philippe Haymann, MD^d;

Nadjib Hammoudi, MD^a

^a Université Paris 6, Institut de Cardiologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), ACTION Study Group, INSERM UMRS 1166, Paris, France.

^b Université Paris 6, Service de médecine interne, centre de référence de la drépanocytose (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Tenon, Paris, France.

^c Université Paris 6, Service de Cardiologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Saint-Antoine, Paris, France.

^d Université Paris 6, Département de physiologie et de néphrologie (AP-HP), Centre Hospitalier Universitaire Tenon, INSERM UPMC 1155, Paris, France.

Corresponding author: Dr Nadjib Hammoudi. Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13. Telephone number: +33142180782 E-mail address: nadjib.hammoudi@aphp.fr

ABSTRACT

Background: Hemoglobin SC (HbSC) disease and sickle cell anemia (SCA) are the main genotypes of sickle cell disease, the most frequent genetic hemoglobinopathy worldwide. While cardiac involvement is well characterized in SCA, the cardiac features associated with HbSC disease are mostly unknown.

Objectives: Considering pathophysiological differences of both genotypes we sought to describe cardiac remodeling and its determinants in HbSC disease as compared to SCA.

Methods: We compared 60 patients with HbSC disease (median age 31 years, 25 men) to 60 SCA patients and 60 controls matched for age and gender. Left ventricular ejection fraction (LVEF), LV mass index (LVMI), cardiac index and peak tricuspid regurgitation velocity (TRV) were measured using echocardiography. LV filling pressures were assessed using the E/e' ratio.

Results: The LVMI was higher in both genotypes compared to controls. However, whereas LV hypertrophy was observed only in 3(5%) HbSC patients, this condition was diagnosed in 27(45%) SCA patients ($p<0.0001$). While cardiac index and TRV were similar in HbSC compared to controls, SCA patients exhibited elevated cardiac output and TRV. LVEF was similar in the 3 groups. However, both genotypes had a higher E/e' ratio compared to controls. Cardiac involvement in SCA was related to anemia and hemolysis. In contrast, LV diastolic dysfunction and TRV in HbSC disease patients were related to arterial hypertension and overweight comorbidities but not to hematological disorders.

Conclusion: Cardiac involvement and its determinants are different in HbSC disease and SCA. The cardiovascular assessment of these patients needs to be adjusted with their genotype.

Key words: Hemoglobin SC disease; sickle cell anemia; echocardiography; cardiac involvement;

ABBREVIATIONS

E/e': Ratio of early diastolic transmitral velocity to tissue velocity

HbSC disease: Hemoglobin SC disease

LA: Left Atrium

LV: Left Ventricle

LVEF: Left Ventricle Ejection Fraction

LVMi: Left Ventricle Mass index

SCA: Sickle Cell Anemia

TRV: Tricuspid Regurgitation Velocity

INTRODUCTION

Sickle cell disease is the most frequent genetic hemoglobinopathy worldwide¹. Thanks to the enhancement of the medical management of these patients, a dramatic improvement in life expectancy has been observed over the recent years. However, in the same time the prevalence of chronic heart disease has increased and now represents up to one-fourth of the causes of deaths in adult patients². The combination of hemoglobin S with hemoglobin C called Hemoglobin SC (HbSC) disease and homozygous hemoglobin S sickle cell anemia (SCA), are the most frequent genotypes of sickle cell disease. Though HbSC accounts for up to 25% of the patients^{1,3-6}, the current knowledge about heart involvement in sickle cell disease is mainly derived from SCA genotype studies⁷⁻¹¹ and pulmonary systolic pressure assessed by tricuspid regurgitation velocity (TRV) as well as left ventricular (LV) diastolic dysfunction diagnosed by ultrasound are widely reported risk factors associated with mortality^{7,8,12}. However, it is well established that HbSC and SCA genotypes have different pathophysiology¹³ and clinical profile¹⁴. The HbSC patients usually have a relatively low hemolysis rate, and only mild anemia¹³. Moreover, the prevalence of obesity is higher in HbSC patients than in SCA¹⁵. This non-hematological comorbidity may participate to cardiac remodeling¹⁶. Echocardiography is currently recommended for routine follow-up of all sickle cell disease patients regardless of the genotype¹⁷. However, the echocardiographic features and the cardiac involvement in HbSC versus SCA patients are yet to be described precisely. The aim of this study was to describe cardiac remodeling and its correlates in HbSC patients as compared to patients with SCA and to control subjects.

MATERIAL AND METHODS

Patients

From 1 May 2008 to 31 May 2015, all HbSC patients who were referred for echocardiography examination to an experienced physician (N.H.) from the reference center for sickle cell disease (Tenon Hospital, Paris, France) were considered for the study. All patients were referred for routine outpatient evaluation of cardiac function and/or screening for pulmonary arterial hypertension. Patients who had developed acute chest syndrome, vaso-occlusive crisis or an acute complication within the previous 6 weeks and those who had a blood transfusion within the previous 2 weeks were excluded. The reason for excluding these patients was the will to specifically focus on a group of stable patients, free of confounding factors that could impact cardiac function. The other exclusion criteria were more than mild mitral or aortic valve dysfunction, pregnancy and severe kidney failure (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73m²). The baseline characteristics of the whole HbSC patients cohort followed in our center were previously described¹⁴. Clinical and biological data were collected from patient's records. The diagnosis and genotype of sickle cell disease was based on molecular analysis. Hypertension was defined as a systolic blood pressure >140 mmHg and/or a diastolic blood pressure >90 mmHg. Obesity was defined as a body mass index ≥ 30 kg/m².

A total of 69 HbSC patients were considered for the study. Of these patients, 2 pregnant women were excluded. From the 67 remaining patients, 60 could be matched for gender and age (± 3 years) on 1:1 basis with 60 stable SCA patients who underwent an echocardiography by the same physician during the same period of time. The exclusion criteria used for HbSC population were also applied to SCA patients. We also included 60 age and sex-matched healthy volunteers as control group. This observational study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local institutional review board. All enrolled patients gave their consent to participate.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed in all patients using the vivid 7 (GE Healthcare; Norway) or the iE33 (Phillips Medical Systems, USA) system and transferred to a workstation equipped with the Echopac PC software (GE Vingmed, Norway) for offline analysis blinded to patient's genotype. All images were acquired according to the guidelines¹⁸ and averaged over 3 cardiac cycles.

From M-mode, the following measurements were made at end-diastole: LV internal diameter and interventricular septal and posterior wall thicknesses. LV mass was calculated using the cube formula and indexed to body surface area (LVMI)¹⁸. LV hypertrophy was defined as LVMI >95 g/m² in women and >115 g/m² in men¹⁸. From 2-dimensional mode, LV volumes and LV ejection fraction (LVEF) were measured using Simpson's biplane method. Left atrial (LA) maximal volume was measured by biplane method and indexed to body surface area^{11,18}.

Using the pulsed-wave Doppler mode, early and late peak diastolic velocities of the mitral (E and A) inflow and E-wave deceleration time were measured. From the LV outflow tract dimension and pulsed wave Doppler time-velocity integral, the LV output was calculated and indexed to body surface area¹⁹. Using pulsed tissue Doppler imaging, septal and lateral annular mitral plane early diastolic velocities were measured and averaged (e'), E/e' ratio was then calculated as an index of LV filling pressure²⁰. Using mitral inflow profile and E/e' ratio, LV diastolic function was categorized as normal or abnormal. Diastolic dysfunction was defined as an E/A ratio <1 and/or deceleration time >240 ms; $E/A \geq 1$ and E/e' ratio >10 ; E/A ratio >95 th percentile for age; or deceleration time <140 ms and $E/e' >10$. This classification of LV diastolic function was specifically validated in sickle cell disease patients⁸.

From continuous-wave Doppler, peak TRV was recorded in multiple views and the highest level of velocity was selected and used to estimate pulmonary artery systolic pressure. According to

pulmonary hypertension in Sickle Cell Disease guidelines¹⁷, elevated pulmonary systolic pressure was defined as TRV >2.5m/s, severe elevation as TRV \geq 3m/s.

Statistical analysis

All quantitative data are expressed as median and inter quartile range (IQR); qualitative data are expressed as counts and percentages. Comparisons between continuous data were made using Kruskal–Wallis test. The Fisher’s exact test was used to compare categorical data. Correlations were evaluated using the Pearson test. To detect a correlation >0.4 between hematological variables and echocardiography parameters with 90% power and a 2-sided alpha level of 0.05, a sample size of 60 HbSC patients was calculated.

Using logistic regression analysis we further investigated, in both genotypes, the clinical and biological correlates of LV diastolic dysfunction and elevated pulmonary systolic pressure as established risk factors of mortality in sickle cell disease patients^{8,17}. The variables included in the analysis were those associated with heart involvement in the univariate analysis with $p < 0.10$. MedCalc Software version 14.12.0 was used for calculation. A $p < 0.05$ indicated statistical significance.

RESULTS

Population

The clinical characteristics of the study population are summarized in table 1. The median age of HbSC patients was 31 years [IQR, 24-37] and 25 (42%) patients were male. The 3 groups were matched for age and gender. While heart rate was similar between the 3 groups, diastolic blood pressure was lower in SCA patients. In HbSC population the prevalence of obesity was higher compared to SCA patients and to controls. In HbSC patients, hemoglobin level was higher and hemolysis parameters were lower compared to SCA. A Similar proportion of patients had a history of pulmonary embolism, 4 (7%) and 3 (5%) patients for HbSC and SCA respectively ($p=0.99$).

Echocardiography parameters

The typical echocardiographic findings of SCA as compared to HbSC disease are shown in figure 1 and differences between the genotypes are reported in table 2 and figure 2. LV volumes and mass were greater in both genotypes compared to controls. However, while LV hypertrophy was observed only in 3 (5%) patients with HbSC genotype subgroup, this condition was diagnosed in 27 (45%) patients with SCA ($p<0.0001$).

Compared to controls LA volume index was higher in both genotypes of sickle cell disease patients. However, while LA size was dramatically increased in SCA, LA volume index was mildly elevated in HbSC (Table 2). Only 1 (2%) patient with HbSC disease had a severe LA dilation ($>48\text{ml}/\text{m}^2$)¹⁸, but this condition was present in 32 (56%) SCA patients ($p<0.0001$).

While cardiac index was similar in HbSC genotype compared to controls, 3.1 [2.7-3.5] and 3.0 [2.6-3.3] l/min/m² respectively, $p=0.40$; SCA patients exhibited a high output state, 4.2 [3.6-4.7] l/min/m², $p<0.0001$. LV systolic function as assessed by LVEF was similar between the 3 groups. However, both genotypes exhibited LV diastolic dysfunction and had a higher E/e' ratio compared to controls (Table 2).

TRV was similar in HbSC genotype compared to controls, 2.2 [2.1-2.4] and 2.2 [2.1-2.3] m/s respectively, $p=0.10$. In contrast, SCA patients exhibited a higher level of pulmonary systolic pressure, 2.6m/s [2.3-2.7], $p<0.0001$. Although, no control and no HbSC patient had a severe elevation of TRV (≥ 3 m/s), this condition was observed in 3 (5%) patients with SCA.

Correlates of heart remodeling according to sickle cell disease genotype

The univariate relationship between hematological variables and echocardiography parameters in both genotypes are presented in Table 3. Cardiac remodeling in SCA patients was related to the severity of anemia and hemolysis (ie, lactate dehydrogenase level); in contrast, heart involvement in HbSC disease was mostly not related to the hematological disorders. In the latter genotype, only LA volume index was mildly correlated to hemoglobin level ($r= -0.28$, $p=0.04$).

In HbSC population, the haematological variables were not linked to LV diastolic dysfunction nor related to elevated pulmonary pressure (Table 4). LV diastolic dysfunction was observed in 4 of the 7 (57%) patients with arterial hypertension and in only 3 of the 53 (6%) other patients ($p=0.002$). In logistic regression analysis the LV diastolic dysfunction remained independently related to arterial hypertension (odds ratio=9.1, $p=0.04$). The 4 HbSC patients with TRV >2.5 m/s had higher body mass index compared to the rest of the HbSC population (30 [30-32] and 23 [21-26] kg/m^2 respectively, $p=0.002$). All HbSC patients with elevated pulmonary systolic pressure were obese. In logistic regression analysis the body mass index was the only independent determinant of TRV >2.5 m/s (odds ratio=1.87, $p=0.01$).

In SCA patients, LV diastolic dysfunction and elevated pulmonary systolic pressure were not related to arterial hypertension nor to body mass index (Table 5). In logistic regression analysis the haemoglobin level was an independent determinant of TRV >2.5 m/s (odds ratio=0.63, $p=0.02$).

DISCUSSION

Our study describes precisely and thoroughly the heart involvement and its determinants in patients with HbSC disease, an area with limited and incomplete information in the current literature. We showed that cardiac phenotype and its correlates are very different in the 2 most common genotypes of sickle cell disease. Compared to SCA, HbSC patients had a relatively uncommon LV hypertrophy and only mild LA dilation. While cardiac index and systolic pulmonary pressures were similar in HbSC patients and controls, SCA patients exhibited a high cardiac output state and high pulmonary pressures. Interestingly, both sickle cell disease genotypes exhibited LV diastolic dysfunction and had higher LV filling pressures compared to controls. However, cardiac involvement in SCA was related to the severity of the hematological disorders, while heart remodeling in HbSC disease was related to overweight and/or arterial hypertension comorbidities but not to anemia and hemolysis.

SCA due to a homozygous mutation of the beta globin gene resulting in a mutant hemoglobin S is the most common genotype of sickle cell disease. The cardiac remodeling associated with this genotype has been extensively studied⁹⁻¹². According to our findings heart involvement is frequent and mainly related to hematological variables in this population of patients¹². Moreover, pulmonary systolic pressure assessed by TRV as well as LV diastolic dysfunction diagnosed by ultrasound are risk factors associated with mortality^{7,8,12} and echocardiography is part of the routine follow-up of SCA patients¹⁷. HbSC disease which results from the combination of hemoglobin S with hemoglobin C caused by a compound heterozygous mutation of the beta globin gene, represents the second most common genotype of sickle cell disease accounting for up to a quarter of the cases^{1,3-6} and affecting approximately 55000 newborns every year worldwide¹. However, the cardiac features associated with HbSC disease are mostly unknown, because the studies published so far investigated mostly SCA genotype (*supplemental figure and table*). In these studies HbSC patients were not enrolled²¹⁻²⁶ or

when pooled with SCA only represented a minority of the study population^{7,27-30}. Considering the well-established pathophysiological and clinical profile differences between SCA and HbSC genotypes^{6,14}, we hypothesized that the cardiac phenotype and its correlates of the 2 disease forms would be different. Recently, in an additional analysis of two cohorts of sickle cell disease patients a lower prevalence of pulmonary hypertension and less pronounced LV remodeling were reported in HbSC disease compared to SCA patients⁶. However, in that study the patients were not matched for age and gender, there was no control group and the determinants of cardiac remodeling in HbSC patients were not investigated⁶.

As previously described^{13,14}, HbSC patients had in our study a relatively low hemolysis rate and only mild anemia compared to SCA. According to our hypothesis we demonstrated that cardiac phenotype and its correlates are very different in these 2 genotypes of sickle cell disease. In particular, LV hypertrophy was relatively uncommon in HbSC compared to SCA patients among which about 50% of the patients exhibited LV hypertrophy. In contrast to SCA, the relatively mild left heart remodeling observed in HbSC patients was mostly not related to hematological variables. In HbSC disease, the LV diastolic dysfunction and elevated pulmonary pressure were linked to arterial hypertension and to overweight comorbidities. The higher prevalence of obesity in non-homozygous forms of sickle cell disease has been previously reported raising concerns about specific morbidity related to this condition¹⁵. LV hypertrophy and diastolic dysfunction are well established in patients with arterial hypertension³¹.

Compared to SCA, a lower prevalence of pulmonary hypertension in patients with HbSC was previously reported^{6,7,17}; however, the screening of this complication by echocardiography is still currently recommended in all sickle cell disease patients, regardless of the genotype^{17,32,33}. In the present study we showed that pulmonary artery systolic pressure of HbSC patients is similar to a population of control subjects. Moreover, we observed in this genotype that body mass index is independently related to TRV, as reported in patients without hematological disorders³⁴. Our data

further indicate that the screening and follow-up for pulmonary hypertension should be different between the 2 most common genotypes of sickle cell disease. The well documented better prognosis of HbSC disease patients compared to patients with SCA²⁷ might be probably related partially to the better cardiovascular status of HbSC patients. The link between pulmonary pressure and mortality has been established in SCA patients^{7,8,12}.

Despite the reassuring cardiovascular data provided by our study, one should keep in mind that HbSC disease should not be considered as a benign disease, as unpredictable life-threatening complications might occur¹⁴. In particular, the risk of venous thromboembolism is high in adult patients with sickle cell disease^{33,35}. This is consistent with the relatively high prevalence of history of pulmonary embolism observed in our study. Considering the severity of pulmonary embolism this complication should be largely suspected in case of cardiovascular symptoms.

Clinical implications

Our findings may help clinicians in charge of the follow-up of sickle cell disease patients. For the hematologist, our data suggest that echocardiography should not be prescribed systematically in all adult patients with HbSC disease and may be limited to patients with symptoms or non-hematological comorbidities such as arterial hypertension or obesity³¹. For the cardiologist in charge of the echocardiographic assessment, the patient's genotype should be considered for an appropriate interpretation of the echocardiographic examination. A high pulmonary pressure in an HbSC disease patient should raise the hypothesis of a post-embolic mechanism. A specific algorithm tailored to the sickle cell disease genotype might be helpful (figure 3). Finally, the HbSC patients should not be pooled with SCA patients in clinical studies especially when it comes to cardiac evaluation or clinical outcome.

Study Limitations

Several limitations need to be acknowledged. Although our center is highly specialized with a large recruitment of sickle cell disease patients, our study is retrospective by nature. We used age and

gender matched groups to alleviate biases of interpretation. The evaluation of clinical outcomes according to patient's genotype was not the goal of our study and was not performed.

Conclusions

The findings of this study support the conclusion that the cardiac phenotype and its determinants are very different in the 2 most common genotypes of sickle cell disease. Compared to SCA, HbSC patients show mild heart remodeling mainly related to overweight and/or arterial hypertension comorbidities and not to anemia and hemolysis. These findings may help optimize the follow-up of these patients. In contrast to SCA, our data support that echocardiography follow-up may not be systematically used in adult patients with HbSC disease. In this genotype, cardiovascular monitoring should focus on patients with symptoms, history of pulmonary embolism and those with non-hematological comorbidities. In contrast, Echocardiography remains a major tool to follow SCA patients who remain at high cardiac risk.

Acknowledgments: We would like to thank Gaspard Gerschenfeld for graphical assistance.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosures: Dr. Montalescot reports research Grants to the Institution or Consulting/Lecture Fees from ADIR, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chimie AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Beth Israel Deaconess Medical, Brigham Women's Hospital, Cardiovascular Research Foundation, Celladon, CME Resources, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Europa, Elsevier, Fédération Française de Cardiologie, Fondazione Anna Maria Sechi per il Cuore, Gilead, ICAN, Janssen, Lead-Up, Menarini, Medtronic, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, The Medicines Company, TIMI Study Group, WebMD. Dr Guedeney reports a grant from Fédération Française de Cardiologie. All other authors have no conflict of interest to declare related to the present study.

REFERENCES

1. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115:4331–6.
2. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85:36–40.
3. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, et al. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica*. 2009;94:340–7.
4. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JSR, Barst RJ, Machado RF, Nouraie M, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation*. 2011;124:1452–60.
5. Leite ACCB, de Oliveira RVC, de Moura PG, Silva CM, Lobo C. Abnormal transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2012;34:307–10.
6. Saraf SL, Molokie RE, Nouraie M, Sable CA, Luchtman-Jones L, Ensing GJ, et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15:4–12.
7. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886–95.

8. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:472–9.
9. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1123–33.
10. Hammoudi N, Arangalage D, Djebbar M, Stojanovic KS, Charbonnier M, Isnard R, et al. Subclinical left ventricular systolic impairment in steady state young adult patients with sickle-cell anemia. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30:1297–304.
11. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, et al. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:156–62.
12. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, et al. Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2016; 37:1158–67.
13. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17:167–78.
14. Lionnet F, Hammoudi N, Stojanovic KS, Avellino V, Grateau G, Girot R, et al. Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica.* 2012;97:1136–41.
15. Chawla A, Sprinz PG, Welch J, Heeney M, Usmani N, Pashankar F, et al. Weight Status of Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics.* 2013;131:e1168–73.
16. Kim SH, Després J-P, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *Eur Heart J.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv509>

17. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:727–40.
18. 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.
19. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:167–84.
20. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107–33.
21. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. *Am J Med*. 1976;60:968–72.
22. Caldas MC, Meira ZA, Barbosa MM. Evaluation of 107 patients with sickle cell anemia through tissue Doppler and myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1163–7.
23. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. *J Card Fail*. 2013;19:333–41.

24. Di Maria MV, Hsu HH, Al-Naami G, Gruenwald J, Kirby KS, Kirkham FJ, et al. Left ventricular rotational mechanics in Tanzanian children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:340–6.
25. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005;130:445–53.
26. Enakpene EO, Adebisi AA, Ogah OS, Olaniyi JA, Aje A, Adeoye MA, et al. Non-invasive estimation of pulmonary artery pressures in patients with sickle cell anaemia in Ibadan, Nigeria: an echocardiographic study. *Acta Cardiol.* 2014;69:505–11.
27. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639–44.
28. Dham N, Ensing G, Minniti C, Campbell A, Arteta M, Rana S, et al. Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:713–20.
29. De Castro LM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol.* 2008;83:19–25.
30. Cabrita IZ, Mohammed A, Layton M, Ghorashian S, Gilmore A, Cho G, et al. The association between tricuspid regurgitation velocity and 5-year survival in a North West London population of patients with sickle cell disease in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2013;162:400–8.
31. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the

- European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:727–54.
32. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest.* 2010;137:30S–38S.
 33. Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149:1313–24.
 34. D’Andrea A, Naeije R, Grünig E, Caso P, D’Alto M, Di Palma E, et al. Echocardiography of the pulmonary circulation and right ventricular function: exploring the physiologic spectrum in 1,480 normal subjects. *Chest.* 2014;145:1071–8.
 35. van Hamel Parsons V, Gardner K, Patel R, Thein SL. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: experience of a single centre in the UK. *Ann Hematol.* 2016;95:227–32.

FIGURES LEGENDS

Figure 1: Typical echocardiographic findings in SCA as compared to an age and sex-matched HbSC subject. The SCA patient exhibited an eccentric LV hypertrophy, a severe LA enlargement, a high cardiac output and a pulmonary systolic hypertension. A, LV M-mode in parasternal long axis view. B, Apical 4-chamber view in LV systole. C, pulsed-wave Doppler recording from the LV outflow tract. D, continuous-wave Doppler recording of tricuspid regurgitation flow.

HbSC, Hemoglobin SC; LA, left atrium; LV, left ventricle; SCA, sickle cell anemia; TRV, tricuspid regurgitation maximal velocity

Figure 2: heart involvement characteristics in HbSC and in SCA patients.

Ao, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium, RV, right ventricle.

Figure 3: Suggested algorithm tailored to the patient's genotype for echocardiography use in sickle cell disease patients.

TABLES

Table 1 : Clinical and biological characteristics of the population

	Controls		HbSC		SCA		p value
	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	
Age (years)	60	31 [23 - 38]	60	31 [24 - 37]	60	31 [24 - 37]	0.99
Male Gender	60	25 (42%)	60	25 (42%)	60	25 (42%)	matched
BMI (kg/m ²)	60	22 [21 - 24]	60	24 [21 - 27]	60	21 [20 - 22]*	<0.0001
BMI ≥ 30 (kg/m ²)	60	1 (2%)	60	8 (13%)	60	2 (3%)	0.03
Heart Rate (bpm)	60	67 [61 - 75]	60	70 [64 - 80]	60	70 [64 - 76]	0.3
Systolic Blood Pressure (mmHg)	60	120 [115 - 125]	60	115 [108 - 123]	60	116 [107 - 130]	0.08
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	60	70 [70 - 75]	60	70 [66 - 80]	60	69 [61 - 76] †	0.01
Arterial hypertension	60	0 (0)	60	7 (12%)	60	5 (8%)	0.02
Hemoglobin (g/dL)	-	-	60	11.0 [10.6 - 12]	59	8.9 [7.4 - 9.7]	<0.0001
Lactate dehydrogenase (U/L)	-	-	56	241 [206 - 283]	56	368 [304 - 485]	<0.0001
Reticulocyte (10 ⁹ /L)	-	-	57	135 [97 - 198]	57	257 [163 - 354]	<0.0001
Total Bilirubin (μmol/L)	-	-	55	18 [14 - 27]	56	42 [27 - 73]	<0.0001
Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m ²)	-	-	55	98 [86 - 112]	51	157 [132 - 193]	<0.0001

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

HbSC, Hemoglobin Sickle Cell disease; SCA, Sickle Cell Anemia; IQR, interquartile range; BMI, Body Mass Index.

*p<0.05 compared to HbSC and to controls

† p<0.05 compared to controls

Table 2 : Echocardiographic characteristics

	Controls		HbSC		SCA		p value
	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	n	Median [IQR]	
LVEDDi (mm/m ²)	60	28 [27 – 30]	60	28 [26 – 30]	60	32 [29 – 33] *	<0.0001
LVMi (g/m ²)	60	62 [54 – 74]	60	76 [65 – 87]‡	60	101 [84 – 115]*	<0.0001
LV hypertrophy	60	0 (0)	60	3 (5%)	60	27 (45%)*	<0.0001
LVEDVi (mL/m ²)	60	54 [47 – 62]	60	64 [54 – 72]‡	59	91 [73 – 105]*	<0.0001
Cardiac index (L/min/m ²)	60	3 [2.6 - 3.3]	60	3.1 [2.7 - 3.5]	60	4.2 [3.6 - 4.7]*	<0.0001
TRV (m/s)	56	2.2 [2.1 - 2.3]	55	2.2 [2.1 - 2.4]	60	2.6 [2.3 - 2.7]*	<0.0001
TRV >2.5 (m/s)	56	1 (2%)	55	4 (7%)	60	32 (53%)*	<0.0001
LVEF (%)	60	63 [59 - 65.1]	60	61 [56 – 65]	60	60 [57 – 64]	0.14
E (cm/s)	60	76 [65 - 82.5]	60	79 [64 – 87]	60	91 [81 – 107]*	<0.0001
A (cm/s)	60	47 [42 – 59]	60	52 [44 – 59]	60	50 [44 – 63]	0.2
E/A ratio	60	1.5 [1.3 - 1.8]	60	1.5 [1.2 - 1.7]	60	1.7 [1.4 - 2.2]*	0.004
E deceleration time (ms)	60	161 [140 – 187]	60	167 [146 – 193]	60	176 [152 – 197]	0.32
e' (cm/s)	60	15 [13 – 17]	57	13 [11 – 15]‡	59	14 [12 – 17]	0.002
E/e' ratio	60	4.8 [4.3 - 5.9]	57	5.8 [4.9 - 7.1]‡	59	6.5 [5.4 - 7.8]*	<0.0001
Diastolic dysfunction	60	2 (3%)	57	7 (12%)	59	10 (17%)	0.04
Left atrial volume index (ml/m ²)	60	23 [18 – 29]	55	33 [30 – 38]‡	57	49 [42 – 60]*	<0.0001

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).

HbSC, Hemoglobin Sickle Cell disease; SCA, sickle Cell Anemia; IQR, interquartile range; LV, left ventricular; LVEDDi, left ventricular end diastolic diameter index; LVMi, Left Ventricle mass index; LVEDVi, left ventricular end-diastolic volume index; TRV, tricuspid regurgitation maximal velocity; LVEF, left ventricular ejection fraction; E, early peak diastolic velocity of the mitral inflow; A, late peak diastolic velocity of the mitral inflow; e', early diastolic mitral annular tissue Doppler velocity.

* p<0.05 compared to HbSC and to controls

‡ p<0.05 compared to SCA and to controls

Table 3: Univariate correlations of echocardiography parameters with hematological variables in HbSC and SCA patients.

Variables		HbSC			SCA		
		n	r	p	n	r	p
LVMi (g/m ²)	Hemoglobin (g/dL)	60	-0.03	0.83	58	-0.47	0.0002
	Lactate dehydrogenase (U/L)	56	0.06	0.65	56	0.44	0.0006
Cardiac index (L/min/m ²)	Hemoglobin (g/dL)	60	-0.02	0.88	59	-0.48	0.0001
	Lactate dehydrogenase (U/L)	56	-0.04	0.79	57	0.38	0.0001
LA volume index (mL/m ²)	Hemoglobin (g/dL)	55	-0.28	0.04	56	-0.58	<0.0001
	Lactate dehydrogenase (U/L)	51	0.04	0.76	54	0.45	0.0007
TRV (m/s)	Hemoglobin (g/dL)	55	0.03	0.81	59	-0.44	0.0005
	Lactate dehydrogenase (U/L)	51	0.02	0.91	57	0.24	0.07

HbSC, Hemoglobin SC disease; LA, left atrial ; LVMi, Left ventricular mass index; SCA, sickle cell anemia; TRV, tricuspid regurgitation velocity

Table 4: Characteristics of the HbSC patients according to LV diastolic function and to pulmonary artery systolic pressure

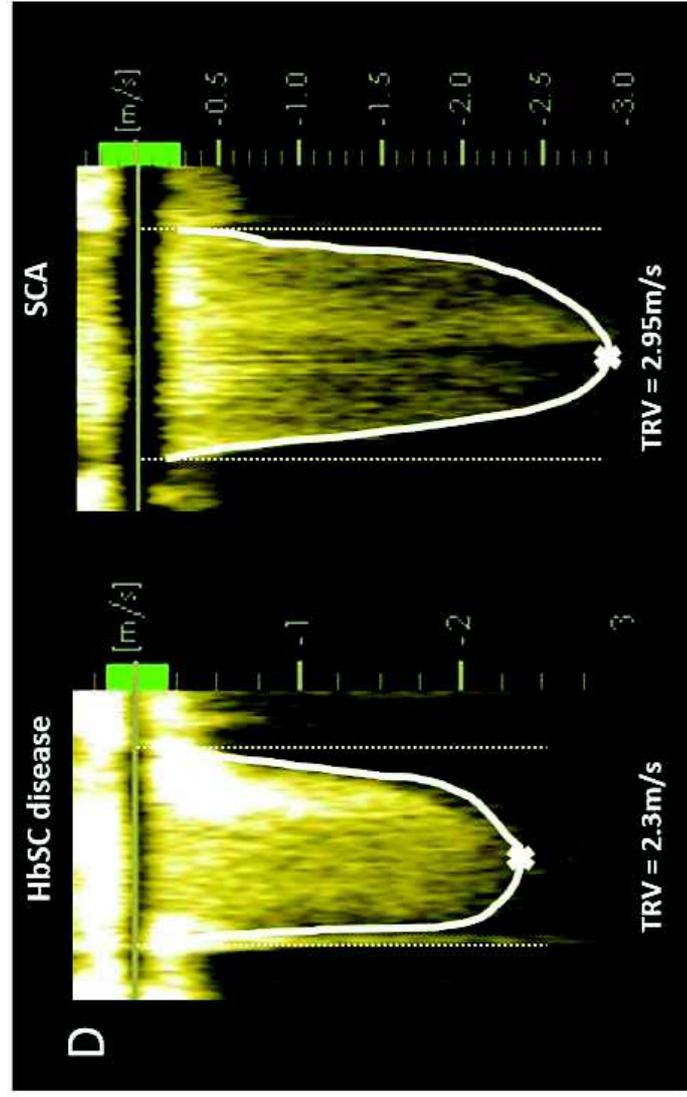
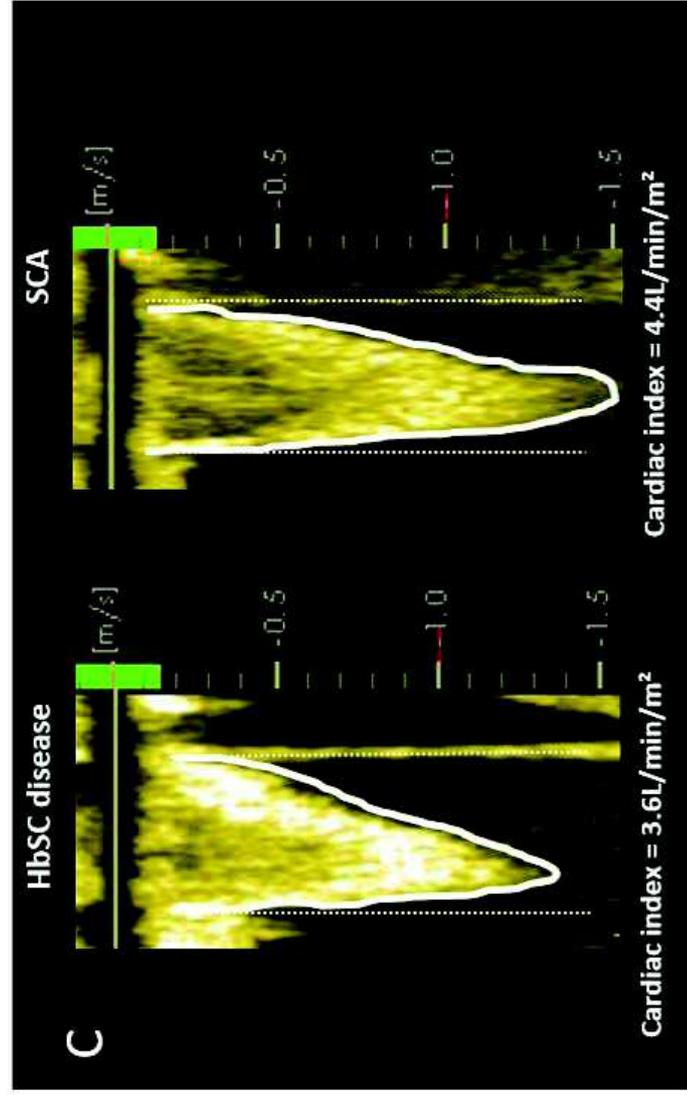
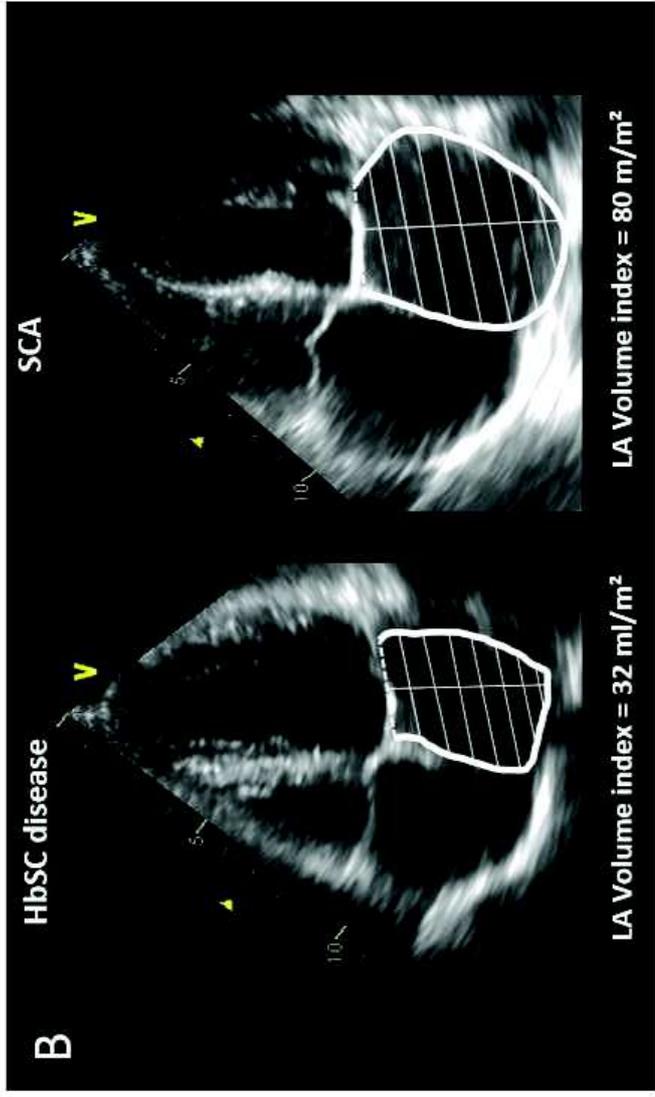
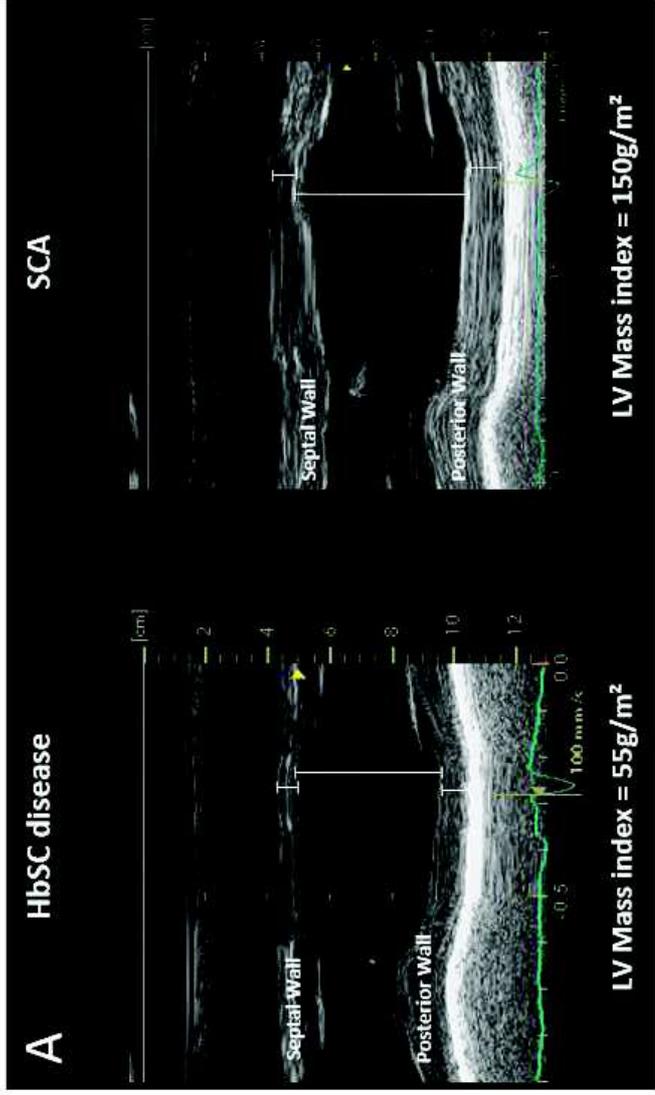
Variables	LV diastolic function			Pulmonary artery systolic pressure		
	Normal Diastolic function (n=53)	Diastolic dysfunction (n=7)	<i>p</i>	TRV ≤2.5 m/s (n=51)	TRV >2.5m/s (n=4)	<i>p</i>
Age (years)	30 [23 – 36]	51 [31 – 58]	0.02	30 [24 – 36]	39 [36 – 45]	0.05
Male Gender	22 (42%)	3 (43%)	1	22 (43%)	0	0.14
Arterial hypertension	3 (6%)	4 (57%)	0.002	5 (10%)	1(25%)	0.38
Body mass index (kg/m ²)	23 [21 – 26]	26 [23 – 31]	0.05	23 [21 – 26]	30 [30 – 32]	0.002
Hemoglobin level (g/dL)	11.3 [10.6 – 12.3]	11 [10.5 – 11.9]	0.51	11.2 [10.6 – 12.1]	11.1 [10.6 – 11.4]	0.62
Lactate dehydrogenase (U/L)	243 [211 – 281]	239 [180 – 302]	0.69	239 [208 – 256]	191[185 – 242]	0.29

Data are expressed as median and interquartile range or number (%).
HbSC; Hemoglobin SC disease; LV, left ventricle; TRV, tricuspid regurgitation velocity

Table 5: Characteristics of the SCA patients according to LV diastolic function and to pulmonary artery systolic pressure

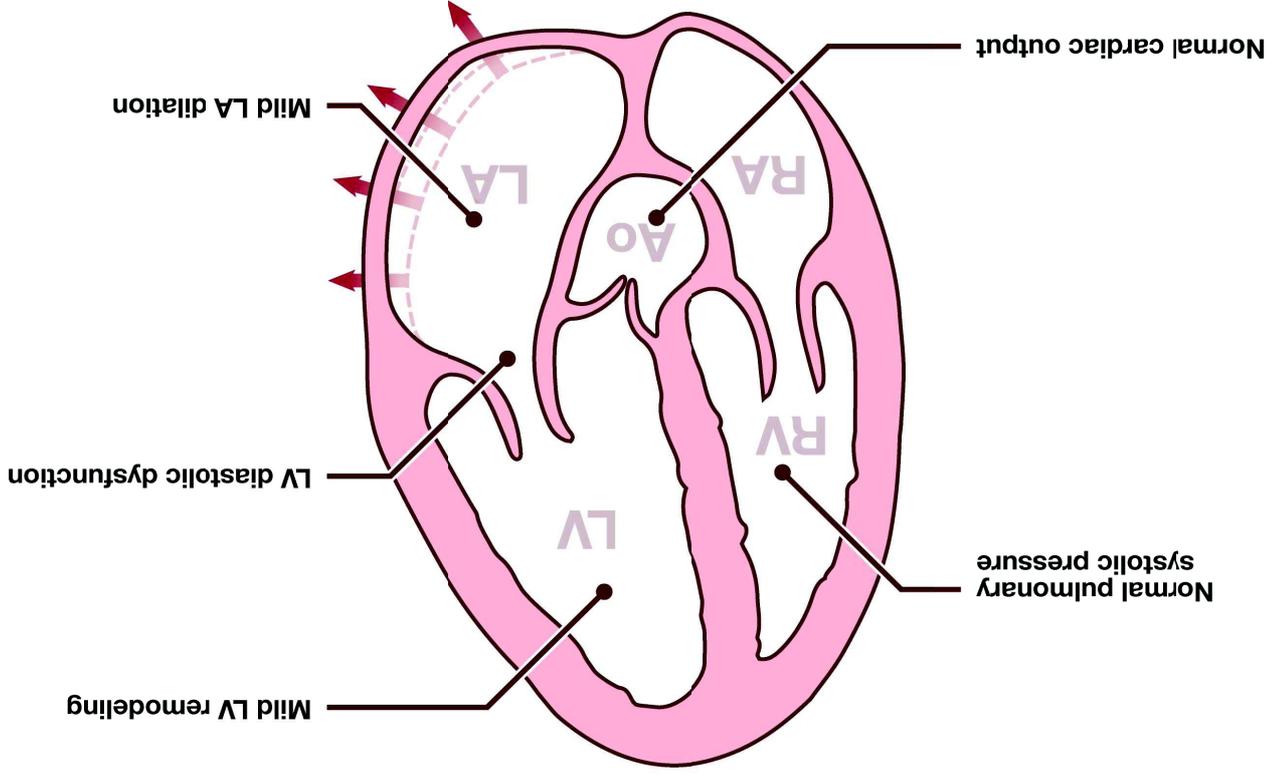
Variables	LV diastolic function			Pulmonary artery systolic pressure		
	Normal Diastolic function (n=50)	Diastolic dysfunction (n=10)	<i>p</i>	TRV ≤2.5 m/s (n=28)	TRV >2.5m/s (n=32)	<i>p</i>
Age (years)	30 [23 – 35]	36 [29 – 42]	0.04	29 [24 – 33]	33 [24 – 41]	0.14
Male Gender	22 (44%)	3 (30%)	0.50	12 (43%)	13 (41%)	1
Arterial hypertension	5 (10%)	1 (10%)	1	1 (4%)	5 (16%)	0.20
Body mass index (kg/m ²)	21 [19 – 23]	20 [20 – 21]	0.63	21 [19 – 22]	21 [20 – 23]	0.28
Hemoglobin level (g/dL)	8.9 [7.4 – 9.9]	8.2 [7.4 – 9]	0.26	9.3 [8.1 – 10.4]	8.4 [7.1 – 9.5]	0.03
Lactate dehydrogenase (U/L)	367 [300 – 486]	362 [271 – 407]	0.99	352 [284 – 447]	375 [314 – 519]	0.34

Data are expressed as median and interquartile range range or number (%).
LV, left ventricle; SCA, sickle cell anemia; TRV: tricuspid regurgitation velocity



Hemoglobin SC disease

Mild and uncommon heart involvement linked to non-hematological comorbidities.



Sickle cell anemia

Frequent and pronounced heart involvement linked to hematological disorders

