

UNIVERSITÉ ABOUBEKR BELKAID -
TLEMCCEN
FACULTÉ DE MÉDECINE



جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان
كلية الطب

Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales
- Médecine Interne -

**Prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche
chez les diabétiques de type 2**

Dans la population de Tlemcen, durant l'année 2022

Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetics

In the population of Tlemcen, during the year 2022

Soutenue publiquement par : Docteur **BENSAADA Tayeb**

Maitre-Assistant en Médecine Interne

Directeur de thèse : **Professeur MEZIANE TANI Abderrahim** – Faculté de médecine de Tlemcen

Jury :

- *Président* : **Professeur TEBAIBIA Amar** Faculté de médecine d'Alger
- *Membres* :
- **Professeur CHEMLI Mourad** Faculté de médecine d'Oran
- **Professeur LAREDJ Nadia** Faculté de médecine d'Oran
- **Professeur TABET AOUL Radia Zoubida** Faculté de médecine de Tlemcen
- **Professeur BENMOSTEFA Nouria** Faculté de médecine de Constantine

Année universitaire : 2022 - 2023

Remerciements

Mes sincères remerciements vont à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la bonne réussite de ce projet de thèse.

En premier lieu, à mon valeureux directeur de thèse le **Professeur MEZIANE TANI Abderrahim**, pour avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir éclairé avec ces conseils et recommandations, tant sur le plan scientifique qu'humain.

A madame le **Professeur TABET AOUL-BALI Radia**, la cheffe de service de cardiologie du CHU de Tlemcen, dans lequel j'ai le privilège et le plaisir d'évoluer ; je tiens à la remercier pour son soutien et sa compréhension des aléas qui marquent le rythme d'exercice durant la réalisation de toute thèse.

A Monsieur le **Professeur TEBAIBIA Amar**, ce grand Homme de la médecine interne algérienne, qui a marqué différentes sociétés savantes par son haut niveau scientifique mais aussi par son dynamisme inspirant ; je tiens à lui signifier ma gratitude pour ses conseils précieux et m'avoir honoré en acceptant d'expertiser ma thèse et présider son jury.

A Monsieur le **Professeur CHEMLI Mourad**, pour ses encouragements continus, son humilité remarquable et surtout sa réceptivité des plus reconfortantes. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance qui ne faiblira jamais.

A Madame le **Professeur LAREDJ Nadia**, cardiologue de renom et digne descendante du grand Chahid Monsieur Hammou Boutlelis, qu'Allah ait son âme ; tous les remerciements pour sa disponibilité, sa sympathie inégalable et ses efforts fournis dans le cadre du jury.

A Madame le **Professeur BENMOSTEFA Nouria**, pour sa collaboration très précieuse, ses remarques pertinentes et son encouragement infaillible. Je lui remercie particulièrement pour son soutien tant moral que scientifique.

Des remerciements spéciaux à Monsieur le **Professeur BERBER Necib**, doyen honorifique de la faculté de médecine de Tlemcen, pour avoir facilité mon retour dans ma faculté d'origine.

Sans oublier Monsieur le Doyen le **Professeur ABI AYAD Chakib**, l'ex-vice doyen de la post-graduation le **Professeur SMAHI Mohammed** et l'actuelle le **Docteur BENABED Fatema**.

Un grand Merci à mon confrère et ami le **Docteur REGAGBA Derbali**, qui contribue activement à l'essor des activités de recherche médicale à Tlemcen, sans qui l'analyse statistique n'aurait pas été accomplie.

Je remercie aussi mon ami le **Docteur MOUSSAOUI Fethi**, cardiologue interventionnel référent du service de cardiologie, pour son aide concernant la bibliographie.

Je remercie fraternellement mon cher ami le **Docteur YAHIAOUI Kaddour**, à qui je dois mon apprentissage de l'échocardiographie.

Dédicaces

Je dédie ce produit scientifique spécialement à la mémoire angélique de ma regrettée Maman, qu'Allah la reçoive dans son vaste paradis.

Une dédicace très spéciale à mon valeureux Père qui m'a toujours aidé, conseillé et accompagné par ses bons souhaits.

A mon Maître le Professeur KENDOUCI TANI Mohamed Seghir, sans lequel je n'aurai eu le privilège de bénéficier d'une formation spécialisée de qualité.

A ma famille, mes amis et tous ceux qui m'aiment.

A l'ensemble du personnel médical, paramédical et administratif du service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

Sans oublier l'ensemble des patients et leurs parents, qui ont bien voulu accepter de participer à cette étude.

Tables des matières :

Titre	Page
Introduction générale	01
Partie théorique	03
I- Etat actuel des données sur le diabète (Consensus ADA-EASD 2022)	04
I.I. Individualisation des objectifs glycémiques	08
I.II. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie	09
II- Bases physiologiques de la fonction diastolique du ventricule gauche	10
II.I. Subdivisions de la diastole	11
II.II. Relaxation active	14
II.III. Elasticité, ou relaxation passive	14
II.IV. Distensibilité	14
II.V. Compliance	15
II.VI. Fonction diastolique normale	16
II.VII. Intrication relaxation compliance	18
III.Physiopathologie de la dysfonction diastolique chez le diabétique	18
III.I. Le rôle central de la glucotoxicité cardiaque	20
III.II. Rôle de l'hypertension artérielle	22
III.III. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	25
III.IV. Les micro-angiopathies	26
III.V.L'obésité	27
III.VI.Dyslipidémie	30
III.VII.Stéato-hépatite non-alcoolique (NASH)	30
III.VIII.Le rôle du tissu fibreux myocardique	31
III.IX.Mécanismes biochimiques et cellulaires	32
IV.Données de la littérature sur la dysfonction diastolique	34

V.Exploration de la fonction diastolique	43
V.I. Echocardiographie transthoracique par méthodes conventionnelles	43
V.II. Imagerie de déformation ventriculaire ou strain télésystolique	47
V.III. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	48
VI.Evolution du profil diastolique	49
VII.Traitements proposés pour la dysfonction diastolique	51
VII.I. La metformine	51
VII.II.Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose (SGLT2i)	52
VII.III.Autres thérapeutiques testées	53
Partie pratique	54
I.Problématique et justificatif de l'étude	55
II.Revue systématique de la bibliographie actuelle	55
III.Objectifs	57
IV. Protocole de l'étude	58
V.Patients et méthodes	60
V.Techniques d'exploitation des résultats	64
V.I. Variables et analyse statistique	64
V.I.1. Génération des variables	64
V.I.2. Analyse statistique	68
V.I.3. Présentation des résultats	69
VI. Aspects éthiques	69
Résultats	70
I. Partie descriptive	71
1. Caractéristiques générales de la population	71
2. Caractéristiques du diabète	76
2.1. Ancienneté du diabète	76

2.2. Hémoglobine glyquée	77
2.3. Thérapeutique antidiabétique	78
2.4. Complications dégénératives micro-angiopathiques	79
2.5. Complications dégénératives macro-angiopathiques	80
3. Comorbidités	82
4. Données échocardiographiques	83
4.1. Profil diastolique	84
II. Partie analytique	85
1. Analyse univariée	85
1.1. Répartition selon le profil diastolique	85
1.2. Durée d'évolution du diabète sucré	86
1.3. Hémoglobine glyquée	89
1.4. Hypertension artérielle	91
1.5. Obésité	92
1.6. Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)	93
1.7. Complications microvasculaires hors néphropathie diabétique	94
1.8. Néphropathie diabétique	96
1.9. Complications macrovasculaires	98
1.10. Dyslipidémie	99
1.11. Thérapeutique antidiabétique	101
1.12. Sexe	102
1.13. Niveau d'instruction	103
1.14. Tabagisme	104
1.15. Type de profession	105
2. Analyse multivariée	106
2.1. DDVG et facteurs associés	106

2.2. Inclusion de l'âge et son influence sur les paramètres du diabète	108
Discussion	109
1. Force de l'étude	110
2. Biais de l'étude	111
3. Caractéristiques générales de la population	112
4. Prévalence de la dysfonction diastolique	114
5. Caractéristiques cliniques de la population	115
5.1. Le diabète	115
a. Durée d'évolution	115
b. Niveau d'HbA1c	116
c. Complications micro-vasculaires	117
d. Complications macro-vasculaires	119
5.2. Hypertension artérielle	120
5.3. Obésité	120
5.4. Dyslipidémie	121
6. Analyse échocardiographique	122
6.1. Paramètres de la fonction diastolique	122
6.2. Hypertrophie ventriculaire gauche et DDVG	123
7. Facteurs de risque associés à la dysfonction diastolique	124
7.1. Facteurs de risque retenu dans le modèle statistique	124
7.2. Facteurs de risque à forte inter-corrélation en analyse intra-modèle	124
Conclusion et perspectives	127
Recommandations	129
Annexes	130
Bibliographie	135

Figures :

Titre	Page
Figure n° 01 : Incidence de l'insuffisance cardiaque en fonction du profil glycémique	05
Figure n° 02 : Relation entre le niveau de contrôle du diabète, reflété par le taux d'HbA1C, et le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque dans le suivi.	06
Figure n°03 : Cycle de décision pour la gestion glycémique centrée sur la personne dans le diabète de type 2. Adapté de Davies et al.	07
Figure n°04 : Schéma du cycle cardiaque, différents temps et évolution, des pressions intra cavitaires	12
Figure n°05 : Subdivision de la diastole définie en fonction du flux mitral et des gradients de pression auriculo-ventriculaire.	12
Figure n°06 : Définitions de la systole et de la diastole.	13
Figure n°07 : Subdivision de la diastole définie en fonction de la mVO2 et de la compliance.	14
Figure n°08 : Représentation schématique résumant les différentes phases physiologiques de la diastole ventriculaire gauche.	16
Figure n°09 : Représentation schématique de la courbe de compliance normale du VG et lors de dysfonction diastolique.	17
Figure n°10 : Représentation schématique résumant les différentes phases de la diastole ventriculaire gauche et ses anomalies principales	19
Figure n°11 : Mécanismes de la glucotoxicité au niveau cellulaire cardiaque.	22
Figure n°12 : Impact de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur le remplissage du VG.	25
Figure n°13 : Arbre décisionnel pour la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche (EMC 2008)	26
Figure n°14 : Relation entre DDVG et indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2.	28
Figure n°15 : Corrélation des paramètres de la DDVG avec le profile biochimique et les indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2.	29
Figure n°16 : Coloration histologique représentative des biopsies endomyocardiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale HFNEF (Heart Failure with Normal Ejection Fraction)	31
Figure n°17 : Schéma des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique, selon Jia G et al	33
Figure n°18 : Schéma global regroupant les caractéristiques physiopathologiques de la dysfonction diastolique.	33

Figure n°19 : Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients diabétiques de type 2 dans la population générale et hospitalière.	35
Figure n°20 : Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients diabétiques de type 2 dans la population générale.	35
Figure n°21 : Dysfonction diastolique type 1, trouble de la relaxation.	43
Figure n°22 : Type 2 de la dysfonction diastolique ou profil pseudonormal.	44
Figure n°23 : Profil diastolique type 3 ou restrictif.	44
Figure n°24 : Paramètres échocardiographiques utilisés dans l'évaluation de la fonction diastolique selon Vignon P et al	45
Figure n°25 : Variations échocardiographiques en doppler mitral en mode pulsé, selon le type du profil diastolique.	45
Figure n°26 : Vitesses du flux mitral obtenues par doppler pulsé	47
Figure n°27 : Evolution du grade de la fonction diastolique chez les patients avec diabète de type 2 au cours du suivi de 3 ans.	49
Figure n°28 : Réversibilité des anomalies diastoliques du VG.	51
Figure n°29 : Evolution des données de la littérature relatives à la DDVG du diabétique de type 2.	55
Figure n°30 : Revue systématique du data-Mesh « diastolic dysfunction + type 2 diabetes mellitus »	56
Figure n°31 : Revue systématique du data-Mesh « diastolic dysfunction + algeria »	56
Figure n°32 : Calcul de la taille d'échantillon de l'étude par le logiciel Epi Info	59
Figure n°33 : Salle d'examen dédiée à l'étude	62
Figure n°34 : Appareil d'ECG utilisé pour l'étude	63
Figure n°35 : Appareil d'échocardiographie-Doppler Aloka alpha 7	63
Figure n° 36 : Diagramme d'exploration du profil diastolique selon Nagueh	67
Figure n° 37 : Schéma global du protocole de l'étude	68
<u>Annexes</u> :	
Annexe 01 : Fiche de recueil des données	131
Annexe 02 : Questionnaire DN4 pour le dépistage de la douleur neuropathique	132
Annexe 03 : Proposition d'un diagramme pratique d'exploration de la fonction diastolique	143
Annexe 03 : Rapport d'analyse du plagiat réalisé par le logiciel officiel de l'université de Tlemcen.	134

Tableaux :

Titre	Page
Tableau n° 01 : Objectifs d'HbA1c à individualiser selon le profil du patient.	09
Tableau n° 02 : Seuils de pression artérielle (mmHg) associés aux mêmes niveaux de comorbidité vasculaire.	24
Tableau n° 03 : Association des paramètres relatifs à l'obésité et les sous-types de l'insuffisance cardiaque chez les deux sexes selon Nazir Zanjani for the JACC 2018	29
Tableau n° 04 : Prévalence des caractéristiques diastoliques anormales chez les sujets diabétiques en bonne santé apparente Selon Thomas H Marwick 2015.	34
Tableau n° 05 : Caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse de Selma Bouthoorn et al 2018	37-42
Tableau n° 06 : Correspondance entre la dysfonction diastolique et la perturbation des paramètres échocardiographiques chez les auteurs	46
Tableau n° 07 : Valeurs normales du strain et du strain rate longitudinal	47
Tableau n° 08 : Variations de la fonction ventriculaire gauche évaluée par speckle tracking 2D (strain et strain ratio) après follow-up.	48
Tableau n° 09 : Répartition de la population en fonction du sexe	71
Tableau n° 10 : Caractéristiques de la population selon l'âge	72
Tableau n° 11 : Répartition des effectifs en fonctions du domicile	73
Tableau n° 12 : Répartition en fonction du niveau scolaire	73
Tableau n° 13 : Répartition des effectifs selon la nature de leurs professions	74
Tableau n° 14 : Répartition de la population selon la durée d'évolution	76
Tableau n° 15 : Caractéristiques de la population en fonction de l'hémoglobine glyquée.	77
Tableau n° 16 : Répartition des micro-angiopathies hors néphropathie	79
Tableau n° 17 : Caractéristiques de la population en matière de DFG.	80
Tableau n° 18 : caractéristiques de la population selon l'indice de masse corporel.	82

Tableau n° 19 : Répartition en fonction des catégories d'IMC	82
Tableau n° 20 : Caractéristiques de la population en matière de LDL-cholestérol.	83
Tableau n° 21 : Analyse descriptive des données échocardiographiques.	83
Tableau n° 22 : Répartition de la population en fonction du profil diastolique.	84
Tableau n° 23 : Tableau de croisement entre la DDVG et la durée d'évolution du diabète.	86
Tableau n° 24 : Tests du Khi-carré bilatéral DDVG-durée d'évolution	87
Tableau n° 25 : Tests du Khi-carré de Pearson pour le croisement DDVG-durée d'évolution supérieure à 05 ans.	87
Tableau n° 26 : Tests du Khi-carré de Pearson pour le croisement DDVG-durée d'évolution supérieure à 10 ans.	88
Tableau n° 27 : Calcul du risque de dysfonction diastolique pour 5 ans d'évolution.	88
Tableau n° 28 : Calcul du risque de dysfonction diastolique pour 10 ans d'évolution.	88
Tableau n° 29 : Tableau de croisement entre la dysfonction diastolique et l'équilibre glycémique	89
Tableau n° 30 : Tests du Khi-carré bilatéral DDVG-HbA1c	90
Tableau n° 31 : Estimation du risque de DDVG en fonction du niveau de l'HbA1c.	90
Tableau n° 32 : Test Khi-carré du croisement DDVG-Durée d'évolution x HbA1c	91
Tableau n° 33 : Répartition des effectifs selon la présence ou non d'une hypertension artérielle.	91
Tableau n° 34 : Tests Khi-carré bilatéral DDVG-Hypertension artérielle	92
Tableau n° 35 : Tests Khi-carré de la corrélation obésité-profil diastolique	92
Tableau n° 36 : Estimation du risque de DDVG induite par l'obésité	93
Tableau n° 37 : Répartition des effectifs de l'HVG en fonction du profil diastolique	93
Tableau n° 38 : Valeurs du test Khi-carré de Pearson pour le croisement entre l'HVG et la DDVG.	93
Tableau n° 39 : Estimation du risque de DDVG induite par l'HVG	94

Tableau n° 40 : Répartition des complications microvasculaires en fonction du profil diastolique.	95
Tableau n° 41 : Tests KHI^2 du croisement DDVG-complications microvasculaires	96
Tableau n° 42 : Fréquence de la néphropathie diabétique en fonction du profil diastolique.	97
Tableau n° 43 : Test du Khi^2 de la variable néphropathie en fonction du profil diastolique	97
Tableau n° 44 : Estimation du risque de DDVG en fonction du seuil du DFG	97
Tableau n° 45 : Fréquences des complications macrovasculaires en fonction du profil diastolique.	98
Tableau n° 46 : Tableau croisé de prévalence de la dyslipidémie en fonction du profil diastolique.	99
Tableau n° 47 : Tests Khi -carré pour la dyslipidémie selon le profil diastolique.	100
Tableau n° 48 : Répartition en fonction du schéma thérapeutique	101
Tableau n° 49 : Test Khi -carré pour le croisement thérapeutique-DDVG	102
Tableau n° 50 : Tests Khi -carré de Pearson pour la variable sexe.	102
Tableau n° 51 : Croisement de la variable niveau d'instruction en fonction du profil diastolique.	103
Tableau n° 52 : Tests Khi^2 pour le croisement niveau d'instruction-profil diastolique	103
Tableau n° 53 : Répartition des effectifs en fonction du tabagisme actif	104
Tableau n° 54 : Test Khi -carré du croisement DDVG-tabagisme	105
Tableau n° 55 : Calcul du risque relatif entre tabagisme et DDVG	105
Tableau n° 56 : Analyse multivariée avec tests du Khi^2 pour les variables de l'équation.	106
Tableau n° 57 : Corrélations entre variables de l'équation selon Pearson.	107
Tableau n° 58 : Significativité du critère composite HbA1c-Âge	108
Tableau n° 59 : Analyse multivariée incluant le critère composite et la durée d'évolution	108
Tableau n° 60 : Correspondance entre l'âge et la DDVG chez les auteurs	113

Tableau n° 61 : Prévalence de la DDVG chez le diabétique de type 2 selon les auteurs.	115
Tableau n° 62 : Corrélation entre le DDVG et durée d'évolution du diabète	115
Tableau n° 63 : Correspondance entre la dysfonction diastolique et le taux de l'HbA1c chez les auteurs	116
Tableau n° 64 : Corrélations entre micro-angiopathies diabétiques et DDVG chez les auteurs	118
Tableau n° 65 : Corrélations entre macro-angiopathies diabétiques et DDVG chez les auteurs	119
Tableau n° 66 : Corrélations entre le paramètre obésité et DDVG chez les auteurs	121
Tableau n° 67 : Corrélation entre la dysfonction diastolique et la perturbation des paramètres échocardiographique chez les auteurs	123

Abréviations :

AMPK : AMP-activated protein kinase

AVC : Accident vasculaire cérébral

AGE : Acides gras estérifiés

BGM : Blood glucose monitoring : surveillance de la glycémie

CGM : Continuous glucose monitoring : surveillance continue de la glycémie

CKD : Chronic kidney disease : maladie rénale chronique

CV : Cardiovasculaire

DDVG : Dysfonction diastolique du ventricule gauche

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DSMES : éducation et soutien à l'autogestion du diabète

ESC : European Society of Cardiology

ESH : European Society of Hypertension

FE: Fraction d'éjection

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide type 1

IC : Insuffisance cardiaque

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

HAJND : Hyperglycémie à jeun non diabétique = impaired fasting glucose

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HFmrEF : Heart failure with mid-range ejection fraction : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection médiane.

HFneEF : Heart failure with normal ejection fraction : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection normale

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction : insuffisance cardiaque à fraction préservée

HFREF : Heart failure with reduced ejection fraction : insuffisance cardiaque à fraction réduite

HPLC : High performance liquid chromatography : chromatographie haute performance en phase liquide

KCCQ : Kansas City Cardiology Questionnaire

LDL-C : Low density lipoprotein cholestérol

MACE : Major adverse cardiovascular events = évènements cardiovasculaires majeurs

MCV : Maladie cardiovasculaire

NAC : Neuropathie autonome cardiaque

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease : hépatopathie grasseuse non alcoolique

NASH : Non alcoholic steatohepatitis : stéato-hépatite non alcoolique

OG : Oreillette gauche

Ox-LDL : LDL oxydés

POG : Pression de l'oreillette gauche

PTD : Pression télédiastolique

RI : Relaxation isovolumétrique

RR : Remplissage rapide

SSFP : Steady-State Free Precession ou séquence sang blanc en IRM

SU : Sulfamides hypoglycémiants

TA : Tension artérielle

TDE : Temps de décélération de l'onde E

VG : Ventricule gauche

WC : Waist circumference = tour de taille

WHR : Waist to hip ratio = rapport taille sur hanche

RÉSUMÉS

Récapitulatif :

Mot clés : Diabète sucré, dysfonction diastolique, cardiomyopathie diabétique, complications du diabète, insuffisance cardiaque.

Le diabétique de type 2 présente souvent un niveau de risque cardiovasculaire élevé, à cause des facteurs de risque classiques associés, mais également des anomalies spécifiques au diabète sucré, telles que le mauvais équilibre glycémique, l'exposition longue (>10 ans) au diabète, la neuropathie autonome cardiaque (NAC), la protéinurie et l'insuffisance rénale. En effet, la cardiomyopathie diabétique constitue une entité à part entière dont le mécanisme physiopathologique est très complexe. Cette dernière demeure longtemps infraclinique, avant d'évoluer vers l'insuffisance cardiaque congestive. La cardiomyopathie diabétique, indépendamment d'une maladie coronaire et d'une cardiopathie hypertensive, est caractérisée en particulier par une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction diastolique. Cette dernière est souvent méconnue et nécessite des études dédiées.

Population et méthodes :

Notre étude est de type transversale observationnelle à visée analytique et à recrutement prospectif. L'objectif principal est d'estimer la prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les diabétiques de type 2. Les objectifs secondaires sont de vérifier la corrélation entre l'ancienneté du diabète sucré, l'équilibre glycémique et la prévalence de la dysfonction diastolique du VG (DDVG) ; et sa corrélation avec les comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, l'obésité et les complications du diabète.

Nous avons colligé des patients diabétiques de type 2, reçus en consultation externe de diabétologie et au niveau du service de Cardiologie du CHU Tlemcen. Nous n'avons pas inclus les sujets présentant une cardiopathie connue ou une insuffisance rénale chronique (IRC) sévère et les femmes enceintes. Nous avons exclu, après les explorations électriques et échocardiographiques, tout patient ayant des signes relatifs à une cardiopathie méconnue ; et retenu 200 sujets. Les patients inclus dans la population de l'étude ont bénéficié d'un examen clinique adapté, avec la recherche de complications micro et macro-vasculaires. Un bilan biologique a été réalisé, incluant l'hémoglobine glyquée, le lipidogramme et les paramètres de la fonction rénale avec calcul de la clearance de la créatinine. Tous les sujets retenus ont bénéficié de mesures anthropométriques, d'un électrocardiogramme à la recherche d'anomalies asymptomatiques et d'une échocardiographie afin d'évaluer les fonctions, systolique par la méthode Teicholtz et diastolique selon les critères de Nagueh de 2016.

Résultats :

Les Femmes représentaient 57% et les hommes 43%. La durée du diabète sucré de la population d'étude se répartit comme suit : 19% moins d'une année, 28,5% d'une à cinq années, 23% de cinq à dix ans et 29,5% plus de 10 ans.

La majorité soit 54,5% était traitée par des antidiabétiques oraux (ADO) exclusifs, 29,5% recevaient une insuline basale, 16% étaient sous schéma d'insulinothérapie intensive mais aucun patient sous analogues du GLP1. Le seuil de l'équilibre glycémique étant fixé à la valeur-seuil d'HbA1c $\leq 07\%$; 65% des sujets n'étaient pas à l'objectif. Quant aux complications microvasculaires,

nous avons retrouvé que 43,5% présentaient une neuropathie périphérique, 19,5% étaient suivis pour une rétinopathie et 10,5% avaient une IRC (DFG < 60 ml/mn). Les macro-angiopathies, hors

coronaropathie, furent représentées par l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) à hauteur de 23% et seulement 0,5% soit un seul patient avec un antécédant d'AVC.

L'exploration de la fonction diastolique a révélé une prévalence à 47,5% versus 46% avec un profil normal ; cependant, nous n'avons pas pu classer 6,5% des patients. Dans le groupe dysfonction diastolique les profils ont été classés comme suit : 85,2% du type 1, 11,6% du type 2 et 3,2% du type 3.

En analyse multivariée, nous avons retrouvé une relation très significative entre la durée d'évolution du diabète et la prévalence de la DDVG ($p = 0,001$), mais aussi pour le degré d'équilibre glycémique ($p = 0,004$), ainsi que l'HVG ($p < 0,0001$). Les complications microvasculaires, incluant la néphropathie, sont fortement corrélées avec la DDVG ($p = 0,002$). De même que pour les complications macrovasculaires dont la corrélation est significative ($p = 0,02$). L'HTA était également associée à la présence de dysfonction diastolique. Quant au LDL-cholestérol, 43% de la population avait une valeur dépassant le 01g/l, mais la différence n'était pas significative. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux sexes.

Conclusion :

Comme le montrent les résultats, la prévalence de la dysfonction diastolique touche presque la moitié de notre population d'étude. Elle est asymptomatique chez la quasi majorité des patients. Sa forte corrélation avec la durée d'évolution du diabète, son degré d'équilibre et la présence d'une HVG définissent la cardiomyopathie diabétique.

La majorité des sujets étaient au-delà des objectifs de l'HbA1c, n'avaient pas une thérapeutique adaptée à leur déséquilibre métabolique (glycémique et lipidique).

Les complications macrovasculaires et l'hypertension artérielle constituent de bons marqueurs de la présence d'une dysfonction diastolique.

La prévalence de la dysfonction diastolique chez le diabétique de type 2, faisant partie de la cardiomyopathie diabétique, reste relativement élevée, asymptomatique et corrélée avec d'autres comorbidités. Cependant, elle reste sous-diagnostiquée en pratique quotidienne malgré la facilité de son exploration.

Summary :

Key words : Diabetes mellitus, diastolic dysfunction, diabetic cardiomyopathy, complications of diabetes, heart failure.

Type 2 diabetics often present with a high level of cardiovascular risk, due to associated classic risk factors, but also to abnormalities specific to diabetes mellitus, such as poor glycemic control, long exposure (>10 years) to diabetes, cardiac autonomic neuropathy (CAN), proteinuria and renal failure. Indeed, diabetic cardiomyopathy is an entity in its own right whose physiopathological mechanism is very complex. The latter remains subclinical for a long time, before evolving into congestive heart failure. Diabetic cardiomyopathy, independent of coronary artery disease and hypertensive heart disease, is characterized in particular by left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. The latter is often overlooked and requires dedicated studies.

Population and methods:

Our study is of an observational cross-sectional type with an analytical aim and prospective recruitment. The primary objective is to estimate the prevalence of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in type 2 diabetics. The secondary objectives are to verify the relationship between the duration of diabetes, the glycemic control and the prevalence of the LVDD ; furthermore with comorbidities, such as high blood pressure, obesity, and diabetes complications.

We collected type 2 diabetic patients, received in an outpatient diabetology consultation and at the level of the Cardiology department of the CHU Tlemcen. We did not include subjects with known heart disease or severe chronic renal failure (CKD) and pregnant women. We excluded, after electrical and echocardiographic explorations, any patient with signs relating to unrecognized heart disease; and selected 200 subjects. The patients included in the study population benefited from an adapted clinical examination, with the search for micro and macro-vascular complications. A biological assessment was performed, including glycated hemoglobin, lipidogram and renal function parameters with calculation of creatinine clearance. All the subjects selected underwent anthropometric measurements, an electrocardiogram looking for asymptomatic abnormalities and an echocardiography to assess systolic functions by the Teicholtz method and diastolic functions according to the Nagueh criteria of 2016.

Results :

Women represented 57% and men 43%. The duration of diabetes mellitus in the study population is distributed as follows: 19% less than one year, 28.5% from one to five years, 23% from five to ten years and 29.5% more than 10 years.

The majority, i.e. 54.5%, was treated with exclusive oral antidiabetics (OAD), 29.5% received basal insulin, 16% were on an intensive insulin therapy regimen but no patient on GLP1 analogues. The threshold for glycemic control being set at the threshold value of $HbA1c \leq 07\%$; 65% of subjects were not on target. As for microvascular complications, we found that 43.5% had peripheral neuropathy, 19.5% were followed for retinopathy and 10.5% had CKD (GFR < 60 ml/min). Macro-angiopathies, excluding coronary artery disease, were represented by arteriopathy of the lower limbs (PAD) up to 23% and only 0.5%, i.e. a single patient with a history of stroke.

Exploration of diastolic function revealed a prevalence of 47.5% versus 46% with a normal profile; however, we could not classify 06.5% of patients. In the diastolic dysfunction group the profiles were classified as follows: 85.2% of type 1, 11.6% of type 2 and 03.2% of type 3.

In multivariate analysis, we found a very significant relationship between the duration of diabetes progression and the prevalence of LVDD ($p = 0.001$), but also for the degree of glycemic control ($p = 0.004$), as well as the LVH ($p < 0.0001$). Microvascular complications, including nephropathy, are strongly correlated with LVDD ($p = 0.002$). As well as for macrovascular complications, the correlation of which is significant ($p = 0.02$). Hypertension was also associated with the presence of diastolic dysfunction. As for LDL-cholesterol, 43% of the population had a value exceeding 01g/l, but the difference was not significant. However, there was no difference between the two sexes.

Conclusion :

As the results show, the prevalence of diastolic dysfunction affects almost half of our study population. It is asymptomatic in the majority of patients. Its strong correlation with the duration of diabetes evolution, its degree of balance and the presence of LVH define diabetic cardiomyopathy.

The majority of the subjects were beyond the HbA1c objectives, did not have a therapy adapted to their metabolic imbalance (glycemic and lipid).

Macrovascular complications and arterial hypertension are good markers of the presence of diastolic dysfunction.

The prevalence of diastolic dysfunction in type 2 diabetics, part of diabetic cardiomyopathy, remains relatively high, asymptomatic and correlated with other comorbidities. However, it remains under-diagnosed in daily practice despite the ease of its exploration.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le diabète sucré constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Son implication dans la survenue de cardiomyopathie est actuellement bien documentée et ceci indépendamment de la maladie coronaire ou de l'hypertension artérielle, auxquelles il est très souvent associé (1).

Le diabétique de type 2 présente, dans la majorité des cas, un niveau de risque cardiovasculaire élevé à très élevé, non seulement en raison du diabète mais aussi des facteurs de risque classiques associés. Il faut également considérer des facteurs de risque spécifiques au diabète sucré, tels que le mauvais équilibre glycémique, l'exposition longue (>10 ans) au diabète, la neuropathie autonome cardiaque (NAC), la microalbuminurie et de façon encore plus marquée la macroprotéinurie et l'insuffisance rénale (2).

En effet, la cardiomyopathie diabétique constitue une entité à part entière dont le mécanisme physiopathologique est très complexe. Elle se traduit d'abord par une altération de la fonction diastolique, avant d'évoluer vers l'insuffisance cardiaque congestive (1).

La cardiomyopathie diabétique, indépendamment d'une maladie coronaire et d'une cardiopathie hypertensive, est caractérisée en particulier par une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction diastolique, longtemps infracliniques (2).

L'évaluation de la fonction diastolique par l'échocardiographie constitue un examen anodin, accessible et peu chronophage, notamment avec l'avènement des nouvelles recommandations américaines de 2016 (3). Il faut préciser que les critères de *Nagueh et al* de 2009 (4) restent toujours d'actualité, car proches des pratiques quotidiennes en matière de recherche de la dysfonction diastolique.

Cette évaluation permet aussi le dépistage de ces cardiomyopathies diabétiques à un stade précoce. Cependant, il n'existe pas de consensus clair qui précise le profil des patients devant bénéficier de ce dépistage échocardiographique chez les patients diabétiques.

Les taux de mortalité et d'hospitalisation sont beaucoup plus élevés chez les personnes atteintes à la fois de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque (IC) que chez les personnes souffrant uniquement d'IC (5), (6). Dans la *Framingham Heart Study*, il a été démontré que l'IC était deux fois plus fréquente chez les hommes et cinq fois plus chez les femmes atteintes de diabète que chez ceux qui ne le sont pas (7).

L'insuffisance cardiaque était le plus souvent classée en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (HFrEF) et fraction d'éjection préservée (HFpEF) avec le point de coupure ventriculaire gauche unique de 45 %, mais actuellement trois catégories sont utilisées, et la coupe-points changés ; HFrEF (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40 %), HFpEF (EF ≥ 50 %) et une zone grise entre les deux (EF : 40 % à 49 %) sont désormais classés comme milieu de gamme (HFmrEF) (8).

Une revue systématique récente a montré que dans la population occidentale générale âgée de 60 ans ou plus, la HFpEF avec une prévalence de 4,9 % est désormais plus fréquente que la HFrEF avec une prévalence de 3,3 % (9). Les données longitudinales des États-Unis suggèrent qu'au cours des 10 dernières années, l'incidence de HFrEF semble diminuer, tandis que l'incidence de HFpEF augmente. Cette tendance semble continuer, comme le montrent d'autres données américaines (10) qui concluent que « Parmi les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, environ la moitié ont plutôt une fraction d'éjection conservée que réduite (HFpEF vs HFrEF), et la prévalence de HFpEF devrait dépasser celle de HFrEF dans un proche avenir (11), (12), (13)

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE THÉORIQUE

Prélude :

Cette partie du manuscrit est consacrée aux données récentes relatives au diabète sucré et sa prise en charge, un aperçu sur son mode évolutif et ses complications notamment la cardiomyopathie diabétique spécifique, dont la caractéristique principale est la dysfonction diastolique du ventricule gauche.

Par la suite, nous détaillons les différents déterminants physiologiques et physiopathologiques de la fonction diastolique et ses méthodes d'exploration en imagerie échocardiographique et magnétique.

Un dernier chapitre de cette partie va traiter les modalités thérapeutiques et les dernières données publiées en la matière.

I. ETAT ACTUEL DES DONNÉES SUR LE DIABÈTE (CONSENSUS ADA-EASD 2022) (14):

Le diabète de type 2 est une maladie chronique complexe dont la prise en charge nécessite des traitements comportementaux et pharmacologiques multifactoriels pour prévenir ou retarder les complications et maintenir la qualité de vie (Fig. 01). Cela comprend la gestion de la glycémie, du poids, des facteurs de risque cardiovasculaire, des comorbidités et des complications. Cela nécessite que les soins soient prodigués de manière organisée et structurée, comme décrit dans le modèle de soins chroniques, et incluent une approche centrée sur la personne pour améliorer l'engagement dans les activités d'auto-soins (15). Un examen attentif des déterminants sociaux de la santé et des préférences des personnes atteintes de diabète doit éclairer l'individualisation des objectifs et des stratégies de traitement (16).

Ce rapport de consensus traite des approches de gestion de la glycémie chez les adultes non enceintes atteintes de diabète de type 2. Les principes et l'approche pour y parvenir sont résumés dans la Figure 01. Ces recommandations ne sont généralement pas applicables aux personnes atteintes de diabète dû à d'autres causes, par exemple, le diabète monogénique, le diabète secondaire et le diabète de type 1, ni aux enfants.

Concernant les comorbidités, de nombreuses études sont en cours pour comprendre le rôle des interventions dans le cadre de la NAFLD et des troubles cognitifs. La NAFLD est très répandue, et il est donc essentiel de comprendre l'impact des interventions sur les résultats et les coûts centrés sur

la personne. Les troubles cognitifs représentent un fardeau majeur pour les personnes atteintes de diabète, leurs familles et la société ; une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'impact des interventions est un domaine d'investigation difficile mais très gratifiant. Il n'y a pratiquement pas de données pour éclairer les meilleures pratiques dans les soins aux personnes atteintes de diabète et d'IRC avancée, en particulier dans les maladies rénales dépendantes de la dialyse. Des études complémentaires, notamment GLP-1 RA, GIP et GLP-1 RA, et SGLT2i, offriront, espérons-le, de nouvelles pistes pour réduire la mortalité dans cette population, au sein de laquelle les disparités de santé sont énormes.

Le dépistage du diabète et de ses complications et comorbidités reste insuffisant. Une intervention précoce pour prévenir la progression est également généralement sous-optimale. Les systèmes de santé nationaux devraient évaluer de manière exhaustive la mise en œuvre des recommandations et créer des incitations pour des programmes efficaces.

Parmi lesdites complications, sans doute l'insuffisance cardiaque avec ses différents types est l'une des plus redoutables, de par sa prévalence mais aussi sa morbi-mortalité élevée. Son incidence chez le patient diabétique ne cesse d'augmenter, avec un écart marqué de celle des patients non diabétiques.

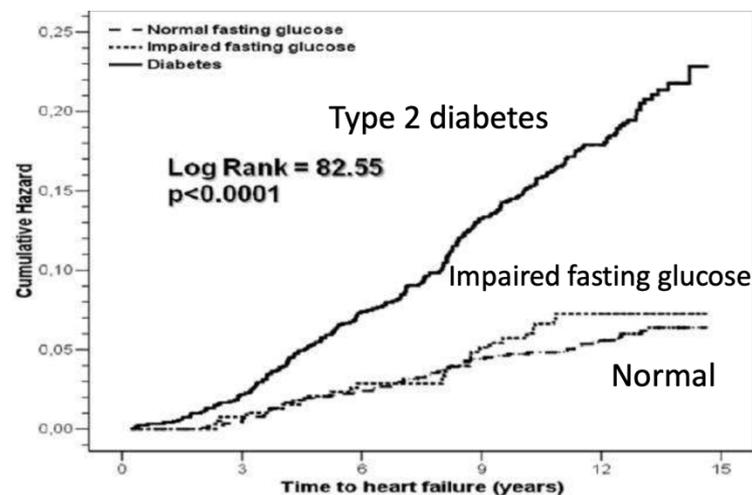


Figure n° 01 : Incidence de l'insuffisance cardiaque en fonction du profil glycémique (17)

Outre la corrélation significative entre le diabète et l'incidence de l'IC, il a été démontré que cette dernière varie d'une manière linéaire avec le profil glycémique (HAJND = impaired fasting glucose).

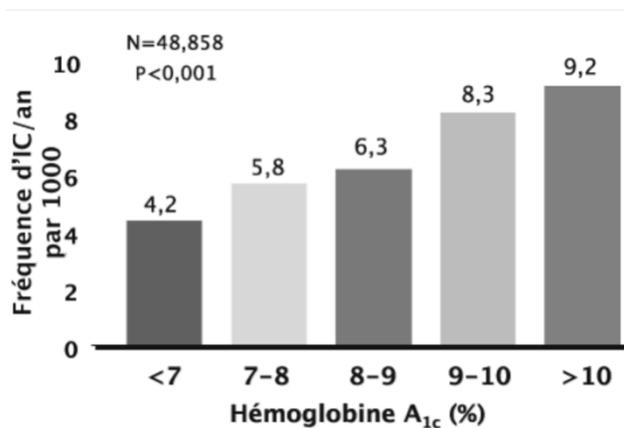
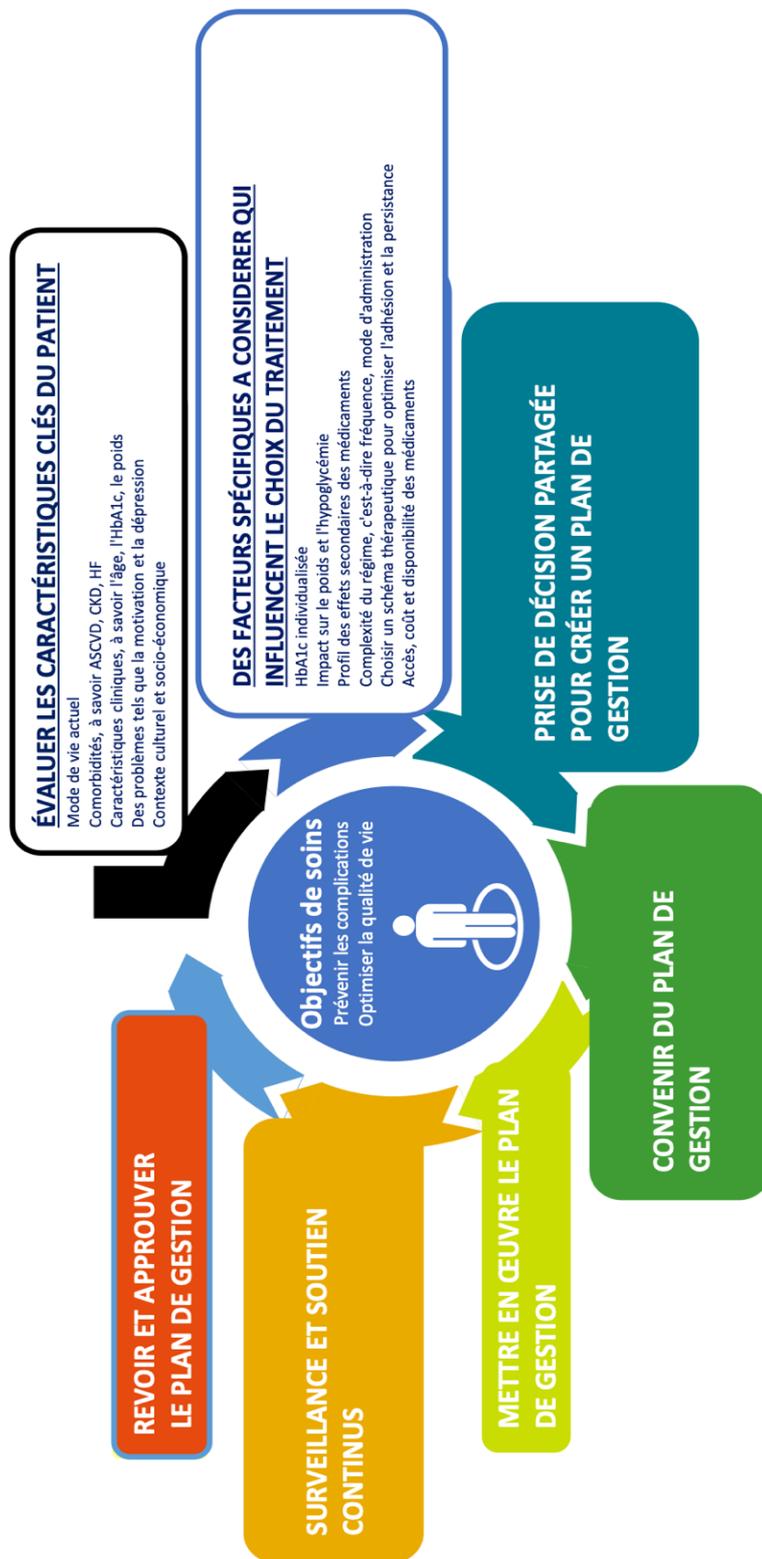


Figure n° 02 : Relation entre le niveau de contrôle du diabète, reflété par le taux d'HbA_{1c}, et le risque de survenue d'une insuffisance cardiaque dans le suivi. (18)

Pour cibler de manière optimale les ressources, des études supplémentaires peuvent être nécessaires sur l'histoire naturelle et les sous-populations, car une grande partie de la justification du dépistage est basée sur des études menées il y a des décennies.

Le dépistage n'est pas réservé au diabète sucré seulement mais à ses complications, notamment celles exposant à une mortalité élevée, tel que l'insuffisance cardiaque avant son stade symptomatique. Avant qu'elle ne devienne cliniquement décelable, l'IC passe classiquement par le stade de dysfonction diastolique, longtemps infraclinique, d'où l'intérêt grandissant de son dépistage à ce stade précoce.

Jusqu'à ce que la science et la médecine nous apportent de nouvelles connaissances, nous recommandons une prise de décision empathique et centrée sur la personne et un soutien éclairé par une compréhension des ressources locales et des déterminants sociaux individuels de la santé. Combinés à des efforts constants pour améliorer les comportements de santé (nutrition, activité, sommeil et autosurveillance) et pour fournir des DSMES, ils constituent le fondement de la gestion du diabète. Dans ce contexte, l'acceptation, l'observance et la persistance des interventions médicales et comportementales pour soutenir la santé cardiorénale, la réduction des risques cardiovasculaires et l'atteinte des objectifs glycémiques et de poids préviendront les complications et optimiseront la qualité de vie. (19)



ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HF, heart failure

Figure 03 : Cycle de décision pour la gestion glycémique centrée sur la personne dans le diabète de type 2. Adapté de Davies et al. (20).

Nous retenons à travers ce récapitulatif de recommandations que les objectifs globaux ultimes de la prise en charge du diabète de type 2, sont la prévention des complications et l'amélioration de la qualité de vie.

Les études de cohortes (21), les études prospectives interventionnelles randomisées, notamment DCCT pour le diabète de type 1 (22) et UKPDS pour le diabète de type 2 (23), ont permis de montrer qu'une amélioration de l'équilibre glycémique et le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaires diminuaient l'incidence des complications. (24)

I.I. Individualisation des objectifs glycémiques (*tableau 01*) (25):

- L'objectif d'HbA_{1c} doit être individualisé selon le profil du patient et co-décidé avec lui, et peut donc évoluer au fil du temps (*tableau 01*).
- Chez les patients vivant avec un DT2 âgés de moins de 75 ans présentant une espérance de vie supérieure à 5 ans, sans comorbidité(s) sévère(s) ni insuffisance rénale chronique (IRC) sévère ou terminale (débit de filtration glomérulaire, DFG < 30 mL/min/1,73 m²), une cible d'HbA_{1c} 7 % (53 mmol/mol) est généralement recommandée. Chez ces patients, on pourra même proposer une valeur cible 6,5 % (47,5 mmol/mol) à condition que cette cible puisse être atteinte par la mise en œuvre des modifications thérapeutiques du mode de vie ou leur renforcement puis, si cela n'est pas suffisant, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie. Cette valeur cible de 6,5 % (47,5 mmol/mol) est également préconisée chez les patientes vivant avec un DT2 enceintes ou envisageant de l'être.
- Une cible d'HbA_{1c} 8 % (64 mmol/mol) sera proposée chez les patients vivant avec un DT2 âgés de moins de 75 ans présentant une espérance de vie limitée (< 5 ans) et/ou une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) et/ou une IRC sévère ou terminale, ainsi que chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères ; dans ces situations, si les patients sont traités par sulfamide hypoglycémiant (SU), glinide ou insuline, il est recommandé de ne pas chercher à atteindre une valeur d'HbA_{1c} < 7 % (53 mmol/mol) pour minimiser le risque hypoglycémique.

I.II. Bénéfice de l'équilibre glycémique sur la micro- et la macroangiopathie :

- La prévention des complications du diabète de type 2 (DT2) exige une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, incluant obligatoirement un contrôle optimisé de l'équilibre glycémique.
 - Le bénéfice d'un équilibre glycémique optimal sur les complications microvasculaires, notamment rétiniennes et rénales, est largement démontré. Ce bénéfice existe également pour les complications macrovasculaires (notamment les infarctus du myocarde), mais ne devient significatif qu'après un temps plus prolongé de suivi.
- Un critère de substitution est un critère intermédiaire capable de prédire la survenue d'événements cliniques. Au regard de la littérature scientifique disponible, l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) peut être considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue des complications microvasculaires du diabète, mais pas pour celle des complications macrovasculaires.

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie supérieure à 5 ans –ET sans comorbidité(s) sévère(s) –ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a	≤ 7 %, voire ≤ 6,5 % à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : –avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) –ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) –ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5) ^a –OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8 % en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ^b , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans ^c	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 % ^d
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 % ^e , en restant au-dessus de 7 % ^e , en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 8 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ^f , glinide ^f ou insuline
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ^g	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

Tableau n° 01 : Objectifs d'HbA_{1c} à individualiser selon le profil du patient. (25)

^a Stade 4 : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

- b Les sulfamides hypoglycémiantes (SU) sont contre-indiqués en cas d'IRC sévère ou terminale.*
- c De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.*
- d Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide ou insuline.*
- e Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.*
- f Il est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».*
- g Diabète préexistant à la grossesse.*

II. BASES PHYSIOLOGIQUES DE LA FONCTION DIASTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE :

Concentrée sur les débits et les pressions systoliques, la physiologie a longtemps considéré la diastole comme un temps mort juste nécessaire à l'amorçage des ventricules.

Or, il n'en est rien. La diastole est un temps actif, consommateur d'énergie, très vite modifié par la pathologie (ischémie, par exemple), tributaire de l'anatomie fonctionnelle comme des conditions hémodynamiques.

La fonction diastolique normale est la capacité du ventricule à accepter un volume de remplissage dans les limites physiologiques sans augmentation de pression, ni au repos ni à l'exercice.

Il existe plusieurs définitions de la diastole, toutes basées sur l'alternance systole-diastole du ventricule.

Physiologiquement, on devrait inclure dans la systole toutes les phases consommatrices d'oxygène, dont la phase de relaxation ventriculaire active jusqu'au pic du flux mitral E protodiastolique, et ne réserver le terme de diastole qu'aux temps strictement passifs (depuis la phase de décélération du flux E jusqu'à la fermeture de la valve mitrale) (26) (27).

En résumé, on retient les définitions suivantes : (28)

Fonction diastolique normale : capacité du VG à se remplir jusqu'à atteindre un volume télédiastolique normal, au repos et à l'exercice, sans élévation de la pression auriculaire gauche (< 12 mmHg)

Dysfonction diastolique : allongement de la relaxation (active) du VG souvent associée à une diminution de sa compliance (passive), notamment en cas de dysfonction systolique sévère.

II.I. Subdivisions de la diastole (4), (29) :

Classiquement, on divise la diastole en quatre phases, calquées sur le flux à travers la valve mitrale en relation avec les pressions ventriculaire et auriculaire. Ces phases correspondent à des processus physiologiques différents, et peuvent être altérées de manière sélective par la pathologie.

II.I.1.Phase de relaxation isovolumétrique (RI, 60-100 msec) :

processus actif situé entre la fermeture de la valve aortique et l'ouverture de la mitrale. La pression intraventriculaire baisse rapidement et exponentiellement, en grande partie par un effet de succion du VG. Ce processus implique plusieurs mécanismes différents. La durée de cette phase est inversement proportionnelle à la POG ; plus cette dernière est élevée, plus la RI est courte. En effet, le temps mis par la relaxation ventriculaire pour atteindre la valeur de la POG est d'autant plus bref que celle-ci est plus haute, et la valve mitrale s'ouvre d'autant plus vite. Par contre, la durée de la RI est allongée en cas de défaut de relaxation myocardique.

II.I.2.Phase de remplissage rapide (RR, 180-200 msec) :

la mitrale est ouverte, le sang coule selon le gradient de pression entre l'oreillette et le ventricule ; normalement, 70-80% du remplissage a lieu pendant cette phase. La partie ascendante du flux mitral E, jusqu'à son pic de vélocité, dépend de la relaxation myocardique active consommatrice d'oxygène. La phase de décélération du flux E (tDE, 140-220 msec) dépend de la souplesse et de l'élasticité du VG (relaxation passive) ; elle est allongée lors de défaut de relaxation et raccourcie lorsque le VG est rigide.

II.I.3.Diastasis :

Le flux auriculo-ventriculaire diminue, voire cesse, car les pressions s'égalisent progressivement entre l'OG et le VG ; < 5% du remplissage a lieu pendant cette phase. Dans certains cas de dysfonction diastolique (POG élevée), une petite onde de flux est visible au cours du diastasis.

II.I.4.Phase de contraction auriculaire ou systole auriculaire :

Un deuxième pic de flux (flux mitral A, 20-25% du remplissage total) survient lorsque l'oreillette se contracte. La pression télédiastolique (Ptd) s'établit à l'équilibre entre l'oreillette et le ventricule (pic de l'onde de pression "a"). La contraction auriculaire permet d'augmenter la pression

télédiastolique (PTD) du ventricule tout en maintenant la pression auriculaire moyenne plus basse, ce qui facilite le retour veineux. Plus sa compliance est basse ou sa rigidité élevée, plus le ventricule dépend de cette phase pour arriver à son volume de remplissage et à la tension de paroi nécessaire à le placer au point optimal de la courbe de Starling. Un ventricule peu compliant (HVG, par exemple) perd plus de 40% de son débit systolique lors d'un passage en rythme nodal ou en fibrillation atriale.

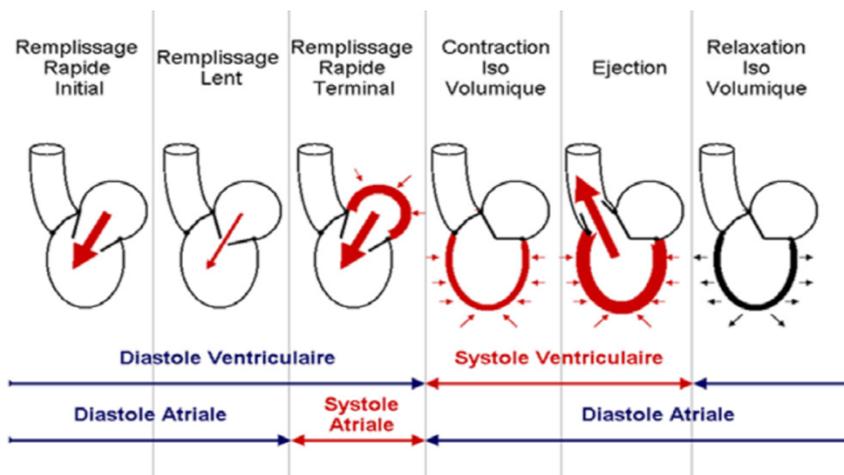


Figure 04 : Schéma du cycle cardiaque, différents temps et évolution, des pressions intra cavitaires (30)

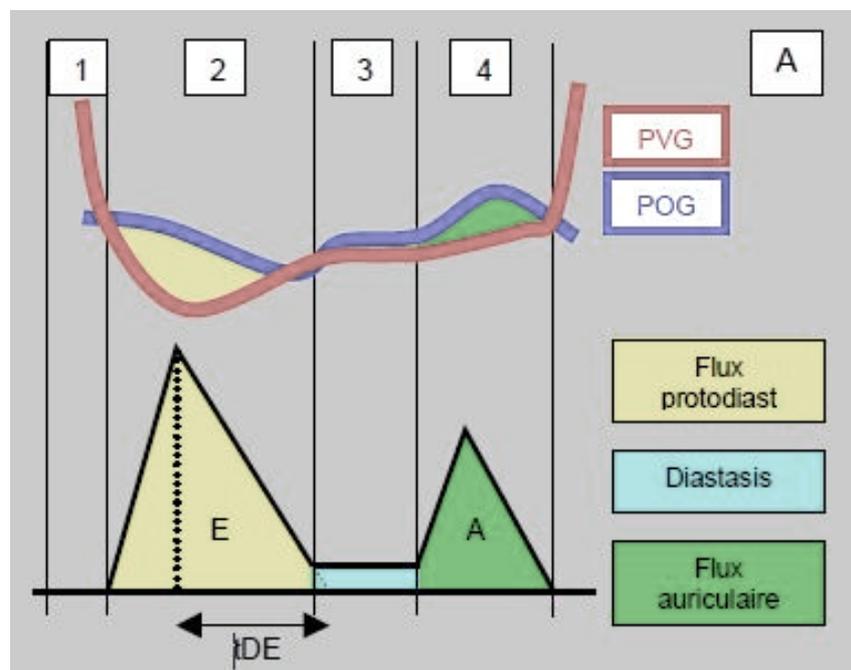


Figure 05 : Subdivision de la diastole définie en fonction du flux mitral et des gradients de pression auriculo-ventriculaire. 1: phase de relaxation isovolumétrique. 2: remplissage ventriculaire rapide protodiastolique, correspondant au flux mitral E. 3: diastasis. 4: contraction auriculaire, correspondant au flux mitral A. Trait rouge: pression intraventriculaire (PVG).

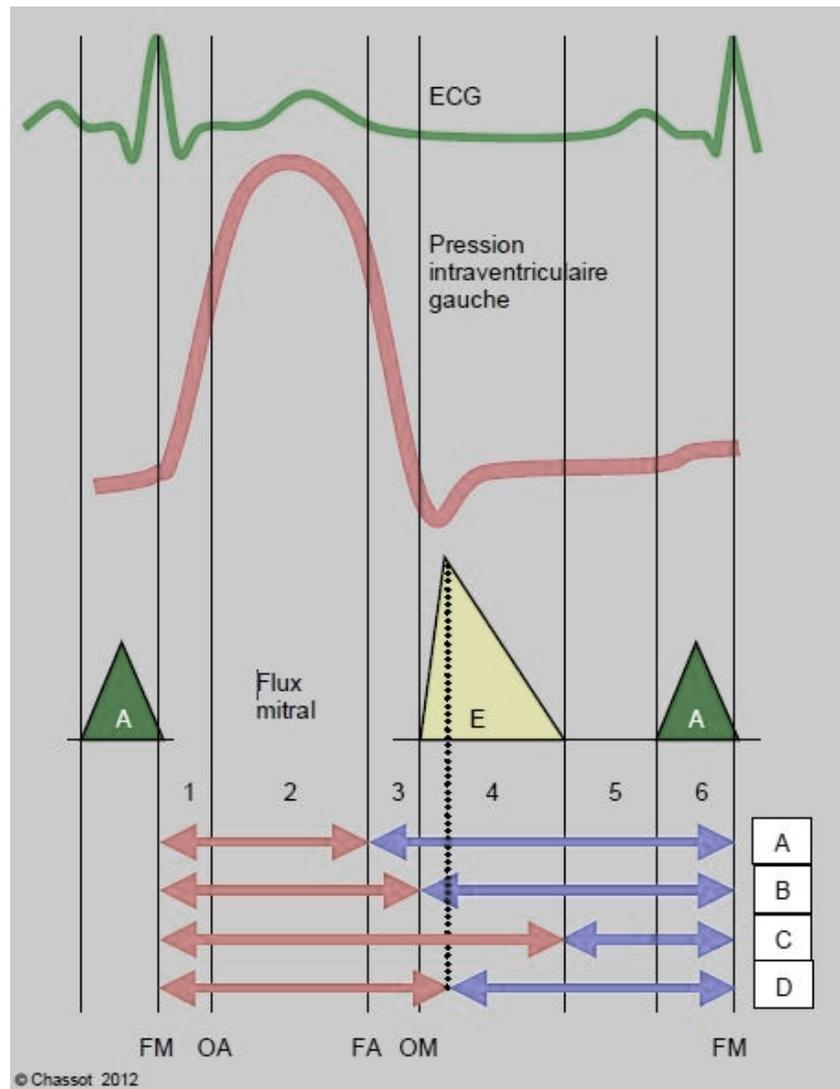


Figure 06 : Définitions de la systole (flèches rouges) et de la diastole (flèches bleues). De haut en bas: ECG, pression intraventriculaire, flux mitral. A: définition clinique. B: définition physiologique. C: définition de Brutsaert. D: définition selon la mVO_2 . 1: contraction ventriculaire isovolumétrique. 2: phase d'éjection ventriculaire. 3: relaxation isovolumétrique. 4: remplissage rapide. 5: diastasis. 6: contraction auriculaire. OA: ouverture de la valve aortique. FA: fermeture de la valve aortique. OM: ouverture de la valve mitrale. FM: fermeture de la valve mitrale. E: flux mitral protodiastolique (en jaune). A: flux mitral de la contraction auriculaire (en vert).

Du point de vue physiologique, il est plus logique de subdiviser la diastole selon les trois différents phénomènes qui s'y déroulent plutôt que selon les phases du flux mitral comme illustré précédemment.

II.II. Relaxation active :

Processus actif de succion qui consomme 15% de la mVO_2 totale, au cours duquel la pression intraventriculaire baisse en-dessous de la pression intrathoracique. Elle comprend la phase de relaxation isovolumétrique et la phase d'accélération du flux mitral E jusqu'à sa V_{max} (correspondant au pic de l'onde "v" auriculaire). Le flux protodiastolique progresse rapidement de manière laminaire jusqu'à l'apex du VG et contribue pour 75-80% au remplissage du VG.

II.III. Élasticité, ou relaxation passive :

C'est la propriété d'un matériau déformé de retrouver sa forme initiale lorsque le stress cesse. Elle est le facteur dominant pendant la phase de décélération du flux mitral protodiastolique E et pendant le diastasis; le flux de remplissage ralentit.

II.IV. Distensibilité :

Elle traduit la capacité d'une structure à augmenter passivement de volume sous l'effet d'un remplissage ; elle caractérise la troisième phase de la diastole : remplissage pendant la contraction auriculaire, onde de pression "a" dans l'oreillette. Le flux ré-accélère, mais reste moins rapide que le flux E.

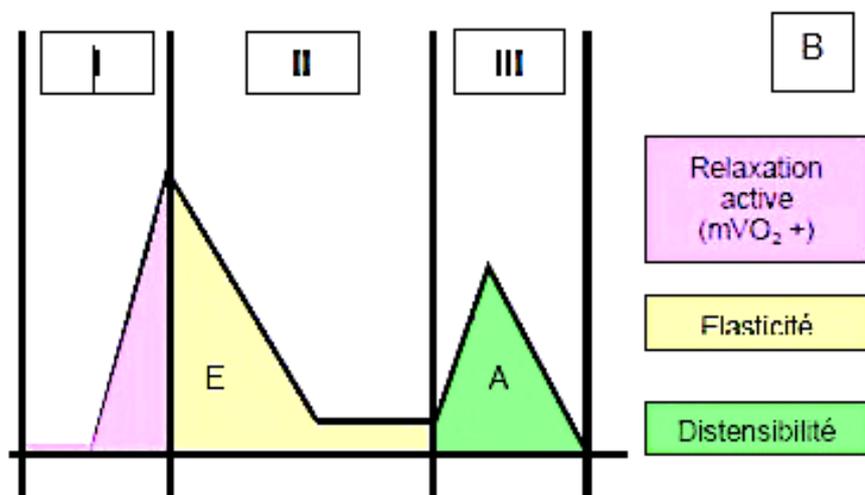


Figure 07 : Subdivision de la diastole définie en fonction de la mVO_2 et de la compliance. I : relaxation active consommatrice d' O_2 ; elle comprend la phase de relaxation isovolumétrique et la phase d'accélération du flux E jusqu'à son pic de vélocité. II : élasticité du myocarde (capacité à récupérer la forme initiale) ; elle comprend la phase de décélération du flux E et le diastasis. III : distensibilité.

Pendant le diastasis, les mécanismes d'élasticité et de distensibilité se confondent, puisque les pressions de l'OG et du VG s'équilibrent pendant cette phase. Toutefois si la POG est élevée, il arrive de remarquer un pic de flux au cours du diastasis. Elasticité et distensibilité peuvent se regrouper sous le terme de compliance puisque tous deux sont des phénomènes mécaniques passifs de la paroi ventriculaire liés à la structure du myocarde et à ses propriétés visco-élastiques ; ils permettent le remplissage au cours de période correspondant à la phase de décélération du flux E (tDE), au diastasis et à la contraction auriculaire (flux mitral A).

Le gradient de pression auriculo-ventriculaire est déterminant pour la vitesse du flux diastolique et pour le volume transvasé entre les deux cavités ; le pic de vitesse du flux est synchrone avec le pic de pression de l'oreillette. Les phases de la diastole, définies ici en suivant le flux mitral, sont exactement les mêmes au niveau de la valve tricuspide, à la seule différence que les valeurs de pression et de vitesse sont plus faibles. On peut grouper les nombreux facteurs qui modifient les caractéristiques de la diastole ventriculaire en quatre catégories selon la composante sur laquelle ils agissent, pour autant que les valves mitrale et tricuspide soient normales:

- Effets sur la relaxation protodiastolique, phénomène actif;
- Effets sur la compliance méso-télédiastolique, phénomène passif;
- Effets de la durée de diastole sur l'expansion diastolique;
- Effets des structures externes sur l'expansion diastolique.

II.V. Compliance :

La courbe pression-volume diastolique (compliance) est curvilinéaire : sa pente se modifie avec l'augmentation de volume (Figure 5). A faible remplissage, la courbe a très peu de pente : une variation de volume se traduit par une minime variation de pression ; de ce fait, la PVC ou la PAPO sont de médiocres critères de remplissage en hypovolémie ; l'adage "*pressure doesn't mean volume*" est particulièrement pertinent dans cette situation. En hypervolémie, au contraire, la relation entre la pression et le volume devient fiable (partie droite de la courbe) parce que la courbe se redresse. Ceci provient du fait que la compliance, ou variation de volume en fonction de la variation de pression ($\Delta V/\Delta P$), baisse au fur et à mesure que le ventricule se remplit. Le ventricule droit est normalement plus compliant que le VG parce que sa paroi est plus mince ; les volumes télédiastoliques des ventricules sont 50-100 mL/m² pour le VD et 40-80 mL/m² pour le VG, et leurs pressions télédiastoliques 6-8 mmHg et 12-15 mmHg, respectivement. La compliance est elle-même

la résultante de deux composantes, l'élasticité et la distensibilité. Une compliance anormale se traduit par une élévation des pressions de remplissage pour les mêmes volumes, et une plus forte variation de pression pour la même variation de volume (31).

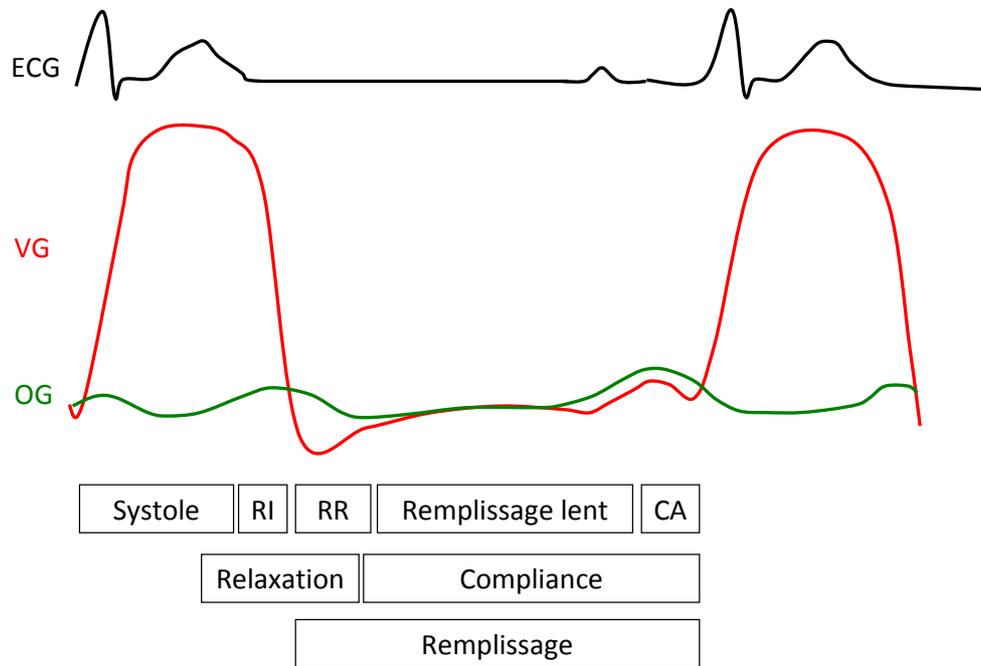


Figure 08 : Représentation schématique résumant les différentes phases physiologiques de la diastole ventriculaire gauche. RI : Relaxation isovolumétrique. RR : Remplissage rapide. CA : Contraction auriculaire.

II.VI. Fonction diastolique normale :

La fonction diastolique est la capacité du ventricule à se remplir d'un volume adéquat sans augmentation de pression, au repos comme à l'effort. Classiquement, la diastole comprend 4 phases définies par les composantes du flux mitral:

- Relaxation isovolumétrique (RI)
- Remplissage protodiastolique rapide (RR) : succion ventriculaire, flux mitral E, 80% du remplissage
- Diastasis
- Contraction auriculaire (flux mitral A, 20% du remplissage)

La définition physiologique basée sur la consommation d'oxygène divise la diastole en 3 phases:

- Relaxation active (consommatrice d'oxygène): relaxation isovolumétrique et phase de remplissage jusqu'au pic de vélocité du flux E
- Elasticité: phase de décélération du flux E et diastasis
- Distensibilité: contraction auriculaire

La courbe pression-volume diastolique (compliance) est curvilinéaire : sa pente se redresse avec l'augmentation de volume. A faible remplissage, la pente est minimale : une variation de volume significative se traduit par une variation de pression négligeable ; la PVC et la PAPO ne sont pas des critères de remplissage en hypovolémie. A remplissage élevé, la pente est importante et la relation entre la pression et le volume devient fiable; la PVC et la PAPO sont d'excellents critères de remplissage en hypervolémie. Une compliance anormale (dysfonction diastolique) se caractérise par des pressions plus élevées pour le même volume de remplissage et par des variations de pression plus importantes pour la même variation de volume.

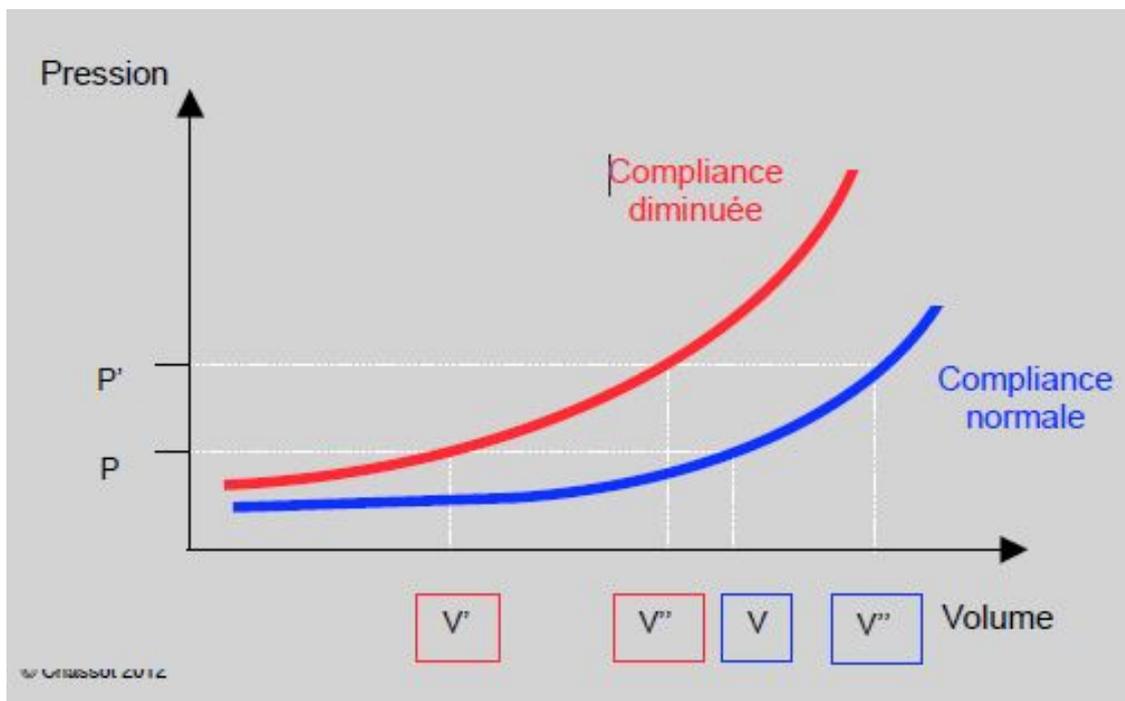


Figure 09 : Représentation schématique de la courbe de compliance normale du VG (en bleu) et lors de dysfonction diastolique (en rouge). La courbe est curvilinéaire. A faible remplissage, la courbe a très peu de pente : une variation de volume se traduit par une minime variation de pression. De ce fait, la pression veineuse centrale (PVC) ou la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) sont de médiocres critères de remplissage en hypovolémie. En hypervolémie, au contraire, la relation entre la pression et le volume devient fiable (partie droite de la courbe). La courbe lors d'insuffisance diastolique (compliance diminuée) se redresse et se déplace vers le haut et vers la gauche. La même variation de volume se traduit par une variation de pression plus importante que lorsque la compliance est normale. A la pression P correspond un volume ventriculaire plus petit (V') que la norme (V) ; le sujet peut être hypovolémique avec une POD (PVC) ou une POG (PAPO) normale. La normovolémie d'un sujet souffrant de dysfonction diastolique (V'' rouge) est une pression de remplissage (P') qui correspond à une hypervolémie (V'' bleu) chez un sujet normal.

II.VII. Intrication relaxation compliance

Si, pour une facilité de compréhension, la relaxation, phénomène protodiastolique, et la compliance, reflet de la télédiastole, représentent deux propriétés distinctes, elles sont en fait très intriquées. Une relaxation rapide et complète entraine un remplissage optimal. A l'inverse, un retard de relaxation retentit sur toute la diastole avec un accroissement du travail auriculaire télédiastolique (32).

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE CHEZ LE DIABÉTIQUE :

Physiologiquement, le cœur présente une grande flexibilité métabolique, c'est-à-dire une capacité à utiliser les substrats disponibles selon leur abondance, et cela afin de préserver sa fonction contractile essentielle. En condition de jeûne, 60 à 90 % de l'énergie du cœur proviennent de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (AG), à l'origine de la production d'adénosine triphosphate (ATP), une molécule hautement énergétique permettant d'assurer la contraction cardiaque (33).

En état postprandial, lorsque les niveaux sanguins de glucose et d'insuline s'élèvent, un changement métabolique se produit : l'insuline induit dans le cardiomyocyte la translocation du récepteur du glucose GLUT4 ainsi que l'activation de la 6-phosphofructo-2-kinase (PFK-2), favorisant ainsi la captation du glucose et son utilisation pour la glycolyse et la production d'ATP par le cycle de Krebs (34).

L'une des caractéristiques de la cardiomyopathie diabétique réside dans la perte de cette flexibilité métabolique, avec une baisse de ses capacités à utiliser le glucose et une plus grande dépendance vis-à-vis des AG (35). En effet, dans un contexte dans lequel les niveaux d'AG circulants sont élevés, une augmentation de leur internalisation et un dépôt ectopique de lipides au niveau myocardique sont observés chez des patients diabétiques et dans des modèles de souris obèses et diabétiques (ob/ob et db/db).

L'accumulation de lipides au niveau myocardique survient lorsqu'il y a inadéquation entre internalisation des AG par les cellules cardiaques et oxydation de ces lipides. L'accumulation d'AG favorise alors la production d'espèces lipidiques réactives (céramides et diacylglycérol) qui contribuent à altérer l'action de l'insuline par des mécanismes de lipotoxicité (36) (37), elle-même impliquée dans le développement de l'insulino-résistance cardiaque, du stress oxydant et de la dysfonction mitochondriale.

Le métabolisme du glucose est lui aussi fortement altéré dans la cardiomyopathie diabétique. L'hyperglycémie et l'insulino-résistance altèrent la capacité du cœur à utiliser le glucose comme source d'énergie par glycolyse. Elles sont ainsi à l'origine d'une surcharge en glucose qui contribue à la dysfonction cardiaque : c'est le phénomène de glucotoxicité (38).

Selon la série de Diamand et al (39), un taux de glycémie à jeun élevé avait une relation statistiquement significative avec la présence d'une dysfonction diastolique.

Par ailleurs, le débat reste en cours concernant les critères de DDVG et les seuils à utiliser pour les paramètres échocardiographiques. De plus, la physiopathologie exacte sous-jacente à la DDVG et à l'HFpEF n'a pas encore été élucidée. (40), (41) Il a été bien reconnu que l'HFpEF survient généralement chez les patients présentant des comorbidités, notamment le diabète de type 2, ce qui est conforme aux conclusions de cette revue montrant taux de prévalence très élevés de LVDD chez les patients diabétiques de type 2. (42), (43), (44), (45)

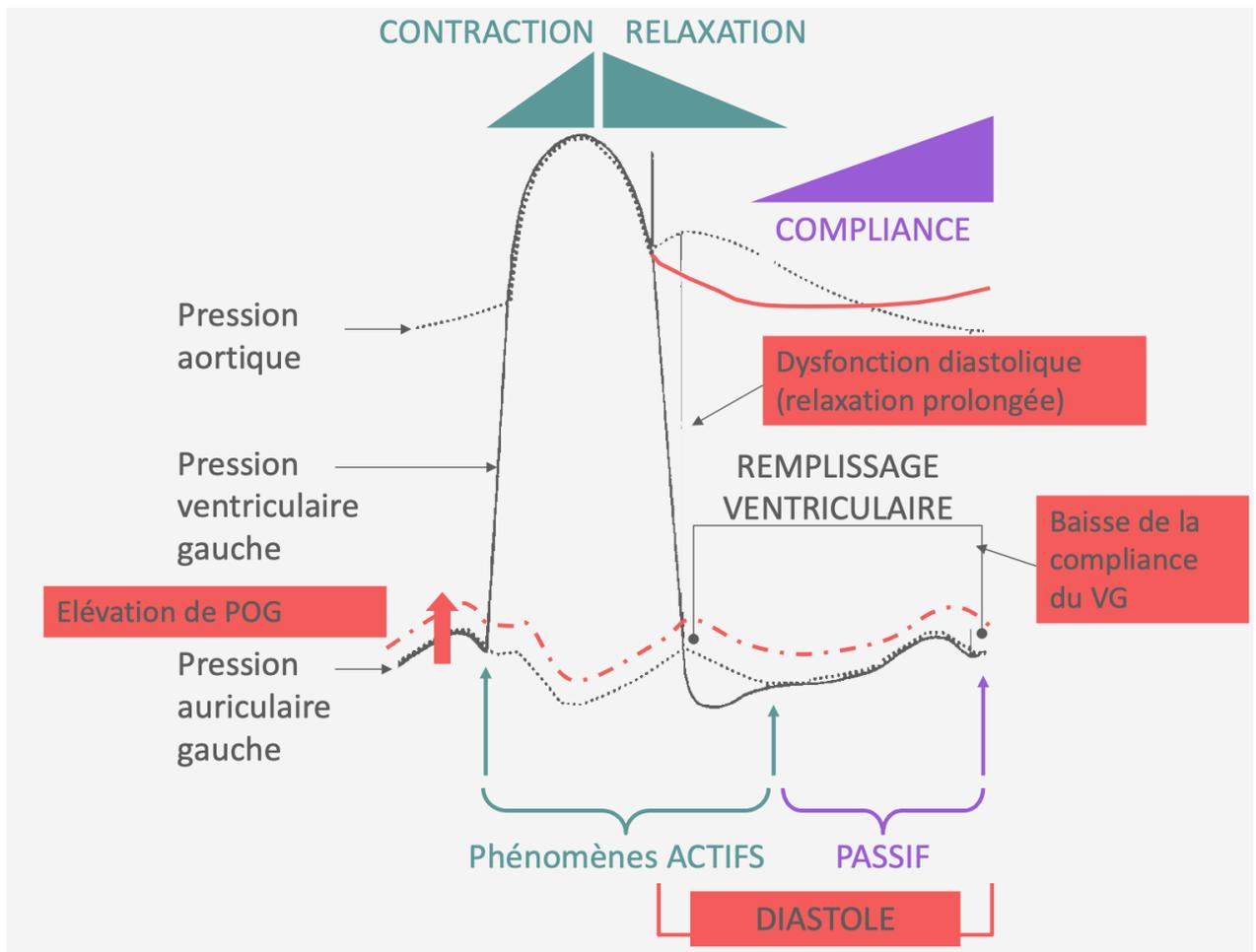


Figure 10 : Représentation schématique résumant les différentes phases de la diastole ventriculaire gauche et ses anomalies principales (46).

III.I. Le rôle central de la glucotoxicité cardiaque : (47)

Les mécanismes de médiation de la dysfonction diastolique induite par le diabète restent inconnus, empêchant le développement d'une thérapie cardiaque spécifique. Des preuves anecdotiques suggèrent que le glycogène s'accumule dans le myocarde diabétique malgré une altération de l'absorption du glucose. Cela peut être lié à une perturbation de l'autophagie spécifique au glycogène - la « glycophagie », qui implique le recrutement de glycogène sur une protéine Atg8, GABARAPL1, sur la membrane de l'autophagosome. (48)

Plusieurs éléments, qui laissent supposer que la glucotoxicité joue un rôle majeur dans le développement des anomalies cardiaques associées au diabète, semblent exister. Une étude clinique récente montre ainsi que, chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque, ceux dont le contrôle glycémique est meilleur présentent un taux de mortalité plus faible (49).

En utilisant des biopsies cardiaques de patients atteints de DT2 et/ou obèses, il a pu être montré que les anomalies fonctionnelles des fibres cardiaques étaient plus corrélées avec le taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée, reflétant l'historique proche de la glycémie) qu'avec l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR pour homeostasis model assessment of insuline resistance), ou l'indice de masse corporelle (IMC), suggérant que l'hyperglycémie est un élément clé dans le développement de la cardiomyopathie (50).

Le glucose peut altérer directement les propriétés des cardiomyocytes, notamment en diminuant la formation de myofibrilles, en particulier ceux de la chaîne lourde de myosine et de l'isoforme alpha de l'actine cardiaque (51). De plus, des concentrations élevées de glucose sont à l'origine d'un stress cellulaire, par l'activation de la voie de signalisation mTOR (mammalian target of rapamycin) (52) pouvant conduire à une augmentation de l'apoptose des cellules cardiaques (53).

Trois voies majeures impliquées dans les effets toxiques du glucose au niveau cardiaque existent (Figure 07). En effet, la surcharge en glucose facilite :

(1) *les phénomènes de glycation*, altérant le fonctionnement des protéines cardiaques participant à la signalisation calcique, et donc à la relaxation myocardique (54) (55) ;

(2) *la formation de radicaux libres de l'oxygène*, contribuant au stress oxydatif : par la voie des pentoses phosphates, le glucose-6-P est à l'origine de la production de substrats de la NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxydase, un complexe enzymatique multiprotéique et cytosolique, capable de produire des espèces réactives de l'oxygène (56) ;

(3) au niveau cardiaque, cette surcharge entraîne *une activation chronique de la voie des hexosamines*.

Cette voie permet, à partir du glucose, de synthétiser des molécules d'UDP-GlcNAc (uridine diphosphate-N-acétyl-glucosamine) qui seront liées aux protéines de manière covalente. La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle physiologique. Elle est impliquée dans différentes voies de signalisation et modifie l'activité des protéines ciblées. Au contraire de la glycation, il s'agit d'une réaction enzymatique conduisant à l'addition d'une molécule de N-acétylglucosamine (GlcNAc) sur le groupement hydroxyle d'une sérine ou d'une thréonine d'une protéine (57). L'activation chronique de cette voie a été impliquée dans le

développement des anomalies cardiaques associées au diabète. La O-GlcNAcylation participe en effet à l'altération de la contractilité cardiaque (58), de la signalisation calcique (59) ainsi qu'à la diminution de la consommation en oxygène (60).

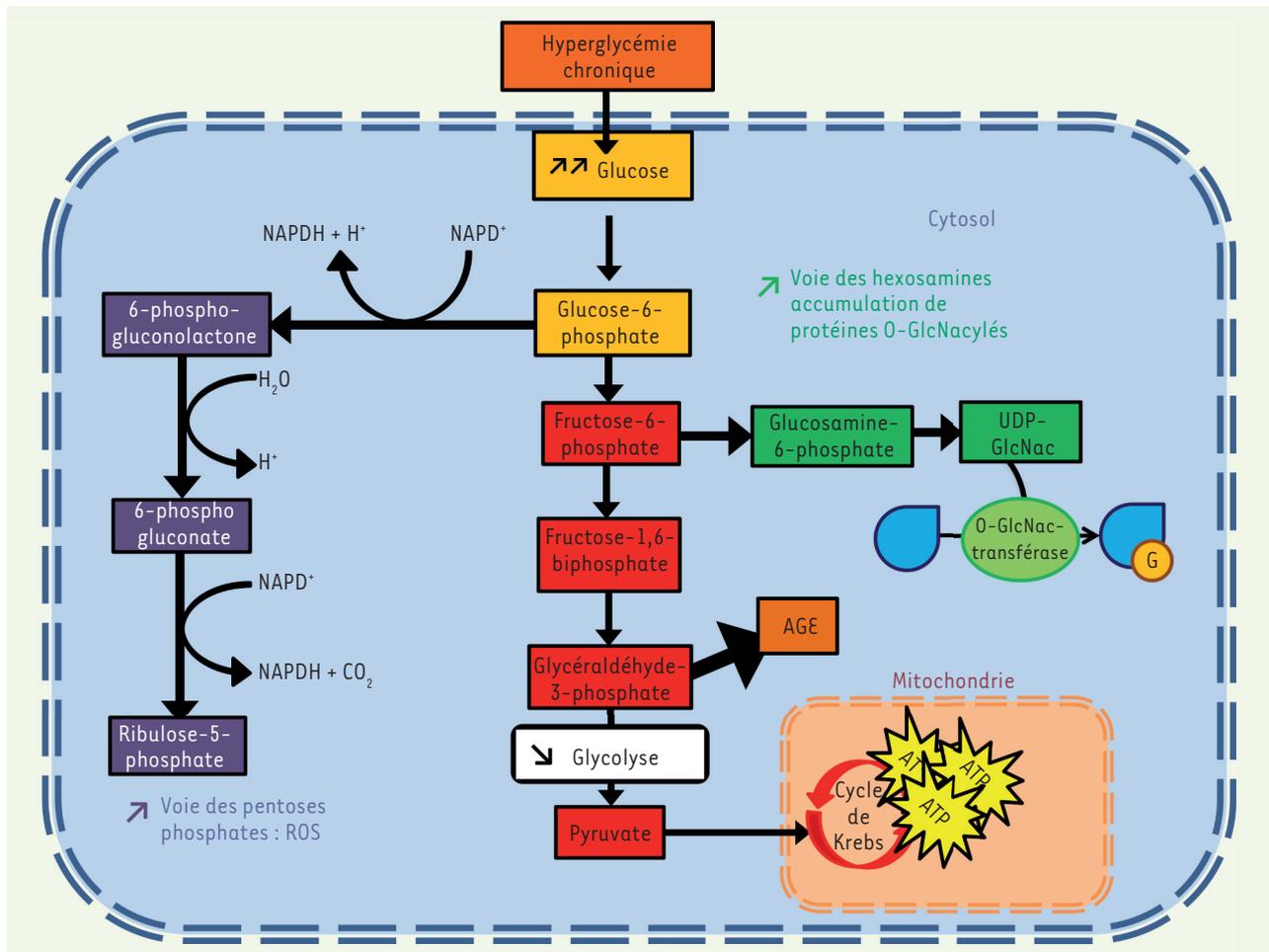


Figure 11 : Mécanismes de la glucotoxicité au niveau cellulaire cardiaque. Au cours du diabète, il y a une diminution de l'internalisation du glucose par la cellule, mais aussi une diminution de la glycolyse. Il en résulte une activation chronique de la voie des hexosamines avec une augmentation de la O-GlcNacylation des protéines pouvant altérer la signalisation calcique et la contractibilité cardiaque et une activation de la voie des pentoses phosphates créant des radicaux libres. ROS : espèces réactives de l'oxygène ; AGE : produits avancés de glycation ; ATP : adénosine triphosphate ; NADP⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme oxydée ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite ; (G) : groupement N-acétylglucosamine. (47)

III.II. Rôle de l'hypertension artérielle :

Nombreux travaux se sont intéressés aux comorbidités souvent associées à la dysfonction diastolique et leur éventuelle implication dans son développement. Nous pouvons en citer l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), le surpoids et la néphropathie chronique ; qui sont souvent amplifiés dans le cas du diabète sucré type 2.

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie (61), (62). La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses (63), (64). Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normotendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale (65).

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc (66), (67).

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie (68).

Même si les objectifs tensionnels ont été revus lors des rapports de consensus récents, recommandant des cibles inférieures à 130/80 mmHg pour la plupart des profils des patients diabétiques (69) (70)

En revanche, l'ESC et l'ESH n'ont pas jugé utile dans leurs dernières guidelines (71) de modifier la définition de l'hypertension artérielle ni de recommander largement de traiter dès 130/80 mmHg (69).

Contrairement aux guidelines néphrologiques KDIGO (72) qui recommandent un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg en cas de protéinurie, les guidelines de l'ESH ne valident pas d'objectif tensionnel plus bas chez les insuffisants rénaux protéinuriques. L'accent davantage mis

sur la prévention de la progression des néphropathies dans les guidelines KDIGO explique peut-être cette différence.

En effet, tout en reconnaissant l'importance de l'étude SPRINT (70) (69) et des conclusions de KDIGO, le seuil diagnostique demeure inchangé aux valeurs de 140/90 mmHg selon les différentes sociétés savantes compétentes en la matière (73) (71).

	OBP	ABPM 24H	ABPM JOUR	ABPM NUIT	HBPM
optimal	120/80	115/75	120/80	100/65	120/75
normal	130/85	125/75	130/85	110/70	125/80
HTA grade 1	140/90	130/80	140/85	120/70	130/85
HTA grade 2	160/100				145/90

Tableau n° 2 : Seuils de pression artérielle (mmHg) associés aux mêmes niveaux de comorbidité vasculaire (74) (75)

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie (76) (77). La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses (78) (79). Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normo tendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale.

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc (80) (81).

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes

d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie (82).

III.III. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) :

Ces différents mécanismes, dont certains restent hypothétiques, expliquent globalement de quelle façon la dysfonction diastolique peut s'installer, par le développement d'une hypertrophie myocardique à l'origine de la diminution de la compliance ventriculaire.

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), est l'anomalie morphologique la plus fréquente (83), cliniquement silencieuse au stade précoce mais pouvant se compliquer à long terme aussi bien par une diminution de la compliance ventriculaire gauche (dysfonction diastolique), que par une perturbation de la contractilité myocardique (dysfonction systolique), voire d'une insuffisance cardiaque. Par conséquent, c'est un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiaque. (84)

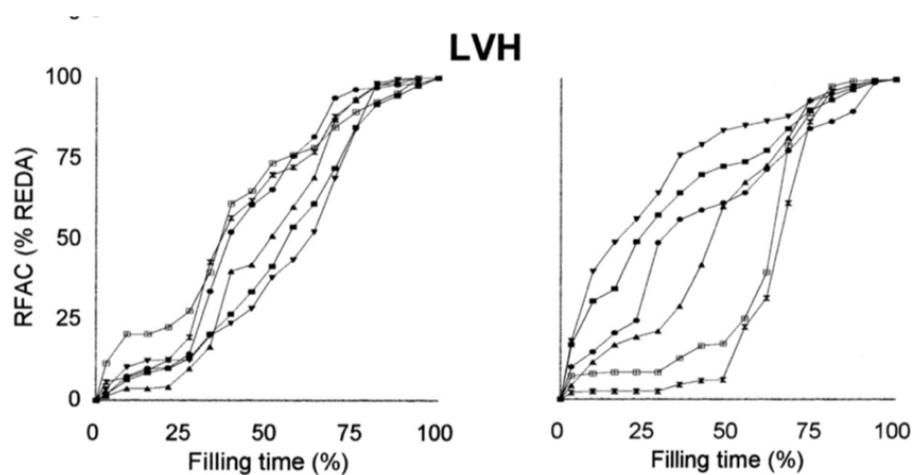


Figure n°12 : Impact de l'hypertrophie ventriculaire gauche (LVH) sur le remplissage du VG. (85)

L'HVG représente une réponse d'adaptation à une augmentation du travail cardiaque résultant d'une surcharge de volume ou de pression. (86) Chez l'insuffisant rénal chronique, la surcharge de volume peut résulter de la présence d'une fistule artério-veineuse, d'une rétention hydro-sodée ou d'une anémie (87) alors que la surcharge pressive peut résulter d'une hypertension artérielle (88).

A plus long terme, cette réponse d'adaptation qui peut être initialement réversible, peut conduire à la mort du myocyte avec fibrose (stade irréversible) (89). Cette fibrose myocardique peut

également être aggravée par les toxines urémiques, les carences vitaminiques et l'hyperparathyroïdie qui sont des facteurs spécifiques du patient urémique. (90)

Il est important de souligner que la régression écho-cardiographique de l'HVG est possible au début, avant le stade de fibrose, ce qui réduirait la probabilité d'une insuffisance cardiaque et diminuerait le risque de mortalité. (91)

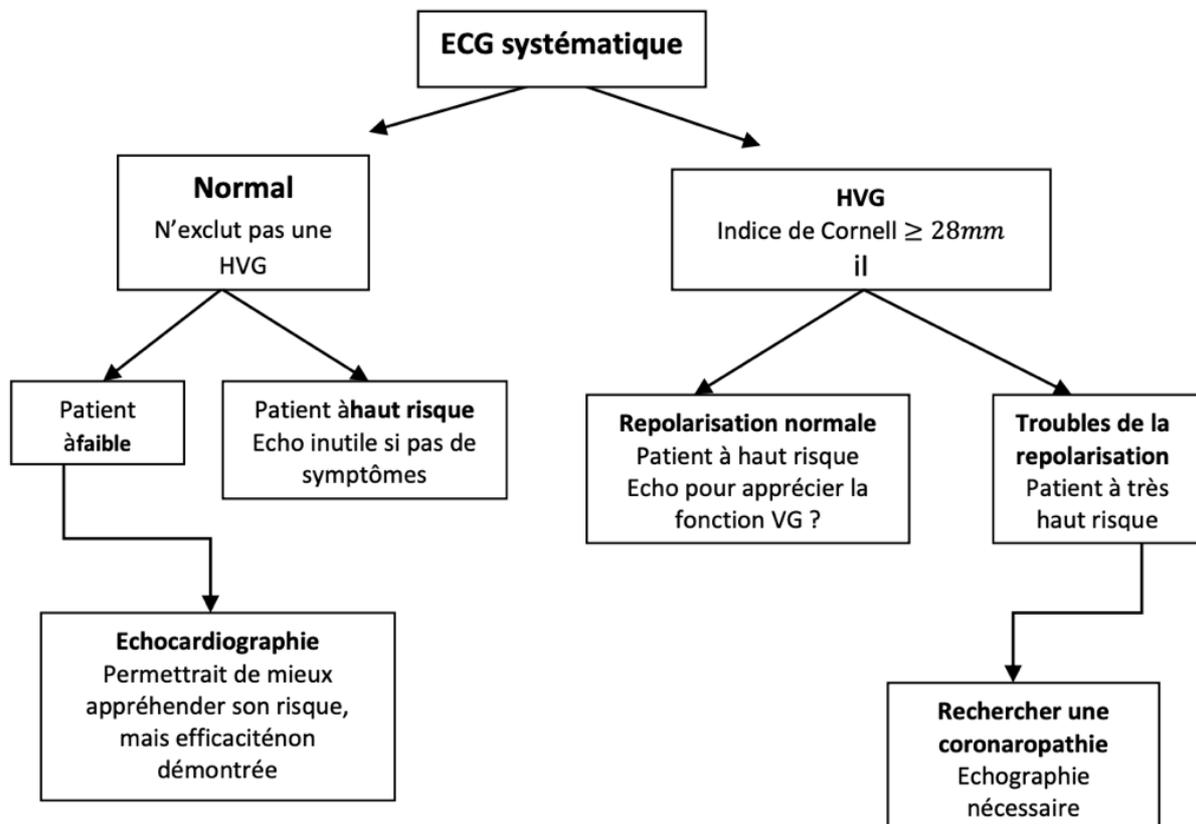


Figure 13 : Arbre décisionnel pour la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche (EMC 2008)

III.IV. Les micro-angiopathies :

Il existe une atteinte de la fonction diastolique bien avant le stade des manifestations cliniques. L'interaction avec la neuropathie autonome reste une nouvelle fois difficile à évaluer et certains auteurs ont mis en évidence une altération de la fraction d'éjection chez les diabétiques avec

neuropathie autonome. (92) De nombreux facteurs ont été incriminés dans le développement de cette cardiomyopathie diabétique : anomalies de la microcirculation, dysfonction du système nerveux autonome, augmentation de la rigidité ventriculaire gauche associée à un épaissement périvasculaire des membranes basales et à une accumulation interstitielle de collagène et de glycoprotéines, modifications des organites intracellulaires contrôlant les mouvements calciques. (93)

III.IV.1. La néphropathie chronique :

La pathologie cardiovasculaire prédominante chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique est une cardiomyopathie urémique, terme utilisé pour décrire des modifications structurales et fonctionnelles du cœur qui surviennent en association avec l'IRC.

De telles modifications incluent une augmentation de la masse ventriculaire gauche. Cette augmentation s'accompagne fréquemment d'anomalies vasculaires à type d'artériosclérose, de rigidité et de calcifications artérielles. (94)

III.IV.2. La neuropathie diabétique :

Souvent intriquée avec l'HVG, elle se présente sous forme d'une neuropathie autonome cardiaque (NAC).

Les données de la littérature plaident de plus en plus en faveur de son rôle dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique (95), (96).

III.V. L'obésité :

L'obésité s'associe à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire essentiellement par l'intermédiaire de sa forte association avec une hypertension artérielle (HTA) et à des anomalies endocrinométaboliques. Cependant, un effet indépendant de l'obésité sur le risque cardiovasculaire a été mis en évidence grâce à l'étude Framingham (1). Il a été démontré que l'obésité constitue un facteur indépendant de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Une surcharge pondérale supérieure à 30 % du poids idéal double le risque d'insuffisance cardiaque dans les deux sexes.

L'obésité favorise l'apparition d'une insuffisance cardiaque par trois mécanismes :

1) l'augmentation de la précharge ventriculaire, entraînée par les conséquences hémodynamiques de l'obésité ;

2) l'augmentation de la post-charge ventriculaire, secondaire à l'association fréquente à une hypertension artérielle ;

3) l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, en cas de maladie coronaire engendrée par les facteurs de risque d'athérosclérose, dyslipidémies, anomalies de la glycorégulation, hypertension artérielle, qui sont aggravés par l'obésité elle-même.

La « cardiomyopathie de l'obèse » se manifeste principalement par une dysfonction diastolique et un remodelage ventriculaire gauche. La dysfonction ventriculaire gauche systolique de l'obèse dépend non seulement du degré de surcharge pondérale, mais également de l'ancienneté de l'obésité. L'association d'une hypertension artérielle à l'obésité entraîne une augmentation simultanée de la pré- et de la post-charge du ventricule gauche. Cette action synergique qui accroît le travail cardiaque favorise l'apparition d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. L'épidémie d'obésité pourrait bien conduire dans les années qui viennent à aggraver la prévalence et l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans de nombreux pays. (97)

Chez les hommes, un IMC plus élevé était indépendamment associé aux deux sous-types d'IC (HR : 1,34 ; IC à 95 % : 1,18 à 1,52 ; $p < 0,0001$ pour l'HFpEF ; et HR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,14 à 1,35 ; $p < 0,0001$ pour l'HFrEF). En revanche, chez les femmes, l'IMC était associé à une HFpEF mais pas à une HFrEF (HR : 1,38 pour ; IC à 95 % : 1,24 à 1,54 ; $p < 0,0001$ pour HFpEF vs HR : 1,09 ; IC à 95 % : 0,96 à 1,24 ; $p = 0,18$ pour HfrEF p pour différence 0,01) (10).

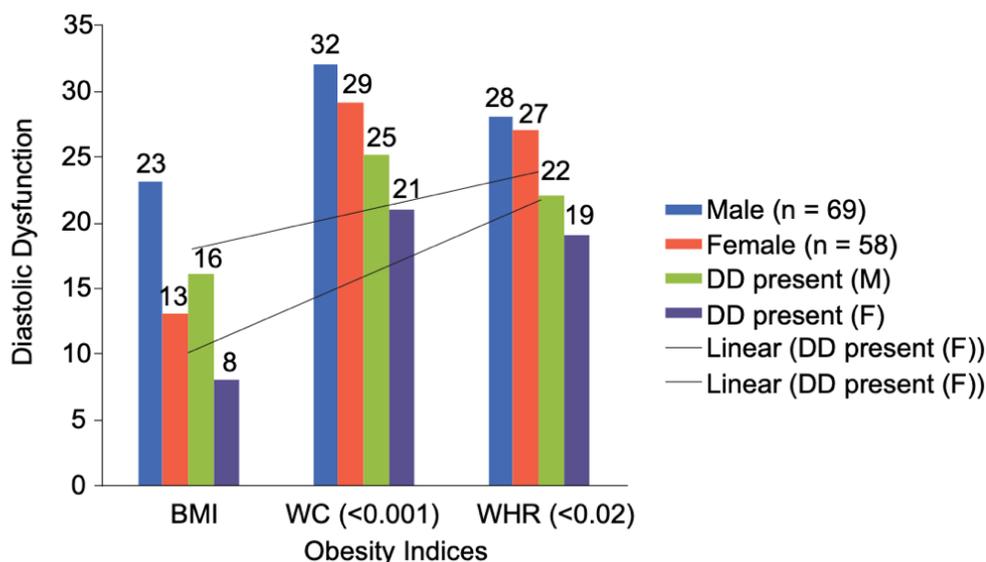


Figure n° 14 : Relation entre DDVG et indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. (98)
WC : waist circumference ou tour de taille ; WHR : waist-hip ratio ou rapport taille sur hanche.

Les sujets avec un tour de taille élevé et un rapport taille sur hanche élevé avaient une dysfonction diastolique statistiquement significative.

Predictor	Outcome	Men		Women		Pinteraction
		Multivariable-Adjusted		Multivariable-Adjusted		Sex*Covariate
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	
BMI	Incident HFpEF	1.34 (1.18-1.52)	<0.0001	1.38* (1.24-1.54)	<0.0001	0.37
	Incident HFrEF	1.24 (1.14-1.35)	<0.0001	1.09 (0.96-1.24)	0.18	0.03
WC	Incident HFpEF	1.31 (1.16-1.49)	<0.0001	1.35* (1.20-1.51)	<0.0001	0.42
	Incident HFrEF	1.23 (1.13-1.33)	<0.0001	1.11 (0.96-1.27)	0.15	0.09
WHR	Incident HFpEF	1.17 (1.11-1.24)	<0.0001	1.17 (1.06-1.30)	0.003	0.42
	Incident HFrEF	1.13 (1.06-1.20)	0.0003	1.07 (0.94-1.21)	0.32	0.40
HOMA-IR	Incident HFpEF	1.24* (1.02-1.51)	0.03	1.17 (0.98-1.39)	0.08	0.65
	Incident HFrEF	1.02 (0.89-1.17)	0.78	0.88 (0.71-1.11)	0.29	0.44
Log-TG	Incident HFpEF	0.88 (0.75-1.04)	0.14	1.08 (0.94-1.26)	0.29	0.23
	Incident HFrEF	0.98 (0.87-1.09)	0.68	1.08 (0.92-1.26)	0.34	0.18
HDL	Incident HFpEF	0.93 (0.83-1.05)	0.26	0.93 (0.84-1.04)	0.21	0.83
	Incident HFrEF	0.88 (0.81-0.97)	0.01	0.87 (0.76-1.00)	0.05	0.91
Fasting glucose	Incident HFpEF	1.10 (0.97-1.20)	0.12	1.17 (1.08-1.26)	<0.0001	0.14
	Incident HFrEF	1.07 (0.98-1.17)	0.12	1.08 (0.92-1.26)	0.36	0.15
SBP	Incident HFpEF	1.18 (1.06-1.32)	0.003	1.21 (1.09-1.35)	0.001	0.49
	Incident HFrEF	1.13 (1.04-1.23)	0.006	1.28 (1.14-1.44)	<0.0001	0.048

*p value for difference <0.05 using Lunn-McNeil method to compare HR for HFpEF vs. HFrEF. HRs are reported as 1-SD increase in continuous predictor. HOMA-IR, tri-glycerides, and TG/HDL ratio were log-transformed. The multivariable model was adjusted for age, SBP (except SBP analyses), hypertension treatment, diabetes, smoking, prevalent myocardial infarction, total cholesterol, HDL (except TG/HDL analyses), left bundle branch block, or left ventricular hypertrophy. HOMA-IR analyses excluded participants with diabetes.

Tableau n° 03 : Association des paramètres relatifs à l'obésité et les sous-types de l'insuffisance cardiaque chez les deux sexes selon Nazir Zanj for the JACC 2018 (10).

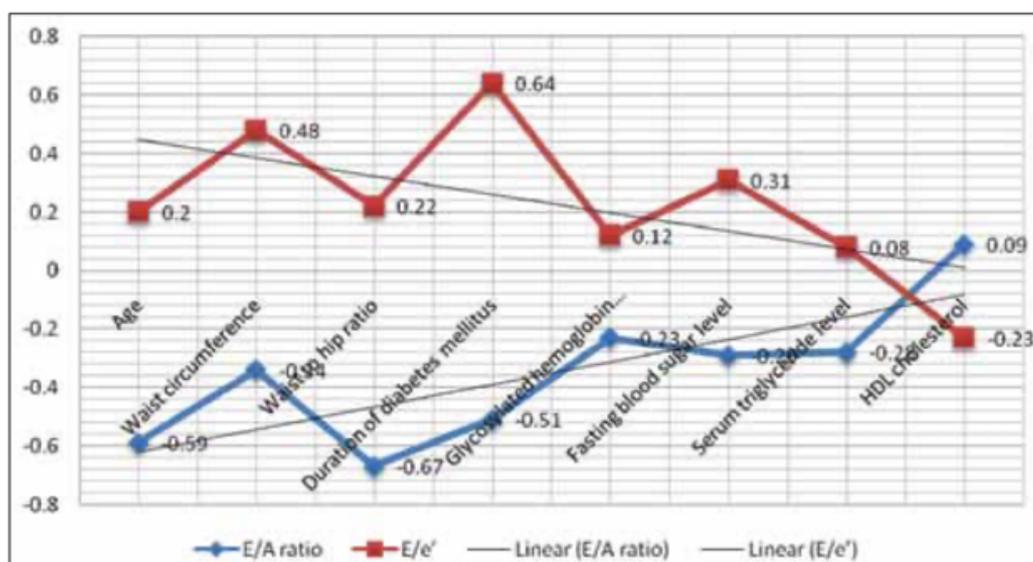


Figure n° 15 : Corrélation des paramètres de la DDVG avec le profil biochimique et les indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. (98)

Dans l'étude de Patil VC et al (98), le tour de taille était négativement corrélé au rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le rapport taille sur hanche était corrélé négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le taux sérique de triglycérides était corrélé

négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Les taux de cholestérol HDL sérique étaient négativement corrélés avec le rapport E/e' ; et, positivement avec le rapport E/A.

III.VI. Dyslipidémie :

L'accumulation des triglycérides et des lipides estérifiés jouerait un rôle central, en induisant cette insulino-résistance et en majorant le stress oxydatif par la production de radicaux superoxydes cytotoxiques (99). Ces mécanismes altèrent la contractilité cellulaire myocardique et peuvent même conduire à une apoptose cellulaire ;

Une mortalité prématurée et une dysfonction diastolique exacerbée (augmentation de 70 % de E/e', $p < 0,05$) étaient présentes chez les rats femelles avec diabète et HFpEF par rapport aux rats mâles du même profil. La fibrose était inchangée chez les deux sexes. L'analyse protéomique a révélé une régulation à la baisse des processus mitochondriaux chez les hommes et les femmes, ainsi qu'une régulation à la baisse du transport et du traitement des lipides chez les femmes HFpEF avec diabète uniquement. Par conséquent, l'accumulation de lipides était plus marquée chez les femmes diabétiques HFpEF (125 %, $p < 0,05$) par rapport aux hommes diabétiques HFpEF. Une corrélation positive entre l'accumulation de lipides cardiomyocytaires et le dysfonctionnement diastolique n'a été observée que dans les cœurs féminins HFpEF ($r = 0,72$, $p < 0,05$), établissant un lien entre les lipides intracellulaires et la dysfonction diastolique. (100)

D'autres études ont démontré que l'accumulation des triglycérides dans le tissu myocardique, appelée aussi stéatose myocardique, serait un facteur de détérioration de la fonction diastolique. (101)

III.VII. Stéato-hépatite non-alcoolique (NASH) :

La stéatose hépatique est associée à un contenu en graisse augmenté au niveau du myocarde. La stéatose hépatique est associée à la présence d'altérations de la perfusion myocardique en population générale et à une dysfonction diastolique chez des patients diabétiques avec fonction systolique préservée (102). Une association entre la stéatose cardiaque et la dysfonction diastolique a été rapportée dans le DT2. De plus, des données similaires ont été observées chez des enfants avec NASH (pour la plupart avec obésité) qui présentaient une dysfonction ventriculaire gauche à

l'échocardiographie par comparaison à un groupe contrôle sans NASH, indépendamment des facteurs de risque CV conventionnels (103).

Ces observations sont intéressantes, car les altérations myocardiques sont notées chez ces adolescents bien avant la survenue d'une fibrose hépatique, et ne peuvent donc pas être la conséquence de modifications hémodynamiques intra-hépatiques. Enfin, il a été montré que la présence d'une stéatose hépatique est prédictive chez les sujets DT2 d'un risque augmenté de fibrillation atriale. (104)

III.VIII. Le rôle du tissu fibreux myocardique :

Les patients atteints de HFNEF ont montré une teneur accrue en collagène myocardique de type I, une réticulation accrue du collagène et une expression de LOX, qui étaient associées à des paramètres Doppler tissulaires diastoliques altérés (105).

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale (HFNEF) présentent une quantité accrue de collagène, colorée par le rouge Sirius, et une expression accrue du collagène de type I et de la lysyl-oxydase par rapport au témoin (105).

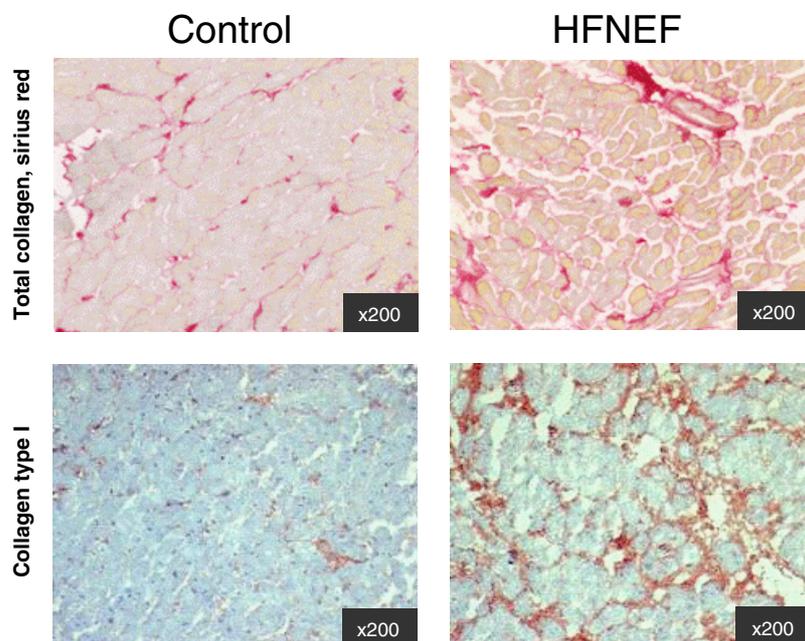


Figure n° 16 : Coloration histologique représentative des biopsies endomyocardiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale HFNEF (Heart Failure with Normal Ejection Fraction) (105).

III.IX. Mécanismes biochimiques et cellulaires (106):

La multiplicité des explications mécanistiques rend malaisée la compréhension des phénomènes à l'origine de la dysfonction ventriculaire. Les acteurs incriminés ne s'excluent d'ailleurs pas entre eux (107), (108) :

III.IX.1. L'hyperinsulinémie :

Conséquence de l'insulinorésistance, elle pourrait entraîner une hypertrophie des cardiomyocytes et le développement de la matrice extra-cellulaire à l'origine de l'hypertrophie myocardique (109) ;

III.IX.2. Les propriétés vasomotrices des petites artères du myocarde :

Elles peuvent être diminuées par la dysfonction endothéliale, très fréquente et très précoce au cours du diabète ;

III.IX.3. Les qualités structurelles des protéines :

sont susceptibles d'être altérées par l'*accumulation des produits de la glycation*. Une anomalie de la synthèse et une dégradation accélérée des protéines assurant la contractilité des cellules myocardiques ont également été mises en évidence chez l'animal ;

III.IX.4. L'inflammation de bas grade :

marquée par une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou de l'interleukine-6 (IL-6), peut également jouer un rôle, puisqu'elle est associée de façon indépendante à l'incidence de l'insuffisance cardiaque et ce, dès le stade du « prédiabète » (110), (111) ;

Les complications à long terme du diabète semblent aussi portées par un processus inflammatoire. Ceci a été prouvé pour le rôle d'IL-1b dans les complications cardiovasculaires. Les hypothèses initiales précliniques ont été confirmées par l'étude « Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study » (CANTOS) (112), (96) ;

Cette étude a pour critère principal le nombre des événements cardiovasculaires, sur plus de 10 000 patients, et a montré que l'administration de canakinumab, un anticorps anti-IL-1b, réduit

significativement le nombre des évènements cardiovasculaires par rapport au placebo. Une sous-analyse s'est focalisée sur les paramètres métaboliques (113) ;

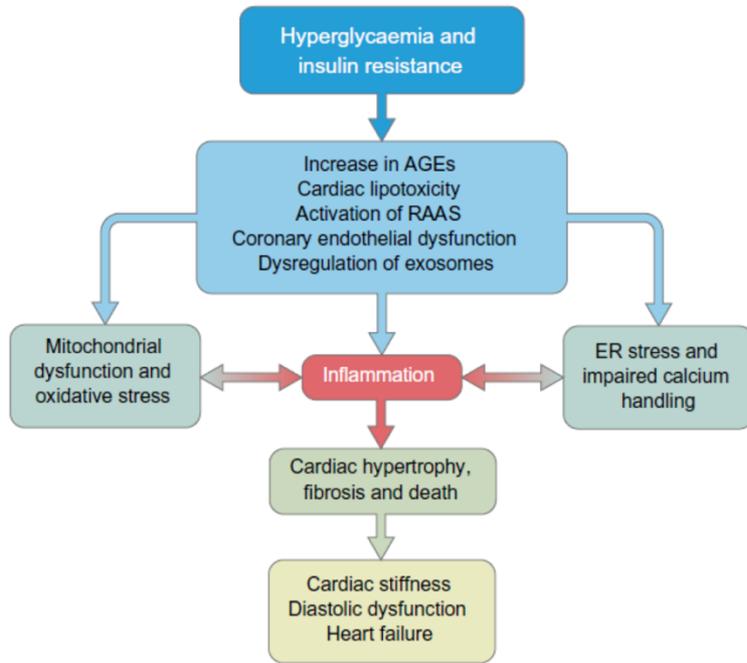


Figure n° 17 : Schéma des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique, selon Jia G et al 2018 dans Diabetologia (114)

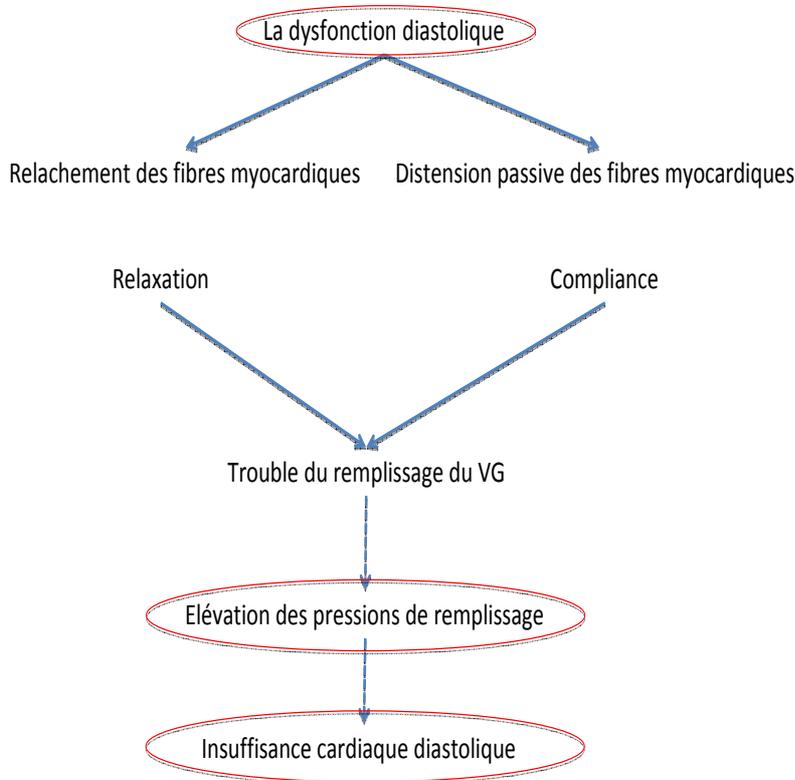


Figure n° 18 : Schéma global regroupant les caractéristiques physiopathologiques de la dysfonction diastolique.

IV. DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE :

Vue l'importance grandissante de la fonction diastolique et ses anomalies dans la compréhension de l'insuffisance cardiaque, avec ses différentes variantes, nous remarquons un regain d'intérêt concernant la prévalence et les éventuels facteurs associés à la dysfonction diastolique du ventricule gauche.

Compte tenu de différents paramètres, il est possible de différencier plusieurs grades de dysfonction diastolique, même s'il n'ya pas d'accord entre les critères proposés par l'étude Européenne, le groupe d'insuffisance cardiaque diastolique, par le consensus canadien et par l'association médicale Américaine (115) (116) (117). La prévalence de la dysfonction diastolique a une grande variabilité, principalement liée à des critères appliqués comme l'a démontré l'étude APROS DIADYS (étude observationnelle d'évaluation de la prévalence de la dysfonction diastolique) (118) et par Almontaser et col (119). Dans l'étude du Comté d'Olmsted, Minnesota, la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'aggravation de la dysfonction diastolique (120). Les modifications avancées du rapport E/A (<0,7 et >1,5) ont une valeur pronostique quant à l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

Thomas H Marwick de l'académie d'Oxford a réalisé un recueil de données par revue systématique restreinte, regroupant quatre études diverses comme indiqué ci-après :

Reference	Study group	Methodology for identification of pseudonormal filling	Prevalence
5	61 patients with type 2 diabetes and normal systolic function	Transmitral flow, Valsalva maneuver, flow propagation, tissue Doppler echocardiography	75%
6	86 patients with type 2 diabetes, normal systolic function, and negative exercise echocardiogram	Transmitral flow, Valsalva maneuver	47%
7	46 patients with type 2 diabetes, no complications or comorbidity, and negative exercise electrocardiogram	Transmitral flow, Valsalva maneuver, pulmonary venous flow	60%
8	157 asymptomatic patients with type I diabetes	E slope, left atrial emptying, isovolumic relaxation time	27%

Tableau n° 04 : Prévalence des caractéristiques diastoliques anormales chez les sujets diabétiques en bonne santé apparente Selon Thomas H Marwick 2015.

La revue systématique avec méta-analyse la plus importante, à ce sujet, a été réalisée en 2018 par une équipe Hollandaise dirigée par Selma Bouthoorn (45), pour le RECONNECT and Queen of Hearts Consortium. Ladite revue a porté sur 24 études différentes, publiées entre 2001 et 2015.

Ci-dessous, après analyse, les résultats concernant la prévalence de la dysfonction diastolique du VG chez les diabétiques de type 2, chez les patients hospitalisés et ceux suivis en ambulatoire :

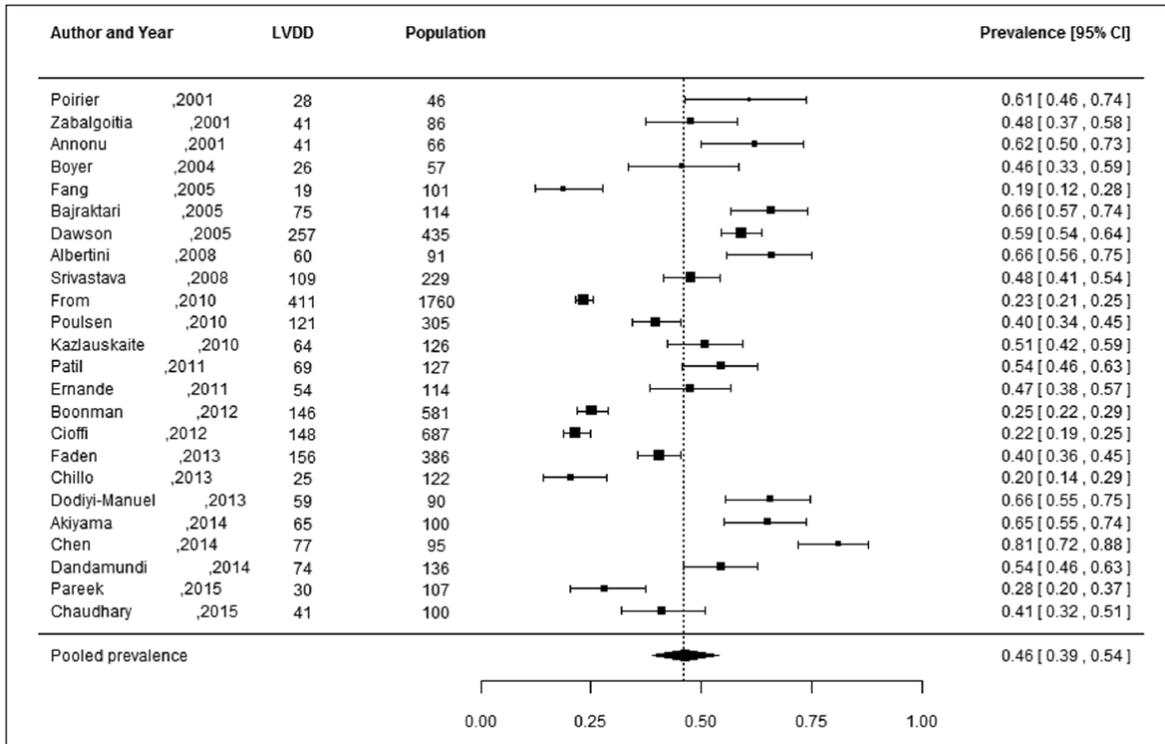


Figure n° 19 : Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients diabétiques de type 2 dans la population générale et hospitalière (45).

L’analyse du groupe de la population générale des patients diabétiques de type 2 (non hospitalisés), retrouve une prévalence de la dysfonction diastolique du VG de 35% (0,35 [0,24 – 0,46]), comme illustré dans la figure suivante :

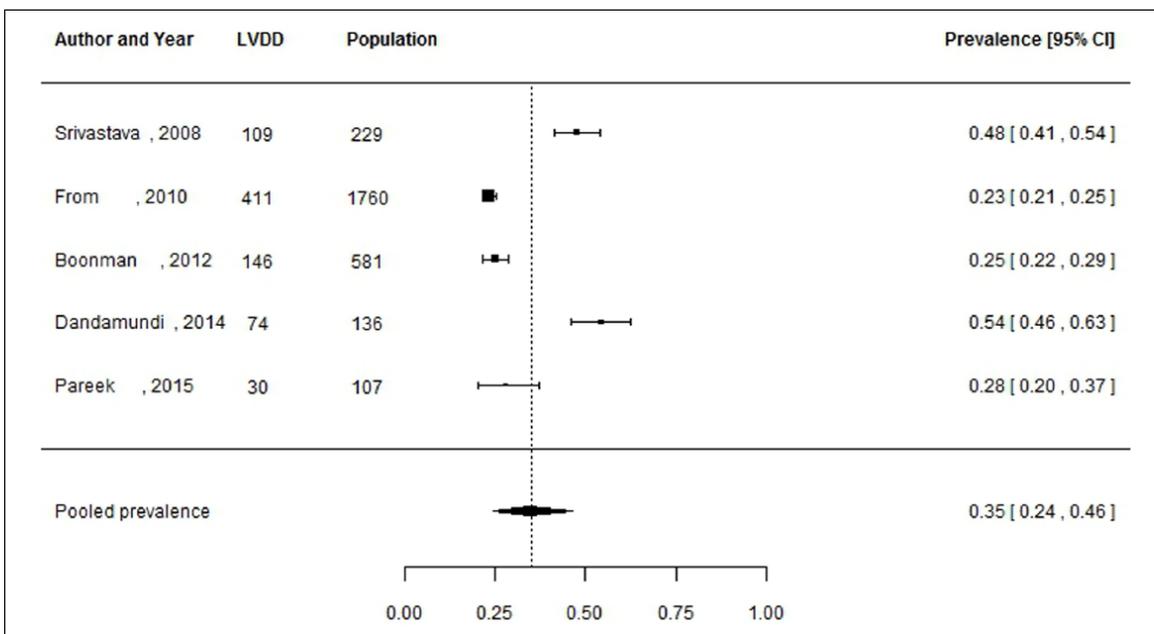


Figure n° 20 : Prévalence de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche chez les patients diabétiques de type 2 dans la population générale (45).

Les détails de cette revue exhaustive ponctuée d'une méta-analyse réalisée par S. Buthoorn et al. Pour le Consortium du RECONNECT and Queen of Hearts (45), montrent l'évolution des cohortes étudiées et des paramètres cliniques et échocardiographiques recherchés, durant presque deux décennies.

Les principales caractéristiques des études incluses à la plus grande revue systématique sur le sujet et qui étaient à la base de la méta-analyse, sont résumées dans les tableaux ci-après (45):

Table 1. General characteristics and quality assessment of the included studies.

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [means \pm SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)		Risk of bias (low/high)							Overall risk (low/medium/high)		
						Cut-point LVEF to separate LVSD from LVDD	Classification of LVDD	Heart failure (yes/no)	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)		(g)	(h)
Poirier (2001)	Consecutive Caucasian sedentary men, setting not reported	38–67	46 (100%)	Normal LVDD: 4 (1–10) Impaired relaxation: 2.5 (0.25–32) Pseudonormalized pattern: 6.5 (1.5–30)	Cardiovascular or respiratory disease, hypertension, not well-controlled DM during 3 months before enrollment, retinopathy, neuropathy and macro-albuminuria	Normal LVDF, no cut-point reported	Classified according to Canadian consensus on LVDD (impaired, pseudonormal, restrictive) Pseudonormal: two of the three criteria: E/A < 1 after Valsalva manoeuvre E/A ratio decrease \geq 25% Pulmonary A-wave duration longer than mitral A-wave duration	No	H	H	H	H	L	L	L	L	Medium
Zabalgotia (2001)	Source population and setting not reported	38–59 46 \pm NA	86 (57%)	Normal LVDD: 4.6 (1–10) Impaired relaxation: 4.5 (0.5–12) Pseudonormalized pattern: 6.5 (1–10)	Ischemic heart disease, congestive heart failure, hypertension, insulin therapy, uncontrolled diabetes < 1 month before enrollment, retinopathy, neuropathy and nephropathy	Not reported	Divided into impaired, pseudonormal and restrictive Pseudonormal: E/A ratio > 1 and DT 160–240, but E/A ratio < 1 after Valsalva manoeuvre	No	H	H	H	H	L	L	L	L	High
Annonu (2001)	Patients attending the Diabetic Centre of Cairo University hospital, Egypt	39–64 57 \pm 6.8	66 (53%)	Not reported	Insulin use, alcoholism, clinical or electrocardiographic evidence of heart diseases and hypertension	50%	E/A ratio < 1	No	L	H	H	H	L	L	L	L	Medium
Boyer (2004)	Consecutive asymptomatic, normotensive patients, setting not reported	49 (31–59)	57 (47%)	Normal LVDD: 4.7 \pm 3.3 Abnormal LVDD: 5.8 \pm 5.5	Hypertension, coronary artery disease, valvular heart disease and congestive heart failure, > 60 years of age	Not reported	One of the following findings by conventional echo: E/A ratio < 1 or > 2 DT < 150 or > 220 IVRT < 60 or > 100 Pseudonormal: change in E/A ratio > 40% after Valsalva manoeuvre TDI: septal and lateral walls < 8 cm/s Colour M-mode propagation velocity < 45	No	H	H	L	L	L	L	L	L	Medium
Fang (2005)	Asymptomatic patients from the ambulatory diabetes clinic at Princess Alexandra Hospital, Australia	No age range or overall mean age reported	101 (not reported)	Not reported	History of complaints of cardiac disease, history of coronary artery disease, valvular disease, atrial fibrillation, severe arrhythmias and congenital heart disease	50%	Resting basal segmental myocardial peak diastolic velocity (E _m)	No	L	H	H	L	L	L	L	L	High
Bajrakari (2005)	Consecutive patients from the Clinic of Internal Medicine, University Clinical Centre, Kosovo	56 \pm 8.3	228 (114 cases, 33% male)	Not reported	Arterial hypertension, ischemic heart disease, cardiac arrhythmias, congenital or acquired valvular heart disease, chronic renal failure, age > 75, insulin therapy and poor echocardiographic window	Not reported	E/A ratio < 1 Pseudonormal: E/A ratio \geq 1 and V _p > 55	No	L	H	L	L	L	L	L	L	Medium

(Continued)

Tableau n° 05 : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse de Selma Bouthoorn et al 2018 (45)

Table I. (Continued)

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [means ± SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)	Risk of bias (low/high)						Overall risk (low/medium/high)								
							Cut-point LVEF to separate LVSD from LVDD	Classification of LVDD	Heart failure (yes/no)	(a)	(b)	(c)		(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)		
Dawson (2005)	Random volunteers from the Diabetes Centre, Ninewells Hospital, Scotland	63.8 ± 10.6	500 (61.6%)	6.0 ± 5.5	Frailty and inability to give written informed consent	E/A ratio, E-wave DT, IVRT according to European Study Group on Diastolic Heart Failure: LVEF ≥ 45% and E/A ratio < 50 years < 1.0 and DT < 50 years > 220 ms, E/A ratio > 50 years < 0.5 and DT > 50 years > 280 ms and/or IVRT < 30 years > 92 ms, IVRT 30–50 years > 100 ms, IVRT > 50 years > 105 ms	45%	No	L	L	L	L	L	L	L	L	H	H	H	Medium	
Albertini (2008)	Consecutive asymptomatic patients admitted at the Avicenne Hospital endocrinology unit, France	59.8 ± 1.5 Male: 60 ± 14 Female: 61 ± 15	91 (54%)	13 ± 1.1	Previous or suspected history of heart disease, intrinsic lung or overt renal disease, incomplete echocardiographic data or poor echogenicity	Restrictive: E/A ratio > 2 or EA ratio 1–2 with DT ≤ 130 Pseudonormal: E/A ratio 1–2 with DT 150–220	50%	No	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	Medium	
Henry (2008)	Participants from the Hoorn Study and Hoorn Screening Study, both population-based studies, the Netherlands	66.9 ± 8.2	746 (298 DMII patients, 54%)	Not reported	None	One of the following criteria: Peak A velocity ≥ 97 Difference between A _{pr} and A _{mv} duration ≥ 41 LA volume ≥ 57	55%	No	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	H	High
Srivastava (2008)	Patients referred for echocardiography as part of a routine complications surveillance programme, mainly by general practitioners (80%) and 20% from the hospital, at the Diabetic Clinic at Austin Health, Australia.	62 ± 1	229 (58%)	10 ± 1	None	Divided into impaired, pseudonormal and restrictive Pseudonormal: evidence of increased LV filling pressures with three of four of the following criteria: E/e' ratio > 10 Depressed y _p (< 50) Pulmonary A duration > mitral A duration PulAVmax > 0.35 and positive Valsalva manoeuvre E/e' ratio > 15	50%	No	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	Medium
From (2010)	Participants from Olmsted County population, USA	60 ± 14	1760 (49%)	Not reported	Diagnosis of HF before echocardiogram or made within 30 days after echocardiogram	Not reported	Not reported	No	L	L	H	L	L	L	L	L	L	L	L	L	Low

Tableau n° 05 (suite) : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse (45)

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [means \pm SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)		Heart failure (yes/no)	Risk of bias (low/high)						Overall risk (low/medium/high)			
						Cut-point LVEF to separate LVSD from LVDD	Classification of LVDD		(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)		(g)	(h)	(i)
Poulsen (2010)	Patients referred, for the first time, for diabetes education or poorly regulated diabetes to the Diabetes Clinic at Odense University Hospital, Denmark	58.6 \pm 11.3	305 (54%)	4.5 \pm 5.3	History of CVD, malignancy or end-stage kidney disease, pregnancy, body weight > 150kg, physical or mental disability, not able to provide inform consent	50%	Grade I: DT > 240, E/A ratio < 0.7, Vp \leq 45 and e _{septum} < 8 Grade II: DT 140–240, E/A ratio 0.7–1.5, Vp \leq 45 and e _{septum} < 8 Grade III: DT < 140, E/A ratio > 1.5, Vp \leq 45 and e _{septum} < 8	No	L	L	H	L	L	L	L	L	Medium	
Kazlauskaitė (2010)	Consecutive adults from ethnic minority groups (African-American, Hispanic, other immigrant) with newly diagnosed type 2 diabetes attending a diabetes clinic at a large urban public hospital in Chicago, USA	No age range or overall mean age reported	126 (48%)	Not reported	History of cardiovascular diseases, creatinine > 141 μ mol/L, current or chronic infectious disease, prolonged cocaine or heroin use or alcoholism	Not reported	Grade I: DT > 240, E/A ratio \leq 0.75, IVRT > 90 Grade II (pseudonormal filling): DT > 140, 0.75 < E/A ratio < 1.5, E/e' ratio \geq 10 Grades III and IV: not reported	No	L	L	H	L	L	L	L	L	Medium	
Patil (2011)	Normotensive patients with > 5 years DMII at the Krishna Institute of Medical Sciences, Karad, India	Male: 51 \pm 9 Female: 49 \pm 10	227 (127 cases, 55% male)	Male: 11 \pm 5 Female: 10 \pm 4	Evidence of coronary artery disease, valvular disease, hypertension or anti-hypertensive medication, poor transthoracic echo window	50%	One of the following findings: E/A ratio < 1 or > 2 DT < 150 or > 220 IVRT < 60 or > 100 E/e' ratio > 15	No	L	H	H	L	L	L	L	L	Medium	
Ernaede (2011)	Consecutive patients referred to the outpatient clinical department of diabetology of Louis Pradel Hospital, Lyon, France	52 \pm 4.5	200 (114 cases, 61% male)	11 \pm 7	Absence of sinus rhythm, coronary and valvular heart diseases, severe renal failure, severely uncontrolled DM and uncontrolled blood pressure (SBP > 180 mm Hg and/or DBP > 100 mm Hg), DM I, echo images unsuitable for quantification	55%	Septal e' < 8 and lateral e' < 10 and LA volume > 34, then they were further categorized into grade I, II or III according to ASE and EAE recommendations using E/A ratio, mDT, E/e' ratio and A-A time interval	No	L	H	L	L	L	L	L	L	Medium	
Aigbe (2012)	Randomly selected patients at the University Teaching Hospital, Nigeria	26–80 55.4 \pm 11.6	300 (150 cases, 43% male)	4.5 \pm 4.5	Hypertension, pregnancy, sickle cell disease and structural heart disease	50%	Impaired: E/A ratio < 1 or > 1, DT > 120 Pseudonormalization: E/A ratio 1–2, IVRT 80–110, DT 150–220 and S/D < 1 Restrictive: E/A ratio > 2 and DT < 150	No	L	H	L	L	L	L	L	L	H	Medium

Tableau n° 05 (suite) : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse (45)

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [means \pm SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)		Risk of bias (low/high)						Overall risk (low/medium/high)				
						Cut-point LVEF to separate LVSD from LVDD	Classification of LVDD	Heart failure (yes/no)	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)		(f)	(g)	(h)	(i)
Boonman-de Winter (2012)	Patients enrolled in the Diabetes Care programme of the Centre for Diagnostic Support in Primary Care, the Netherlands	71.5 \pm 7.5 Male: 71.9 \pm 7.5 Female: 71.4 \pm 7.4	605 (54%)	Not reported	none	45%	E/e' ratio \geq 15 or E/e' ratio 8-15 and septal ϵ < 8. Then further categorized as follows: Grade I: E/A ratio \leq 0.75, DT \geq 180, S/D \geq 1 Grade II: 0.75 < E/A ratio < 1.5, 140 < DT < 320, S/D < 1 Grade III: E/A ratio > 1.5, DT < 140, S/D < 1	Yes	L	L	L	H	L	L	L	L	L	Low
Cioffi (2012)	Non-institutionalized subjects > 45 years of age participating in the Dysfunction in Diabetes' (DYDA) study recruited in 37 diabetes referral centres, Italy	61 \pm 7	751 (61%)	7 (3-13)	Myocardial infarction, myocarditis, HF, coronary heart disease, alcoholic cardiomyopathy, primary hypertrophic cardiomyopathy, asymptomatic known LVD, prior myocardial revascularization, valvular heart disease, atrial fibrillation, electrocardiographic findings of myocardial ischaemia, DMI and severe systematic disease with life expectancy < 2 years	50%	All conditions different from normal LVEDD defined as follows: E/A ratio 0.75-1.5 and DT of E wave > 140ms according to Redfield	No	L	H	L	L	L	L	L	L	L	Low
Urrera-Lagunas (2013)	Patients attending the Internal Medicine Service at Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion, Mexico	No age range or overall mean age reported	160 (45%)	With HF: 17.4 \pm 8.5 Without HF: 19.4 \pm 9.7	Pancreatitis, liver failure, end-stage renal failure, recent (< 3 months) acute coronary syndrome and/or myocardial revascularization, congenital heart disease, myocarditis, valvular heart disease, myocardial dysfunction secondary to radio-chemotherapy	45%	LAD > 45 mm, ventricular septal thickness > 12 mm, posterior wall thickness > 12 and characteristic pattern of transmitral Doppler flow (slow, inverted, pseudonormal or restrictive)	Yes	L	H	H	L	L	L	L	L	L	High
Faden (2013)	Consecutive non-institutionalized subjects > 18 years of age attending a prospective, multicentre study, (SHORTWAVE) in cardiology and diabetes referral centres in 4 hospitals, Italy	69 \pm 10	386 (57%)	5 (2-10)	Myocardial infarction, dilated cardiomyopathy or HF, primary hypertrophic cardiomyopathy, prior myocardial revascularization, valvular disease, atrial fibrillation, chronic pulmonary disease, DMI	Not reported	Mild: E/A ratio \leq 0.75, Δ E/A ratio < 0.5. E/e' ratio < 10, S > D Moderate: E/A ratio 0.75-1.5, DT > 140, Δ E/A \geq 0.5, E/e' ratio \geq 10, S < D Severe: E/A ratio > 1.5, DT < 140, 0.5 < Δ E/A \geq 0.5, E/e' ratio \geq 10, S < D According to Redfield (2003)	No	L	H	L	L	L	L	L	L	L	Medium

Tableau° 05 (suite) : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse (45)

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [means \pm SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)	Heart failure (yes/no)	Risk of bias (low/high)						Overall risk (low/medium/high)		
								(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)		(g)	(h)
Chillo (2013)	Patients who participated in a survey to determine prevalence of microalbuminuria attending the outpatient clinic of Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania	55 \pm 9	180 (122 DMII, 11 \pm 6 patients, sex not reported)		None (re-reported)	50% E/e' ratio \geq 15	No	L	H	H	L	L	L	L	L	Medium
Dodi-Manuel (2013)	Patients attending the Medical Outpatient Department of the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Nigeria	36-65 50.8 \pm 9.1	180 (90 DMII patients, 43% male)	3.4 \pm 2.9	Hypertension ($>$ 140/90 mm Hg), anti-hypertensive medications, valvular abnormalities and wall motion abnormalities	55% Impaired relaxation: E/A ratio $<$ 1 Pseudonormal using Val salva method Restrictive: E/A ratio $>$ 2	No	L	H	H	L	L	L	L	L	Medium
Akiyama (2014)	Asymptomatic outpatients, setting not reported	61.6 \pm 9.7	100 (55%)	Not reported	Over heart failure, LVEF $<$ 50, history of CAD, severe valvulopathy and chronic atrial fibrillation	50%, 50% E/A ratio $<$ 0.75, or \leq 0.75 and E/e' ratio \geq 10 According to the definition of Redfield	No	L	H	H	L	L	L	L	L	Medium
Chen (2014)	Consecutive patients treated with stable hypoglycaemic medication for at least 3 months recruited from the medical outpatient clinic of Queen Mary Hospital, Hong Kong, China	62 \pm 9	95 (39%)	10 \pm 8	History on clinical symptoms of cardiovascular disease, including CAD, MI, stroke or peripheral vascular disease, renal impairment (eGFR $<$ 30 mL/min/1.73 m ²), liver failure, SLE, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis	50% Septal ϵ $<$ 8 and lateral ϵ $<$ 10 and LA volume $>$ 34, then further categorized as follows: Grade I: E/A ratio $<$ 0.8, DT $>$ 200, E/e' ratio \leq 8, Ar-A $<$ 0 Grade II: E/A ratio 0.8-1.5, DT 160-200, E/e' ratio 9-12, Ar-A \geq 30 Grade III: E/A ratio \geq 2, DT $<$ 160, E/e' ratio \geq 13, Ar-A \geq 30 According to Nagueh (2009)	No	L	H	L	L	L	L	L	L	Medium
Dandamundi (2014)	Random sample of residents participating in the Rochester Epidemiology Project, Olmsted County, USA	No age range or overall mean age reported	2042 (136 DMII patients, 60% male)	Not reported	Missing data on systolic or diastolic assessments	50% Mild (impaired relaxation without increased filling pressures), E/A ratio \leq 0.75 and E/e' ratio $<$ 10 Moderate (impaired relaxation with moderately elevated filling pressures of pseudonormal filling): 0.75 $<$ E/A ratio $<$ 1.5 and E/e' ratio \geq 10 Severe (reversible of fixed restrictive filling): E/A ratio $>$ 1.5 and E/e' ratio \geq 10	No	L	L	L	H	L	L	L	L	Low

Tableau n° 05 (suite) : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse (45)

Author (year of publication)	Source population and setting	Age in years ^a	No. of participants (male)	Type 2 diabetes duration (years), [mean ± SD or median (range)]	Exclusion criteria	Echocardiographic measurements (methods)		Risk of bias (low/high)						Overall risk (low/medium/high)					
						Cut-point LVEF to separate LVSD from LVDD	Classification of LVDD	Heart failure (yes/no)	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)		(f)	(g)	(h)	(i)	
Habek (2014)	Patients were recruited from the Centre for Diabetes Clinic of Internal Medicine, University Hospital Osijek, and the cardiac and diabetic outpatient 'Sunce' polyclinic, Zagreb, Croatia	60.2 ± NA Male: 63 ± NA Female: 58.5 ± NA	202 (61%)	8.9 ± NA	LVEF < 50%, AF, pacemaker or ICD, history of MI, AP, left bundle branch block, chronic congestive HF, serious valvular of congenital cardiac disease, active myocarditis, severe hepatic of renal disease and type I DM	50%	Septal ϵ < 8 and lateral ϵ < 10 and LA volume > 34, then further categorized as follows: Grade I: E/A ratio < 0.8, DT > 200, E/ ϵ ratio \leq 8, Ar-A < 0 Grade II: E/A ratio 0.8–1.5, DT 160–200, E/ ϵ ratio 9–12, Ar-A \geq 30 Grade III: E/A ratio \geq 2, DT < 160, E/ ϵ ratio \geq 13, Ar-A \geq 30 According to Nagueh (2009) Grade I (mid): septal ϵ < 8, lateral ϵ < 10, DT \geq 240, E/A ratio < 0.8, E/ ϵ ratio \leq 12 Grade II (moderate): septal ϵ < 8, lateral ϵ < 10, DT 140–240, E/A ratio 0.8–1.5, E/ ϵ ratio \geq 9 Grade III (severe): septal ϵ < 8, lateral ϵ < 10, DT < 140, E/A ratio > 1.5, E/ ϵ ratio \geq 13 Any of the following criteria: E/A ratio < 1 or > 2 DT < 150 or > 220 IVRT < 60 or > 100 E/ ϵ ratio > 15	No	L	H	H	L	L	L	L	L	L	H	High
Parrek (2015)	Subjects derived from a population-based cohort study (Malmö Preventive Project), Sweden	66 (IQR 60–70)	691 (107 with DMII, 79% male)	New onset	Cardiovascular disease and/or cardiovascular, anti-diabetic or lipid-lowering therapy	50%		No	L	H	H	L	L	L	L	L	H	Medium	
Chaudhary (2015)	Normotensive patients with newly diagnosed (within 1 month) DMII recruited from the SVBP Hospital, LLRM Medical College, Meerut, India	30–60 50.1 ± 6.3 Male: 50.7 ± 5.7 Female: 48.9 ± 7.0	100 (65%)	New onset	Hypertension > 130/80, abnormal ECG, already diagnosed DMII, anti-diabetic treatment, valvular heart disease, ischemic and hypertensive heart disease, congestive HF, cardiomyopathy, renal failure, COPD, severe anaemia and haemoglobinopathies	50%		No	L	H	H	L	L	L	L	L	L	Medium	

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVSD: left ventricular systolic dysfunction; LVDD: left ventricular diastolic dysfunction; DM: diabetes mellitus; DT: E-wave deceleration time; IVRT: isovolumetric relaxation time; TDI: tissue Doppler imaging; Vp: flow propagation velocity; PuA/Vmax: pulmonary venous atrial reversal maximal velocity; CVD: cardiovascular disease; LVD: left ventricular dysfunction; HF: heart failure; LAD: left atrial diameter; CAD: coronary artery disease; MI: myocardial infarction; eGFR: estimated glomerular filtration ratio; SLE: systemic lupus erythematosus; ECG: electrocardiogram; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; LA: left atrial; AF: atrial fibrillation; ICD: internal cardiac defibrillator; AP: angina pectoris; NA: not available; E (wave): peak early diastolic mitral inflow velocity; A (wave): peak late mitral inflow velocity; E/A (ratio): ratio of peak early and peak late mitral inflow velocities; M-mode: motion mode; E/ ϵ (ratio): peak early mitral inflow velocity divided by peak mitral annular velocity; A_{pm}: pulmonary vein flow A-wave duration; A_{pm}: mitral valve A-wave duration; E_{septum}: peak septal mitral annular velocity; mDT: E-wave deceleration time; Ar-A: time difference between atrial reversal velocity waveform and mitral late filling duration; S/D ratio: peak systolic velocity divided by peak anterograde diastolic velocity in the pulmonary vein; ASE: American Society of Echocardiography; EAE: European Association of Echocardiography.
^aValues indicate the age range, mean ± standard deviation or median (range).

Tableau n° 05 (suite) : caractéristiques générales et qualité des études incluses dans la méta-analyse (45)

V. EXPLORATION DE LA FONCTION DIASTOLIQUE :

V.I. Echocardiographie transthoracique par méthodes conventionnelles :

* Echocardiographie-doppler avec études des flux :

L'examen échographique cardiaque de routine doit renseigner sur la fonction diastolique du VG, ce qui s'avère possible dans de nombreux cas (121).

Trois types de flux mitral sont habituellement décrits depuis les travaux réalisés par Appleton (122), (123), (124) (figure 18). Ils correspondent à 3 stades de dysfonction diastolique, en tenant compte des pressions de remplissage du ventricule gauche.

Il est à noter que le langage de l'échographiste ne recoupe pas toujours la réalité de la physiologie. Ainsi, le terme de trouble de la relaxation utilisée à l'échographie ne doit pas faire oublier que les différentes formes de dysfonction diastolique sont associées à une anomalie de la relaxation au sens physiologique du terme. Il est donc important de se rappeler que l'échographie étudie la fonction diastolique en tenant compte de différents paramètres et notamment des pressions de remplissage.

Le type 1 est classiquement rencontré en cas d'anomalie de la relaxation ventriculaire gauche, mais aussi dans d'autres circonstances (sujet âgé, tachycardie, hypovolémie) (122). Il traduit en général une situation hémodynamique rassurante avec des pressions de remplissage VG normales sauf en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche (122), (121), (32). Il est caractérisé par un rapport $E_m/A_m < 1$, un allongement du temps de décélération de l'onde E mitrale (32) dépassant 240 ms et un rapport $E/e' \leq 8$.

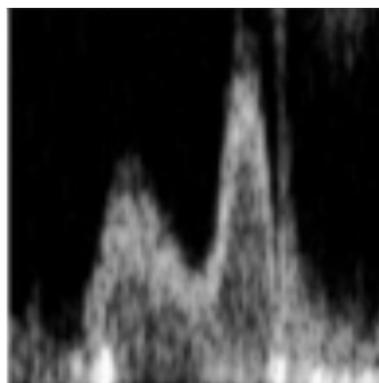


Figure n° 21 : Dysfonction diastolique type 1, trouble de la relaxation. (125)

Le type 2 ou **profil pseudo-normal ou normalisé** peut refléter soit une situation normale soit une élévation des pressions de remplissage du VG (122). Il peut être faussement rassurant car pouvant résulter de l'association d'une anomalie de la relaxation du VG et d'une élévation de la pression atriale gauche favorisant l'aspect d'un flux mitral normal (122). Il est caractérisé à l'écho doppler cardiaque par un rapport E_m/A_m entre 1 et 2, avec un TDE > 240 ms et un rapport E/e' entre 08 et 13. (32)

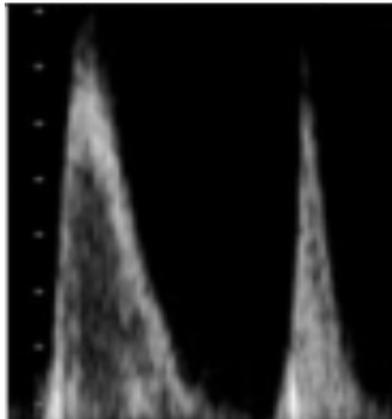


Figure n° 22 : Type 2 de la dysfonction diastolique ou profil pseudonormal. (125)

Le type 3 ou **profil restrictif** correspond en général à un trouble de la compliance sévère avec une élévation des pressions de remplissage chez des sujets ayant une cardiopathie évoluée avec une fonction systolique altérée (122). Il est caractérisé par un rapport $E_m/A_m > 2$ (32) et un temps de décélération de l'onde $E_m < 160$ ms avec $E/e' > 13$.

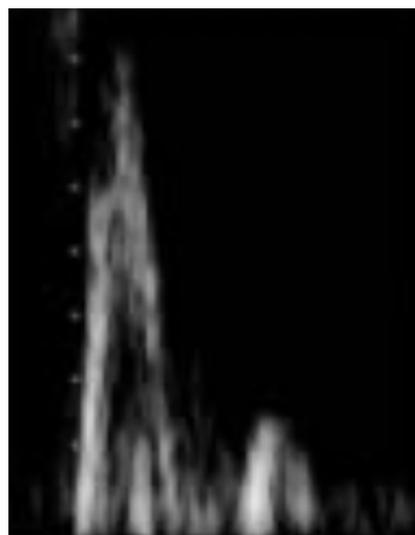


Figure n° 23 : Profil diastolique type 3 ou restrictif. (125)

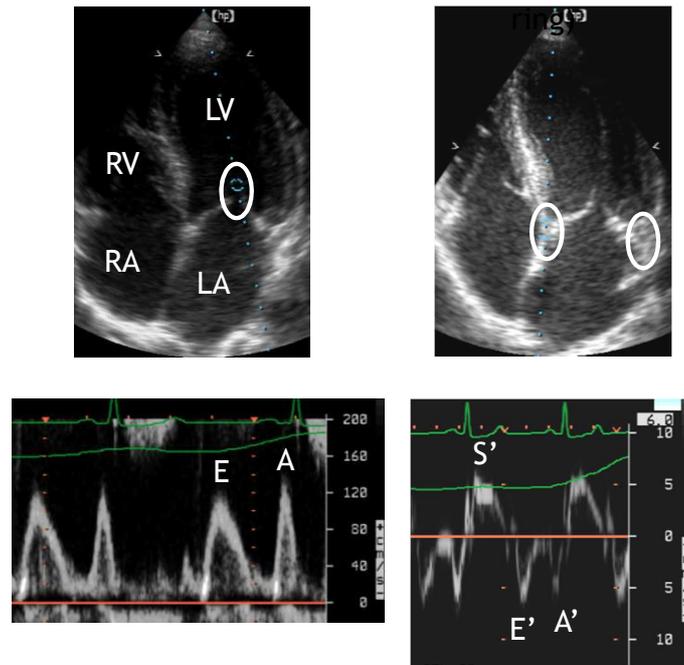
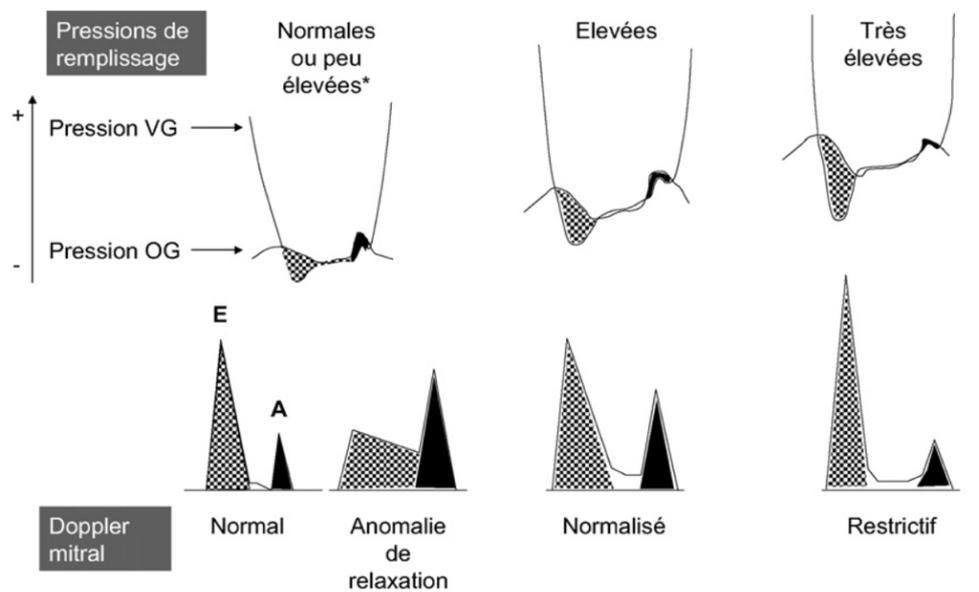


Figure 24 : Paramètres échocardiographiques utilisés dans l'évaluation de la fonction diastolique, selon Vignon P et al ; Springer 2008 (126). RV : ventricule droit, LV : ventricule gauche, RA : oreillette droite, LA : oreillette gauche.



*: sauf si cardiomyopathie hypertrophique

Figure n° 25 : Variations échocardiographiques en doppler mitral en mode pulsé, selon le type du profil diastolique (127).

Etudes	Année	Nombre de malades	Résultats
Diamand et al [98] (pays-bas)	2003	12	Relation statistiquement significative
Poulsen et al [103]	2010	305	Relation statistiquement significative
Patil et al (Inde) [93]	2011	127	Relation statistiquement significative
Poanta et al [97] (Roumanie)	2011	58	Relation statistiquement significative
Maiello M et al [101] (Italie)	2017	456	Relation statistiquement significative

Tableau n° 06 : Correspondance entre la dysfonction diastolique et la perturbation des paramètres échocardiographiques chez les auteurs (128)

L'utilisation de E/e' est généralement la méthode la plus réalisable et parmi les plus reproductibles pour l'estimation de la pression de remplissage. Plusieurs études de validation importantes ont confirmé la corrélation de ce rapport avec la pression de remplissage, et la prédiction de la pression de remplissage normale et anormale est la plus fiable lorsque le rapport est < 8 ou > 15 . (129), (130) Cependant, l'examineur doit utiliser ces comme une combinaison d'autres variables Doppler et devrait vérifier la présence d'autres conditions cliniques qui peuvent influencer ces variables. Récemment, E/e' a été corrélé avec la mesure ambulatoire de la pression de l'oreillette gauche dans 60 études simultanées. (130), (131)

La corrélation du rapport E/e' avec la pression auriculaire gauche se compare favorablement à la faible corrélation de la pression intra-auriculaire avec le peptide natriurétique de type B. De plus, alors que la corrélation de E/e' avec la pression de l'oreillette gauche est meilleure dans le cadre d'une fonction systolique VG altérée, elle reste vraie avec une fonction systolique préservée, et malgré les changements de charge, par exemple dans la sténose aortique et l'exercice. (132) Bien que des fréquences cardiaques élevées puissent présenter un défi en raison de la fusion des ondes E et A, la relation semble être vraie dans la fibrillation auriculaire. Enfin, il a été démontré que la mesure de E/e' est corrélée avec les résultats chez les patients après un infarctus du myocarde, une sténose aortique et après un exercice. (133), (134), (135)

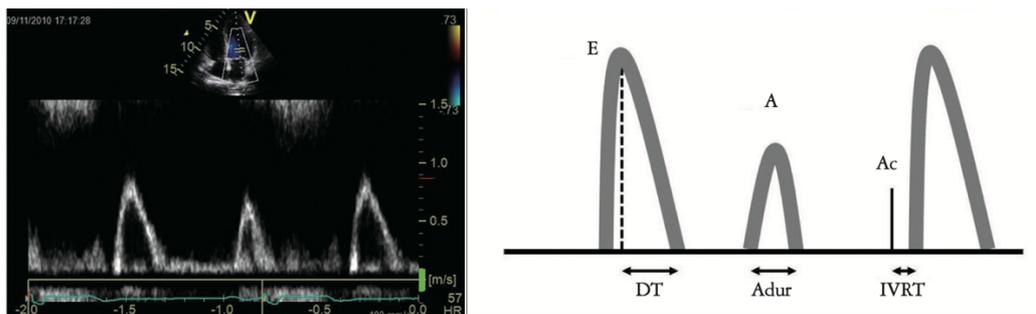


Figure n° 26 : Vitesses du flux mitral obtenues par doppler pulsé. Vitesse maximale du flux mitral au début de la diastole (onde E), vitesse maximale du flux mitral lors de la contraction auriculaire (onde A), temps de décélération mitrale (DT), durée de l'onde A (Adur) et intervalle entre la fermeture de la valve aortique (Ac) et le début du flux mitral (IVRT). IVRT : temps de relaxation isovolumique.

V.II. Imagerie de déformation ventriculaire ou strain téléstolique :

L'imagerie de *strain* et de *strain rate* a émergé ces dernières années comme un outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardiques. Elle analyse le déplacement myocardique par le *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle. Le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local.

Les logiciels à disposition permettent le traitement spatial et temporel de l'image obtenue en 2D avec une reconnaissance et une sélection de ces éléments sur l'image ultrasonique. Les données concernant l'intérêt diagnostique, la validité et les applications cliniques de cette technique sont de plus en plus nombreuses. La valeur clinique de cette technique pourrait être significative, permettant une évaluation rapide et précise de la fonction myocardique segmentaire et globale (136).

	Femmes		Hommes	
	Strain téléstolique (%)	Pic systolique de SR	Strain téléstolique (%)	Pic systolique de SR
< 40 ans	-17,9 % (2,1)	-1,09s ⁻¹ (0,12)	-16,8 % (2,0)	-1,06s ⁻¹ (0,13)
40-60 ans	-17,6 % (2,1)	-1,06s ⁻¹ (0,13)	-18,8 % (2,2)	-1,01s ⁻¹ (0,12)
> 60 ans	-15,9 % (2,4)	-0,97s ⁻¹ (0,14)	-15,5 % (2,4)	-0,97s ⁻¹ (0,14)
Total	-17,4 % (2,3)	-1,05s ⁻¹ (0,13)	-15,9 % (2,3)	-1,01s ⁻¹ (0,13)

Tableau n° 07 : Valeurs normales du strain et du strain rate longitudinal (137)

Table 3 Changes in left ventricular function as measured with 2D speckle tracking at follow-up

2D speckle tracking parameters	Baseline	Follow-up	P-value	P-value*
Global circumferential strain (%)	-19.7 ± 4.0	-18.9 ± 3.8	<0.001	<0.001
Global longitudinal strain (%)	-17.2 ± 2.3	-16.9 ± 2.7	0.022	0.051
Average SR IVR (S ⁻¹)	0.39 ± 0.21	0.38 ± 0.21	0.651	0.949
Average SR E (S ⁻¹)	1.02 ± 0.28	0.94 ± 0.25	<0.001	0.013

SR E, strain rate at peak transmitral early diastolic inflow velocity; SR IVR, strain rate during isovolumetric relaxation time.
*P-value: adjusted for changes in LV mass index.

Tableau n° 08 : Variations de la fonction ventriculaire gauche évaluée par speckle tracking 2D (strain et strain ratio) après follow-up.

V.III. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'étude de la variation du volume ventriculaire en fonction du temps a été une des premières méthodes d'exploration de la fonction diastolique en IRM (138), (139), (140).

La courbe de volume de remplissage du VG s'obtient après segmentation automatique et/ou manuelle de l'endocarde sur des séquences ciné SSFP petit axe.

La méthode est donc la même que pour la FEVG mais nettement plus contraignante car la segmentation doit être effectuée pour toutes les phases (entre 20 et 30 environ par espace RR) et à chaque niveau de coupe (environ 10 coupes petit axe de la base à l'apex pour couvrir tout le VG), soit entre 200 et 300 images à segmenter en moyenne.

La caractérisation des propriétés mécaniques du myocarde est très rentable pour comprendre la cardiomyopathie avec et sans insuffisance cardiaque (IC) clinique. Il est utile d'examiner la valeur incrémentielle de l'évaluation de la contrainte chez les patients atteints de dysfonction systolique ventriculaire gauche, d'IC à fraction d'éjection réduite (HFrEF), de dysfonction diastolique et d'IC à FE préservée (HFpEF) lors d'une évaluation de routine par IRM cardiaque. (141)

Le suivi des caractéristiques IRM est un moyen utile pour la détection de la dysfonction diastolique. Certaines études ont démontré que les taux globaux de contrainte radiale 2D et les taux globaux de contrainte diastolique longitudinale et circonférentielle 3D sont mieux corrélés avec le degré de DD. Pour l'analyse segmentaire, la mesure des taux de déformation diastolique basale 2D et longitudinale 3D par IRM fournira la meilleure mesure de la diastologie. (142)

VI. EVOLUTION DU PROFIL DIASTOLIQUE :

Avec l'échocardiographie conventionnelle et l'imagerie Doppler tissulaire, la prévalence de la dysfonction diastolique chez les patients DT2 est élevée, variant de 23 à 75 % (143), (144), (145)-(146). La dysfonction diastolique est précoce, mais pas d'altération spécifique du myocarde diabétique depuis l'âge, l'IMC et la TA sont également des déterminants majeurs (145).

La valeur d'un rapport E/e' élevé en tant que prédicteur pour l'insuffisance cardiaque et la mortalité a été signalé dans un grand cohorte étude (143) mais peu de données sont disponibles sur l'évolution de la fonction diastolique dans le temps. (147), (148), (149), (150) Dans la sous-étude ADVANCE (150), la vélocité de l'onde e' a diminué, mais le rapport E/e' et le volume de l'oreillette gauche ont augmenté au cours d'un suivi de 4 ans dans une large cohorte de patients DT2 incluant une proportion significative de patients ayant des antécédents de maladie macrovasculaire majeure (33 %) et infarctus du myocarde (16 %). De plus, ces paramètres diastoliques se sont aggravés malgré la réduction de la TA et la régression de la masse du VG associée au traitement par perindopril-indapamide suggérant un rôle dans les anomalies structurelles du VG telles que la fibrose interstitielle du myocarde.

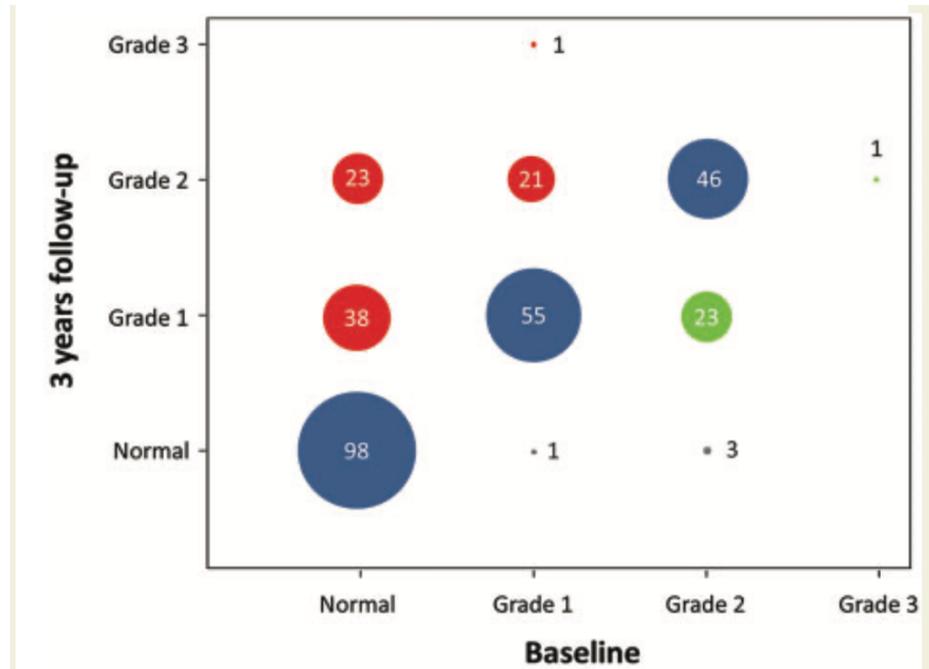


Figure n° 27 : Evolution du grade de la fonction diastolique chez les patients avec diabète de type 2 au cours du suivi de 3 ans selon Cyrille Bergerot et al 2018. La classe de fonction diastolique est restée stable chez 199 (64%) patients (cercles bleus), s'est aggravée chez 83 (27%) patients (cercles rouges) et s'est améliorée chez 28 (9%) patients (cercles verts). (151)

L'étude Hoorn a limité l'évaluation de la fonction diastolique change à l'indice de volume auriculaire gauche sur 8 ans et a inclus des patients DT2 ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire (48 %), parmi eux 21 % présentaient une insuffisance cardiaque (147). L'imagerie des déformations est également capable de détecter une aggravation subtile significative de la fonction diastolique pendant seulement 2 ans de suivi. (148)

Des études contemporaines basées sur la population générale ont montré que l'incidence de l'IC congestive chez les patients atteints de diabète sucré a augmenté de 3 à 15 fois au cours des dernières années. (3), (152). La présence de coronaropathie, de néphropathie et d'HTA contribue fortement à l'augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients atteints de diabète (152), (150). La présence d'une cardiomyopathie, d'une HTA ou d'une coronaropathie asymptomatique peuvent aider à identifier les patients présentant un risque accru de développer une IC congestive.

Une large gamme de prévalence de la dysfonction diastolique (DD) infraclinique a été rapportée chez des patients asymptomatiques atteints de diabète allant de 23 à 75 %. (3), (153). Dans une cohorte de 1760 patients diabétiques asymptomatiques (3), il a été démontré que la prévalence de la DD type 3, défini par un rapport E/E' de 15, était de 23 %. Au cours du suivi de 5 ans, les patients diabétiques avec dysfonction diastolique VG ont le double de la probabilité cumulée d'IC congestive incidente des patients diabétiques sans DD (36,9 contre 16,8 %, P = 0,001).

La présence d'une dysfonction diastolique du VG était associée de manière indépendante à une IC congestive incidente après correction pour l'âge, la coronaropathie, l'hypertension, la FEVG, l'IMC, le volume auriculaire gauche, la masse du VG et le temps de décélération de l'onde E (3). Ces résultats soulignent la nécessité de déployer des outils de diagnostic sensibles qui permettent la détection précoce d'un dysfonctionnement subclinique du VG. (151)

Il est admis que le passage d'un profil normal vers une dysfonction diastolique de type 1 et d'un profil restrictif vers un profil plus sévère est irréversible. Cependant, la réversibilité entre les stades intermédiaires demeure possible.

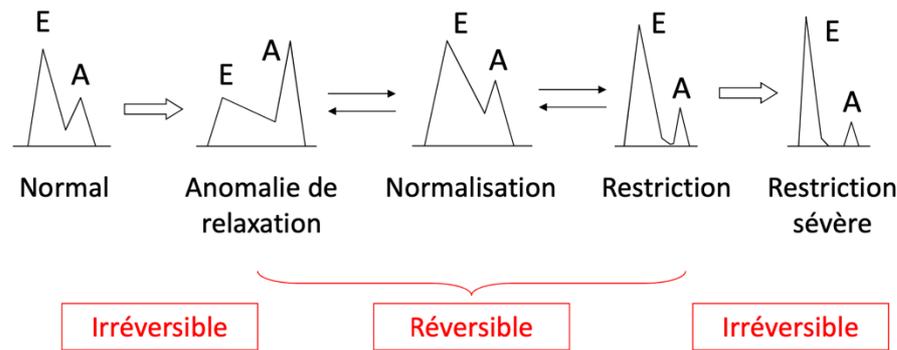


Figure n° 28 : Réversibilité des anomalies diastoliques du VG. (154)

VII. TRAITEMENTS PROPOSÉS POUR LA DYSFONCTION DIASTOLIQUE :

VII.I. La metformine :

Une étude récente publiée en 2022, conjointement par des équipes des universités de Melbourne et Sydney en Australie et d'Auckland en Nouvelle Zélande, étudiant l'effet de la metformine sur la dysfonction diastolique dans un modèle animal de diabétiques de type 1 (DT1).

La dysfonction diastolique était apparente dans les cœurs DT1, mais pas DT1-M (DT1 recevant la metformine), suggérant la prévention par la metformine du déclin fonctionnel diastolique. Les cœurs DT1 présentaient une augmentation de la fibrose interstitielle (augmentation de 83 % par rapport à Ctrl, $p < 0,05$) qui était partiellement prévenue par la metformine (diminution de 21 % par rapport au DT1, $p < 0,05$) et il y avait une augmentation de 3 fois des dépôts lipidiques dans le DT1, partiellement prévenue dans le DT1-M (diminution de 42 % par rapport au DT1, $p < 0,05$). La metformine n'a eu aucun effet sur l'accumulation de glycogène induite par le DT1. Étonnamment, la phospho-AMPK n'était pas améliorée dans le DT1-M.

Cette étude est la première à démontrer le bénéfice fonctionnel du traitement par la metformine dans un modèle de diabète de type 1. La prévention du déclin fonctionnel diastolique et la réduction de l'accumulation de lipides cardiaques ont été observés avec le traitement à la metformine, de manière intéressante sans activation de l'AMPK. Une enquête plus approfondie est nécessaire pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués. (155)

VI.II. Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose (SGLT2i) :

Cette classe thérapeutique d'antidiabétiques, relativement nouvelle, est en train de révolutionner l'approche thérapeutique de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF), données démontrées par les études DAPA-HF en 2019 (156) et EMPEROR-Reduced en 2020 (157) mais aussi de l'IC à FE préservée (HFpEF), dont l'anomalie principale est une dysfonction diastolique, basées sur des preuves apportées par les études EMPEROR-Preserved en 2021 (158) et DELIVER en 2022 (159). Il faut souligner que les patients inclus devaient être symptomatiques pour être inclus dans ces études.

VI.II.1. Résultats principaux de l'étude EMPEROR-Preserved : (160)

Dans l'étude EMPEROR-Preserved, le résultat principal et sur divers critères secondaires montre que le bénéfice clinique de l'empagliflozine en matière cardiovasculaire (CV) chez les patients ayant une IC-FEP s'exerce essentiellement sur le risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (IC), que ce risque soit apprécié par la survenue d'une première hospitalisation pour IC ou par l'ensemble des hospitalisations pour IC mais aussi par la nécessité d'une consultation en urgence conduisant à débiter un traitement intraveineux.

Il n'y a pas eu de résultat significatif sur l'ensemble des hospitalisations toutes causes (HR : 0,93 ; IC : 95 %

VI.II.2. Principaux résultats de l'essai DELIVER : (161)

Dans cette population (âge moyen 72 ans, 44 % de femmes, FEVG moyenne 54 %), 71 % des patients avaient une FEVG < 60 % et 18 % avaient auparavant une FEVG < 40 % qui s'était secondairement améliorée ; 77 % étaient sous IEC ou ARA2 ou inhibiteur de la néprilysine, 83 % sous bêtabloquants et 43 % sous antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

La dapagliflozine réduit le risque de décès CV ou d'aggravation de l'IC de 18 % par rapport au placebo (16,4 % vs 19,5 %, HR=0,82, IC 95 %= 0.73–0.92 ; p < 0.001), de manière similaire, que la FEVG soit inférieure ou supérieure à 60 %, comme en cas de FEVG < 40 % ayant récupéré.

Sur les critères secondaires, la dapagliflozine diminue les hospitalisations pour IC et décès CV (RR = 0,77 ; 95 % IC= 0,67-0,89) et améliore le score KCCQ.

Il faut noter que les patients inclus présentaient une dysfonction diastolique avec des pressions de remplissage élevées. Enfin il n'y a pas plus d'effets indésirables sous dapagliflozine que sous placebo.

VI.III. Autres thérapeutiques testées :

De nouvelles molécules qui diminuent la formation des AGE, comme l'alagebrium, ont été testées. Ces molécules permettent ainsi d'inhiber la rigidité des parois vasculaires et les phénomènes de fibroses, et donc de dysfonction diastolique (162). Mais elles n'ont pas amélioré la tolérance à l'effort chez les individus qui souffrent d'une insuffisance cardiaque, ce qui suggère qu'elles ne sont pas efficaces en cas de dysfonction systolique (163).

D'autres thérapies peuvent jouer un rôle dans la prévention contre la cardiomyopathie diabétique, notamment les bêta bloquants et les antagonistes du système rénine angiotensine aldostérone (164).

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. PROBLEMATIQUE ET JUSTIFICATIF DE L'ETUDE :

Après consultation des données de la littérature internationale sur la dysfonction diastolique du VG, confirmant le regain d'intérêt de cette entité, contrastant avec le manque de publications nationales et régionales sur le sujet chez le patient diabétique de type 2, dans un contexte d'augmentation de la prévalence de la maladie diabétique et ses complications micro- et macro-angiopathiques, nous nous sommes interrogés sur l'état actuel de la situation relative à la cardiomyopathie diabétique spécifique et plus précisément son déterminant principal, en l'occurrence la dysfonction diastolique du ventricule gauche et ses caractéristiques nosologiques.

Ces interrogations sont d'autant plus justifiées par le fait qu'il s'agisse d'un mode évolutif insidieux d'un problème de santé publique, pouvant relever du dépistage de masse et s'inscrire dans les programmes de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

De ce fait, nous avons jugé nécessaire la réalisation d'une étude adaptée, afin de pouvoir vérifier notre problématique et d'y apporter des réponses scientifiques fondées sur des preuves.

II. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA BIBLIOGRAPHIE ACTUELLE :

La recherche bibliographique sur la plateforme de référence PubMed®, concernant le data Mesh « diastolic dysfunction + type 2 diabetes mellitus », c'est-à-dire dysfonction diastolique et diabète sucré de type 2 ; nous retrouvons 2224 résultats (figure n° 21). Malgré le regain d'intérêt grandissant sur cette entité comme l'indique le graphique ci-après (figure n°20), ce nombre, relativement maigre, comparé aux données très abondantes relatives traitant le sujet du diabète et ses complications, démontre un besoin réel de renforcement de la bibliographie internationale relative au sujet de la dysfonction diastolique chez le patient diabétique en général et plus spécifiquement de type 2.

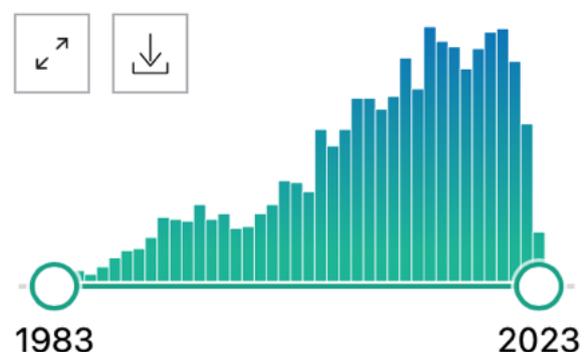


Figure n° 29 : Evolution des données de la littérature relatives à la DDVG du diabétique de type 2.

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PublMed®

diastolic dysfunction + type 2 diabetes mellitus

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 2,224 results Page 1 of 223

RESULTS BY YEAR

1983 2023

TEXT AVAILABILITY

Abstract
 Free full text
 Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

1 **High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial.**
Cite Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, Jakovljevic DG, Trenell MI. Diabetologia. 2016 Jan;59(1):56-66. doi: 10.1007/s00125-015-3741-2. Epub 2015 Sep 9.
Share PMID: 26350611 Free PMC article. Clinical Trial.
AIMS/HYPOTHESIS: Cardiac disease remains the leading cause of mortality in type 2 diabetes, yet few strategies to target cardiac dysfunction have been developed.
...CONCLUSIONS/INTERPRETATION: This is the first study to demonstrate improvements in card ...

2 **Prevalence of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus.**
Cite Yadava SK, Dolma N, Lamichhane G, Poudel N, Barakoti M, Karki DB. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2017 Jul-Sept.;15(59):212-216.
Share PMID: 30353895
Objective To find the prevalence of diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with age, gender, duration, glycosylated hemoglobin levels, dyslipidemia, tobacco smoking and alcohol consumption. ...

Figure n°30 : Revue systématique du data-Mesh « diastolic dysfunction + type 2 diabetes mellitus » (165)

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PublMed®

diastolic dysfunction + algeria

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS 9 results Page 1 of 1

RESULTS BY YEAR

2012 2023

TEXT AVAILABILITY

Abstract
 Free full text
 Full text

1 **The Impact of Uncontrolled Hypertension on the Longitudinal Systolic Function of the Left Ventricle.**
Cite Bendiab NST, Benkhedda S, Henaoui L, Tani AM. Curr Hypertens Rev. 2022;18(1):70-77. doi: 10.2174/1573402117666210218105338.
Share PMID: 33602096
METHODS: The study population included 400 hypertensive patients: 271 patients with uncontrolled blood pressure (BP) and 112 without controlled BP, all patients underwent a complete ultrasound evaluation with the calculation of the LV mass, evaluation of diastolic function ...

2 **Analysis of the pathological severity degree of aortic stenosis (AS) and mitral stenosis (MS) using the discrete wavelet transform (DWT).**
Cite Meziani F, Debbal SM, Atbi A. J Med Eng Technol. 2013 Jan;37(1):61-74. doi: 10.3109/03091902.2012.733058. Epub 2012 Nov 23.
Share PMID: 23173773 Review.

Figure n°31 : Revue systématique du data-Mesh « diastolic dysfunction + algeria » (166)

Après filtration de la recherche et conservation des données concernant la dysfonction diastolique en Algérie, le nombre est de neuf publications, mais toutes chez le patient hypertendu.

III. OBJECTIFS :

Les objectifs de notre étude ont été fixés suivant les différents points soulevés par la problématique ayant justifié ce travail, en tenant de l'état des lieux des études réalisées et des données de la bibliographie.

Chaque objectif obéit à des critères de pertinence, de faisabilité et de rentabilité scientifique.

Nous citons ci-après les différents objectifs, selon un ordre de priorité :

- **Objectif principal :**

Estimer la prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les patients diabétiques de type 2.

- **Objectifs secondaires :**

- Décrire l'influence de l'ancienneté du diabète sucré sur la dysfonction diastolique du ventricule gauche.
- Décrire la relation entre l'équilibre glycémique et la prévalence de la dysfonction diastolique du VG.
- Rechercher une corrélation entre la dysfonction diastolique chez les patients diabétiques de type 2 en fonction des comorbidités.

IV. PROTOCOLE DE L'ÉTUDE :

IV.I. Population de l'étude :

III.II.1. Critères d'inclusion :

- Nous avons inclus tout patient diabétique de type 2 reçu en consultation externe de diabétologie et au niveau du service de cardiologie du CHU Tlemcen.

III.II.2. Critères de non inclusion :

N'est pas inclus tout sujet diabétique ayant une cardiopathie préexistante avérée, de type :

- Ischémique,
 - Dilatée,
 - Valvulaire,
 - De surcharge ou autre.
- Patients dont l'âge est inférieur à 18 ans.
 - Femmes enceintes
 - Les sujets ayant une insuffisance rénale sévère ou traités par dialyse.

III.II.3. Critères d'exclusion :

Après application du protocole, seront exclus de l'étude :

- Les sujets ayant une FEVG < 50 %.
- Tout sujet inclus dans l'étude chez lequel est découverte une cardiopathie asymptomatique lors de l'examen échocardiographique et/ou électrique.
- Un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml /mn.

IV.II.Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale observationnelle à visée analytique et à recrutement prospectif.

IV.III.Lieu de l'étude :

a- Recrutement :

Le recrutement se fait d'une manière prospective au niveau du centre de consultation externe et au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen. Les patients inclus dans l'étude sont venus de plusieurs Dairas de la wilaya de Tlemcen, en l'occurrence la Daira de Tlemcen, de Mansourah, de Chetouane, de Hennaya, de Remchi, de Honaine, de Maghnia, de Sabra, de Sebdou,

de Sidi El Djilali et d'Ouled Mimoune. Ils ont été adressés par des confrères internistes, cardiologues et généralistes. Ceci nous a permis de couvrir une majorité de Dairas à forte densité démographique.

b- Exploration :

Les examens d'exploration cliniques et paracliniques prévus par le protocole seront réalisés au niveau du service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

IV.IV.Durée de l'étude :

L'étude débute le 15 mars 2021 par la mise à jour et l'étoffement de la base de données bibliographique.

Une première phase d'essai est envisagée avant le début de la phase effective de réalisation de l'étude.

Le début de la phase d'étude proprement dite est fixé pour le 1^{er} janvier 2022. Elle s'est étalée durant la même année, jusqu'à l'obtention de la taille d'échantillon souhaitée.

IV.V.Taille de l'échantillon :

Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé grâce au logiciel d'analyse statistique Epi Info® Version 7.2.5.0, en se basant sur une prévalence moyenne estimée à 16% (figure n°32), après consultation des publications susmentionnées, avec des prévalences variant entre 4,9% (9) pour la minimale et 28% pour l'étude la plus récemment publiée et qui est proche du protocole de notre étude (45). En prenant un niveau de confiance à 95%, la taille minimale nécessaire de l'échantillon est de 206, comme indiqué sur le tableau ci-dessous généré pour notre étude.

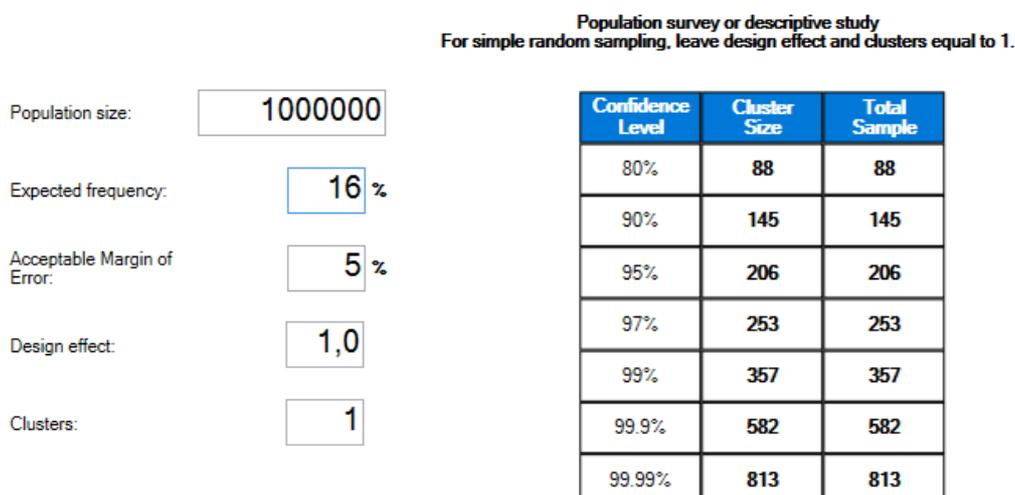


Figure n° 32 : Calcul de la taille d'échantillon de l'étude par le logiciel Epi Info

IV.VI. Déroulement de l'étude :

* *Première étape (phase de pilotage)* : Il s'agit d'une période d'essai prévue du 1^{er} octobre au 31 décembre 2021. Le but de cette période est de perfectionner le déroulement de l'étude, à commencer par la phase de recrutement, en passant par le remplissage de la fiche de recueil des données, l'exploration clinique et échocardiographique jusqu'à la saisie des données sur la base dédiée.

* *Deuxième étape (étude effective)* : La phase de réalisation effective soit le recrutement et l'analyse de l'étude démarre du mois de janvier et se poursuit au cours de l'année 2022, jusqu'à l'obtention de la taille souhaitée de l'échantillon.

V. PATIENTS ET MÉTHODES :

Le protocole élaboré regroupe les différentes méthodes et procédures applicables, afin de permettre l'application des étapes de l'étude et la collecte des données nécessaires à l'atteinte des objectifs pré-établis.

Les objectifs de l'étude sont choisis dans l'optique de répondre aux questionnements posés par la problématique. Ils obéissent à des critères de faisabilité, de pertinence scientifique et de précision dans la formulation.

Le circuit d'application du protocole établi est testé lors de la phase initiale ou phase d'essai, afin de vérifier l'applicabilité des différentes étapes, de détecter les éventuelles anomalies et de les parfaire.

Nous avons colligé les patients diabétiques de type 2, reçus en consultation externe de diabétologie et au niveau du service de Cardiologie du CHU Tlemcen.

Les patients inclus dans la population de l'étude ont bénéficié d'un examen clinique adapté, avec la recherche d'éventuelles complications micro et macro-vasculaires, outre les mesures anthropométriques (poids, taille et IMC)

Les examens paracliniques (biologiques et échocardiographiques) prévus par le protocole ont été réalisés chez la totalité des sujets composant la population d'étude.

IV.I. Interrogatoire :

Précisant les données socio-professionnelles du sujet : l'âge, le sexe, le domicile, le niveau intellectuel, le type de profession et son degré d'effort physique, les antécédents pathologiques du

patient, les caractéristiques du diabète sucré (l'ancienneté du diabète, les thérapeutiques anti-diabétiques en cours et les éventuelles complications dégénératives du diabète), le profil de l'HTA (ancienneté, traitements suivis soit mono, bi ou trithérapie).

La neuropathie diabétique périphérique a été recherchée à l'interrogatoire en utilisant le questionnaire DN4 (167).

IV.II. Examen physique :

Un examen physique a été réalisé chez chaque patient, comprenant la prise de la PA en position assise après cinq minutes de repos, aux deux bras par un tensiomètre électronique type Omron, des chiffres tensionnels supérieurs ou égal à 140/90mmHg ont été définis comme élevés.

Mesure du poids corporel (P) et de la taille (T) avec calcul de l'index de masse corporelle (IMC) selon la formule : $IMC (kg/m^2) = Poids (P \text{ en kg}) / Taille \text{ au carré } (T^2 \text{ en m})$.

Un bilan biologique est réalisé chez les patients de l'étude composé des paramètres suivants : HbA1c, lipidogramme (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides), urée sanguine et créatininémie avec calcul de la clearance selon la formule CKD-EPI.

Les sujets inclus ont fait l'objet d'un recueil de données spécifiques, dans le cadre des objectifs de l'étude.

Les données cliniques et paracliniques nécessaires ont été recueillies sur des formulaires adaptés sous forme de fiche de recueil (Annexe n° 01), puis enregistrées sur un registre en papier et un support informatique de type tableaux Microsoft Excel®

IV.III. Analyse électrocardiographique :

Un électrocardiogramme de repos a été réalisé, à la vitesse de 25 mm/s et une amplitude de 10 mm/mV. Les 12 dérivations standards ont été analysées.

Il fut réalisé chez tous les patients, avec une analyse portant sur :

- La recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) par l'indice de Cornell (appelé aussi indice de Peruggia), selon la formule : $RaVL + SV3$: HVG si >28 mm chez l'homme, > 20 mm chez la femme (168).
- L'existence d'un trouble de repolarisation pouvant être en rapport avec une éventuelle IMS ou d'un trouble conducteur (atrio-ventriculaire ou intra-ventriculaire).

IV.IV. Examens biologiques :

Un bilan biochimique a été demandé pour chaque patient, comprenant une hémoglobine glyquée faite par la technique HPLC, un lipidogramme (le dosage du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides) et les paramètres de la fonction rénale via la créatinémie avec calcul automatisé de la clairance de la créatinine par la formule CKD-EPI qui est adaptée à la néphropathie diabétique chronique.

IV.V. Evaluation échocardiographique :

L'analyse échocardiographique a été réalisée à l'aide d'un appareil d'échocardiographie ALOKA alpha 7 (Figure n° 35), équipé d'une sonde de 4.0 MHz de fréquence doté d'une seconde harmonique, d'un mode bidimensionnel (2D), d'un mode TM, d'un mode doppler (pulsé, continu et couleur).

Chaque patient a bénéficié d'un examen échocardiographique, afin d'évaluer :

- Les paramètres standards de la fonction systolique (FEVG, SIVd et PPVGd) selon la méthode Teicholtz.
- La fonction diastolique du ventricule gauche selon les critères de Nagueh.
- La cinétique segmentaire à la recherche de signes échographiques d'une IMS.



Figure n° 33 : Salle d'examen dédiée à l'étude.



Figure n° 34 : Appareil d'ECG utilisé pour l'étude.



Figure n° 35 : Appareil d'échocardiographie-Doppler Aloka alpha 7.

IV.VI. Saisie des données :

Les données sociales et anthropométriques (nom, prénom, date de naissance, lieu d'hébergement, poids, taille, chiffres de la pression artérielle après 05 minutes de repos) précèdent chaque examen échocardiographique. L'étude a été faite chez des patients en position de décubitus latéral gauche en fin d'expiration, suivant les recommandations de la Société Américaine d'échocardiographie, et relié à un lecteur ECG (169) . Toutes les mesures standards sont obtenues dans les vues parasternales grand axe, petit axe et apicale 4,3 et 2 cavités.

VI. TECHNIQUES D'EXPLOITATION DES RÉSULTATS :

Toutes les données recueillies sont saisies et sauvegardées sur un support de stockage informatique, à l'aide du logiciel de traitement des tableaux Microsoft Office Access et Excel®.

Les données obtenues lors de la phase de recueil ont été analysées par le logiciel de traitement statistique.

V.I. Variables et analyse statistique :

V.I.1. Génération des variables :

Les différentes variables générées et analysées, dans le cadre de l'étude, sont inspirées par les données de la recherche bibliographique renseignant sur de possibles corrélations avec la présence d'une dysfonction diastolique du VG.

Comme la population de l'étude est constituée en totalité de patients diabétiques de type 2, certaines variables sont spécifiques du diabète et d'autres non spécifiques.

a. L'âge, variable de stratification, est regroupé en 3 classes, moins de 40 ans, entre 40 et 60 ans et plus de 60 ans.

b. Profil du diabète sucré et des comorbidités :

Le diabète est défini, selon les recommandations de l'ADA-EASD et maintenu par leur consensus de l'année 2022 (170 - 172), par une glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl et/ou une glycémie post-prandiale ≥ 200 mg/dl et/ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée ≥ 200 mg/dl.

Le patient est reconnu diabétique également s'il reçoit un traitement antidiabétique avec preuve biologique antérieure d'hyperglycémie chronique. (19)

c. La variable hypertension artérielle est définie par des seuils de PA supérieurs à 140/90 mmHg systolodiastoliques et/ou thérapeutique anti-hypertensive en cours.

d. La notion de tabagisme actuel est définie quand le patient ait fumé au moins la moitié d'un paquet de cigarettes par jour et avoir fumé au moins une cigarette dans les 3 semaines précédant la consultation.

e. La dyslipidémie type hypercholestérolémie est définie par un taux de cholestérol total à jeûn supérieur à 02 g/l ou par un traitement hypolipidémiant en cours. Le paramètre validé comme facteur de risque est le LDL-C, dont l'objectif est ≤ 01 g/l pour les patients à niveau de risque modéré, $\leq 0,7$ g/l pour un niveau de risque élevé et $\leq 0,55$ g/l pour les patients ayant un niveau de risque très élevé selon les recommandations de l'ESC-ESH de l'année 2021 (173).

f. Données anthropométriques :

* Taille : mesurée chez un sujet déchaussé, pieds joints, la tête droite face à l'examineur et la colonne vertébrale plaquée le long de la toise. Le résultat a été arrondi au centimètre inférieur.

* Poids : mesuré sur un sujet légèrement vêtu à l'aide d'une balance (SECA). Le résultat a été arrondi au kilogramme inférieur.

L'IMC : est défini par le rapport entre le poids en kilogramme et la taille en mètre carré et est calculé par la formule de DUBOIS suivante : $IMC(kg/m^2) = [Poids (kg) / Taille (m)]$.

Nous avons classé les sujets inclus dans l'étude selon l'IMC, comme suit :

- $18,5 < IMC < 25kg/m^2$: poids idéal.
- $25 \leq IMC < 30 kg/m^2$: surcharge pondérale ou surpoids
- $IMC \geq 30 kg/m^2$: obésité.

g. Données biologiques :

• Le débit de filtration glomérulaire estimé par le calcul de la Clairance de la créatinine, selon la formule automatique CKD-EPI adaptée à la néphropathie diabétique. Une clearance normale est autour de 100 ± 20 ml/mn/1,73m².

Une insuffisance rénale est définie comme :

- Minime par une clairance de créatinine entre 60 et 80ml/mn.
- Modérée : entre 30 et 60 ml/mn
- Sévère : entre 15 et 30 ml/mn
- Terminale par une clearance < 15 ml/mn

La variable néphropathie est définie par un DFG < 60 ml/mn

- Le bilan lipidique est considéré comme normal si : LDL-c <1,0 g/l (4,1 mmol/l), les triglycérides (TG) <1,50 g/l (1,7 mmol/l) et HDL-c >0,4 g/l (1 mmol/l),
 - si TG \geq 4g/l (4,6 mmol/l), quel que soit le niveau de cholestérol total, il s'agit d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte),
 - lorsque le LDL-C >1,0 g/l (4,1 mmol/l), nous considérons que le patient n'est pas à l'objectif et donc présentant une hypercholestérolémie à LDL-C.

h. Données échocardiographiques :

Nous avons étudié la fonction systolique selon la méthode Teicholtz avec précision des épaisseurs du SIV et de la paroi postérieure (PP) en diastole, ainsi que le profil diastolique.

Une FEVG est considérée comme préservée si elle est supérieure ou égale à 50%.

Une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est retenue devant une épaisseur du SIVd et/ou de la PPd égale ou supérieure à 11 mm.

Nous nous sommes basés sur les critères de Nagueh 2016 (Figure 32), publiés par la Société Américaine d'imagerie Cardiovasculaire pour évaluer le profil diastolique, en analysant les paramètres suivants du doppler pulsé mitral : l'onde E, le temps de décélération de l'onde E (TDE), l'onde A, le rapport Em/Am et le rapport E/e'. Le choix des critères de Nagueh de 2016 est justifié par leur recul suffisant dans la communauté scientifique, leur applicabilité aisée en pratique quotidienne par les praticiens échocardiographistes et donc permettre à notre étude de se rapprocher le plus possible de la vraie vie. Ci-après, le schéma applicatif des critères utilisés :

Les sujets avec dysfonction diastolique sont classés comme suit :

- Type 1 (trouble de la relaxation) : $Em/Am < 1 + TDE > 240 \text{ ms} + E/e' < 8$
- Type 2 (pseudo-normal) : $Em/Am [1-2] + TDE > 240 \text{ ms} + E/e' [8-14]$
- Type 3 (restrictif) : $Em/Am > 2 + TDE < 160 \text{ ms} + E/e' > 14$
- Les pressions de remplissages sont élevées quand le rapport E/e' est supérieure à 14.
- Les profils qui ne répondent qu'à un seul critère sont considérés comme indéterminés (Figures 32 et 33).

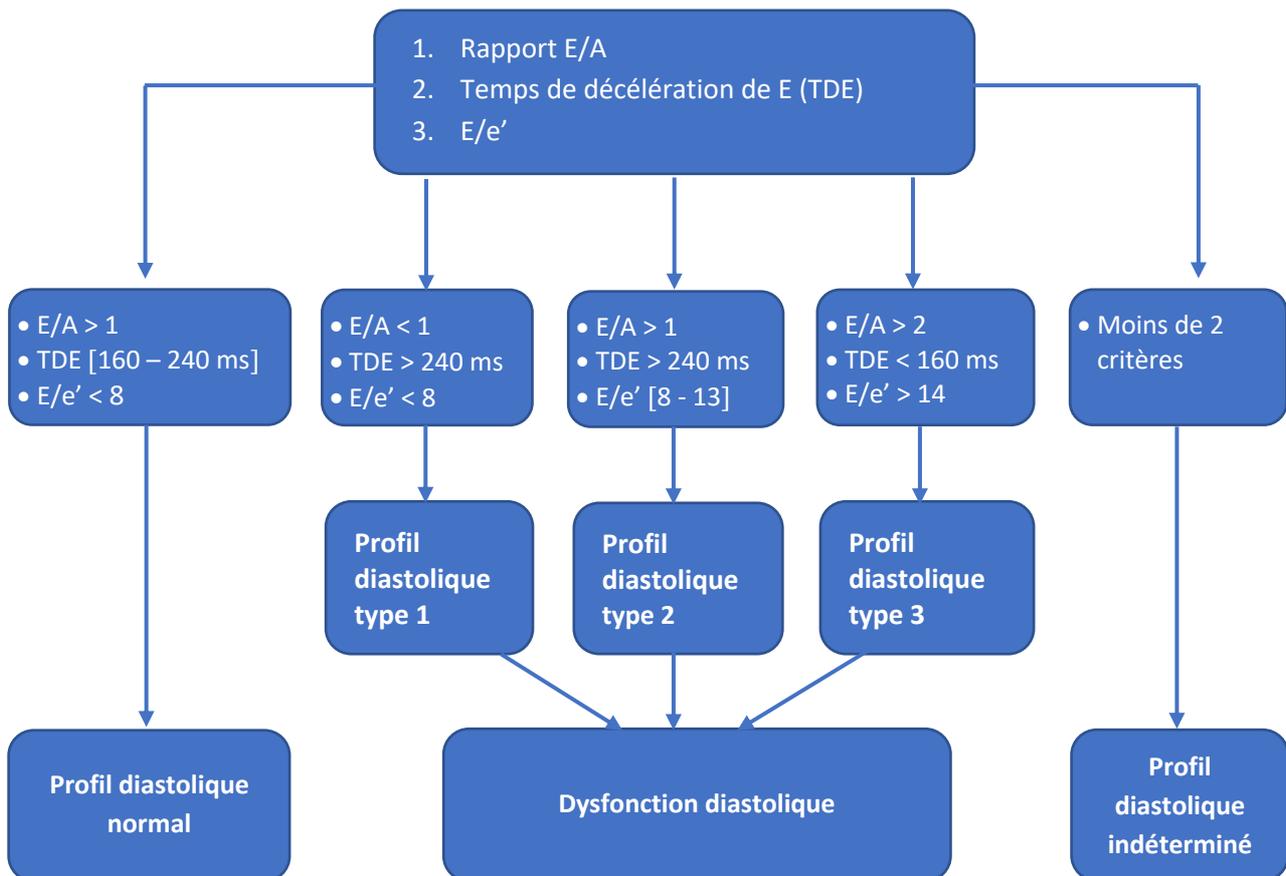


Figure n°36 : Diagramme d'exploration du profil diastolique selon Nagueh (3)

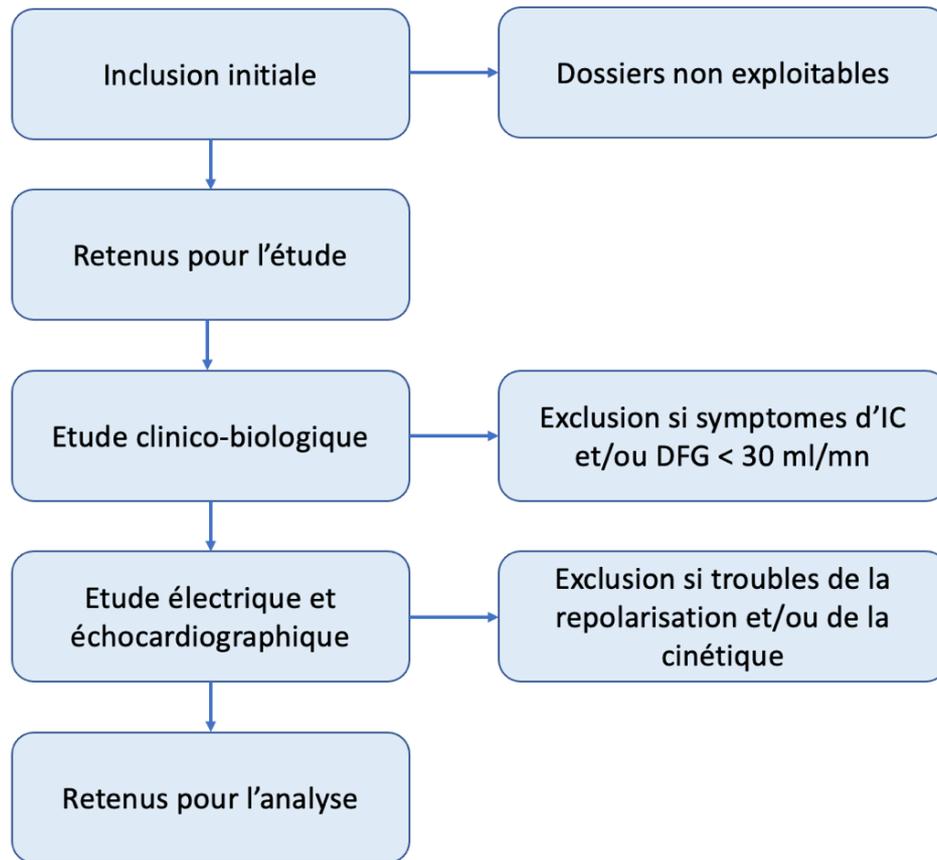


Figure n° 37 : Schéma global du protocole de l'étude

V.I.2. Analyse statistique :

Nous avons subdivisé nos analyses en deux parties: la première concerne l'étude des caractéristiques de l'échantillon, la deuxième, l'étude des facteurs associés à la présence d'un profil diastolique anormal.

La régression logistique est une approche de modèle mathématique qui peut être utilisée afin de montrer la relation entre une ou plusieurs variables indépendante(s) et une variable dépendante qui, dans notre cas, est la présence d'une dysfonction diastolique.

Dans chaque groupe nous avons effectué des analyses bi variées par des modèles de régression logistique conditionnelle qui nous a permis d'analyser l'association entre les variables, prise une à une, et la présence d'une dysfonction diastolique par le calcul de l'odds ratio avec son intervalle de confiance à 95%.

L'analyse multivariée se réalise par des modèles de régression logistique conditionnelle pas à pas (stepwise), procédures qui sélectionnent les variables une à une, soit pour les retirer progressivement du modèle (procédure descendante), soit pour les y ajouter progressivement (procédure ascendantes). Elle nous permet de sélectionner les variables réellement associées au profil diastolique anormal.

L'analyse des données est réalisée pour ses parties descriptives et comparatives à l'aide du logiciel SPSS (Graduate Pack for Windows, version 26).

V.I.3. Présentation des résultats :

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de fréquences absolues (n=effectifs) et fréquences relatives (%).

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyennes (m) \pm l'écart type (ET) et valeurs extrêmes (Minimum et Maximum).

Les Odds Ratio (OR) sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %, ainsi que leur test de significativité.

Pour l'ensemble des tests statistiques, nous retiendrons un seuil de significativité s'il est inférieur à 5% ($p < 0,05$).

VII. ASPECTS ÉTHIQUES :

La méthode de recrutement et les procédures d'explorations utilisées pour notre travail suivent le circuit ordinaire de ce type de patients.

Aucune procédure expérimentale n'est utilisée durant toute la période de l'étude.

Conformément à l'article 21, chapitre 3 de l'arrêté N° 387 du 31 juillet 2006 relatif aux études et essais cliniques du consentement de la personne, les sujets de la population de l'étude ont été informés de manière explicite et complète, concernant les objectifs de l'étude et de leur droit de refuser de participer à l'étude.

IV. RÉSULTATS

I. Partie descriptive :

Il sera question de rapporter les résultats de l'analyse descriptive de la population d'étude, des sous-groupes et des différentes variables étudiées.

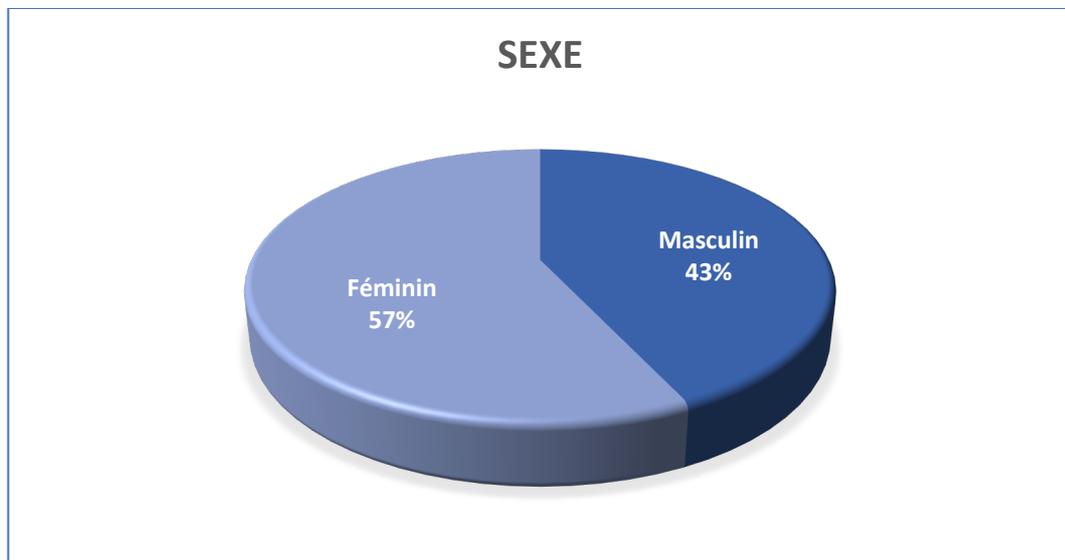
1. Caractéristiques générales de la population :

1.1. Répartition des sujets selon le sexe :

	Fréquence	Pourcentage
Masculin	86	43,0
Féminin	114	57,0
Total	200	100,0

Tableau n° 09 : Répartition de la population en fonction du sexe

La répartition de la population selon le sexe montre une prédominance féminine (57 %) versus 43 % pour le sexe masculin, avec un sexe ratio H/F de l'ordre 0,75.



Graphique n° 01 : Répartition de la population selon le sexe

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients inclus est de 58,92 ans. La médiane, qui est plus précise que la moyenne, était de 58 ans avec des extrêmes de 23 ans et 87 ans, d'où une étendue de 64 ans.

L'éventail d'âge est très large et malgré que l'âge maximal est de 87 ans, 75% de notre population avait moins de 66 ans.

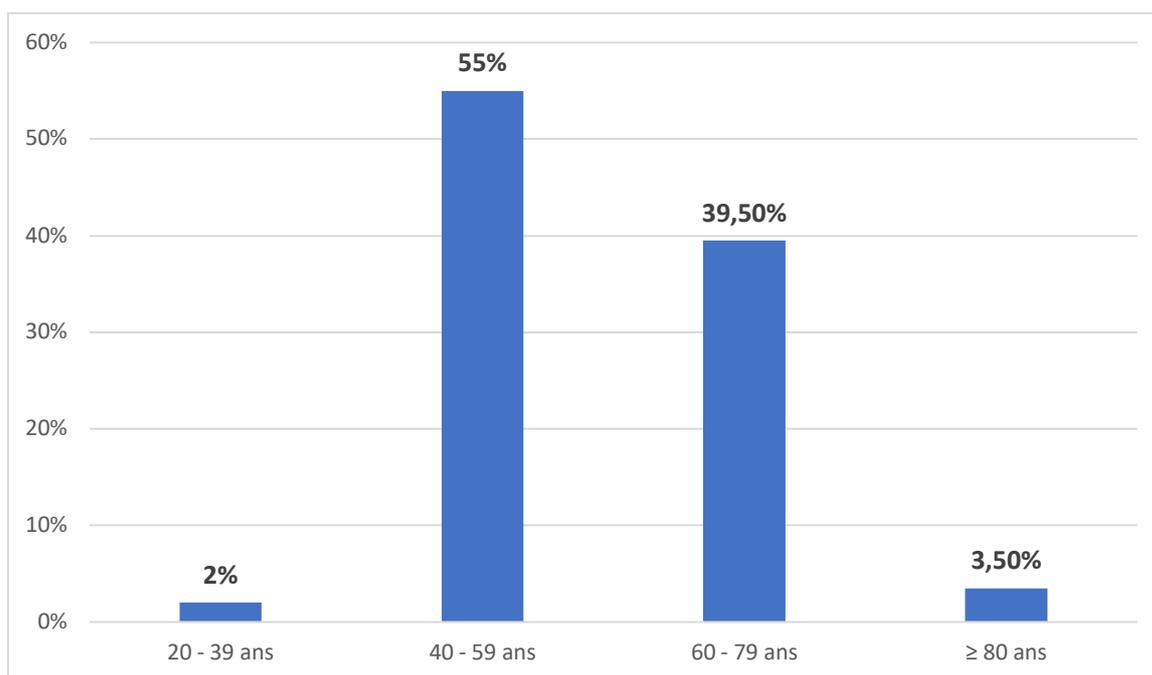
Le tableau ci-dessous détaille la répartition selon l'âge avec différentes variables statistiques.

L'analyse statistique indiquait qu'il existait d'autres modes de répartition (signalé par l'indice ^{a)}) mais nous avons retenu celui qui se calquait sur la médiane et se rapprochait le plus de la moyenne.

	N		Moyenne	Médiane	Mode	Minimum	Maximum	Quartiles		
	Valide	Manquant						25	50	75
Âge	200	0	58,92	58,00	58 ^a	23	87	51,00	58,00	66,00

Tableau n° 10 : Caractéristiques de la population selon l'âge

Nous avons subdivisé la variable de l'âge en sous-groupes faits de tranches de 20 ans, pour vérifier la distribution de la population.



Graphique n° 02 : Répartitions de la population selon la tranche d'âge.

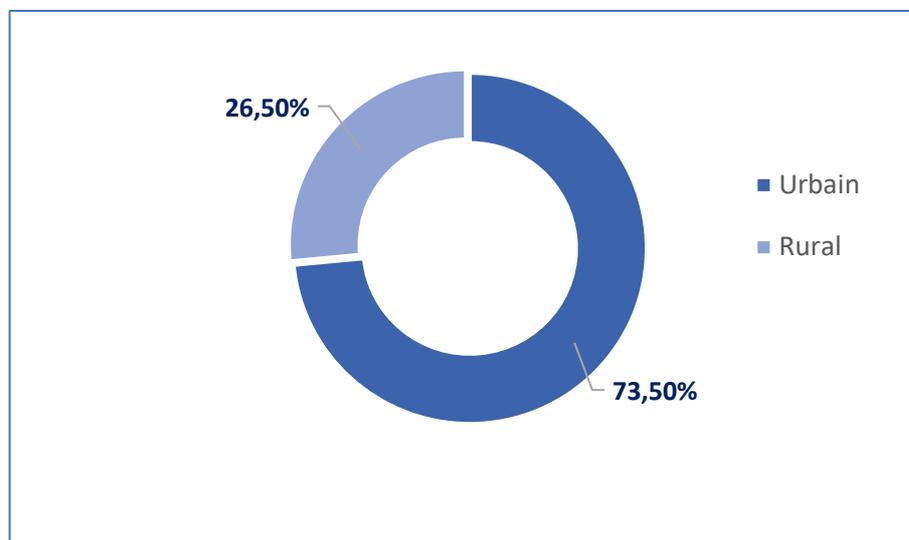
La tranche d'âge la plus représentée est celle des 40 – 59 ans, occupant 55 % de la population, suivie par les 60 – 79 ans avec 39,5 %. Cependant, les sous-groupes des 20 – 39 ans et des 80 ans et plus, représentent respectivement 2 % et 3,5 % (graphique n° 02).

1.3. Domicile des participants :

	Fréquence	Pourcentage
Urbain	147	73,5
Rural	53	26,5
Total	200	100,0

Tableau n° 11 : Répartition des effectifs en fonctions du domicile

La majorité des sujets soit 73,5% de la population d'étude habitait dans un milieu urbain. La partie restante de 26,5% regroupait ceux habitant en milieu rural.



Graphique n° 02 : Répartition des patients selon leur résidence

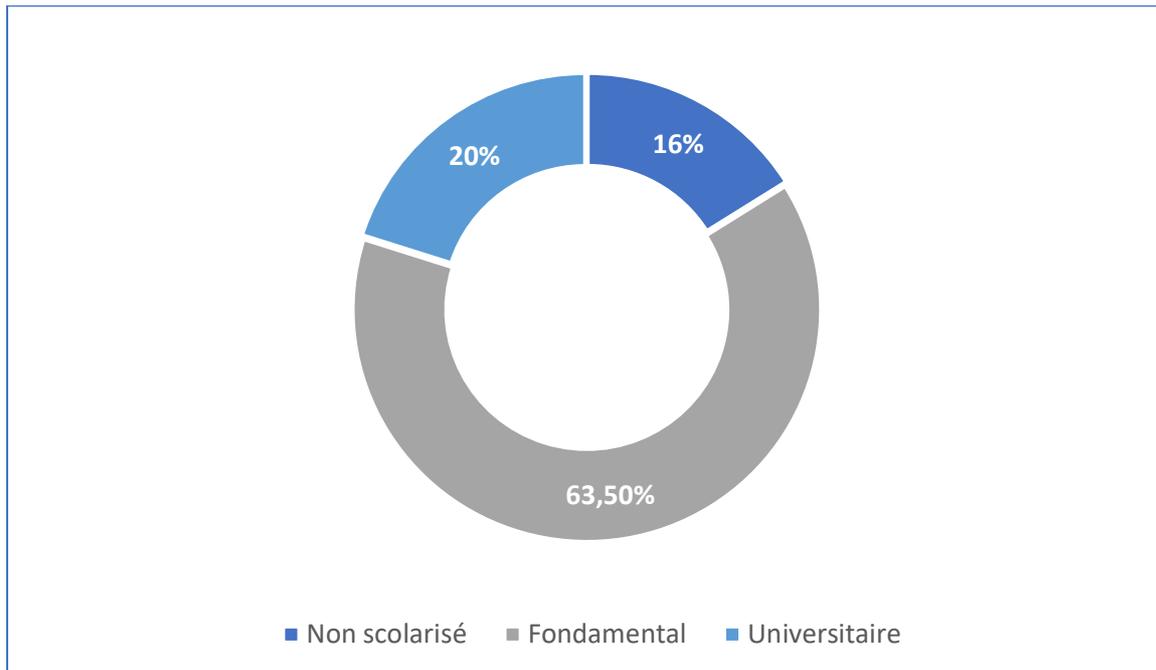
1.4. Niveau d'instruction :

	Fréquence	Pourcentage
Non scolarisé	32	16,0
Fondamental	127	63,5
Universitaire	41	20,5
Total	200	100,0

Tableau n° 12 : Répartition en fonction du niveau scolaire

Après avoir interrogé les participants sur leur niveau de scolarité, nous les avons répartis en trois groupes comme suit, le premier groupe regroupant les patients qui n'ont pas été scolarisés, le deuxième comportant ceux ayant reçu un enseignement fondamental et un troisième groupe fait de ceux qui ont un niveau d'instruction universitaire.

Presque les deux tiers (63,5%) justifiaient l'un des trois niveaux de l'enseignement fondamental. La répartition des fréquences est indiquée ci-après :



Graphique n° 03 : Répartition selon le niveau d'instruction

1.5. Type de profession :

	Fréquence	Pourcentage
Sans emploi	87	43,5
Profession Physique	31	15,5
Profession non physique	45	22,5
Retraité (e)	37	18,5
Total	200	100,0

Tableau n° 13 : Répartition des effectifs selon la nature de leurs professions

Après précision de leurs éventuelles activités professionnelles, les patients ont été classés selon qu'ils aient une profession nécessitant des efforts physiques ou une activité non physique, qu'ils n'exercent aucune activité professionnelle en cours ou qu'ils soient en retraite.

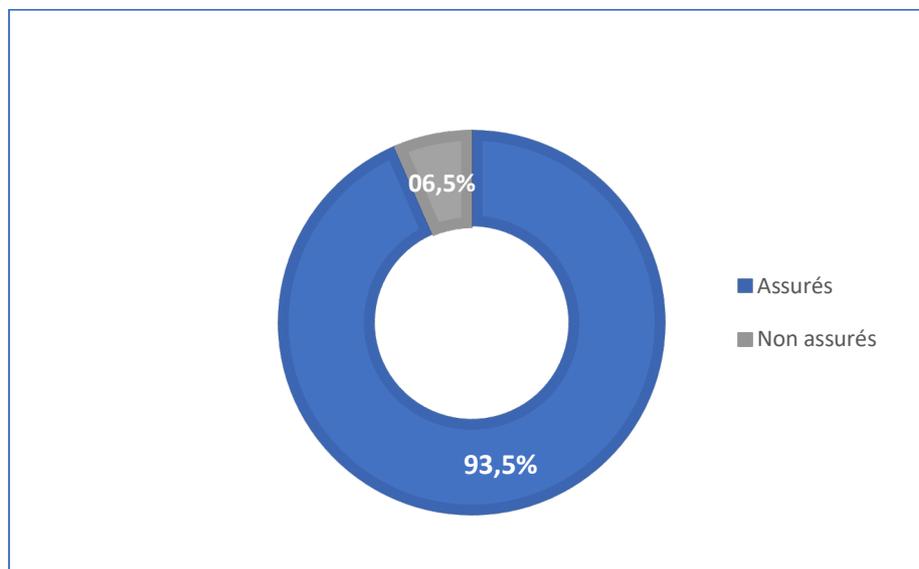
Le sous-groupe prédominant fut celui des personnes sans emploi avec un pourcentage de 43,5%, suivi respectivement de celui des patients exerçant une profession sans efforts physiques, du groupe des retraités puis de celui des patients fournissant des efforts physiques dans le cadre de leur travail.

1.6. Couverture par la sécurité sociale :

La quasi majorité, 187 sur les 200 patients inclus (93,5%), jouissait d'une assurance maladie.

Il est à noter que la totalité des sujets assurés sociaux justifiait une prise en charge à 100% des prestations relatives à leur maladie chronique.

Les patients non assurés déclarent avoir engagé une procédure de régularisation de leurs situations vis-à-vis de la caisse nationale d'assurance sociale (CNAS) ou la caisse s'assurance sociale des non-salariés (CASNOS).



Graphique n° 04 : Taux de couverture par l'assurance sociale chez les patients

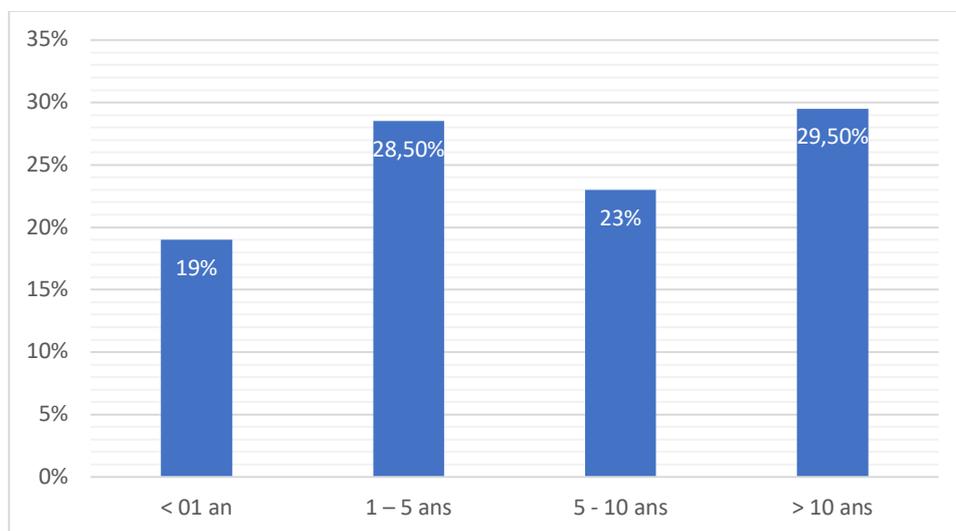
A retenir que le sexe ratio H/F est de 0,75, avec une médiane d'âge de 58 ans, répartis majoritairement entre 40 et 79 ans. Les patients habitaient dans trois quart des cas en milieu urbain, justifiaient un niveau scolaire fondamental dans plus de 63% et 93,5% d'entre eux bénéficiaient d'une assurance sociale.

2. Caractéristiques du diabète :

2.1. Ancienneté du diabète :

La durée d'évolution du diabète depuis le diagnostic a été estimée selon les déclarations des participants. Selon le nombre d'années d'ancienneté, le diabète a été classé en quatre groupes, comme ci-indiqué :

- Diabète de découverte récente de moins d'une année d'évolution ;
- Diabète relativement récent ayant une ancienneté d'une à cinq années ;
- Diabète moyennement ancien avec une durée de cinq à 10 ans ;
- Diabète ancien de 10 ans ou plus d'évolution.



Graphique n° 05 : Répartition selon l'ancienneté du diabète

	Fréquence	Pourcentage
Diabète récent	38	19,0
Diabète relativement récent	57	28,5
Diabète moyennement ancien	46	23,0
Diabète ancien	59	29,5
Total	200	100,0

Tableau n° 14 : Répartition de la population selon la durée d'évolution

Nous constatons que la fréquence la plus élevée parmi les 04 groupes est celle du groupe dont la durée d'évolution est supérieure à 10 ans (diabète ancien) avec 29,5% soit presque le tiers, suivi de près par le groupe du diabète relativement récent (28,5%) puis celui des patients ayant un diabète moyennement ancien et enfin du groupe du diabète récent.

Nous n'avons pas subdivisé la durée d'évolution au-delà de 10 ans car, selon la littérature, c'est la valeur-seuil retenue pour l'apparition des complications dégénératives.

Le croisement de ce paramètre de jugement avec celui de l'équilibre glycémique donnerait une meilleure évaluation de l'implication du diabète sucré, dans le développement des atteintes chroniques y inhérentes.

2.2. Hémoglobine glyquée :

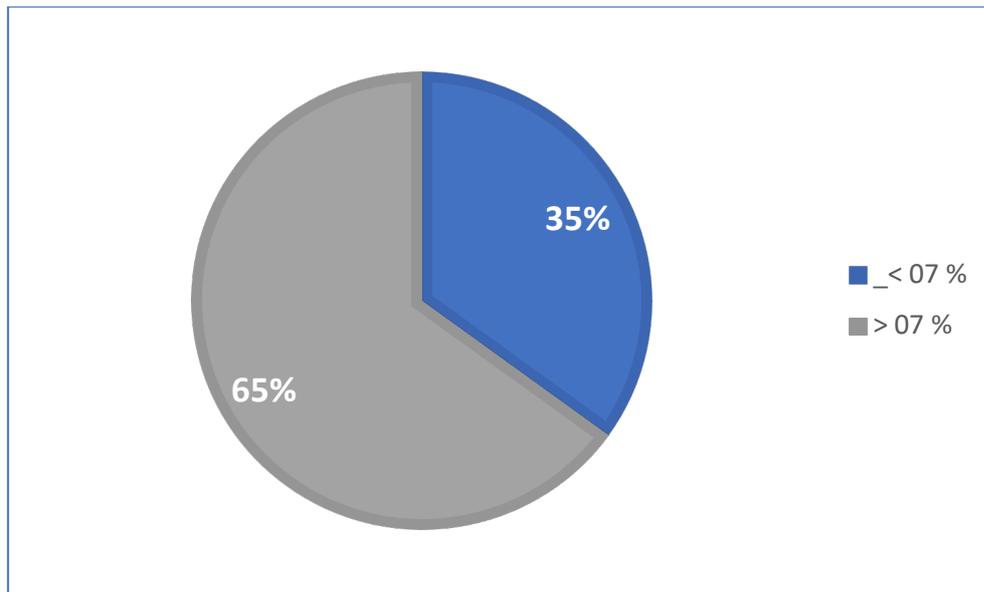
	N		Moyenne	Médiane	Mode	Minimum	Maximum	Quartiles		
	Valide	Manq.						25	50	75
HbA1c	200	0	7,89	7,50	7,00	5,10	15,00	6,60	7,50	8,78

Tableau n° 15 : Répartition de la population en fonction du taux de l'hémoglobine glyquée.

La moyenne de l'hémoglobine glyquée est de 7,89%, avec une médiane de 7,5% et des valeurs extrêmes de 5,1% et 15%.

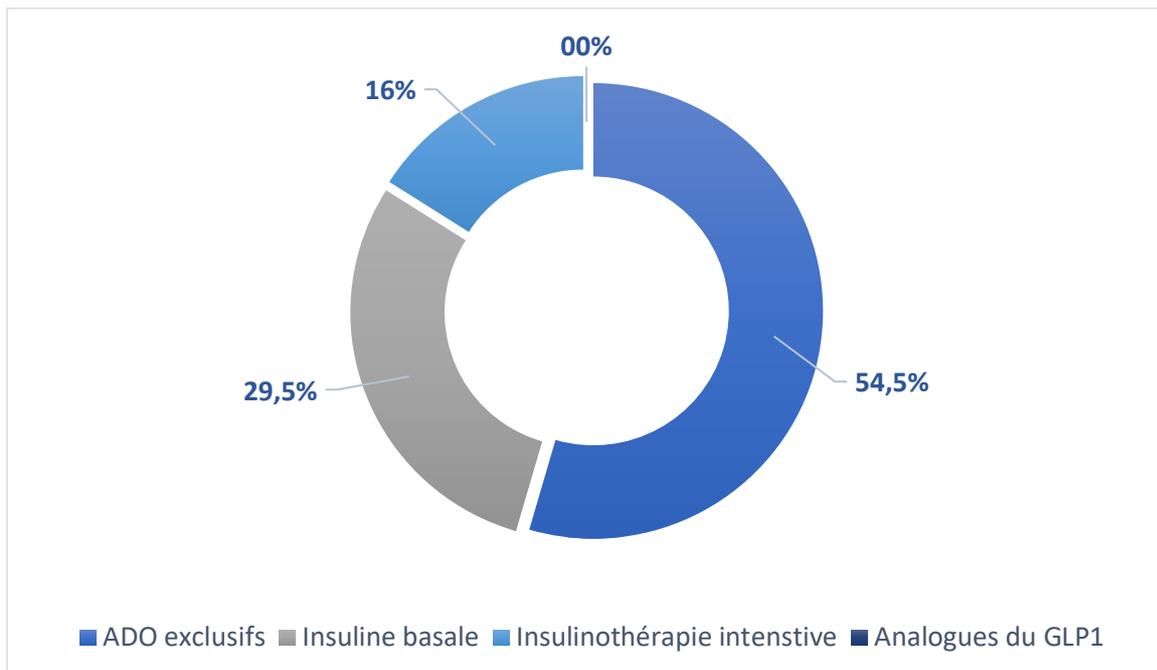
En se basant sur la valeur-seuil conventionnelle d'HbA1c de 7%, nous avons subdivisé la population en deux groupes, le premier ayant des valeurs inférieures au seuil fixé et le deuxième les ayant au-delà.

Etant donné que l'hémoglobine glyquée est le moyen le plus couramment utilisé pour l'évaluation de l'équilibre glycémique à moyen terme, nous retrouvons 35% de la population avec une HbA1c à l'objectif, représenté par une valeur égale ou inférieure à 7%. Cependant, les deux tiers, soit 65% restent au-delà du seuil recommandé.



Graphique n° 06 : Répartition de la population d'étude selon la valeur d'HbA1c.

2.3. Thérapeutique antidiabétique :



Graphique n° 07 : Schémas thérapeutiques antidiabétiques.

Selon le schéma thérapeutique suivi par chaque patient inclus au moment du recueil, les traitements utilisés sont les suivants :

- Antidiabétiques oraux exclusifs chez 109 patients, soit 54,5%.
- Schéma incluant des ADO et une insuline d'action lente (bed time) chez 59 autres patients représentant 29,5% de la population.

- Les 32 sujets restants, soit seulement 16%, étaient traités par un schéma d'insulinothérapie intensive de type basal-bolus.
- Aucun participant n'a bénéficié d'une thérapeutique à base d'incrétinomimétiques à type d'analogues du GLP-1.

2.4. Complications dégénératives micro-angiopathiques :

	Fréquence	Pourcentage
Néant	113	56,5
Neuropathie	87	43,5
Néphropathie	39	19,5
Rétinopathie	21	10,5
Total	221*	110,5**

Tableau n° 16 : Répartition des micro-angiopathies hors néphropathie

* Le total d'effectif dépasse 200 pour raison de cumul de variables

** Le pourcentage total dépasse 100% car il existe des patients qui cumulent plus d'une variable.

a. Neuropathie diabétique périphérique :

La neuropathie diabétique périphérique a été retrouvée avec une fréquence de 87 patients (43,5%).

Parmi toutes les micro-angiopathies diabétiques, celle-ci fut la plus fréquemment rencontrée dans notre population d'étude.

b. Rétinopathie diabétique :

Une rétinopathie diabétique connue a été retrouvée chez 21 patients soit 10,5%. Nous remarquons l'existence d'un écart entre les fréquences de la rétinopathie et la neuropathie.

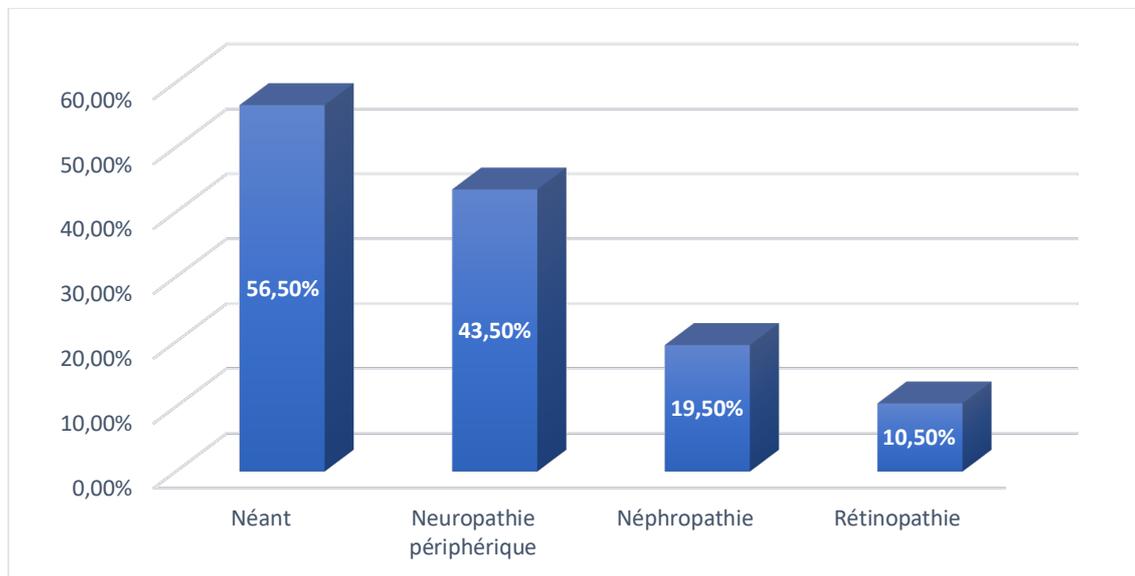
c. Néphropathie diabétique :

Cette complication rénale s'exprime par une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ce dernier permet d'estimer la fonction rénale et de la classer en différents stades.

	N		Moyenne	Médiane	Mode	Minimum	Maximum	Quartiles		
	Valide	Manq.						25	50	75
DFG	200	0	79,04	82,00	67 ^a	40	122	67,00	82,00	93,00

Tableau n° 17 : Caractéristiques de la population en matière de DFG.

Le DFG estimé par clearance de la créatinine présentait une valeur moyenne de 79,04 ml/min/1,73 m². La moitié de la population avait une clearance au-delà de 82 ml/min/1,73 m² et pour 80,5 % le DFG était au-delà de 60 ml/mn/1,73m². Ce dernier se situait entre 40 et 60 ml/mn/1,73m² chez 19,5%. Nous rappelons que les patients ayant une clearance inférieure à 30 ml/min ont été exclus de l'étude.



Graphique n° 08 : Prévalence des micro-angiopathies dans la population d'étude

Il est à préciser que les complications microvasculaires sont directement liées à l'équilibre glycémique (glucodépendantes), et qu'un même patient peut souvent développer plus d'une micro-angiopathie en même temps.

2.5. Complications dégénératives macro-angiopathiques :

Parmi les complications macrovasculaires du diabète, la coronaropathie pré-existante a été considérée comme critère de non inclusion et l'ischémie myocardique silencieuse (IMS) comme critère d'exclusion.

De ce fait, nous n'avons retenu que les artériopathies oblitérantes de membres inférieurs et les accidents vasculaires cérébraux.

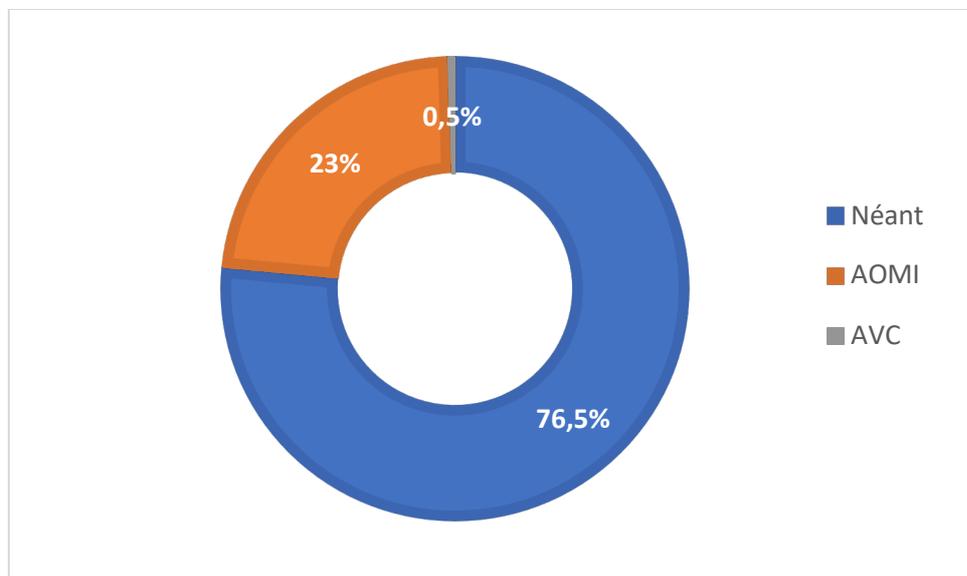
Après collecte des données, nous avons noté que les trois quarts (76,5%) de la population d'étude n'avaient aucune complication macrovasculaire

a. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

Nous avons retrouvé une AOMI symptomatique chez 46 patients ce qui équivalait à 23% de la population.

b. Accident vasculaire cérébral (AVC) :

Parmi tous les sujets inclus, nous n'avons noté qu'un seul patient ayant un AVC constitué dans ses antécédents.



Graphique n° 09 : Fréquence des complications macro-angiopathiques hors coronaropathie.

Concernant les caractéristiques du diabète, nous retenons que 52,5% sont diagnostiqués diabétiques depuis plus de 5 ans dont 29,5% plus de 10 ans. La médiane de l'HbA1c se situe à 7,5%, avec 65% de la population au-delà de la valeur-seuil de 7%. Plus de la moitié (54,5%) recevait un traitement antidiabétique, à base d'antidiabétiques oraux exclusifs. Les complications dégénératives microvasculaires les plus fréquentes sont la neuropathie périphérique (43,5%) et la néphropathie diabétique (19,5%). Quant aux macro-angiopathies hors coronaropathies, elles sont majoritairement représentées par l'AOMI (23%), épargnant ainsi les trois quarts de la population.

3. Comorbidités :

3.1. Hypertension artérielle essentielle :

L'hypertension artérielle essentielle a été notée chez 91 patients soit 45,5%. Le diagnostic d'HTA a été retenu si le participant est déjà traité par des antihypertenseurs ou, comme prévu par le protocole, devant des chiffres de pression artérielle dépassant 140/90 mmHg à plusieurs reprises dont au moins une en consultation et une à domicile.

3.2. Obésité et surpoids (Selon l'IMC) :

	N		Moyenne	Médiane	Mode	Minimum	Maximum	Quartiles		
	Valide	Manq.						25	50	75
IMC	200	0	26,43	25,94	23,15 ^a	18,73	36,57	23,67	25,94	28,40

Tableau n° 18 : caractéristiques de la population selon l'indice de masse corporelle (IMC).

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen dans notre population est de 26,43 kg/m², légèrement au-delà des limites supérieures des valeurs normales.

La valeur minimale de l'IMC était de 18,73 kg/m² faisant partie des valeurs de poids idéaux. La maximale était de 36,57 kg/m² montrant l'existence de sujets présentant une obésité morbide.

Le calcul de l'IMC a permis classer les sujets ont été classés en trois groupes selon leur IMC : un premier constitué des patients ayant un poids idéal (IMC entre 18 et 24,9 kg/m²), un deuxième présentant un surpoids (IMC entre 25 et 29,9 kg/m²) et un dernier qui est celui des patients obèses (IMC > 30 kg/m²).

Après répartition des participants sur les trois groupes d'indice de masse corporel, nous avons eu les résultats suivants : Un premier groupe ayant un poids normal représentait 37%, un deuxième groupe avec surpoids était majoritaire avec 45,5% et un dernier groupe, celui des sujets obèses ayant un pourcentage de 17,5%.

A partir de ces résultats, nous constatons que 63% présentent un IMC au-delà de 25 kg/m².

Tableau n° 19 : Répartition en fonction des catégories d'IMC

	Fréquence	Pourcentage
Poids idéal	74	37
Surpoids	91	45,5
Obésité	35	17,5
Total	200	100,0

3.3. Dyslipidémie :

- La dyslipidémie a été évaluée par le taux du LDL-cholestérol. Le bilan lipidique n'a pu être réalisé chez un seul patient à cause de l'aspect chyleux très marqué de son plasma. Il était supérieur à la valeur-seuil de 1 g/l dans 43%, avec une médiane à 0,96 g/l.

	N		Moyenne	Médiane	Mode	Min	Max	Quartiles		
	Valide	Manq.						25	50	75
LDL-C	199	1*	0,9176	0,96	1,21	0,60	2,25	0,67	0,96	1,21

Tableau n° 20 : Caractéristiques de la population en matière de LDL-cholestérol.

* Un patient avait un plasma chyleux empêchant le dosage des LDL-C

Les comorbidités analysées sont l'hypertension artérielle qui est présente à hauteur de 45,5%, l'obésité détectée chez 17,5% et la dyslipidémie, représentée par un taux de LDL-C > 1 g/l, touche 43 % de la population.

4. Données échocardiographiques :

L'échocardiographie a pu être réalisée chez la totalité des patients en analysant les différents paramètres nécessaires.

	N		Moy	Médiane	Mode	Ecart type	Min	Max	Quartiles		
	Valide	Manq.							25	50	75
SIVd	200	0	11,10	10,00	10	2,031	6	16	10,00	10,00	13,00
PPVGd	200	0	10,65	10,00	10	1,796	7	16	9,00	10,00	12,00
FEVG	200	0	67,69	68,50	70,0	6,39	50,0	82,0	65,00	68,50	72,00
E/A	200	0	1,03	1,02	0,77	0,30	0,49	2,15	0,76	1,02	1,25
E/E'	200	0	7,00	6,70	5,40	2,17	4,03	17,13	5,60	6,70	8,40
TDE	200	0	192,57	190,00	190	19,48	145	226	175,00	190,00	210,75

Tableau n° 21 : Données échocardiographiques.

A partir des données du tableau descriptif, nous retenons les données suivantes :

La fraction d'éjection moyenne du VG est de plus de 67 %, sachant que les patients inclus avaient une Fonction systolique normale.

La valeur moyenne de l'épaisseur diastolique du SIV est de 11,1 mm avec une médiane à 10 mm. Quant à l'épaisseur la paroi postérieure du VG en diastole, sa moyenne est de 10,65 mm avec une médiane à 10 mm.

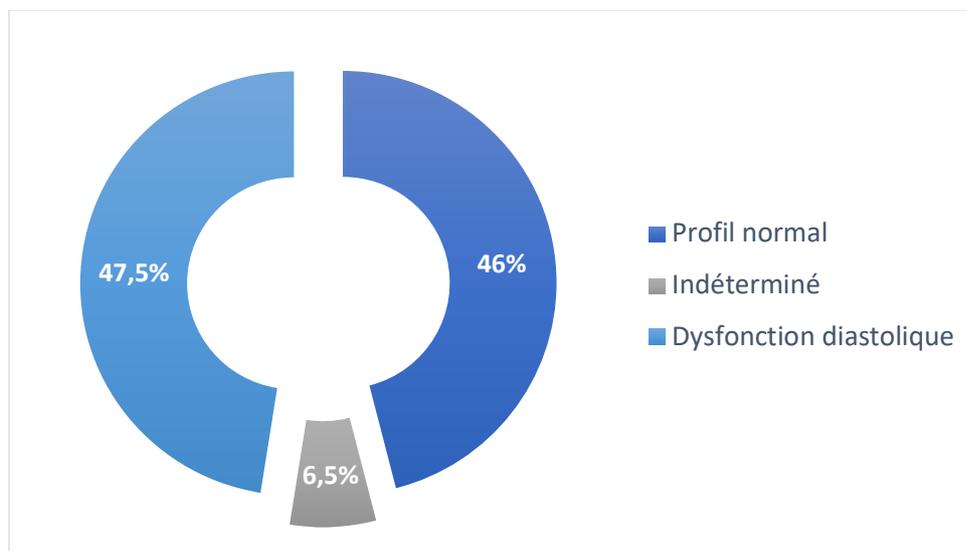
Les paramètres du profil diastolique (E/A, E/E' et TDE) constituent un critère composite.

4.1. Profil diastolique :

Après regroupement et analyse des données échocardiographiques relatives à la fonction diastolique du VG, nous avons obtenu les résultats suivants :

Normal	Profil diastolique type 1	Profil diastolique type 2	Profil diastolique type 3	Profil indéterminé
92	81	11	03	13
46%	95 = 47,5%			06,5%

Tableau n° 22 : Répartition de la population en fonction du profil diastolique.



Graphique n° 10 : Prévalence de la dysfonction diastolique dans la population d'étude.

La prévalence de la dysfonction diastolique dans notre population est de 47,5 % incluant les trois types de profil diastolique anormal.

92 participants, soit un pourcentage de 46%, présentaient un profil diastolique normal.

Cependant, les 13 patients restants (6,5%) avaient un profil diastolique indéterminé.

II. Partie analytique :

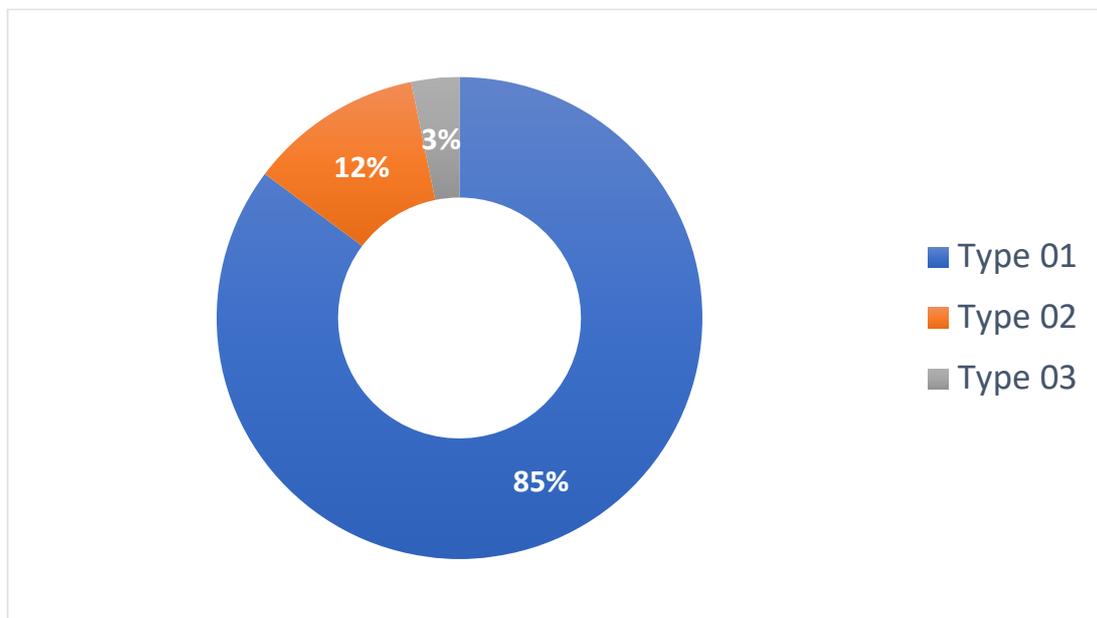
Dans cette partie, nous analysons le groupe ayant une dysfonction diastolique (DDVG), les diverses variables dépendantes et la significativité des éventuelles différences avec le groupe à profil diastolique normal.

1. Analyse univariée :

1.1. Répartition selon le profil diastolique :

Il est à rappeler qu'un profil diastolique anormal, exploré selon les critères de Nagueh de 2016 (3), se subdivise en trois types.

Il est important de préciser le type du profil diastolique de chaque patient, car sa gravité en découle surtout qu'il s'agit de stades évolutifs, (151) comme démontré dans la partie théorique.



Graphique n ° 11 : Répartition des effectifs du groupe DDVG selon le profil diastolique.

Les patients ayant une dysfonction diastolique sont répartis, selon le profil diastolique, comme suit :

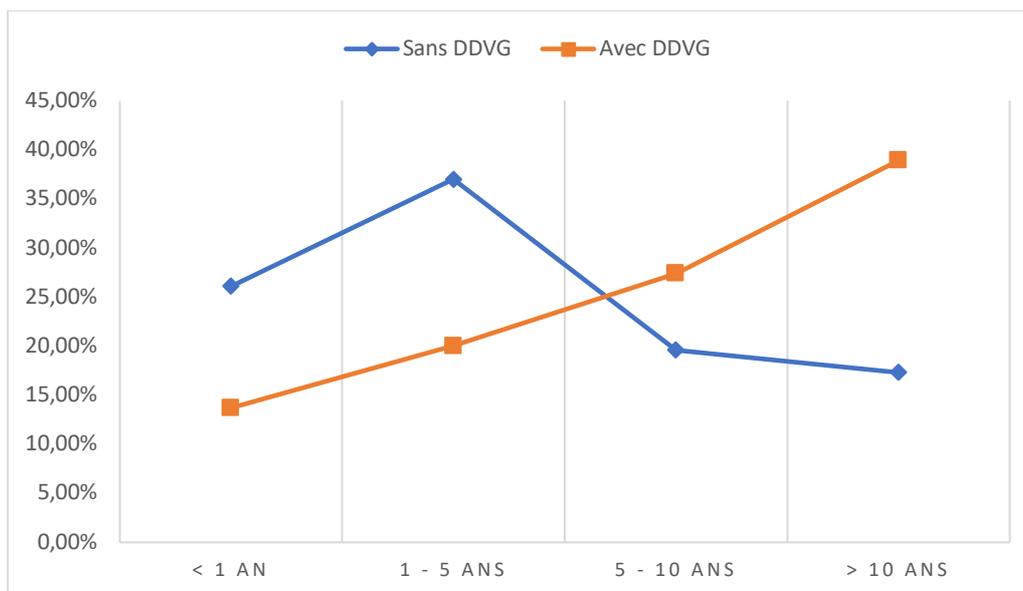
- La quasi majorité soit 85% relèvent du type 1, c'est-à-dire ayant des troubles de la relaxation.
- Le type 2 ou pseudo-normal est présent dans 12% de la population.
- Le profil restrictif (type 3) n'est détecté que dans 3%.

1.2. Durée d'évolution du diabète sucré :

Il est établi que la fréquence des complications chroniques du diabète augmente avec la durée et le degré d'exposition à la glucotoxicité (47). Les complications dégénératives, notamment celles classées comme microvasculaires, sont glucodépendantes et deviennent plus fréquentes au-delà de 10 ans d'évolution du diabète.

Durée d'évolution			Profil diast copie		
			Normal	Anormal	Total
	< 1 an	Effectif	24	13	37
		% dans Durée d'évolution	64,9%	35,1%	100,0%
		% dans Profil diastolique	26,1%	13,7%	19,8%
	[01 – 05 ans[Effectif	34	19	16
		% dans Durée d'évolution	68,8%	31,3%	100,0%
		% dans Profil diastolique	37,0%	20,0%	8,6%
	[05 – 10 ans[Effectif	18	26	55
		% dans Durée d'évolution	56,4%	43,6%	100,0%
		% dans Profil diastolique	19,6%	27,4%	29,4%
	≥ 10 ans	Effectif	16	37	79
		% dans Durée d'évolution	32,9%	67,1%	100,0%
		% dans Profil diastolique	17,3%	38,9%	42,2%
Total	Effectif	92	95	187	

Tableau n° 23 : Répartition de la DDVG en fonction de la durée d'évolution du diabète.



Graphique n° 12 : Profil diastolique en fonction de la durée d'évolution du diabète.

Les résultats démontrent que les patients ayant une dysfonction diastolique ont une durée d'évolution du diabète supérieure à cinq ans dans 66,3 %, soit les deux tiers, dont 38,9 % dépassant les 10 ans d'ancienneté.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	15,595	3	0,001	95%

Tableau n° 24 : Tests du Khi-carré bilatéral DDVG-durée d'évolution

Le test Khi-carré de Pearson retrouve une différence très significative ($p = 0,001$) entre les groupes du profil diastolique en fonction de l'ancienneté du diabète.

D'après les courbes, la différence devient marquée à partir de d'une durée de cinq ans d'évolution du diabète.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	8,392 ^a	1	0,004	95%

Tableau n° 25 : Tests du Khi-carré de Pearson pour le croisement DDVG-durée d'évolution supérieure à 05 ans.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	14,517 ^a	1	< 0,001	95%

Tableau n° 26 : Tests du Khi-carré de Pearson pour le croisement DDVG-durée d'évolution supérieure à 10 ans.

A partir des tableaux précédents des tests du Khi au carré concernant, la présence d'une dysfonction diastolique en fonction, respectivement, d'une durée d'évolution du diabète de cinq et dix ans, nous constatons que la différence devient significative à partir de cinq ans d'évolution.

Cette significativité est encore beaucoup plus marquée pour le sous-groupe ayant un diabète évoluant depuis plus de dix ans, avec une valeur de p presque nulle ($p < 0,0001$)

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour 5 ans (0,00 / 1,00)	2,627	1,353	5,101

Tableau n° 27 : Calcul du risque de dysfonction diastolique pour 5 ans d'évolution.

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour 10 ans (,00 / 1,00)	3,203	1,744	5,885

Tableau n° 28 : Calcul du risque de dysfonction diastolique pour 10 ans d'évolution.

Chez le groupe des diabétiques ayant plus de cinq ans d'ancienneté du diabète, le risque de développer une dysfonction diastolique est de 2,6 fois, comparé au groupe d'ancienneté inférieure. Après dix ans d'évolution, le risque est encore plus important, estimé à 3,2 selon nos résultats.

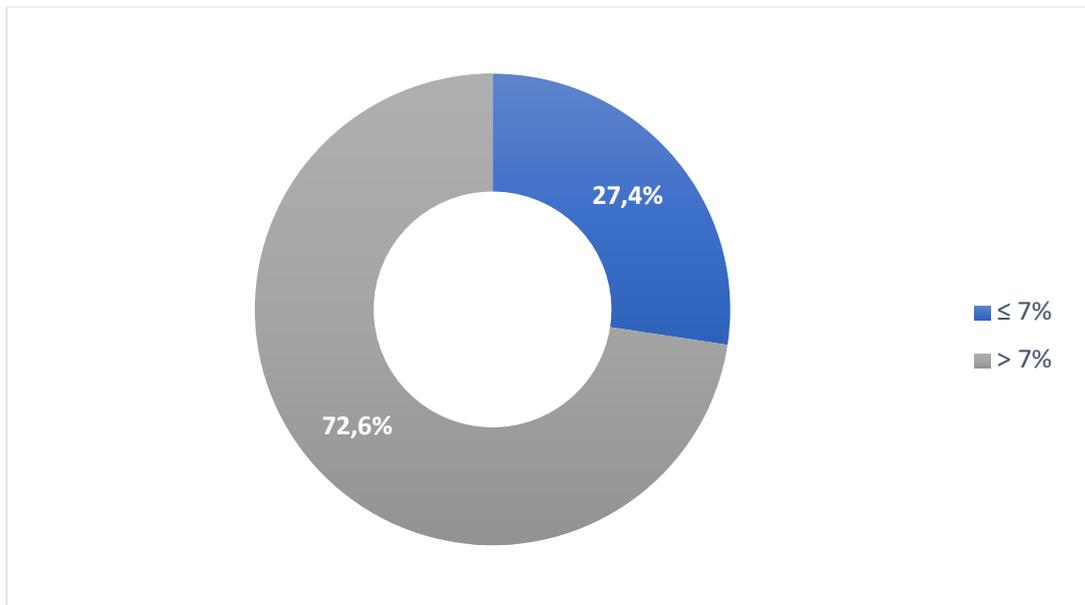
1.3. Hémoglobine glyquée :

			Profil diastolique		
			Normal	Anormal	Total
Equilibre glycémique	HbA1c ≤ 07 %	Effectif	46	28	74
		% dans HbA1c	62,2%	37,8%	100,0%
		% dans Profil diastolique	50,0%	29,5%	39,6%
		% du total	24,6%	15,0%	39,6%
	HbA1c > 07 %	Effectif	46	67	113
		% dans HbA1c	40,7%	59,3%	100,0%
		% dans Profil diastolique	50,0%	70,5%	60,4%
		% du total	24,6%	35,8%	60,4%
Total	Effectif	92	95	187	
	% dans HbA1c	49,2%	50,8%	100,0%	
	% dans Profil diastolique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%	

Tableau n° 29 : Taux d'HbA1c en fonction du profil diastolique

Le taux de patients qui ne sont pas à l'objectif, c'est-à-dire ayant une HbA1c au-delà de 7%, représentent environ les trois quarts du groupe avec dysfonction diastolique ; ce taux est largement supérieur à celui retrouvé dans la population de l'étude.

Parmi les sujets ayant une HbA1c inférieure ou égale à 7%, les deux tiers (62,2%) ont un profil diastolique normal versus 37,8% avec DDVG. A l'inverse, dans le sous-groupe ayant des valeurs d'HbA1c supérieure à 7%, 59,3% présentent une dysfonction diastolique.



Graphique n° 13 : Répartition du groupe dysfonction diastolique selon la valeur-seuil d'HbA1c.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	8,235 ^a	1	0,004	95%

Tableau n° 30 : Tests du Khi-carré bilatéral DDVG-HbA1c

L'analyse de corrélation entre la dysfonction diastolique et l'équilibre glycémique estimé par le taux d'hémoglobine glyquée, est revenue très significative avec une p value à 0,004. Ce résultat est en faveur d'une relation linéaire entre les deux paramètres.

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour HbA1c (0 / 1)	2,393	1,312	4,366

Tableau n° 31 : Estimation du risque de DDVG en fonction du niveau de l'HbA1c.

Après calcul du risque de développer une dysfonction diastolique selon le niveau d'hémoglobine glyquée par rapport à la valeur-seuil, sa valeur a été estimée à 2,39, ce qui veut dire qu'une HbA1c supérieure > 07 % confère plus qu'un doublement du risque, par rapport à une valeur inférieure.

Prenant en considération l'importance de la durée d'exposition au déséquilibre glycémique et par conséquent la glucotoxicité, pour l'apparition des complications, nous avons jugé nécessaire de croiser les deux variables précédentes, en l'occurrence la durée d'évolution du diabète et le taux d'HbA1c (critère composite).

	B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)
Durée d'évolution by HbA1c	0,875	0,328	7,113	1	0,008	2,400

Tableau n° 32 : Test Khi-carré de la DDVG selon le critère composite Durée d'évolution x HbA1c

Après analyse des groupes en fonction du critère composite, nous constatons que la différence demeure très significative avec $p = 0,008$.

1.4. Hypertension artérielle :

		Profil diastolique		Total	
		Normal	Anormal		
HTA	Négative	Effectif	59	43	102
		% dans HTA	57,8%	42,2%	100,0%
		% dans Profil diastolique	64,1%	45,3%	54,5%
		% du total	31,6%	23,0%	54,5%
	Positive	Effectif	33	52	85
		% dans HTA	38,8%	61,2%	100,0%
		% dans Profil diastolique	35,9%	54,7%	45,5%
		% du total	17,6%	27,8%	45,5%
Total	Effectif	92	95	187	
	% dans HTA	49,2%	50,8%	100,0%	
	% dans Profil diastolique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%	

Tableau n° 33 : Répartition des effectifs selon la présence ou non d'une hypertension artérielle.

La prévalence de l'hypertension artérielle dans le groupe dysfonction diastolique est de 54,7% versus 35,87% dans le groupe à profil diastolique normal. Le risque relatif est estimé à 2,16.

	Valeur	ddl	Signification (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	6,710 ^a	1	0,010	95%

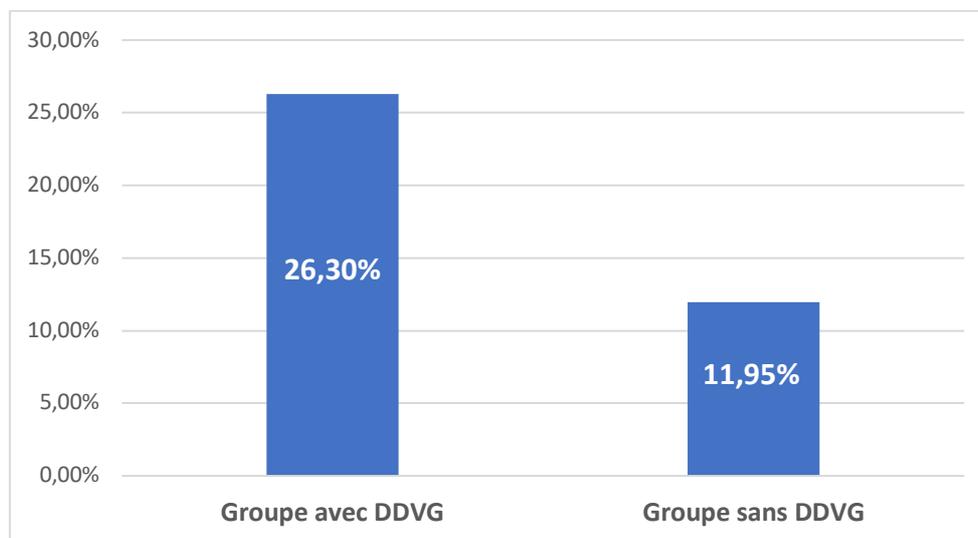
Tableau n° 34 : Tests Khi-carré bilatéral DDVG-Hypertension artérielle

Les résultats démontrent une différence significative entre les deux groupes, avec une p value de 0,01, en fonction de la présence ou non d'une hypertension artérielle et l'altération de la fonction diastolique. Ceci est en faveur d'une corrélation positive entre les deux paramètres.

1.5. Obésité :

Malgré que la majorité des patients présentaient un IMC correspondant à un surpoids, nous avons noté une obésité chez 36 d'entre eux soit 18 %.

Le groupe des patients obèses avec dysfonction diastolique comportait 25 patients, effectif dépassant le double de celui du groupe sans DDVG qui est composé de 11 sujets.



Graphique n° 14 : Prévalence de l'obésité en fonction du profil diastolique

La prévalence de l'obésité dans le groupe avec profil diastolique altéré est de 26,3%, soit plus que le double du taux retrouvé dans l'autre groupe, qui est de 11,95%.

	Valeur	ddl	Signification (bilatérale)	Intervalle de confiance
khi-carré de Pearson	4,609 ^a	1	0,003	95%

Tableau n° 35 : Tests Khi-carré de la corrélation obésité-profil diastolique

La différence entre les deux groupes est significative avec une p value de 0,003.

L'analyse de corrélation entre dysfonction diastolique et surpoids démontre, retrouve tout aussi, un résultat significatif avec une p value de 0,032.

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour BMI (pas d'obésité / obésité)	1,937	1,056	3,556

Tableau n° 36 : Estimation du risque de DDVG induite par l'obésité

Selon nos résultats d'estimation du risque, l'odds ratio est égal à 1,937, donc il s'avère que l'obésité multiplie le risque de dysfonction diastolique du ventricule gauche par ce coefficient, soit presque un doublement du risque pour la catégorie des patients diabétiques obèses.

1.6. Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) :

		Profil diastolique		
		normal	Anormal	Total
Pas d'HVG	Effectif	80	50	130
	% dans HVG	61,5%	38,5%	100,0%
	% dans Profil diastolique	87,0%	52,6%	69,5%
	% du total	42,8%	26,7%	69,5%
HVG	Effectif	12	45	57
	% dans HVG	21,1%	78,9%	100,0%
	% dans Profil diastolique	13,0%	47,4%	30,5%
	% du total	6,4%	24,1%	30,5%
Total	Effectif	92	95	187
	% dans HVG	49,2%	50,8%	100,0%
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%

Tableau n° 37 : Répartition des effectifs de l'HVG en fonction du profil diastolique

L'hypertrophie ventriculaire gauche étant une caractéristique principale dans la cardiomyopathie diabétique, étiologie majeure de la dysfonction diastolique chez le patient diabétique, doit être toujours analysée en compagnie de la DDVG.

Les fréquences de l'HVG dans notre population, réparties en fonction du profil diastolique, sont détaillées dans le tableau n°38.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	25,987 ^a	1	< 0,001

Tableau n° 38 : Valeurs du test Khi-carré de Pearson pour le croisement entre l'HVG et la DDVG.

Après analyse par régression logistique et application du test Khi^2 , la différence entre les deux groupes s'est avérée très significative avec une valeur de p presque nulle ($p < 0,001$).

La corrélation entre la dysfonction diastolique et l'hypertrophie ventriculaire gauche est très forte.

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour HVG (normal / pathologique)	6,000	2,897	12,429

Tableau n° 39 : Estimation du risque de DDVG induite par l'HVG

Selon les résultats du tableau d'estimation du risque, nous retrouvons un odds ratio de 6,00, ce qui signifie que l'hypertrophie ventriculaire gauche multiplie par un coefficient de six (06) le risque de développer une dysfonction diastolique.

Associée avec la dysfonction diastolique, l'HVG est un déterminant primordial de la cardiomyopathie diabétique. Son évolution se fait souvent vers l'autonomie et constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur et indépendant.

1.7. Complications microvasculaires hors néphropathie diabétique :

Dans cette partie, l'objectif est de vérifier la relation hypothétique qui existerait entre les microangiopathies et l'altération de la fonction diastolique du VG.

Sachant que parmi les mécanismes de la dysfonction diastolique faisant partie de la cardiomyopathie diabétique, il existe l'atteinte microvasculaire du myocarde, ce qui rend judicieux

de vérifier la relation entre la DDVG et les complications micro-angiopathiques. Nous avons les statistiques relatives la neuropathie et la rétinopathie diabétiques. Les anomalies myocardiques peuvent être accentuées par la présence d'une neuropathie autonome cardiaque (NAC).

Quant à la corrélation avec la néphropathie, étant donné que selon les données théoriques, elle aurait une action particulièrement délétère sur la fonction diastolique ; l'analyse a été traitée à part.

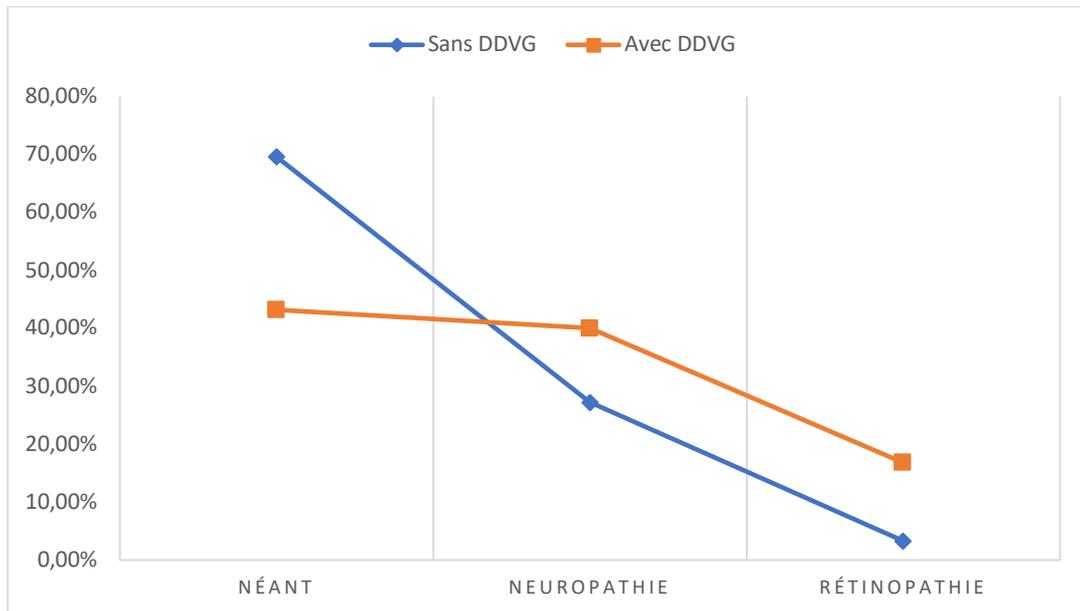
			Profil diastolique		
			Normal	Anormal	Total
Complications microvasculaires	Néant	Effectif	64	41	105
		% dans Complications microvasculaires	61,0%	39,0%	100,0%
		% dans Profil diastolique	69,6%	43,2%	56,1%
		% du total	34,2%	21,9%	56,1%
	Neuropathie	Effectif	25	38	63
		% dans Complications microvasculaires	39,7%	60,3%	100,0%
		% dans Profil diastolique	27,2%	40,0%	33,7%
		% du total	13,4%	20,3%	33,7%
	Rétinopathie	Effectif	3	16	19
		% dans Complications microvasculaires	15,8%	84,2%	100,0%
		% dans Profil diastolique	3,3%	16,8%	10,2%
		% du total	1,6%	8,6%	10,2%
		% du total	49,2%	50,8%	100,0%

Tableau n° 40 : Répartition des complications microvasculaires en fonction du profil diastolique.

N.B : Un patient peut avoir une ou plusieurs complications microvasculaires en même temps.

A partir des résultats, nous constatons clairement que le groupe des patients ayant des complications microvasculaires a tendance à avoir une prévalence plus élevée de dysfonction diastolique, contrairement à l'autre groupe qui semble moins exposé.

Que ce soit dans la population générale ou dans le groupe avec DDVG, nous avons retrouvé une fréquence plus importante de neuropathies diabétiques que de rétinopathies.



Graphique n° 15 : Fréquence des complications microvasculaires en fonction du profil diastolique.

La différence entre les deux groupes est très significative avec une valeur de p inférieure à 0,001, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	16,572 ^a	2	< 0,001

Tableau n° 41 : Tests KHI^2 du croisement DDVG-complications microvasculaires

1.8. Néphropathie diabétique :

Comme déjà précisé, la néphropathie a été analysée à part, car elle constitue l'un des mécanismes impliqués dans les modifications de la dysfonction diastolique.

La variable néphropathie correspond à un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/mn.

Pour rappel, un DFG < 30 ml/mn est un critère d'exclusion, car il peut constituer un biais d'analyse.

		Profil diastolique		
		Normal	Anormal	Total
Débit de filtration > 60 ml/mn glomérulaire	Effectif	82	69	151
	% dans DFG	54,3%	45,7%	100,0%
	% dans Profil diastolique	89,1%	72,6%	80,7%
	% du total	43,9%	36,9%	80,7%
< 60 ml/mn	Effectif	10	26	36
	% dans DFG	27,8%	72,2%	100,0%
	% dans Profil diastolique	10,9%	27,4%	19,3%
	% du total	5,3%	13,9%	19,3%
Total	Effectif	92	95	187
	% dans DFG2	49,2%	50,8%	100,0%
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%

Tableau n° 42 : Fréquence de la néphropathie diabétique en fonction du profil diastolique.

La néphropathie diabétique est présente avec une prévalence de 27,4% dans le groupe ayant une dysfonction diastolique, versus 10,4% dans l'autre dont le profil diastolique est normal.

Les tests du Khi-carré de Pearson démontrent une différence significative entre les deux groupes, avec une valeur de p à 0,004 comme indiqué dans le tableau ci-après.

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	8,184 ^a	1	0,004

Tableau n° 43 : Test du χ^2 de la variable néphropathie en fonction du profil diastolique

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour DFG (0 / 1)	3,090	1,393	6,853

Tableau n° 44 : Estimation du risque de DDVG en fonction du seuil du DFG

Selon les résultats du calcul du risque en fonction de la présence ou non d'une néphropathie diabétique, cette dernière multiplie le risque de dysfonction diastolique par un coefficient de trois, par rapport au groupe avec profil diastolique normal.

1.9. Complications macrovasculaires :

Complications macrovasculaires	Néant	Effectif	Profil diastolique		
			Normal	Anormal	Total
		Effectif	79	66	145
		% dans Complic macrovasc	54,5%	45,5%	100,0%
		% dans Profil diastolique	85,9%	69,5%	77,5%
		% du total	42,2%	35,3%	77,5%
	AOMI	Effectif	13	28	41
		% dans Complic macrovasc	31,7%	68,3%	100,0%
		% dans Profil diastolique	14,1%	29,5%	21,9%
		% du total	7,0%	15,0%	21,9%
	AVC	Effectif	0	1	1
		% dans Profil diastolique	0,0%	1,1%	0,5%
		% du total	0,0%	0,5%	0,5%
		% du total	49,2%	50,8%	100,0%

Tableau n° 45 : Fréquences des complications macrovasculaires en fonction du profil diastolique.

Les macro-angiopathies analysées dans notre étude sont l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les coronaropathies ont été écartées (critère de non inclusion et d'exclusion si une ischémie myocardique silencieuse est découverte), car elles constituent un biais de recrutement et d'analyse, de par leur implication directe dans l'altération des fonctions systoliques et diastoliques de ventricule gauche.

L'artériopathie des membres inférieurs a été détectée dans 29,5% chez les patients dont la fonction diastolique est altérée, un peu plus que le double que chez ceux qui ont un profil diastolique normal (14,1%).

Un seul cas AVC a été noté dans le groupe DDVG, mais aucun dans l'autre groupe.

La différence entre les fréquences des complications macrovasculaires, réparties sur les deux groupes, est significative ($p = 0,022$).

1.10. Dyslipidémie :

La dyslipidémie validée comme facteur de risque cardiovasculaire est représentée par le niveau du LDL-Cholestérol.

Nous avons retenu une valeur-seuil de LDL-cholestérol à 01 g/l. De ce fait, toute valeur supérieure est considérée comme dyslipidémie.

			Profil diastolique		
			Normal	Anormal	Total
Dyslipidémie	LDL < 01 g/l	Effectif	55	50	105
		% dans LDL	52,4%	47,6%	100,0%
		% dans Profil diastolique	59,8%	52,6%	56,1%
		% du total	29,4%	26,7%	56,1%
	LDL ≥ 01 g/l	Effectif	37	45	82
		% dans LDL	45,1%	54,9%	100,0%
		% dans Profil diastolique	40,2%	47,4%	43,9%
		% du total	19,8%	24,1%	43,9%
Total	Effectif	92	95	187	
	% dans LDL	49,2%	50,8%	100,0%	
	% dans Profil diastolique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%	

Tableau n° 46 : Tableau croisé de prévalence de la dyslipidémie et du profil diastolique.

La fréquence de la dyslipidémie (LDL-C \geq 01 g/l) est estimée à 47,4 % dans le groupe dysfonction diastolique versus 40,2 % dans l'autre groupe.

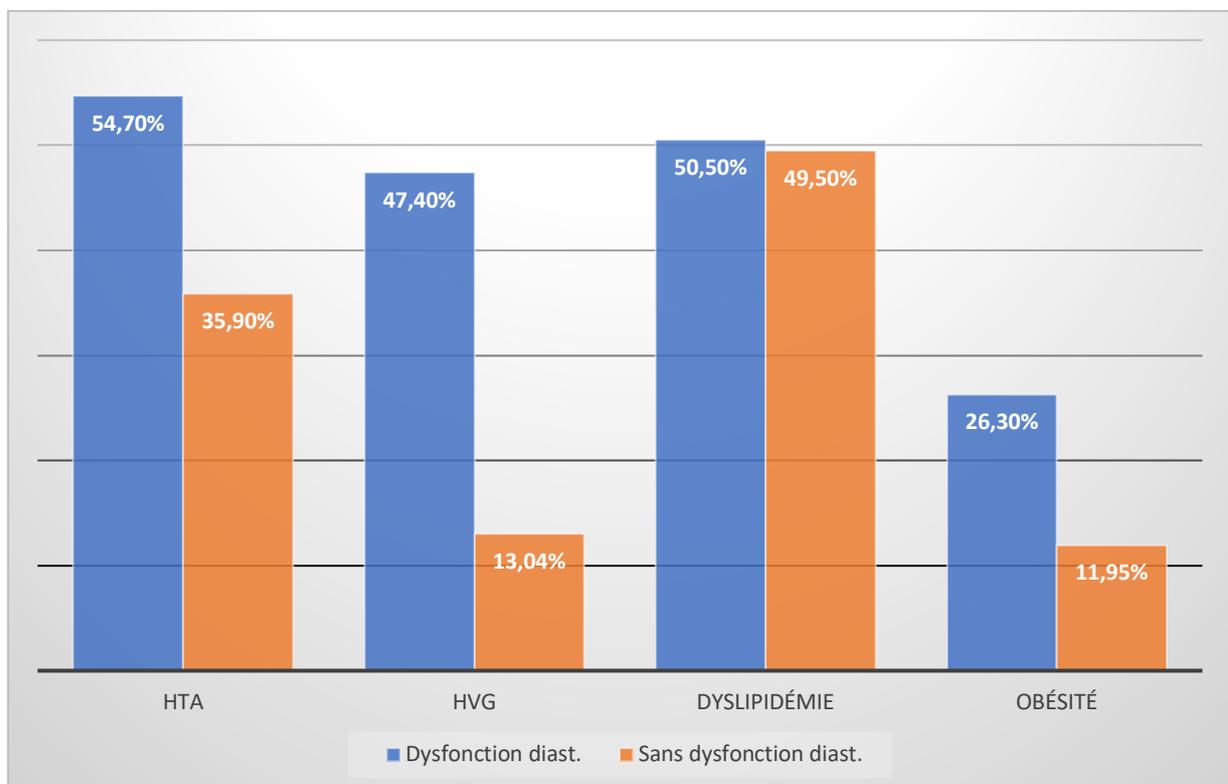
	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	0,971	1	0,325

Tableau n° 47 : Tests Khi-carré pour la dyslipidémie selon le profil diastolique.

La différence n'est pas significative entre les deux groupes ($p = 0,325$) et la dyslipidémie n'apparaît pas comme facteur associé à la DDVG.

Cependant, il faut souligner que le taux de patients ayant un taux de LDL-cholestérol supérieur à 01 g/l est autour de 50 %, dans les deux groupes.

Accessoirement, l'hypertriglycéridémie a été recherchée dans les deux groupes, donnant les résultats suivants : 77,89% dans le groupe DDVG versus 79,35% dans le groupe sans dysfonction diastolique. La différence n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,49$)



Graphique n° 16 : Récapitulatif des comorbidités associées au diabète

1.11. Thérapeutique antidiabétique :

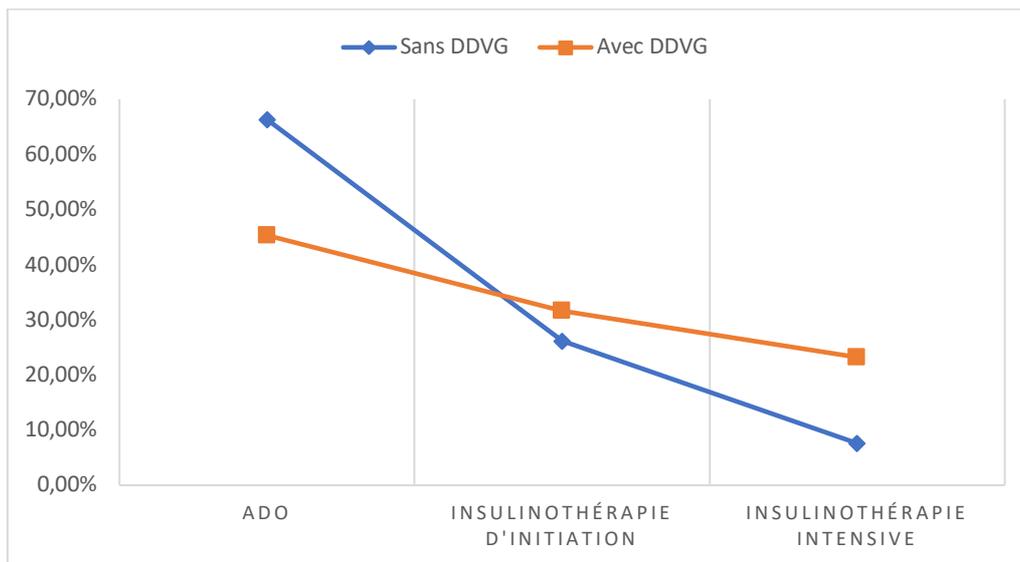
Comme prévu par le protocole, nous avons analysé la répartition selon le type de traitement antidiabétique reçu par les patients. Les schémas thérapeutiques sont rapportés sur le tableau n°50.

		Profil diast copie			
		0	1	Total	
Thérapeutique en cours	ADO	Effectif	61	43	104
		% dans TRT en cours	58,7%	41,3%	100,0%
		% dans Profil diastolique	66,3%	45,3%	55,6%
		% du total	32,6%	23,0%	55,6%
	Insulinothérapie basale	Effectif	24	30	54
		% dans TRT en cours	44,4%	55,6%	100,0%
		% dans Profil diastolique	26,1%	31,6%	28,9%
		% du total	12,8%	16,0%	28,9%
	Insulinothérapie intensive	Effectif	7	22	29
		% dans TRT en cours	24,1%	75,9%	100,0%
		% dans Profil diastolique	7,6%	23,2%	15,5%
		% du total	3,7%	11,8%	15,5%
Total	Effectif	92	95	187	
	% dans TRT en cours	49,2%	50,8%	100,0%	
	% dans Profil diastolique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% du total	49,2%	50,8%	100,0%	

Tableau n° 48 : Répartition en fonction du schéma thérapeutique

Les résultats concernant les différents schémas thérapeutiques, utilisés dans les deux groupes, retrouvent une prédominance des antidiabétiques oraux chez les patients ayant un profil diastolique normal. Le groupe avec DDVG a une tendance claire vers les schémas d'insulinothérapie intensive.

La représentation graphique ci-après indique une tendance claire vers le recours à l'insulinothérapie, d'initiation ou intensive chez les sujets dont la fonction diastolique est altérée ; contrairement aux patients sans DDVG, qui ont plus souvent recours aux ADO seuls. Ceci concorde avec la répartition des taux d'HbA1c ; en effet, les sujets qui ont une DDVG sont les plus déséquilibrés et ont recours à des schémas plus intensifs.



Graphique n° 16 : Schémas thérapeutiques selon la fonction diastolique.

La différence entre les deux groupes est significative avec une p value à 0,003.

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	11,496	2	0,003

Tableau n° 49 : Test Khi-carré pour le croisement thérapeutique-DDVG

1.12. Sexe :

Après analyse statistique, nous n'avons pas retrouver une différence statistiquement significative relative au profil diastolique, concernant les deux sexes. En effet les tests du Khi^2 retrouvent une valeur de p à 0,798.

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	0,066 ^a	1	0,798

Tableau n° 50 : Tests Khi-carré de Pearson pour la variable sexe.

1.13. Niveau d'instruction :

Le niveau intellectuel représente actuellement un paramètre déterminant de l'adhérence et du suivi du traitement. Il constitue une variable centrale dans le concept d'éducation thérapeutique, qui met le diabétique au centre du processus multidimensionnel de prise en charge thérapeutique.

La compréhension de la maladie par le patient joue un rôle important pour sa participation dans sa propre prise en charge, ce qui peut souvent nécessiter un certain niveau d'instruction.

Dans notre étude, nous avons analysé ce paramètre, ce qui a donné les résultats détaillés dans le tableau ci-dessous.

			Profil diastolique		
			Normal	Anormal	Total
Niveau d'instruction	Non scolarisé	Effectif	10	20	30
		% dans Niveau d'instruction	33,3%	66,7%	100,0%
	Fondamental	Effectif	54	64	118
		% dans Niveau d'instruction	45,8%	54,2%	100,0%
	Universitaire	Effectif	28	11	39
		% dans Niveau d'instruction	71,8%	28,2%	100,0%

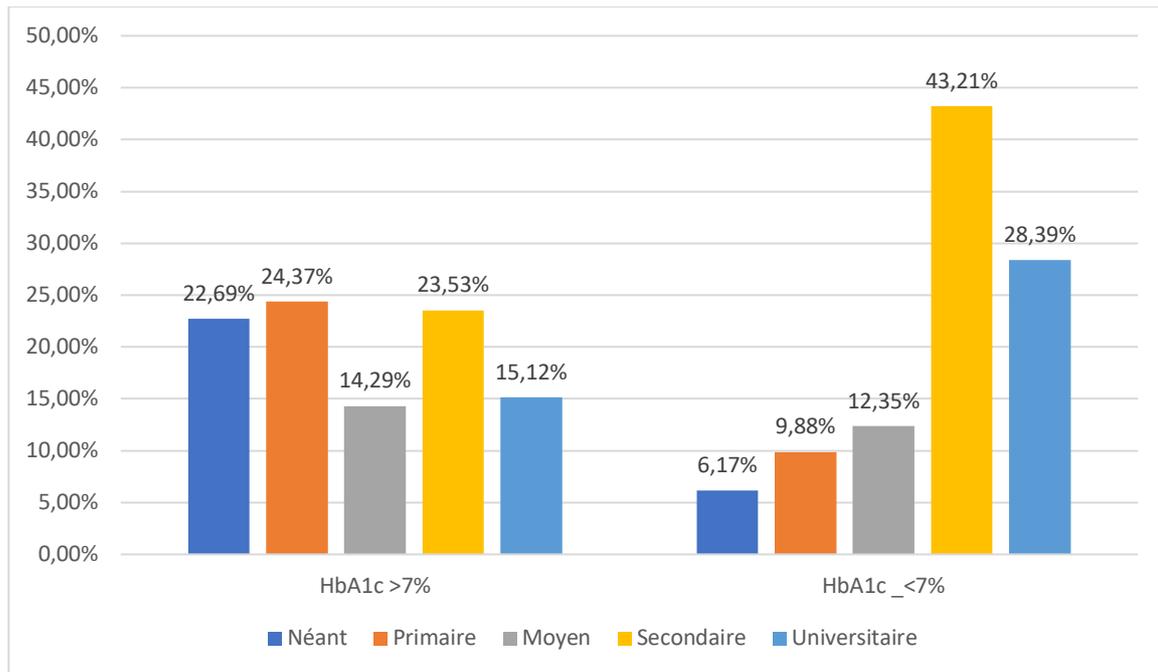
Tableau n° 51 : Croisement de la variable niveau d'instruction en fonction du profil diastolique.

Nous constatons que parmi les patients non scolarisés, les deux tiers (66,7%) présentent une DDVG ; mais cette tendance s'inverse avec les niveaux d'instruction plus élevés, arrivant à un taux de 28,2% chez les sujets de niveau universitaire. La différence entre les groupes du profil diastolique, en fonction du niveau d'instruction. Après application des tests de Pearson, la différence s'est avérée statistiquement significative ($p = 0,003$).

De ce fait, nous pouvons conclure qu'il existe une relation entre le niveau d'instruction et la probabilité d'avoir une dysfonction diastolique.

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	11,546 ^a	2	0,003

Tableau n° 52 : Tests Khi^2 pour le croisement niveau d'instruction-profil diastolique



Graphique n° 17 : Niveau scolaire en fonction de l'HbA1c

Nous remarquons clairement, que la majorité (71,6%) des patients ayant une HbA1c inférieure ou égale à 7%, ont un niveau scolaire secondaire ou universitaire, versus 38,65% pour l'autre groupe ; soit 61,35% avec un niveau scolaire primaire, moyen ou carrément non scolarisé pour presque un quart. La différence entre les deux groupes est très significative ($P < 0,001$).

1.14. Tabagisme :

		Profil diastolique			
		Normal	Anormal	Total	
Tabagisme actif	Négatif	Effectif	79	84	163
		% dans Tabagisme	48,5%	51,5%	100,0%
		% du total	42,2%	44,9%	87,2%
	Positif	Effectif	13	11	24
		% dans Tabagisme	54,2%	45,8%	100,0%
		% du total	7,0%	5,9%	12,8%
Total	Effectif	92	95	187	
	% dans Tabagisme	49,2%	50,8%	100,0%	

Tableau n° 53 : Répartition des effectifs en fonction du tabagisme actif

Paradoxalement, nous avons retrouvé plus de patients tabagiques actifs dans le groupe sans DDVG, avec 13,04 % versus 11,60 % en cas de dysfonction diastolique et la différence n'était pas significative ($P = 0,602$).

	Valeur	ddl	Signification bilatérale
khi-carré de Pearson	0,272 ^a	1	0,602

Tableau n° 54 : Test Khi-carré du croisement DDVG-tabagisme

	Valeur Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
		Plus bas	Supérieur
Rapport des cotes pour Tabagisme (0 / 1)	0,796	0,337	1,880

Tableau n° 55 : Calcul du risque relatif entre tabagisme et DDVG

Le calcul du risque relatif (RR) ou Odds ratio (OR) retrouve une valeur à 0,79, ce qui signifie que le tabagisme n'est pas un facteur de risque de DDVG. Cependant, dans un sens inverse, il nous renseigne sur une diminution de 21 % ($1 - 0,79 = 0,21$) du risque après sevrage tabagique.

1.15. Type de profession :

Selon que la profession soit de nature physique ou non physique, il n'en ressort pas une différence significative ($p = 0,061$) entre les deux groupes du profil diastolique.

Les résultats de l'analyse univariée dont la valeur de p est significative sont la durée d'évolution du diabète dépassant les 10 ans dans 38,9 % avec un odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) de 3,2. La valeur d'HbA1c est au-delà de 7% dans 72,6% du groupe et dont le RR est à 2,3. L'hypertension artérielle touche 54,7% du groupe DDVG (RR=2,16). L'OR généré par l'obésité est de 1,9. Concernant l'HVG, elle confère un risque relatif s'élevant à 6. Quant à la néphropathie, l'odds ratio est de 3. Enfin, pour les complications macrovasculaires, la différence reste significative entre les deux groupes ; ce qui n'est pas le cas pour la dyslipidémie et les paramètres socio-professionnels, excepté le niveau scolaire.

2. Analyse multivariée :

2.1. DDVG et facteurs associés :

Pour vérifier le modèle de notre étude, nous avons réalisé une analyse multivariée par croisement de la variable indépendante, qui est le profil diastolique, avec les variables dépendantes répondant aux objectifs de l'étude.

Les variables ont été classées selon l'ordre des objectifs établis par le protocole de l'étude, partant des caractéristiques du diabète vers les comorbidités.

		Score	ddl	Sig.
Variables	Durée d'évolution	12,565	1	< 0,001
	HbA1c	8,235	1	0,004
	HVG	25,987	1	< 0,001
	Complications microvasculaire	16,550	1	< 0,001
	Complications macrovasculaires	7,578	1	0,006
	HTA	6,710	1	0,010
	Obésité	4,609	1	0,003
	Dyslipidémie	0,971	1	0,325
Statistiques générales		44,950	11	< 0,001

Tableau n° 56 : Analyse multivariée avec tests du Khi^2 pour les variables de l'équation DDVG-facteurs de risque.

Les corrélations intra-modèle peuvent avoir une influence sur le niveau de significativité, notamment sur les variables dont le p est le plus élevé du modèle.

Nous retenons que l'ancienneté du diabète, le niveau d'HbA1c, l'hypertrophie ventriculaire gauche, les complications micro- et macrovasculaires, la néphropathie, l'HTA et l'obésité représentent des facteurs de risque exposant au développement d'une DDVG.

Nous remarquons que les variables les plus significatives sont celles relatives à la maladie diabétique et ses déterminants.

La dyslipidémie n'est pas retenue dans notre modèle final, car elle ne suit pas la même tendance que les autres paramètres.

		Durée d'évolution	HbA1c	LDL-C	DFG	HVG
Durée d'évolutions	Corrélation de Pearson	1	0,249**	0,054	-0,535**	0,250**
	Sig. (bilatérale)		0,001	0,466	0,000	0,001
HbA1c	Corrélation de Pearson	0,249**	1	-0,043	-0,325**	0,207**
	Sig. (bilatérale)	0,001		0,556	0,000	0,005
LDL-C	Corrélation de Pearson	0,054	-0,043	1	0,059	0,044
	Sig. (bilatérale)	0,466	0,556		0,422	0,551
DFG	Corrélation de Pearson	-0,535**	-0,325**	0,059	1	-0,231**
	Sig. (bilatérale)	0,000	0,000	0,422		0,001
HVG	Corrélation de Pearson	0,250**	0,207**	0,044	-0,231**	1
	Sig. (bilatérale)	0,001	0,005	0,551	0,001	
IMC	Corrélation de Pearson	0,048	0,096	0,221**	-0,045	0,106
	Sig. (bilatérale)	0,519	0,191	0,002	0,544	0,148

** . La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatéral).

Tableau n° 57 : Corrélations entre variables dépendantes de l'équation selon Pearson.

Le tableau ci-dessus détaille les corrélations intra-modèles entre différentes variables. En effet, une corrélation positive est exprimée par un chiffre supérieur à 0, une corrélation négative ou inverse est notée par un résultat inférieur à 0 et une corrélation forte si elle s'approche de 1, qui représente la valeur de la corrélation parfaite.

En décryptant le tableau des corrélations, nous retenons celles ayant une valeur significative (<0,05) et nous pouvons exprimer les résultats suivants :

- La durée d'évolution est fortement corrélée à l'HbA1c (0,249) et à l'HVG (0,250) mais inversement au DFG (-0,535) ;
- L'HbA1c est positivement corrélée à l'HVG (0,207) et inversement corrélée au DFG (-0,325) ;
- Il existe une corrélation négative forte entre le DFG et l'HVG (-0,231) ;
- L'indice de masse corporel présente uniquement une corrélation positive avec le LDL-C, mais qui est très significative (0,002)

2.2. Inclusion de l'âge et son influence sur les paramètres du diabète :

Etant donné que la durée d'évolution est un paramètre de temps tout comme l'âge, l'un pourrait potentialiser l'autre.

Pour minimiser le biais en question, nous avons introduit l'âge dans un critère composite incluant l'HbA1c et l'avons traité, d'abord séparément puis par analyse multivariée avec la durée d'évolution du diabète, afin d'affiner les deux premiers objectifs secondaires de l'étude.

	B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
							Inférieur	Supérieur
HbA1c by Âge	0,001	0,000	23,251	1	< 0,001	1,001	1,000	1,001

Tableau n° 58 : Significativité du critère composite HbA1c-Âge

La différence entre les groupes concernant le critère composite est très significative ($p < 0,001$), améliorant ainsi celle de l'HbA1c seule.

	Score	ddl	Sig.
HbA1c by Âge	27,007	1	< 0,001
Durée d'évolution	15,595	3	0,001
Statistiques générales	31,607	4	< 0,001

Tableau n° 59 : Analyse multivariée incluant le critère composite et la durée d'évolution

Après analyse multivariée des variables spécifiques du diabète, biais d'analyse étant éliminé, notre modèle reste positif, gardant des valeurs de significativité très marquées.

DISCUSSION

1. Force de l'étude :

L'effectif réuni au terme de la phase d'inclusion s'élève à 213 cas, ce qui permet de le placer sur une bonne position par rapport aux données publiées. Comparée aux études de la méta-analyse de Selma Bouthoorn (45) du point de vue effectifs, notre étude dépasse 17 études parmi les 24 analysées.

L'étude auprès des cas a été menée à plus de 80 % par l'investigateur principal, avec une bonne qualité d'investigation dans chez plus de 95 % des sujets, ce qui limite les biais de classement.

Étant donné le nombre limité de valeurs à estimation subjective et/ou ponctuelle pour les différentes variables, nous estimons que l'impact de ces valeurs sur les mesures d'associations est négligeable.

Les techniques d'analyse échocardiographiques employées sont les mêmes que celles utilisées par une grande majorité des études publiées basées sur les recommandations internationales de Nagueh 2016 (3), et les résultats des variations interobservateurs sont superposables aux études, de même que la régression logistique conditionnelle en univariée et multivariée ce qui nous a permis d'étudier la prévalence de la dysfonction diastolique chez les patients diabétiques de type 2, par une comparaison ajustée des différents facteurs, ce qui diminue les biais de confusion.

Il est aussi à noter que le protocole de l'étude a éliminé le maximum de facteurs pouvant influencer la fonction diastolique, tels que la baisse de l'altération de la fonction systolique, les troubles de la cinétique segmentaire, l'insuffisance rénale sévère et les états d'hyperdébit comme chez la femme enceinte.

Un autre point fort de notre travail, consiste en son originalité confirmée par les données de la recherche sur la plateforme PubMed®.

Enfin, un autre point non négligeable, celui du taux très faible de plagiat, estimé à 7% par l'addition des pourcentages loin du seuil conventionnel critique des 20%. Ce taux devient à 0,54% après calcul de la moyenne entre les 16 sources de plagiat. Le rapport officiel généré par le logiciel officiel de la faculté de médecine de Tlemcen, Plag Prevent®.

2. Biais de l'étude :

Prenant en compte qu'il s'agit d'une étude descriptive, l'analyse en un temps rapproché entre le moment de l'inclusion, la réalisation du bilan biologique et celui de la pratique de l'évaluation échocardiographique présente, tout de même, des limites connues, ce qui mérite d'être considéré lors de l'interprétation des résultats.

a. Biais de sélection :

L'étude comporterait certaines limites et sources possibles de biais, la population générale des diabétiques pourrait inclure un certain nombre de diabètes secondaires et de diabètes dits de type 1 lents. En revanche, les patients inclus étaient connus et traités depuis plusieurs mois et présentant un profil d'évolution compatible avec celui du diabète de type 2, ce qui rend la probabilité de la présence d'un tel groupe très infime.

Il est validé que l'hémoglobine glyquée représente le gold standard dans l'estimation de la qualité de l'équilibre glycémique à moyen terme. Cependant, certains profils-patients nécessiteraient l'association de l'HbA1c avec le Time-In-Range (TIR : temps passé dans l'objectif), réalisé par la mesure continue de la glycémie (CGM) ou du moins des cycles glycémiques répétés.

b. Biais d'analyse :

Nous avons utilisé les recommandations de Nagueh de 2016 (3) basées sur les données du doppler du flux de l'anneau mitral, mais qui ne prennent pas en considération les pressions intra-auriculaires gauches. Cependant, nous avons choisi ce type de mesures car, non seulement, il est encore valide et figure dans différentes études publiées ; mais aussi il se rapproche le plus de la pratique usuelle, en matière d'évaluation du profil diastolique et des pressions de remplissage du VG.

Quant au paramètre HVG, bien que l'échocardiographie soit le meilleur outil pour évaluer la masse ventriculaire gauche, mais sa spécificité demeure faible par rapport à sa sensibilité à cause des possibles variations inter et intra observateurs de ses résultats (176), (177).

Parmi les limites de l'étude, le premier aspect remarquable est que la reproductibilité n'a pas été évaluée dans tous les centres d'investigation ; par conséquent, il est impossible d'en déduire si

les mesures répétées au centre de lecture sont plus reproductibles que celles répétées dans chaque centre d'acquisition. Les difficultés potentielles dans la normalisation des lectures d'acquisition dans différents centres sont l'une des principales raisons d'effectuer toutes les mesures dans un seul centre. (178)

c. Biais de confusion :

Contrairement aux types de biais précédemment décrits, les facteurs confondants sont des facteurs conduisant à des résultats erronés que l'on pourrait quantifier. On peut aussi en tenir compte dans l'analyse multivariée afin d'en éliminer l'effet.

Le facteur de confusion le plus puissant est représenté par l'âge des sujets inclus, car des modifications de la fonction diastoliques s'installent avec l'âge, mais cet effet est minimisé par la corrélation hautement significative entre l'ancienneté du diabète et la présence d'une dysfonction diastolique.

Dans notre étude le biais de confusion principal a été contrôlé à deux niveaux :

- d'abord par la répartition des effectifs selon l'âge dont la majorité (75%) est inférieure à 66 ans, avec une médiane d'âge de 58 ans, ce qui signifie que la population est relativement jeune.
- ensuite au moment de l'analyse, par l'analyse multivariée qui permet l'évaluation d'une multitude de facteurs en même temps.

3. Caractéristiques générales de la population :

a- Le sexe :

Dans notre population, il existe une prédominance féminine (57%). Cependant, il n'existe pas une différence significative entre les deux sexes concernant le profil diastolique. De ce fait, il n'apparaît pas comme un facteur corrélé à la dysfonction diastolique dans notre étude. Cela rejoint les résultats de l'étude Patil et Al [93], et Poirier et Al. [94]

b- L'âge :

Le facteur âge est, très significativement, associé à la présence d'une DDVG. Ceci est certainement dû aux changements myocardiques qui s'installent avec l'âge, en dehors de tout contexte pathologique.

Considéré comme générateur d'un biais d'analyse, ceci a été minimisé par son inclusion dans un critère composite avec l'HbA1c et son croisement avec la durée d'évolution. Ces deux dernières variables ont gardé leur significativité.

Etudes	Année	Nombre de patients	Résultats
Poirier et al (Québec) (179)	2001	46	p <0,001
Patil et al (Inde) (98)	2011	127	p <0,001
Wang Y et al (Australie) (180)	2018	290	p <0,001
Sana Doubi et al (Maroc) (24)	2018	66	p <0,021
Notre série (Algérie)	2022	200	p <0,001

Tableau n° 60 : Correspondance entre l'âge et la DDVG chez les auteurs

c- Le niveau d'instruction :

Cette variable est inversement associée à la présence d'une dysfonction diastolique. Ceci est certainement dû au fait que les patients avec un niveau scolaire le plus élevée, soit le secondaire ou universitaire, représentent la majorité des diabétiques ayant une HbA1c à l'objectif. Cette donnée peut être expliquée par l'influence positive du niveau intellectuel sur l'adhérence à la prise en charge du diabète, ce qui diminue le risque de complications chroniques, dont la DDVG.

Dans notre étude, Le niveau scolaire semble avoir une influence très significative (P<0,001), le même résultat est trouvé dans l'étude QUODIEM (181), l'étude américaine de J. Todd Coffey et al (182) et l'étude marocaine de S. Doubi et al (24). Nos résultats pourraient alors s'expliquer par le biais d'une meilleure compréhension de la maladie chez les patients instruits.

d- L'activité physique et DDVG :

L'hypothèse formulée concernant la relation entre l'activité physique et la DDVG est qu'elle pourrait agir par le biais de l'HVG. Nos résultats sont négatifs concernant cette corrélation. Cependant, dans l'étude de Kazlauskaite R et al (183), l'inactivité physique était associée à une dysfonction diastolique précoce (relaxation altérée), tandis que l'épaisseur de la graisse épigardique

et les niveaux de glucose étaient associés à un dysfonctionnement diastolique tardif (compliance altérée). Les taux de CRP-us et de BNP n'étaient pas associés à un dysfonctionnement diastolique (179).

4. Prévalence de la dysfonction diastolique :

Le risque de développement d'une dysfonction diastolique est relativement élevé chez les diabétiques type 2 (184) (185), (186). Dans l'étude de Framingham, les observations ont démontré que les diabétiques type 2 ont un risque 2 à 8 fois plus élevé de développer une dysfonction diastolique (187), (188), (189), et dans 19 % des cas, ils développent des symptômes d'insuffisance cardiaque (3). Une étude de cohorte rétrospective chez 8231 diabétiques type 2 a montré que 30.9/1000 individus ont développé une insuffisance cardiaque, en comparaison avec 12.4/1000 chez la population non diabétique, indiquant que le risque est 02 à 5 fois plus élevé chez les diabétiques (190), (191), (192).

L'étude de Ernande L et al (193), qui avait pour objectif de vérifier si la DDVG constitue le premier marqueur de la cardiomyopathie diabétique, a démontré que les paramètres diastoliques ont été modifiés chez les patients par rapport aux témoins, avec des rapports E/A plus faibles, des temps de décélération mitrale et de relaxation isovolumique plus longs et un rapport E/e' plus élevé. Une dysfonction diastolique est retrouvée chez 47 % des patients atteints de diabète (33 % et 14 % avec un dysfonctionnement diastolique de grade I et II, respectivement)

Cependant, l'estimation précise de la fréquence chez les individus diabétiques de type 2 est reste une mission relativement difficile, étant donné que différentes techniques d'imagerie et des critères ont été utilisés pour définir la dysfonction diastolique. En outre, des différences marquées dans les caractéristiques cliniques peuvent également influencer la prévalence parmi les populations étudiées. En conséquence, une grande hétérogénéité dans la fréquence des dysfonctions diastoliques a été rapportée dans les cohortes de diabétiques. Selon la méta-analyse de Selma Bouthoorn de 2016 la prévalence de la DDVG varie entre 25% et 75%, avec une moyenne de 46% (45).

Dans notre série, la prévalence de la dysfonction diastolique est estimée à 47,5%, ce qui se rapproche des données de la plus grande méta-analyse réalisée en la matière.

Etudes	Année	Effectif	Prévalence de la DDVG
Patil V C et al (Inde) (98)	2011	127	54,12 %
Ernande L et al (193)	2011	88	47 %
Selma Bouthoorn et al (Royaume Uni) (45)	2015	6061	46 %
Yadava S K et al	2017	90	47,8%
Sana Doubi et al (Maroc) (24)	2018	66	27 %
Notre série	2022	200	47,5 %

Tableau n° 61 : Prévalence de la DDVG chez le diabétique de type 2 selon les auteurs.

5. Caractéristiques cliniques de la population :

5.1. *Diabète :*

a. *Durée d'évolution :*

Selon une étude publiée en 2010 par Aaron M. et al (194) menée sur 486 patients diabétiques au « Olmsted County », qui avait pour but d'évaluer la relation de la durée d'évolution du diabète et la dysfonction diastolique, la survenue de dysfonction diastolique était significativement corrélée à une durée d'évolution du diabète égale ou supérieure à quatre ans.

Dans notre série, une durée d'évolution du diabète de cinq ans ou plus correspondait à l'apparition d'une dysfonction diastolique ($p = 0,004$). Cependant, la relation est statistiquement plus significative ($p < 0,001$) au-delà de 10 ans, ce qui rejoint les résultats de Patil et al (98), Aaron et al (194), et Poanta et al (195).

Etudes	Année	Effectif	Résultats
Aaron et al (états-unis) (194)	2010	486	$p < 0,001$
Poanta et al (Roumanie) (195)	2011	58	$p < 0,001$
Patil et al (Inde) (98)	2011	127	$p < 0,001$
Notre série	2022	200	$p = 0,001$

Tableau n° 62 : Corrélation entre le DDVG et durée d'évolution du diabète

b. Niveau d'HbA1c :

Une étude observationnelle incluant 25958 hommes et 22900 femmes diabétiques de type 2 a montré qu'une augmentation de 1 % du taux l'HbA1c était associée à une augmentation de 8 % du risque d'insuffisance cardiaque, indépendamment de la tension artérielle, de l'obésité, de l'âge et de la présence de maladie coronaire (196). Ces données ont été renforcées par l'étude UKPDS menée par Stratton et al (23), qui a montré que toute diminution de 1% du taux l'HbA1c est associé à une réduction de 16 % du risque d'insuffisance cardiaque, de 14% du risque d'infarctus du myocarde, et de 21% du risque de décès relatif au diabète type 2.

Toutes ces données suggèrent que le contrôle glycémique joue un rôle important dans la prévention de la survenue de cardiomyopathie diabétique. Et ceci rejoint les résultats de notre étude, dont les résultats démontrent qu'un taux d'HbA1c supérieur à 7% avait une relation statistiquement significative avec la dysfonction diastolique, avec une valeur $p = 0,004$.

Etude	Année	Résultats
Patil et al (Inde) (98)	2011	$p < 0,001$
Poanta et al (Roumanie) (195)	2011	$p < 0,001$
Maiello M et al (Italie) (197)	2017	$p < 0,001$
Notre série	2022	$p = 0,004$

Tableau n° 63 : Correspondance entre la dysfonction diastolique et le taux de l'HbA1c chez les auteurs

c. Thérapeutiques antidiabétiques :

Nous remarquons que plus de la moitié de notre population (54,5%) est traitée par des antidiabétiques oraux, contrastant avec un taux de 65% des patients qui restent au-delà des objectifs thérapeutiques ($HbA1c > 7\%$). Ce taux de déséquilibre augmente encore plus dans le groupe DDVG, atteignant 72,6% malgré un recours plus fréquent à l'insulinothérapie.

L'absence de patients traités par analogues du GLP-1 nous interpelle, sachant que ce type de molécules constitue une classe thérapeutique innovante par voie injectable, relativement récente, figurant dans les diagrammes de prise en charge du diabète sucré de type 2, élaborés par les groupes de consensus des sociétés savantes internationales. (175)

d. Complications microvasculaires :

Les anomalies microvasculaires, ou microangiopathies, peuvent expliquer, au moins en partie, les troubles de la réactivité vasculaire et la constitution d'une véritable myocardiopathie, et sont sans doute fortement intriquées avec la neuropathie autonome. (198)

Il est difficile de définir une atteinte cardiaque liée uniquement à la microangiopathie myocardique, l'atteinte associée des gros vaisseaux étant difficile à éliminer par la seule coronarographie, et d'autres causes de cardiopathie étant fréquentes chez les diabétiques : hypertension artérielle, hyperlipidémie. Dans ces cas, la microangiopathie pourrait jouer le rôle de facteur aggravant des affections mentionnées ci-dessus et expliquer en partie leur pronostic aggravé par la présence du diabète.

Dans l'étude de Hazarika K et al. (199) en 2022, la prévalence de DDVG était plus élevée (83,78 %) dans le groupe neuropathie autonome cardiaque (NAC) que dans le groupe sans NAC (18,18 %) avec une valeur de p significative < 0,001. Ce qui démontre une association positive significative entre NAC et DDVG. Les patients atteints de NAC présentaient une altération du remplissage diastolique du ventricule gauche (rapport moyen E/A $0,92 \pm 1,14$ contre $1,25 \pm 0,24$, valeur p 0,0400) et une pression de remplissage moyenne plus élevée (rapport moyen E/é $10,7 \pm 2,4$ contre $8,9 \pm 2,6$, p valeur 0,001) par rapport aux patients sans NAC. (199).

La NAC et la DDVG sont tous deux très courants au moment du diagnostic du diabète sucré de type 2. Nous avons trouvé une association positive significative entre NAC et DDVG. Nous concluons que la présence d'une NAC peut exercer un effet sur l'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche et s'ajoute à d'autres facteurs de risque de DDVG dans le diabète de type 2 (199).

Les données de l'étude de Tremamunno S et al menée en 2022 chez les patients atteints de DT2 n'ont pas réussi à démontrer une relation entre la dysfonction diastolique du VG et la dysfonction endothéliale, alors qu'elles ont montré une relation significative entre la fonction de dilatation artérielle périphérique indépendante de l'endothélium et la dysfonction diastolique du VG (200).

L'étude de C. Bergerot et al de 2018 (201) présente un modèle prédictif de DDVG chez le patient diabétique, incluant la rétinopathie parmi les facteurs associés significativement à l'altération de la fonction diastolique.

Concernant la néphropathie diabétique, une étude publiée par J Mayazato et al. (202) a démontré son impact sur la masse du VG et la dysfonction diastolique, qui étaient augmentées chez les sujets atteints d'IRC par rapport aux témoins hypertendus.

A travers la comparaison des paramètres échocardiographiques entre les deux groupes de patients atteints d'IRC, c'est-à-dire les groupes de glomérulonéphrite chronique et de néphropathie diabétique, tous les indices de la fonction diastolique du VG étaient plus détériorés dans le groupe de néphropathie diabétique que dans le groupe de glomérulonéphrite chronique, bien que la structure du VG, y compris l'HVG et la fonction systolique ne différait pas entre les groupes.

Dans une analyse de régression multiple, la présence de diabète (c'est-à-dire le groupe de néphropathie diabétique) était un prédicteur significatif de la dysfonction diastolique du VG chez les sujets IRC, indépendamment d'autres facteurs d'influence tels que l'âge, la pression artérielle, la fonction rénale, l'anémie et l'hypertrophie du VG.

Ils ont conclu que les résultats présents suggèrent que la dysfonction diastolique du VG, indépendante de l'hypertrophie du VG, progresse spécifiquement et nettement chez les patients atteints d'IRC à la suite d'une néphropathie diabétique. (202)

L'interaction complexe entre ces facteurs de risque se traduit par une forte prévalence d'anomalies de la structure et la fonction cardiaque chez les patients atteints de néphropathie chronique (203).

Etude	Année	Résultats	Notre étude
Hazarika K et al (199)	2022	La présence d'une NAC peut exercer un effet sur l'altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche.	La neuropathie périphérique était significativement associée à la DDVG P < 0,001
Bergerot C et (201)	2018	La rétinopathie parmi les facteurs associés significativement à l'altération de la fonction diastolique.	L'association avec la rétinopathie n'a pas été analysée vu sa faible fréquence
Kara L et al (94)	2012	Elévation significative de la fréquence des PRVG élevées du stade 2 vers le stade 4, presque la moitié des patients avec PRVG élevées (41 %) sont du stade 4 de l'IRC	Corrélation significative pour le stade 2 (p = 0,004). Notre étude a exclu les patients des stades 3 et 4.

Tableau n° 64 : Corrélations entre micro-angiopathies diabétiques et DDVG chez les auteurs

Rathika K et al. (204) ont mené une étude comparative chez 441 patients divisés en deux sous groupes : 326 patients avec débit de filtration glomérulaire (DFG) >60ml/mn et 121 patients avec un DFG <60ml/mn.

L'analyse statistique a révélé une baisse plus significative de la fonction longitudinale dans le deuxième sous groupe ($p=0,003$) par rapport au premier conduisant à un lien positif entre insuffisance rénale et modification de la fonction diastolique (204), ceci étant en parfaite corrélation avec les résultats de notre étude ($p=0,004$)

e. Complications macrovasculaires :

L'étude de R Plattier de 2016 (205), a démontré que parmi d'autres atteintes macrovasculaires, l'AOMI est significativement associée à la présence d'une DDVG ($p = 0,001$).

Dans une étude réalisée par Kritsak M et al dont le but était d'analyser les caractéristiques des troubles de la fonction diastolique du ventricule gauche et de l'oxygénation du sang artériel et veineux, chez les patients atteints du syndrome du pied diabétique et du syndrome métabolique avec dysfonction diastolique du ventricule gauche ; l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare a contribué à la réduction des signes d'insuffisance cardiaque diastolique et à l'augmentation des taux d'oxygénation du sang artériel et veineux.

L'alignement du métabolisme de l'oxygène a contribué à l'élimination à la fois du déficit systémique en oxygène et de l'hypoxie tissulaire locale, grâce à quoi un effet thérapeutique complexe a révélé (206).

Cette étude plaide en faveur de l'implication l'hypoxie occasionnée par l'AOMI et le développement d'une DDVG et son amélioration après leur correction.

Etude	Année	Résultats
R Plattier de (205)	2016	Association significative entre AOMI et DDVG ($P=0,001$)
Kritsak M et al (206)	2021	Implication des troubles occasionnés par l'AOMI et le développement d'une DDVG, avec réversibilité conjointe.
Notre série	2022	Association significative entre AOMI et DDVG ($P=0,022$)

Tableau n° 65 : Corrélations entre macro-angiopathies diabétiques et DDVG chez les auteurs

5.2. Hypertension artérielle :

L'association hypertension artérielle systémique et diabète de type 2 est, sans doute, d'un grand impact sur la fonction diastolique ventriculaire gauche et tous les deux constituent des facteurs de risque synergiques pour l'insuffisance cardiaque.

Nombre de données relativement récentes suggèrent que la dysfonction diastolique du VG est commune chez le patient diabétique, dès les premiers stades de la cardiomyopathie diabétique (2). En revanche, l'incidence effective de la cardiomyopathie diabétique précoce sur les performances systoliques du VG est encore controversée [(207), (208)].

Avec une prévalence de l'hypertension artérielle à l'ordre de 54,7% dans le groupe DDVG, versus 35,87% dans le groupe à profil diastolique normal, et une association significative ($p = 0,001$), nous pouvons en déduire que l'HTA est un facteur déterminant pour la présence d'une dysfonction diastolique.

En comparant nos résultats à ceux des études réalisées chez les sujets hypertendus avec et sans diabète sucré, ces derniers retrouvent une prévalence de la DDVG à 18 % dans the SPHERE study réalisée par Lloyd Dini et al (209) ; ce qui démontre que l'association diabète-HTA augmente encore plus le risque de dysfonction diastolique comparée à l'HTA seule.

Dans l'étude de Sundqvist MG et al en 2020 (210), ils concluent que « comme prévu, le diabète, l'hypertension et l'augmentation de l'âge étaient associés à des vitesses Doppler tissulaires plus faibles, à un rapport E/A plus faible, à un E/e' plus élevé et à un volume de l'oreillette gauche plus élevé ».

Une autre étude réalisée chez les patients hypertendus par N Taleb Bendiab et al en 2018 (211), a retrouvé une prévalence de la DDVG à 18,5%. Dans la même étude, presque la moitié (46,3%) des patients hypertendus avec HVG étaient diabétiques.

5.3. Obésité :

Les résultats de notre étude montrent que la différence entre le groupe DDVG et l'autre groupe à profil diastolique normal est statistiquement significative ($P = 0,003$), ce qui permet de conclure que l'obésité a une corrélation linéaire positive avec la dysfonction diastolique. Ceci rejoint les résultats de plusieurs études, notamment celles de Patil (98) et al et Maiello et al (197). (Tableau 69).

Etudes	Année	Effectif	Résultats
Patil et al (98)	2011	127	Relation statistiquement significative
Poanta et al (195)	2011	58	Relation statistiquement significative
Maiello M et al (197)	2017	456	Relation statistiquement significative
Ng ACT et al (212)	2018	337	Relation statistiquement significative
Notre série	2022	200	Relation statistiquement significative p = 0,003

Tableau n° 66 : *Corrélations entre le paramètre obésité et DDVG chez les auteurs*

Dans notre étude, le surpoids apparait aussi comme facteur associé à la dysfonction diastolique, moins important que l'obésité mais avec une relation statistiquement significative (p = 0,032).

5.4. Dyslipidémie :

Il a été validé, à travers les plus grandes études menées dans le domaine des pathologies cardio-métaboliques, que la dyslipidémie notamment le LDL-cholestérol constitue un facteur de risque pour les événements cardiovasculaires majeurs appelés MACE (major adverse cardiovascular events).

Cependant, chez le patient diabétique en particulier, les molécules du LDL-C subissent des phénomènes d'oxydation, secondaires à l'inflammation chronique infraclinique et au stress oxydatif qui sont très accentués par le diabète sucré. De ce fait, lesdites lipoprotéines deviennent, après oxydation, petites et denses rendant leur dosage biochimique très difficile voir inaccessible aux techniques usuelles. Par conséquent, le taux plasmatique de LDL-C est souvent sous-estimé chez les diabétiques.

Dans notre étude, nous avons aussi retenu le LDL-Cholestérol pour l'analyse, car il représente le seul facteur de risque validé parmi les paramètres lipidiques. La valeur-seuil retenue pour notre étude est de 01 g/l. Les résultats de notre analyse de corrélation entre la DDVG et la dyslipidémie (LDL-C > 1 g/l) ne démontrent pas une relation statistiquement significative (p = 0,325).

De même que pour l'hypertriglycéridémie, il n'existe pas de relation statistiquement significative avec la DDVG (p = 0,49). Ceci ne concorde pas avec l'étude de Patil et al, dont les résultats étaient en faveur d'une relation positive validée statistiquement (p = 0,002).

Pour les raisons dûment citées, l'analyse de corrélation entre LDL-C et DDVG est certainement biaisée par la sous-estimation technique des taux circulants de la lipoprotéine en question. Cette limite peut être dépassée par les nouvelles techniques de dosage des ox-LDL

Accessoirement, le taux des triglycérides a été également analysé en se basant sur des données de la littérature, quoi qu'il ne s'agit pas d'un facteur de risque cardiovasculaire.

6. Analyse échocardiographique :

6.1. Paramètres de la fonction diastolique :

Lorsque la fibrose myocardique se développe, l'accumulation de collagène augmente la rigidité du myocarde et induit une dysfonction diastolique mais prive également les cardiomyocytes du squelette nécessaire à la contraction myocardique. Par conséquent, il est facile de comprendre comment le degré de fibrose myocardique puisse être associé au même degré à la dépréciation des propriétés systoliques et diastoliques. (213)

La FEVG est un indicateur peu sensible de la véritable contractilité myocardique, et il a été démontré que des altérations sub cliniques de la fonction systolique VG sont déjà manifestes dans les insuffisances cardiaques à FEVG préservée. (214)

Yuming Mu et al (215) ont démontré aussi la forte corrélation entre l'augmentation du volume de l'OG et l'élévation des pressions de remplissage.

Les déterminants de la dysfonction diastolique se résument en une incapacité du ventricule gauche à se relaxer, à se laisser distendre et à se remplir correctement. Elle représente le primum movens de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée.

Une dysfonction diastolique avec PRVG élevées, est un prédicteur important et indépendant de mortalité cardiaque. Ce qui confirme l'importance pronostique de sa mise en évidence chez des patients insuffisants cardiaques avec FEVG conservée (216).

Dans notre étude, la fonction diastolique VG normale était définie comme un rapport $E / A > 1$ et un TDE entre 160 ms et 220 ms. La dysfonction diastolique a été définie comme un rapport $E / A < 1$ et un TDE ≥ 240 ms ou un rapport $E / A > 2$ et un TDE < 150 ms.

L'analyse de la fonction diastolique chez nos patients s'est basée aussi sur l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaires gauches à partir des indices combinés E/e' . Une dysfonction

diastolique a été définie par un rapport $E/e' > 13$ ou un E/e' entre 8 et 13. Une dysfonction diastolique ventriculaire gauche avec PRVG élevées a été retrouvée chez 06,5% de la population.

Les résultats de notre étude ont démontré que la valeur de vélocité de l'onde A diminuée et un rapport E/A élevé avaient une relation statistiquement significative avec la dysfonction diastolique avec des valeurs $p < 0,0001$. Ceci rejoint plusieurs études dans la littérature, comme le montre le tableau suivant :

Etude	Année	Effectif	Résultats
Diamand et al (39) (Pays Bas)	2003	12	Relation statistiquement significative
Poulsen et al (146)	2010	305	Relation statistiquement significative
Patil et al (98) (Inde)	2011	127	Relation statistiquement significative
Poanta et al (195)	2011	58	Relation statistiquement significative
Maiello M et al (197) (Italie)	2017	456	Relation statistiquement significative
Notre série	2022	200	Relation statistiquement significative $p = 0,0001$

Tableau n° 67 : *Corrélation entre la dysfonction diastolique et la perturbation des paramètres échocardiographique chez les auteurs*

La valeur du e' et du rapport E/e' a été considérée comme un indicateur de pronostic dans une étude menée chez 116 patients hypertendus hospitalisés pour insuffisance cardiaque à FEVG normale (217), (218).

A ce jour, il n'y a pas d'accord uniforme sur la définition de la dysfonction diastolique, et il a seulement été convenu que plusieurs mesures échocardiographiques devraient être utilisées. Cependant, en l'absence d'une norme de référence, un algorithme de paramètres échocardiographiques variables n'est généralement pas accepté ni ne pourrait être validé.

6.2. Hypertrophie ventriculaire gauche et DDVG :

Une étude menée sur 600 patients dans un institut de recherche sur l'HTA a montré une forte corrélation entre le degré d'HVG et la sévérité de la dysfonction diastolique ventriculaire gauche (219).

En utilisant un autre paramètre d'analyse de la DDVG, en l'occurrence la fonction longitudinale du ventricule gauche, l'étude de Piercarlo B et al. (220) ont démontré dans une étude Italienne menée chez 163 patients hypertendus un impact synergique et négatif de l'association HTA et diabète sur les paramètres de fonction longitudinale et radiale du VG. L'augmentation de la masse VG était en grande partie le déterminant le plus important de la baisse des indices systoliques longitudinaux chez ces patients, et son effet est amplifié par la coexistence du diabète et de l'hypertension (221).

L'étude LIFE a montré que la détection de l'HVG électrique définie par des critères de l'indice de Cornell, de Sokolow-Lyon améliore la prédiction d'événements CV et que la régression de cette HVG pendant le traitement antihypertenseur est associée à de meilleurs résultats, indépendamment de la réduction de la pression artérielle (222)

Le groupe présentant une dysfonction diastolique de notre série présentait une HVG dans 47,4%, soit presque quatre fois sa fréquence dans l'autre groupe (13,04%). La différence est très significative avec $p < 0,001$, confirmant la relation linéaire positive entre HVG et DDVG.

L'association entre les deux paramètres est caractéristique de la cardiomyopathie diabétique. Cette dernière exerce un impact pronostique négatif chez les patients atteints et aucun traitement cible n'est actuellement disponible. (223)

7. Facteurs de risque associés à la dysfonction diastolique :

7.1. Facteurs de risque retenu dans le modèle statistique :

A partir de l'analyse multivariée et du modèle de croisement par régression logistique, nous pouvons retenir un profil-patient pour le diabétique susceptible de développer une dysfonction diastolique du ventricule gauche.

En effet, le sujet diabétique qui est à risque de développer une DDVG, cumule une durée d'évolution supérieure à cinq ans mais plus souvent au-delà de 10 ans, un déséquilibre chronique, des complications micro- et/ou macrovasculaires associées et un profil de comorbidités regroupant une hypertrophie ventriculaire gauche, une obésité et une hypertension artérielle.

7.2. Facteurs de risque à forte inter-corrélation en analyse intra-modèle :

Nous retenons, à travers notre modèle, que la durée d'évolution du diabète est fortement corrélée à l'augmentation de l'hémoglobine glyquée et à l'hypertrophie ventriculaire gauche. Ces deux dernières variables présentent également une corrélation positive entre elles. Ceci signifie que

la prévalence de l'HVG augmente, linéairement et de façon significative, au fur et à mesure que le diabète évolue et que le déséquilibre glycémique est persistant.

Le débit de filtration glomérulaire est inversement corrélé à l'ancienneté du diabète et au taux d'HbA1c ; autrement dit, la néphropathie diabétique s'installe parallèlement au diabète et progresse avec des taux d'HbA1c au-delà de 07%. Cette même tendance a également été vérifiée pour la corrélation entre le DFG et l'HVG.

Quant à l'indice de masse corporel (IMC), on retrouve une relation positive unique avec le LDL-C, mais qui est très significative.

Ces dernières conclusions concordent parfaitement avec les données de la littérature et les consensus, exceptée la dyslipidémie qui n'avait de corrélation qu'avec l'IMC.

CONCLUSION

- **Conclusion et perspectives :**

Le diabète sucré a, de tout temps, constitué un problème majeur de santé publique et il le demeure encore, malgré tous les efforts consentis par les sociétés savantes, les autorités compétentes et tous les acteurs impliqués dans sa prise en charge.

Les recommandations les plus récentes, publiées en 2022, place le patient au centre des stratégies thérapeutiques et fait de la prévention des complications cardiovasculaires une priorité absolue.

Outre les cardiopathies ischémiques, l'accident vasculaire cérébral et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, la cardiomyopathie diabétique représente une atteinte cardiaque relativement fréquente, mais reste une entité peu connue et par conséquent pas suffisamment recherchée en pratique quotidienne.

La cardiomyopathie diabétique est définie par l'association synergique d'une dysfonction diastolique et d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Son évolution naturelle se fait vers l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ; mais avant ce stade ultime, elle reste longtemps asymptomatique, justifiant ainsi son dépistage et sa prise en charge, afin de la stabiliser ou, au mieux, la faire régresser.

La prévalence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche (DDVG) est très variable selon les différentes séries, mais on estime qu'entre le tiers et la moitié des patients diabétiques présentent une anomalie du profil diastolique. Sa recherche doit être incluse dans le screening du profil-patient de tout diabétique, notamment quand il s'agit d'un diabète dont l'ancienneté dépasse les 10 ans, avec un déséquilibre chronique et cumulant d'autres comorbidités et/ou des complications dégénératives.

Notre étude est la première qui a étudié la prévalence de la DDVG en Algérie, analysé les paramètres du diabète qui influencent son développement et déterminé les comorbidités qui représentent des facteurs de risques additifs.

Cela nous a permis de mettre en évidence certaines données :

- Une prévalence élevée de la dysfonction diastolique chez les patients diabétiques algériens atteignant 47,5% dans notre étude,

- La DDVG se développe même en l'absence de toute cardiopathie sous-jacente et reste, dans la moitié des cas, secondaire à la cardiomyopathie diabétique.
- Une corrélation très significative de l'ancienneté du diabète et du déséquilibre glycémique chronique avec l'altération de la fonction diastolique.
- Une relation linéaire fortement positive entre la DDVG et l'hypertrophie ventriculaire gauche, renforçant l'hypothèse étiologique de cardiomyopathie diabétique.
- L'association avec les complications micro- et microvasculaires du diabète, ainsi que l'hypertension artérielle et l'obésité influence négativement le profil diastolique du ventricule gauche.

La correction des facteurs de risque est primordiale et conditionne son évolution. De même, l'usage des nouvelles molécules proposées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, dont l'anomalie de base est la dysfonction diastolique, peut améliorer son évolution et prévenir le passage à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite.

- **Recommandations :**

- ◇ L'évaluation de la fonction diastolique du ventricule gauche doit faire partie de l'évaluation périodique du patient diabétique, en utilisant les techniques échocardiographiques validées par les sociétés savantes.
- ◇ L'étude du profil diastolique doit être systématique chez tout sujet diabétique pour une durée supérieure à 10 ans, ayant un déséquilibre glycémique chronique et des complications dégénératives du diabète.
- ◇ La prise en charge de la dysfonction diastolique doit tenir compte de tous ses déterminants et facteurs de risque, afin de diminuer sa morbidité, qui reste tout de même à évaluer dans notre pays.
- ◇ La vérification des seuils pathologiques de la fonction diastolique, sur des cohortes plus importantes, afin de standardiser ses critères diagnostiques qui restent l'objet de divergences jusqu'à aujourd'hui.
- ◇ La mise en place d'études prospectives pour l'évaluation du profil évolutif de la fonction diastolique, avec analyse des facteurs protecteurs et délétères de son évolution.
- ◇ L'évaluation de l'apport des différentes thérapeutiques ayant une action sur la DDVG, par des études interventionnelles nationales.
- ◇ La proposition de recommandations nationales relatives au dépistage, au diagnostic de sévérité et à la prise en charge de la dysfonction diastolique du ventricule gauche.
- ◇ L'inclusion de la « cardiomyopathie diabétique » dans la nomenclature usuelle de la prise en charge des patients diabétiques
- ◇ L'approvisionnement des services compétents par le matériel adéquat et le renforcement de la formation en matière des nouvelles techniques d'exploration, notamment la fonction longitudinale du ventricule gauche (GLS).

ANNEXES

Données sociales :

Date :/...../.....	N° de fiche :	N° de téléphone :	
Nom et prénom :		Date de naissance :/...../.....	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Domicile : <input type="checkbox"/> Urbain <input type="checkbox"/> Rural		Couverture sociale : <input type="checkbox"/> Assuré <input type="checkbox"/> Non assuré	
Niveau d'instruction : <input type="checkbox"/> Néant <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Universitaire		Profession : <input type="checkbox"/> Sans <input type="checkbox"/> Physique <input type="checkbox"/> Non physique <input type="checkbox"/> Retraité	

Données biométriques :

Poids (kg) :	Taille (m) :	Indice de masse corporelle (IMC kg/m ²) :
--------------------	--------------------	---

Caractéristiques du diabète sucré :

Durée d'évolution : <input type="checkbox"/> < 1an <input type="checkbox"/> 1 an – 5 ans <input type="checkbox"/> 5 – 10 ans <input type="checkbox"/> > 10 ans	Traitement en cours : <input type="checkbox"/> Antidiabétiques oraux <input type="checkbox"/> Analogues du GLP1 <input type="checkbox"/> Insuline basale <input type="checkbox"/> Insulinothérapie intensive
HbA1c : %	
Complications microvasculaires : <input type="checkbox"/> Néant <input type="checkbox"/> Rétinopathie <input type="checkbox"/> Néphropathie <input type="checkbox"/> Neuropathie	Complications macrovasculaires hors coronaropathie : <input type="checkbox"/> Néant <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> AOMI

Facteurs de risque cardiovasculaire :

Cholestérol total :g/l	Triglycérides :g/l	LDL-C : g/l. HDL-C : g/l
Dyslipidémie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Traitement : <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Statine <input type="checkbox"/> Fibrate	Type : <input type="checkbox"/> Hyper CT <input type="checkbox"/> Hyper LDL-C <input type="checkbox"/> Hypo HDL-C <input type="checkbox"/> Hyper TG
HTA : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	TA : / mmHg	Traitement : <input type="checkbox"/> Monothérapie <input type="checkbox"/> Bithérapie <input type="checkbox"/> Trithérapie
Tabagisme : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non paquet/année	Clearance de la créatinine (CKD-EPI) : ml/mn	

Données électrocardiographiques :

<input type="checkbox"/> Troubles de la dépolarisation_	<input type="checkbox"/> Troubles de la repolarisation	<input type="checkbox"/> Sans particularités
---	--	--

Données échocardiographiques :

SIVd :mm	PPVGd :mm
E/A :	E/e' :
FEVG : %	PAPS :mmHg

Annexe 01 : Fiche de recueil des données

QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par «oui» ou «non»

INTERROGATOIRE DU PATIENT

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	OUI	NON
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

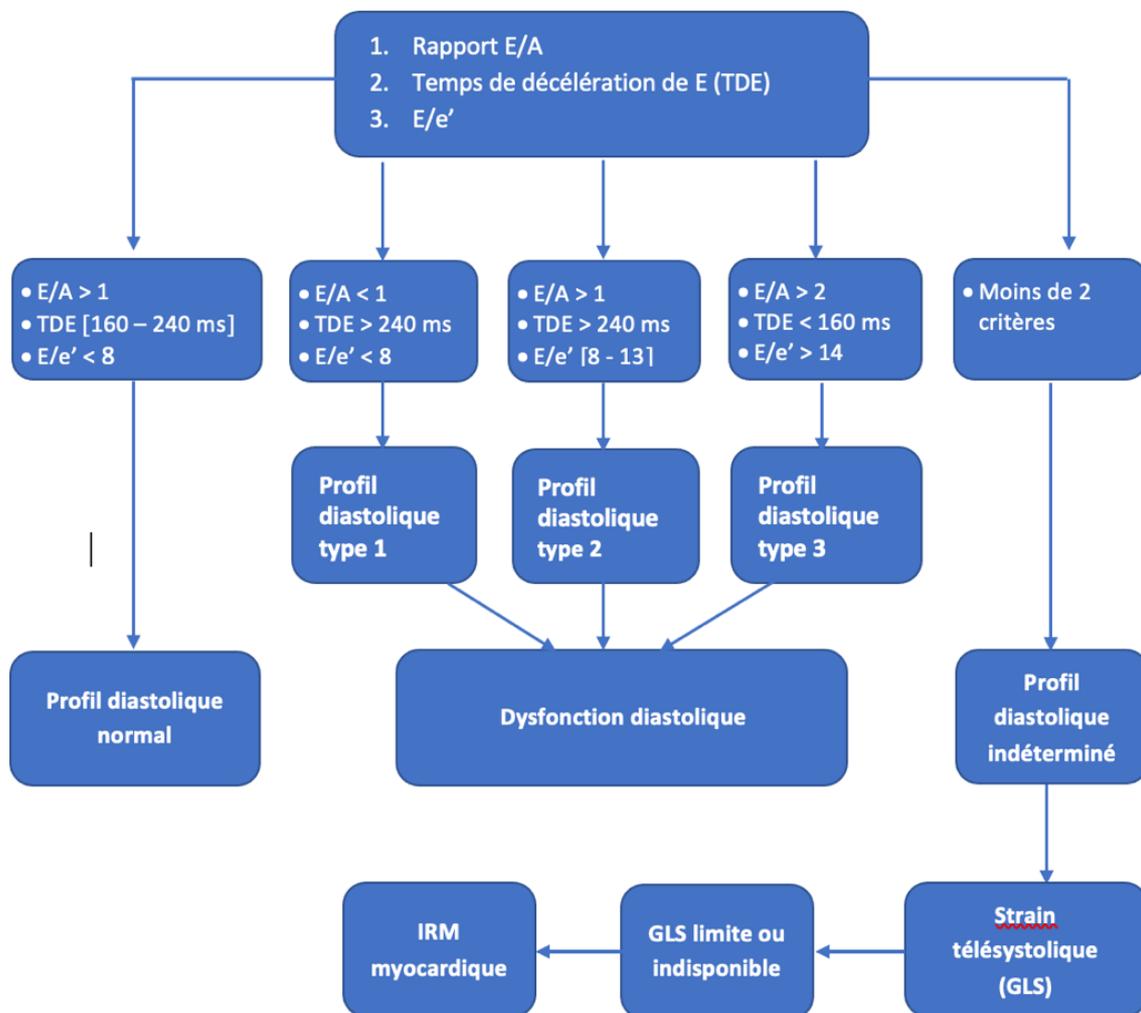
QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	OUI	NON
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point
NON = 0 point

Score du Patient : /10

Annexe 02 : Questionnaire DN4 pour le dépistage de la douleur neuropathique. (224)



Annexe 03 : Proposition d'un diagramme pratique d'exploration de la fonction diastolique

RAPPORT D'ANALYSE

DÉTAILS DE L'ANALYSE :

Déposé par : fatima.zohra Benabed

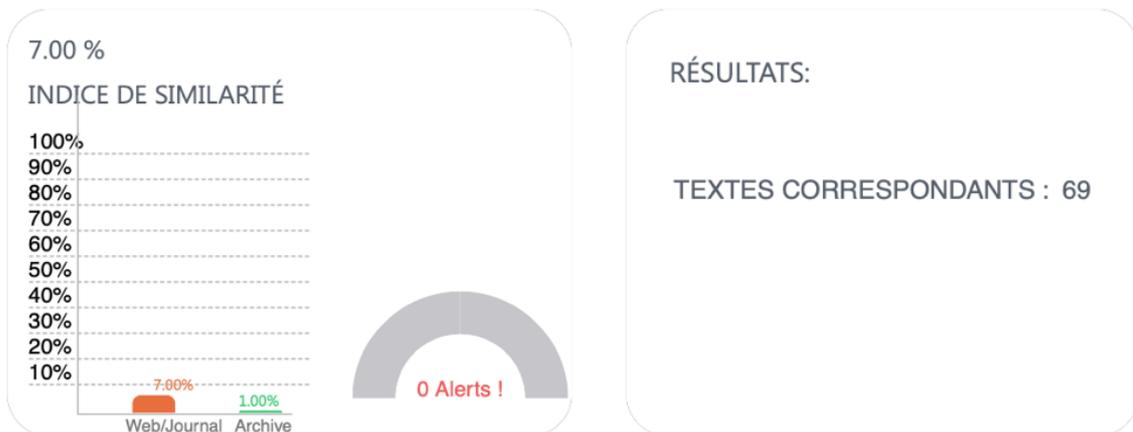
Nom du fichier : Thèse T Bensaada.pdf

Date : 5/6/2023, 6:23:05 PM

Nombre des mots : 47035

Taille : 46 MO

Taux de similarité: 7.00 %



Annexe 04 : Rapport d'analyse du plagiat réalisé par le logiciel officiel de l'université de Tlemcen.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. *Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.* **Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, Kanazawa A, Hirose T, Awamori R, Watada H.** *Diabetes Care*, 2012. 35:178–80.
2. *Atteintes cardiaques du diabétique.* **E. Cosson, P. Valensi.** 2013, *Réalités cardiologiques*, p. 296_Cahier 1.
3. *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.* **Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al.** *J Am Soc Echocardiogr*, 2016 Apr. 29(4):277-314.
4. *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography.* **Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert, and co.** *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 11.023.
5. *Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes.* **Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al.** *Diabetes Care*, 2004. 27: 699–703.
6. *Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) programme.* **MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al.** *Eur Heart J*, 2008. 9: 1377–1385.
7. *Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.* **DL, Kannel WB and McGee.** *JAMA*, 1979. 241: 2035–2038.
8. *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.* **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.** *Eur Heart J* 2016, 2016. 37: 2129–2200.
9. *Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review.* **Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al.** *Eur J Heart Fail*, 2016. 18: 242–252.
10. *The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF.* **Nazir Savji, Wouter C. Meijers, Traci M. Bartz, MS and al.** *JACC: HEART FAILURE*, 2018. VOL. 6, NO. 8.
11. *Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association.* **Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.** *Circulation*, 2016. 133:e38–360.
12. *Systolic and diastolic heart failure in the community.* **Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al.** *JAMA*, 2006. 296:2209–16.
13. *The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction.* **Oktay AA, Rich JD, Shah SJ.** *Curr Heart Fail Reps*, 2013. 10:401–10.
14. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* **Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, Robert A. Gabbay, Jennifer Green, Nisa M. Maruthur, Sylvia E. Rosas, Stefano Del Prato, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Tsvetalina Tankova, Apostolos Tsapas, and John B. Buse.** s.l. : *Diabetes Care*, 2022. 45(11):2753–2786.
15. *Shared decision making in endocrinology: present and future directions.* **Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, et al.** s.l. : *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. 4:706–716.

16. *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022.* **Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al.** s.l. : Diabetes Care, 2022. 45(Suppl. 1):S83–S96.
17. *Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study.* **Giovanni de Simone, Richard B. Devereux, Marcello Chinali, Elisa T. Lee, James M. Galloway, Ana Barac, Julio A. Panza and Barbara V. Howard.** s.l. : J Hypertens, 2010. 28(2): 353–360.
18. *Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes.* **Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al.** s.l. : Circulation, 2001. 103 : 2668-73.
19. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* **Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, Robert A. Gabbay, Jennifer Green, Nisa M. Maruthur, Sylvia E. Rosas, Stefano Del Prato, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Tsvetalina Tankova, Apostolos Tsapas, and John B. Buse.** Diabetes Care, 2022. 45(11):2753–2786 .
20. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* **Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.** s.l. : Diabetologia, 2018. 61:2461–2498.
21. *Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973.* **J, Pirart.** s.l. : Diabetes metab, 1977. 3(4):245–256.
22. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes.* **Group, The Diabetes Control and Complications Trial Reseach.** s.l. : N Engl J Med, 1993. 329(14):977–986.
23. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* **Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al.** s.l. : BMJ, 2000. 321(7258):405–12.
24. *L'évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique chez le patient diabétique dans un Centre Hospitalier Universitaire marocain: résultats préliminaires d'une enquête pilote.* **Sana Doubi, Hanan El Ouahabi, Otmame Dakkar, Farida Ajdi.** s.l. : PAMJ, 2014. 18.258.3054.
25. *Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021.* **Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société Francophone du Diabète (SFD).** Med Mal Metab, 2021. 15: 781–801.
26. *Relaxation and diastole of the heart.* **BRUTSAERT DL, SYS SU.** Physiol Rev, 1989. 69:1228-1315.
27. *Systolic ventricular filling.* **TORRENT-GUASP F, KOCICA MJ, CORNO A, et al.** Eur J Cardiothor Surg, 2004. 25:376-86.
28. *Fonction diastolique et pressions de remplissage du ventricule gauche.* **Vignon, P.** Bordeaux : DIU TUSAR, 2017.
29. *Assessment of diastolic function of the heart: Background and current application of Doppler echocardiography. Part I: physiologic and pathophysiologic features.* **NISHIMURA RA, HOUSMANS PR, HATLE LK, TAJIK AJ.** Mayo Clin Proc, 1989. 64:71-81.
30. *La dysfonction diastolique.* **Jean-Pierre Goarin et al.** s.l. : Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux, 2003. 15, n° 2 : 97–108.

31. *Determinants of left ventricular filling and of diastolic pressure-volume relation.* **GILBERT JC, GLANTZ SA.** *Circ Res*, 1989. 64:827-32.
32. *Fonction diastolique ventriculaire gauche : physiologie, physiopathologie, évaluation, moyens thérapeutiques, incidences en anesthésie.* **JP Gékière, P Vaiat, P Gosse, Y Kabbani, G Janvier.** *Ann Fr Anesth Reanim*, 1998. 17 : 319-39.
33. *Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart.* **Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD.** *Physiol Rev*, 2005. 85 : 1093-129.
34. *Insulin signalling in the heart.* **Bertrand L, Horman S, Beauloye C, et al.** *Cardiovasc Res*, 2008. 79 : 238-48.
35. *Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms.* **Young ME, McNulty P, Taegtmeier H.** *Circulation*, 2002. 105 : 1861-70.
36. *Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart.* **Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 2012. 32 : 2068-76.
37. *Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction.* **Zlobine I, Gopal K, Ussher JR.** *Biochim Biophys Acta*, 2016. 1861 : 1555-68.
38. *Glucose metabolism and cardiac hypertrophy.* **Kolwicz SC, Tian R.** *Cardiovasc Res*, 2011. 90 : 194-201.
39. *Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.* **Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK.** *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2003 Jul. 16;42(2):328-35.
40. *Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.* **WJ., Seferovic PM and Paulus.** *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718–1727, 1727a–1727c.
41. *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation.* **C, Paulus WJ and Tschope.** *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263–271.
42. *Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review.* **Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al.** *s.l. : Eur J Heart Fail*, 2016. 18: 242–252.
43. *Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.* **WJ., Seferovic PM and Paulus.** *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718–1727, 1727a–1727c.
44. *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation.* **C, Paulus WJ and Tschope.** *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263–271.
45. *The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.* **Selma Bouthoorn, Gideon B Valstar, Aisha Gohar, Hester M den Ruijter, Hans B Reitsma, Arno W Hoes and Frans H Rutten et Consortium, on behalf of the RECONNECT and Queen of Hearts.** *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2018. Vol. 15(6) 477–493.
46. *Fonction diastolique et pressions de remplissage du ventricule gauche.* **Vignon, P.** *s.l. : DIU TUSAR - CIC 1435 - CHU Limoges*, 2017.
47. *Au cœur de la cardiomyopathie diabétique. Les souris lipodystrophiques SKO comme modèle d'étude de la glucotoxicité.* **Alexandre Lugat, Michael Joubert, Bertrand Cariou, Xavier Prieur.** *medecine / science*, 2018. 34 : 563-70.

48. *Diabetes-induced diastolic dysfunction is associated with myocardial glycogen accumulation and disrupted autophagy signalling.* **U. Varma, C.L. Curl, J.V. Janssens, K.M. Mellor, L.M. Delbridge.** s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2018. 05.083.
49. *Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study.* **Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, et al.** Eur J Heart Fail, 2016. 18 : 94-102.
50. *Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients.* **Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al.** Circulation, 2014. 130 : 554-64.
51. *High glucose alters cardiomyocyte contacts and inhibits myofibrillar formation.* **Dyntar D, Sergeev P, Klisic J, et al.** J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91 : 1961-7.
52. *Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart.* **Sen S, Kundu BK, Wu HC, et al.** J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis, 2013. 2 : e004796.
53. *Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway.* **Cai L, Li W, Wang G, et al.** Diabetes, 2002. 51 : 1938- 48.
54. *Reactive carbonul species and their roles in sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ cycling defect in the diabetic heart.* **Tian C, Alomar F, Moore CJ, et al.** Heart Fail Rev, 2014. 19 : 101-12.
55. *Dyssynchronous (non-uniform) Ca²⁺ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats.* **Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al.** J Mol Cell Cardiol , 2007. 42 : 234-46.
56. *My Sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy.* **Brahma MK, Pepin ME, Wende AR.** Diabetes Metab J , 2017. 41 : 1-9.
57. *O-GlcNAcylation and cardiovascular disease.* **Wright JN, Collins HE, Wende AR, et al.** Biochem Soc Trans, 2017. 45 : 545-53.
58. *O-linked GlcNAc modification of cardiac myofilament proteins: A novel regulator of myocardial contractile function.* **Ramirez-Correa GA, Jin W, Wang Z, et al.** Circ Res, 2008. 103 : 1354-8.
59. *Dyssynchronous (non-uniform) Ca²⁺ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats.* **Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al.** J Mol Cell Cardiol, 2007. 42 : 234-46.
60. *Increased enzymatic O-GlcNAcylation of mitochondrial proteins impairs mitochondrial function in cardiac myocytes exposed to high glucose.* **Hu Y, Suarez J, Fricovsky E, et al.** J Biol Chem, 2009. 284 : 547-55.
61. **Bello VD, Talini E, Dell'omo G, Giannini C, Delle Donne MG, Canale ML et al.** Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. 2010. Am J Hypertens. 23(4): 405-12.
62. **Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al.** Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. 2009. Am J Hypertens. 22: 437- 43.
63. **Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al.** Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography. 2009. Clin Exp Hypertens. 31: 400-14.
64. **Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al.** Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. Effect of diabetes and

hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. 2010. Eur J Heart Fail. 12(5): 451- 61.

65. **Bendiab-Soufi, N Taleb.** *EVALUATION DE LA FONCTION LONGITUDINALE PAR LE 2D STRAIN DANS LA DETECTION PRECOCE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE CHEZ L'HYPERTENDU.* Tlemcen : Université Aboubekr Belkaid, 2017-2018.

66. **Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al.** Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. 2009. J Am Soc Echocardiogr. 22: 732-8.

67. **Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ.** Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. 2008. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 5: 715-24.

68. **Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M.** Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v. 2006. Am J Hypertens. 9: 927- 36.

69. *Hypertension artérielle : nouvelles recommandations.* **Jean-Michel Pochet, Alexandre Persu.** Louvain Med, 2019. 139 (5): 274-278.

70. *A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control.* **SPRINT, The.** New Engl J Med, 2015. 373 :2103-2116.

71. *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* **Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al.** J Hypertens, 2018. 36 : 1953-2041.

72. *KDIGO Clinical practice Guideline for the Management of Blood pressure in Chronic Kidney Disease.* **Group, Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO) Blood Pressure Work.** Kidney Inter Suppl, 2012. 2 : 337-414.

73. *ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines.* **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al.** Hypertension, 2018. 71 :e13-e115.

74. *Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-year Cardiovascular Risk.* **Kikuya M, Hansen TH, Thijs L, Björkland-Bodegard K, Kuznetsova T, Okhubo T et al.** Circulation, 2007. 115 : 2145-2152.

75. *Outcome-Driven Thresholds for Home Blood Pressure Measurement.* **Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Okhubo T, Kikuya M et al.** Hypertension, 2013. 61 : 27-34.

76. *Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study.* **BelloVD, TaliniE, Dell'omoG, GianniniC, DelleDonneMG, CanaleML, et al.** Am J Hypertens, 2010. 23(4): 405-12.

77. *Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction.* **Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al.** s.l. : Am J Hypertens, 2009. 22: 437- 43.

78. *Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography.* **Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al.** s.l. : Clin Exp Hypertens, 2009. 31: 400-14.

79. *Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease.* **Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al.** s.l. : Eur J Heart Fail, 2010. 12(5): 451-61.
80. *Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus.* **AcarG, AkcayA, SokmenA, OzkayaM, GulerE, SokmenG et al.** s.l. : J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22: 732-8.
81. *Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy.* **Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ.** s.l. : Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. 5: 715-24.
82. *Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v.* **Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M.** s.l. : Am J Hypertens, 2006. 9: 927- 36.
83. *Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy.* **Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al.** s.l. : Kidney Int, 1995. 47, 186-192.
84. *Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease.* **Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD.** s.l. : Kidney Int, 1989. 32 : 286-290.
85. *Quantitative Evaluation of Global and Regional Left Ventricular Diastolic Function With Color Kinesis.* **Philippe Vignon, Victor Mor-Avi, Lynn Weinert, Rick Koch, Kirk T. Spencer, and Roberto M. Lang.** s.l. : Circulation, 1998. 97:1053–1061.
86. *Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population.* **G, London.** s.l. : Nephrol Dial Transplant, 2001. 16, 3-6.
87. *Left ventricular mass index increases in early renal disease, Impact of decline in haemoglobin.* **Levin A, Tompson CR, Jatal E.** s.l. : Am J Kidney Dis, 1999. 34, 125-134.
88. *Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure.* **Tucker B, Fabbian F, Giles M et al.** s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1997. 12, 724-728.
89. *Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients.* **Mall G, Huther W, Schneider J et al.** s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1990. 5, 39-44.
90. *Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure.* **Rostand SG, Drucke TB.** s.l. : Kidney Int, 1999. 56, 383-392.
91. *La cardioprotection : une composante essentielle du traitement de l'I.R.C dès le stade pré-dialytique.* **P Jungers, Z.Oualim, T.Nguyen-Khoa, Z.Massyet et G. London.** s.l. : Néphrologie, 2003, Vol. vol 24 n° 22. P : 79-88.
92. *Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease.* **Zola B., Kahn J.K., Juni J.E., Vinik A.L.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1986. 63 : 208-14.
93. *The diabetic heart : metabolic causes for the development of a cardiomyopathy.* **Rodrigues B., McNeill J.H.** s.l. : Cardiovasc Res, 1992. 26 : 913-22.
94. **L Kara, R Grari, M Benmansour.** *Insuffisance cardiaque diastolique chez l'insuffisant rénal chronique.* s.l. : Néphrologie & Thérapeutique, 2019. 07.249.

95. *Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies.* **Vouglari C, Papadogiannis D, Tentolouris N.** Vasc Health Risk Manag, 2010. 6:883-903.
96. *L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète de type 2 et de ses complications.* **Donath, Marc Y.** Med Mal Metab, 2021. 15: 661–668 .
97. *Obésité et insuffisance cardiaque.* **Jérôme Roncalli, Atul Pathak, Michel Galinier.** s.l. : John Libbey Eurotext, 2007. 10.1684.
98. *Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function.* **Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P.** s.l. : J Cardiovasc Dis Res, 2011. 2:213-22.
99. *Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2.* **LH, Opie.** Lancet, 2011. 378:103-4.
100. *HFpEF with diabetic comorbidity is linked to cardiac lipid accumulation with severe diastolic dysfunction in female but not male hearts.* **Antonia Raaijmakers, Claire Curl, Johannes Janssens, Upasna Varma, Stephen Harrap, Kate Weeks, Kimberley Mellor, James Bellc, Lea Delbridge.** s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2022. 08.156.
101. *Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study.* **McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R et al.** s.l. : Circulation, 2007. 116:1170–5.
102. *Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes.* **Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al.** s.l. : PLoS One, 2015. 10:e0135329.
103. *Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease.* **Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, et al.** s.l. : Hepatology, 2014. 59:461-70.
104. **Bonnet, F.** La NASH augmente-t-elle le risque cardiovasculaire ? Décembre 2017, Vol. 11 - N°8.
105. *Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate With the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction.* **Mario Kasner, Dirk Westermann, Begoña Lopez, Regina Gaub, Felicitas Escher, Uwe Kühn, Heinz-Peter Schultheiss, Carsten Tschöpe.** Journal of the American College of Cardiology, 2011. 977–85.
106. *Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique.* **B. Bauduceau, L. Bordier, X. Chanudet.** Médecine des maladies Métaboliques, 2011. Vol. 5 - N°6.
107. *Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis.* **Poornima IG, Parikh P, Shannon.** Circ Res, 2006. 98:596-605.
108. *Diabetic cardiomyopathy revisited.* **Boudina S, Abel ED.** Circulation, 2007. 115:3213-23.
109. *Diabetic cardiomyopathy : a metabolic perspective.* **Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, et al.** Am J Cardiol, 2004. 93(Suppl.8A):13A- 16A.
110. *Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study.* **Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al.** J Am Coll Cardiol, 2008. 51:1775-83.
111. *Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications.* **Garcia C, Fève B, Ferré P, et al.** Diabetes Metab, 2010. 36:327-38.
112. *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease.* **Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., CANTOS Trial Group.** N Engl J Med, 2017. 377:1119–31..
113. *Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes.* **Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al.** J Am Coll Cardiol, 2018. 71:2392–401..

114. *Diabetic cardiomyopathy : a hyperglycaemia and insulin resistance induced heart disease.* **Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR.** s.l. : Diabetologia, 2018 Jan. 61(1):21-28.
115. *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community.* **Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al.** s.l. : JAMA, 2003 Jan 8. 289 (2): 194-202.
116. *Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: from the Investigators of the Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography.* **Rakowski H, Appleton C, Chan KL, et al.** s.l. : J Am Soc Echocardiogr, 1996 Sep-Oct. 9 (5): 736-60.
117. *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.* **Paulus WJ, Tscho'pe C, Sanderson JE, et al.** s.l. : Eur Heart J, 2010 Oct. 28 (20): 2539-50.
118. *Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study.* **Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, et al.** s.l. : J Hypertens, 2007. 25.
119. *Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension.* **Almuntaser I, Brown A, Murphy R et al.** s.l. : Am Jr Cardiol, 2007 Dec 15. 100 (12): 1771-5.
120. *Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value.* **Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al.** s.l. : Hypertension, 2005 Mar. 45 (3): 412-8.
121. *Diabetes: the pandemic and potential solutions.* **Venkat Narayan KM, Zhang P, Kanaya AM, et al.** s.l. : Disease Control Priorities in Developing Countries, 2006. 2: 591-603.
122. **C.Meuleman.** Quoi de neuf en cardiologie ? *Réalités Cardiologiques.* Janvier 2016, 322.
123. *Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway.* **Zierath J.R., Livingston J.N., Thörne A., Bolinder J., Reynisdottir S., Lönnqvist F., Arner P.** s.l. : Diabetologia, 1998. 41(11):1343-1354.
124. *Fonction diastolique ventriculaire gauche: physiologie, physiopathologie, évaluation, moyens thérapeutiques, incidences en anesthésie.* **J P Gékière, P Valat, P Gosse, Y Kabbani, G Janvier.** 4, s.l. : Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1998, Vol. 17. Pages 319-339.
125. **al, Brown et.** Critical Ultrasound Journal. 2012.
126. **P, Vignon.** Springer, s.l. : hemodynamic monitoring in critically ill patients, 2008.
127. *Évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche par échocardiographie-doppler.* **Vignon, P.** Réanimation, 2007. 139-148.
128. **AYASSI, S.** Evaluation de la fonction diastolique chez les patients diabétiques. Faculté de médecine et pharmacie - Université de Marrakech Cadi Ayyad. Thèse N° 184.
129. *Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study.* **Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Red- field MM, Tajik AJ.** s.l. : Circulation, 2000. 102:1788-94.
130. *Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging.* **Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA.** s.l. : Circulation, 1998. 98:1644-50.

131. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smis-eth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A.** s.l. : Eur J Echocardiogr, 2009. 10:165-93.
132. Left ventricular filling pressure estimation at rest and during exercise in patients with severe aortic valve stenosis: comparison of echocardiographic and invasive measurements. **Dalsgaard M, Kjaergaard J, Pecini R, Iversen KK, Køber L, Møller JE, Grande P, Clemmensen P, Hassager C.** s.l. : J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22:343-9.
133. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. **Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK.** s.l. : J Am Coll Cardiol, 2004. 43:360-7.
134. Noninvasive estimate of left ventricular filling pressure correlated with early and midterm postoperative cardiovascular events after isolated aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. **Chang SA, Park PW, Sung K, Lee SC, Park SW, Lee YT, Oh JK.** s.l. : J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 140:1361-6.
135. Jae-Hyeong Park and Thomas H. Marwick. **Echocardiography, Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by.** s.l. : J Cardiovasc Ultrasound, 2011. 19(4):169-173.
136. **N Haddour, C Meuleman, G dufaitre, S Janower, E Berthelot-Garcias, F douna, S Ederhy, F Boccara, A Cohen.** Qu'est-ce que l'échocardiographie 2D strain ? 2011. Revues Générales - Echocardiographie.
137. **al, Dalen et.** s.l. : Eur J Echocardiogr, 2010.
138. Evaluation of right ventricular early diastolic filling by cine nuclearmagnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Suzuki J, Chang JM, Caputo GR, Higgins CB.** s.l. : J Am Coll Cardiol, 1991. 18:120-6.
139. Assessment of right ventricular diastolic and systolic function in patients with dilated cardiomyopathy using cine magnetic resonance imaging. **Suzuki J, Caputo GR, Masui T et al.** s.l. : Am Heart J, 1991. 122:1035-40.
140. Assessment of left ventricular diastolic function in dilated cardiomyopathy with cine magnetic resonance imaging : effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, benazepril. **Fujita N, Hartiala J, O'Sullivan M et al.** s.l. : Am Heart J, 1993. 125:171-8.
141. MRI feature tracking strain profiles distinguish patients with left ventricular systolic and diastolic dysfunction with and without clinical heart failure. **Naila Choudhary, Lynette J Duncanson, Javed Butler, Nathaniel Reichel, Timothy Vittorio, Alistair Young, Jie J Cao.** s.l. : Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. 18(Suppl 1):O79.
142. Comparison of regional and global cardiac MRI diastolic strain rates with echo grading of diastolic dysfunction. **Tarun Pandey, Mohan Mallikarjuna Rao Edupuganti, Alapati Sindhura, Shelly Lensing.** s.l. : Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 2016. 18(Suppl 1):P193.
143. The development of heart failure in patients . with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. **From AM, Scott CG, Chen HH.** s.l. : J Am Coll Cardiol, 2010. 55:300-5.
144. Diastolic dysfunction in . normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. **Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG.** s.l. : Diabetes Care, 2001. 24:5-10.
145. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really . the first marker of diabetic cardiomyopathy? **Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc . PG et al.** s.l. : J Am Soc Echocardiogr, 2011. 24:1268-75 e1.

146. Left . ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and . association with myocardial and vascular disease. **Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W et al.** s.l. : *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010. 3:24–31.
147. Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left . ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. **Van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Henry RM, Stehouwer CD, Smulders YM et al.** s.l. : *Diabetes Care*, 2012. 35:1258–64.
148. Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus : a 2-year follow-up study. **Roos CJ, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, Bax JJ, Delgado V.** s.l. : *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014. 15:41–7.
149. Longitudinal development of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. **Venskutonyte L, Jarnert C, Ryden L, Kjellstrom B.** s.l. : *Diabetes Care*, 2014. 37:3092–7.
150. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes : the ADVANCE Echocardiography Substudy. **Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Baker J, Chalmers J, Copper M et al.** s.l. : *J . Hypertens*, 2011. 29:1439–47.
151. Diastolic function deterioration in type 2 diabetes mellitus: predictive factors over a 3-year follow-up. **Cyrille Bergerot, Einar Skulstad Davidsen, Camille Amaz, Hélène Thibault, Mikhail Altman, Amandine Bellaton, Philippe Moulin, Genevieve Derumeaux, and Laura Ernande.** s.l. : *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2018. 19, 67–73.
152. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population- . based studies. **Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, Kloch-Badelek M, Ryabikov A, Knez J et al.** s.l. : *J Hypertens*, 2016. 34:1186–94.
153. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. **Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr et al.** s.l. : *JAMA*, 2011. 306:856–63.
154. Fonction diastolique et pressions de remplissage du ventricule gauche. **Vignon, P.** Bordeaux : DIU TUSAR, 2017.
155. Metformin improves diastolic function and cardiac lipid accumulation in type 1 diabetes. **Claire Curl, Upasna Varma, Antonia Raaijmakers, Kurt Hemphill, Johannes Janssens, Alicia Jenkins, Kimberley Mellor, Lea Delbridge.** s.l. : *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2022. 08.158.
156. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **Investigators, J.J.V. McMurray et al. for the DAPA-HF Trial Committees and.** s.l. : *n engl j med*, 2019. 381;21.
157. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **M. Packer, S.D et al. For the EMPEROR-Reduced Trial Investigators.** s.l. : *n engl j med*, 2020. 383;15.
158. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **Investigators, S.D. Anker et al. for the EMPEROR-Preserved Trial.** s.l. : *n engl j med*, 2021. 385;16.
159. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **Investigators, Scott D. Solomon et al. For the DELIVER Trial Committees and.** s.l. : *N Engl J Med*, 2022. 387:1089-1098.
160. **F, DIEVART.** Réalités cardiologiques. [En ligne] 13 octobre 2021. [Citation : 9 février 2023.] <https://www.realites-cardiologiques.com/2021/10/13/letude-emperor-preserved-analyses-complementaires-et-discussion/>.
161. **Chloé Arbault, Charles Fauvel, Albert Hagège.** Cardio online SFC. Cardio Online. [En ligne] 1 février 2023. [Citation : 9 février 2023.] <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/ESC-2022/DELIVER-Dapagliflozine-diminue-morbi-mortalite-dans-IC-FEVG-40>.

162. Corticosteroids, heart failure, and hypertension: a role for immune cells? **Shen JZ, Young MJ**. *s.l. : Endocrinology*, 2012. 153:5692–5700.
163. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. **Luo B, Li B, Wang Wet al**. *s.l. : PLoS One*, 2014. 9:e104771.
164. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. **Jia G, DeMarco VG, Sowers JR**. *s.l. : Nat Rev Endocrinol*, 2016. 12:144–153.
165. **Medicine, National Library of**. PubMed. [En ligne] 2023. [Citation : 10 Janvier 2023.] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=diastolic+dysfunction+%2B+type+2+diabetes+mellitus>.
166. —. diastolic dysfunction + algeria. PubMed. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=diastolic+dysfunction+%2B+algeria>.
167. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **al, Didier Bouhassira et**. *s.l. : Pain*, 2005. 114:29-36.
168. Indices électrocardiographiques de routine pour le diagnostic de l'hypertrophie ventriculaire gauche : performances chez le sujet noir africain. **al, A. Niakara et**. *s.l. : Annales de cardiologie et d'angéologie*, 2002. 51 (4) 193–198.
169. Recommendations for chamber quantification: a report from the American society of echocardiography's guidelines and chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a branch of the European S. **Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al**. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. 18:1440- 63.
170. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. **SFD, Michel Marre et al pour la**. société francophone du diabète, 2022, Vol. volume 2 hors série. ISSN : 1957-2557.
171. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient- centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR**. *Diabetologia*, 2012. 55:1577-96.
172. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient- centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA). **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR**. *Diabetes Care*, 2012. 35:1364-79.
173. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. **Frank L.J. Visseren, François Mach, Yvo M. Smulders et al**. *European Heart Journal*, 2021. 42, 3227–3337.
174. 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. **Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al**. *s.l. : J Am Soc Echocardiogr*, 2016 Apr. 29(4):277-314.
175. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. **Shyangdan DS., Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A**. *Cochrane*, 2013. Art. No.: CD006423.
176. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of

Hypertension. Reliability of M. **De Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al.** s.l. : *J Hypertens*, 1999. 17(12):1955- 63.

177. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. **Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA.** s.l. : *J Am Coll Cardiol*, 1995. 25(2): 424-30.

178. The Impact of Uncontrolled Hypertension on the Longitudinal Systolic Function of the Left Ventricle. **Bendiab NST, Benkhedda S, Henaoui L, Tani AM.** s.l. : *Curr Hypertens Rev*, 2022. 18(1):70-77.

179. **Poirier, Dumesnil J, Marois L, Garneau C, Paul P, et al.** Diastolic Dysfunction in Normotensive Men With Well-Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. Number 1, January 2001, Vol. 24.

180. Diagnosis of Nonischemic Stage B Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Parameters for Prediction of Heart Failure. **Wang Y, Yang H, Huynh Q, Nolan M, Negishi K, Marwick TH.** s.l. : *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018 May 11. S1936-878X(18)30295-X.

181. Evaluation de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 en médecine générale. **Senez B, Felicioi P, Moreau A et al.** s.l. : *la Presse Médicale.*, 2004. 33 (3): 161-6.

182. Valuing Health-Related QOL in diabetes. **Todd coffey J, Brandle M, Zhou H et al.** s.l. : *Diabetes Care*, 2002. 25 (12):2238- 2243.

183. Predictors of diastolic dysfunction among minority patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Kazlauskaitė R, Doukky R, Evans A, Margeta B, Ruchi A, Fogelfeld L, Kelly RF.** s.l. : *Diabetes Res Clin Pract*, 2010 May. 88(2):189-95.

184. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. **Ann D, Rodrigues B.** s.l. : *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006. 291: H1489 –H1506.

185. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. **DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR.** s.l. : *Nature Reviews Endocrinology*, 2014. 10:364–376.

186. Obesity and insulin resistance induce early development of diastolic dysfunction in young female mice fed a Western diet. **Manrique C, DeMarco VG, Aroor AR, Mugerfeld I, Garro M, Habibi J, Hayden MR, Sowers JR.** s.l. : *Endocrinology*, 2013. 154:3632–3642.

187. Comparative investigation of the left ventricular pressure-volume relationship in rat models of type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Radovits T, Korkmaz S, Loganathan S et al.** s.l. : *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009. 297:H125–H133.

188. Alterations in the diabetic myocardial proteome coupled with increased myocardial oxidative stress underlies diabetic cardiomyopathy. **Hamblin M, Friedman DB, Hill S, Caprioli RM, Smith HM, Hill MF.** s.l. : *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42: 884 – 895.

189. Diabetic cardiomyopathy revisited. **Boudina S, Abel ED.** s.l. : *Circulation*, 2007. 115: 3213–3223.

190. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. **Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB.** s.l. : *Diabetes Care*, 2004. 27:1879–1884.

191. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. **McCullough PA, Philbin EF, Sportus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Webb KL.** s.l. : *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39:60 – 69.

192. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. **Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL.** s.l. : JAMA, 2002. 288:1723–1727.
193. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? . **Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, Croisille P, Ovize M, Groisne L, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G.** s.l. : J Am Soc Echocardiogr, 2011 Nov. 24(11):1268-1275.e1.
194. Changes in Diastolic Dysfunction in Diabetes Mellitus Over Time. **Aaron M, Christopher G. Scott, and Horng H. Chen.** s.l. : Am J Cardiol, 2009. 103:1463–1466.
195. Heart rate variability and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. **Poanta L, Porojan M, Dumitrascu DL.** s.l. : Acta Diabetol, 2011 Sep. 48(3):191-6.
196. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. **Iribarren C, Karter AJ, Go AS et al.** s.l. : Circulation, 2001. 103: 2668–2673.
197. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. **Maiello M, Zito A, Cecere A, Ciccone MM, Palmiero P.** s.l. : Cardiol J, 2017. 24(1):51-56.
198. **I. Ginon, M. Ovize, X. André-Fouët.** Que sait-on de la microangiopathie myocardique ? Act. Méd. Int. Métabolismes - Hormones - Nutrition, mars 1999, Vol. Volume III, n° 1.
199. Cardiac Autonomic Neuropathy in Newly Diagnosed Type-2 Diabetes Mellitus Patients with Special Reference to Left Ventricular Diastolic Dysfunction. **K Hazarika, A Devee, Ms Chaliha, B Sarmah.** s.l. : J Assoc Physicians India, 2022 Apr. 70(4):11-12.
200. Relation of endothelial and cardiac autonomic function with left ventricle diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. **Tremamunno S, De Vita A, Villano A, Melita V, Ingrasciotta G, Ruscio E, Filice M, Bisignani A, Ravenna SE, Tartaglione L, Rizzo GE, Di Leo M, Felici T, Pitocco D, Lanza GA.** s.l. : Diabetes Metab Res Rev, 2022 Feb. 38(2):e3484.
201. Diastolic function deterioration in type 2 diabetes mellitus: predictive factors over a 3-year follow-up. **Bergerot C, Davidsen ES, Amaz C, Thibault H, Altman M, Bellaton A, Moulin P, Derumeaux G, Ernande L.** s.l. : Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018 Jan. ;19(1):67-73.
202. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure: impact of diabetes mellitus. **Miyazato J, Horio T, Takiuchi S, Kamide K, Sasaki O, Nakamura S, Nakahama H, Inenaga T, Takishita S, Kawano Y.** s.l. : Diabet Med, 2005 Jun. 22(6):730-6.
203. Long term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. **Stein I, Marius A, Solfrid R, Dena R, Arnulf L, et al.** s.l. : Kidney International, 2016. 3: 665-73.
204. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. **Rathika K, Nicole M.I, Carmel M, Elaine M, Rodel L et al.** s.l. : Nephrol Dial Transplant, 2014. 29: 1218- 25.
205. **PLATTIER, Rémi.** Prévalence, Caractéristiques Cliniques et Répercussions de la Dysfonction Diastolique en Réanimation Médicale. s.l. : Université de Nice Sophia – Antipolis Faculté de Médecine de Nice, 2016. dumas-01400805.
206. Analysis of the results of patients treatment with metabolic syndrome, diabetic foot syndrome combined with diastolic dysfunction of the left ventricle. **Kritsak M, Stechyshyn I, Pavliuk B, Prokopovych O, Chornij N.** s.l. : Pol Merkur Lekarski, 2021 Feb. 24;49(289):32-34.

207. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients : a case–control study with new echocardiographic techniques. **Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML, Henry P, Laloi-Michelin M, Meas T, et al.** s.l. : *Diabetes Metab*, 2007. 33: 61-7.
208. Is there any relationship between metabolic parameters and left ventricular functions in type 2 diabetic patients without evident heart disease? **Yazici M, Ozdemir K, Gonen MS, Kayrak M, Ulgen MS, Duzenli MA, et al.** s.l. : *Echocardiography*, 2008. 25: 675- 82.
209. Abnormal left ventricular longitudinal function assessed by echocardiographic and tissue Doppler imaging is a powerful predictor of diastolic dysfunction in hypertensive patients: The SPHERE study. **Lloyd Dini F, Galderisi M, Nistri S, Buralli S, Ballo P, Mele D et al.** s.l. : *Int J Cardiologie*, 2013. 168 : 3351-58.
210. Diastolic function and its association with diabetes, hypertension and age in an outpatient population with normal stress echocardiography findings. **Sundqvist MG, Sahlén A, Ding ZP, Ugander M.** s.l. : *Cardiovasc Ultrasound*, 2020 Nov 20. 18(1):46.
211. **N, Taleb Bendiab.** Evaluation de la fonction longitudinale par le 2D strain dans la détection précoce de l'atteinte cardiaque chez l'hypertendu. s.l. : Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen, 2018.
212. Impact of Diabetes and Increasing Body Mass Index Category on Left Ventricular Systolic and Diastolic Function. **Ng ACT, Prevedello F, Dolci G, Roos CJ, Djaberi R, Bertini M, Ewe SH, Allman C, Leung DY, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ.** s.l. : *J Am Soc Echocardiogr*, 2018 May 15. 31(8), 916–925.
213. Longitudinal strain and torsion assessed by two- dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. **Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, et al.** s.l. : *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. 21:907-11.
214. Heart failure with preserved left ventricular function: Diagnostic and therapeutic challenges in patients with diastolic heart failure. **Michael N, Young M, Benjamin S, Emily G, Kurtz, Daniel J et al.** s.l. : *The American Journal of the Medical Sciences*, 2012. 5: 399-405.
215. Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging in Evaluation of Early Changes in Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension. **Yuming Mu, Ph.D., Chuan Qin, Chunmei Wang.** s.l. : *Echocardiography*, 2010. 27:146-54.
216. Diastolic Dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence results from the CHARM echocardiographic substudy-CHARMES. **Persson H, Lonn E, Edner M.** s.l. : *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49: 687-94.
217. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. **Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, Yu CM, Sanderson JE.** s.l. : *J Hypertens*, 2005. 23: 183-91.
218. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. **Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quin ones MA, Nagueh SF.** s.l. : *J Am Coll Cardiol* , 2005. 45:1223-26.
219. Echocardiographic assessment of inappropriate left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in patients with diastolic dysfunction. **Shemirani H, Hemmati R, Khosravi A, Gharipour M, Jozan M.** s.l. : *J Res Med Sci*, 2012. 172:133-7.
220. Impact of diabetes and hypertension on left ventricular longitudinal systolic function. **Piercarlo B, Matteo C, Sergio M, Elisa G, Matteo L, et al.** s.l. : *Diabetes research and clinical practice*, 2010. 90: 209- 15.

221. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by tissue Doppler analysis in patients with hypertension with or without hyperuricemia. **Tavil Y, Kaya MG, Sen N, Tacoy G, Okyay K, Yazici HU, et al.** s.l. : *Blood Press Monit*, 2008. 13:79- 84.
222. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. **Bang CN, Devereux RB, Okin PM.** s.l. : *J Electrocardiol*, 2014. 47:630-5.
223. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications. **Paolillo S, Marsico F, Prastaro M, Renga F, Esposito L, De Martino F, Di Napoli P, Esposito I, Ambrosio A, Ianniruberto M, Mennella R, Paolillo R, Gargiulo P.** s.l. : *Heart Fail Clin*, 2019 Jul. 15(3):341-347.
224. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). **al, Bouhassira Didier et.** s.l. : *Pain*, 2005. 114:29-36.
225. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Scott M., GrundyJames I, Cleeman C.,Noel H. et al.** *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. 44: 720-32.
226. Prevalence of ventricular dia- . stolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. **Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE.** s.l. : *Am J Cardiol*, 2004. 93:870–5.
227. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. **From AM, Scott CG, Chen HH.** s.l. : *Am J Cardiol*, 2009. 103:1463–6.
228. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy : prevalence, screening, and outcome. **Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann . J et al.** s.l. : *Eur J Heart Fail*, 2010. 12:951–7.
229. **C.Meuleman.** *Quoi de neuf en cardiologie ? Réalités cardiologiques.* janvier 2016, Vol. 322.
230. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. **De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB.** s.l. : *J Hypertens*, 2002. 20: 323- 31.

Résumé :

Le diabétique de type 2 est à risque de développer des complications cardiovasculaires, entre autres la cardiomyopathie diabétique, notamment après une certaine durée d'évolution. Cette dernière est caractérisée par une hypertrophie ventriculaire gauche et une dysfonction diastolique (DDVG), dont les données demeurent insuffisantes dans notre pays.

Notre étude est transversale observationnelle à visée analytique et à recrutement prospectif, dont l'objectif principal est d'estimer la prévalence de la DDVG chez les diabétiques de type 2.

19% des sujets ont un diabète de moins d'une année, 28,5% de 1 à 5 ans, 23% de 5 à 10 ans et 29,5% plus de 10 ans. 54,5% recevaient des ADO exclusifs, 29,5% une insuline basale, 16% une insulinothérapie intensive. Dans 65% l'équilibre glycémique n'est pas atteint. Nous avons retrouvé une neuropathie périphérique chez 43,5%, une néphropathie chez 19,5% et 10,5% étaient suivis pour une rétinopathie. L'AOMI est retrouvée dans 23% des cas et seulement un patient avec un antécédant d'AVC.

L'exploration de la fonction diastolique a révélé une prévalence à 47,5%. Nous avons retrouvé une relation très significative entre la durée d'évolution du diabète et la prévalence de la DDVG ($p = 0,001$), de même que pour l'HbA1c ($p = 0,004$), ainsi que l'HVG ($p < 0,001$). Les complications microvasculaires, incluant la néphropathie, sont fortement corrélées avec la DDVG ($p = 0,002$), ainsi que pour l'AOMI ($p = 0,02$) et l'HTA ; contrairement au LDL-C.

La prévalence de la dysfonction diastolique chez le diabétique de type 2 reste relativement élevée, asymptomatique et corrélée avec d'autres comorbidités. Cependant, elle reste sous-diagnostiquée en pratique quotidienne malgré la facilité de son exploration.

Abstract:

Type 2 diabetics are at risk of developing cardiovascular complications, including diabetic cardiomyopathy, especially after a certain duration of development. The latter is characterized by left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction (DDVG), data for which remain insufficient in our country.

Our study is cross-sectional observational with an analytical aim and prospective recruitment, the main objective of which is to estimate the prevalence of LVDD in type 2 diabetics.

For 19% of subjects, diabetes has less than a year, 28.5% from 1 to 5 years, 23% from 5 to 10 years and 29.5% more than 10 years. 54.5% received exclusive OADs, 29.5% basal insulin, 16% intensive insulin therapy. In 65% the glycemic balance is not reached. We found peripheral neuropathy in 43.5%, nephropathy in 19.5% and 10.5% were followed for retinopathy. PAD is found in 23% of cases and only one patient with a history of stroke.

The exploration of diastolic function revealed a prevalence of 47.5%. We found a very significant relationship between the duration of diabetes progression and the prevalence of LVDD ($p = 0.001$), as well as for HbA1c ($p = 0.004$), as well as LVH ($p < 0.001$). Microvascular complications, including nephropathy, are strongly correlated with LVDD ($p = 0.002$), as well as with PAD ($p = 0.02$) and hypertension; unlike LDL-C.

The prevalence of diastolic dysfunction in type 2 diabetics remains relatively high, asymptomatic and correlated with other comorbidities. However, it remains under-diagnosed in daily practice despite the ease of its exploration.