

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bakr Belkaid - Tlemcen

Faculté de Médecine



Thèse de Doctorat en Sciences Médicales

**L'Hypertrophie Ventriculaire Gauche
chez le Diabétique de Type II
dans la wilaya de Tlemcen**

Soutenue le : ..14 Octobre 2008.... par le
Dr KENDOUCI TANI Mohamed Seghir
Médecine interne CHUTlemcen

Jury

Président du jury	Pr L. HAMMOU	Faculté de médecine d'Oran
Assesseur	Pr A. BERRAH	Faculté de médecine d'Alger
Assesseur	Pr M. BENMANSOUR	Faculté de médecine de Tlemcen
Assesseur	Pr A. CHERAK	Faculté de médecine d'Oran
Assesseur	Pr A. TALEB	Faculté de médecine de Tlemcen
Directeur de thèse	Pr M. BELHADJ	Faculté de médecine d'Oran

DEDICACES

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

A ma femme,

A mes enfants,

A mes amis,

Avec toute mon affection.

REMERCIEMENTS

A tous ceux qui, à des titres et des degrés divers, à Tlemcen et ses environs, à Oran et à Alger, m'ont aidé dans ce travail, j'exprime ma profonde gratitude.

A mon directeur de thèse :

*Ma reconnaissance va au Professeur **M. BELHADJ**, chef de service de Médecine Interne de l'EHU d'Oran et vice- président de la Société Algérienne de Médecine Interne (SAMI), qui m'a permis de mener à terme ce travail ; qu'il me soit permis de lui témoigner ma profonde gratitude pour son aide, ses conseils clairvoyants et ses qualités humaines.*

Pour le grand honneur qu'il m'a fait en acceptant de diriger cette thèse ;

Aux membres du jury :

*Au Professeur **L. HAMMOU**, chef de service de Cardiologie du CHU Oran, Président du jury, pour sa disponibilité et son aide précieuse ; qu'il me soit permis de vous adresser en cette circonstance l'hommage de ma vive gratitude et mon plus profond respect ;*

*Au professeur **A. BERAH**, chef de service de Médecine Interne Bab Oued -Alger, dont la réputation de rigueur scientifique et de compréhension n'a d'égal que sa spontanéité qu'il a témoigné à bien vouloir juger ce travail ;*

*Au professeur **M. BENMANSOUR**, chef de service de Néphrologie du CHUTlemcen, en témoignage de son esprit scientifique, son amabilité, de sa disponibilité et de sa confiance ;*

*Au professeur **A. CHERRAK**, Médecine Interne EHU Oran et vice -président de la Société Algérienne de Médecine interne (SAMI), pour ses compétences, sa qualité d'écoute et son souci constant de faire que la médecine interne soit toujours plus performante ;*

*Au professeur **A. TALEB**, chef de service de Médecine du Travail du CHUTlemcen, qui en dépit de ses occupations à toujours su trouver le temps pour encourager, avec la gentillesse qui est la sienne, toute recherche contribuant à promouvoir la Médecine à Tlemcen ; que cet homme de science soit tout particulièrement remercié.*

A toute l'équipe de Médecins du service de médecine interne : Drs Y.Berrouiguet, Hebri, Sahi, Bendahmane, Siba ;

Aux Médecins Résidents du service médecine interne pour leur contribution au travail ;

Au personnel paramédical du service de médecine interne pour leur aide appréciable;

A tous les Médecins des différents secteurs sanitaires qui ont participé à la sélection de l'échantillon de malades ; qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude ;

Au Personnel et Médecins du service de Néphrologie du CHUT pour leur précieuse collaboration ;

Aux Médecins du service de cardiologie du CHUT qui nous ont aidé dans la réalisation de ce travail ;

Au Personnel du laboratoire de Biochimie du CHUT et en particulier au Pr. Benyoucef, pour leur importante collaboration ;

Au Dr A. Korso Cardiologue qui s'est investi pleinement à la réalisation de ce travail ;

Aux Laboratoires d'analyse Mered et Benhamidat pour leur précieuse collaboration ;

A Monsieur Lallama ex- Directeur du CHUT et actuel DSPS de Tlemcen pour ses encouragements constants ;

A Monsieur Mazouni, Directeur du CHUT pour nous avoir facilité la finalisation de ce travail ;

Au Personnel du service de Médecine du travail et en particulier à Mme Mered Atika pour son aide et ses conseils ;

Au Pr. A. Gheffour chef de service du CTS du CHUTlemcen pour son aide et sa disponibilité exemplaire ;

Au Pr. K. Meghenni chef de service d'Epidémiologie et ex-Doyen de la faculté de médecine de Tlemcen ;

Au Pr. Bradai du service d'Epidémiologie du CHU de Bel Abbés ;

Au Pr. P. Valensi pour nous avoir suggéré le sujet de notre travail ;

Au Pr. P. Gauss pour ses précieux et pertinents conseils ;

A tous ceux qui ont participé, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail.

Plusieurs pages ne suffiraient pas à remercier tous ceux qui m'ont aidé ou soutenu dans ma tâche : je n'ai pas besoin de les nommer pour leur exprimer toute mon affection.

ABBREVIATIONS

ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADVANCE:	Action in Diabetes and Vascular disease, perindopril ANd indapamide Controlled Evaluation
ACCORD:	the Action to Control CardiOvascular Risk in Diabetes
Alb/créat :	Rapport albumine sur créatine urinaire
AHA :	American Heart Association
AMPK :	Adénosine monophosphate kinase
ANP :	Peptide natriurétique type A
ASCOT :	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
ASCOT-LLA:	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm
BNP :	Peptide natriurétique type B
CAFE :	Conduit Arteries Functional Evaluation Study
CARDS :	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
DT2 :	Diabète type 2
DSM :	Débit sanguin myocardique
EASD :	European Association for the Study of Diabetes
ECG :	Electrocardiogramme
EIM :	Epaisseur intima-média
EUA :	Excrétion urinaire d'albumine
FE :	Fraction d'éjection
FR :	Fraction de raccourcissement
F.O. :	Examen du fond d'œil
IDF :	International Diabetes Federation
IMVG :	Indexe de masse ventriculaire gauche
IMC :	Indice de masse corporelle
GAJ :	Glycémie à jeun
GPP :	Glycémie post prandiale
HAS :	Haute autorité de la santé (France)
HATS:	HDL Atherosclerosis Treatment Study
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
HOPE :	Heart Outcomes Prevention Evaluation
HPS :	Heart Protection Study
h/r :	Epaisseur pariétale relative
HTA :	Hypertension artérielle
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche
MAPA :	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MAVI	Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension
MCV :	Maladies cardiovasculaires
MDRD:	Modification of the Diet in Renal Disease
MRFIT :	Multi Risk Factor Investigation Trial
NAC :	Neuropathie autonome cardiaque
NCP/ATPIII	Adult Treatment Panel III du National Cholesterol Education Program

NHANES :	Third National Health and Nutrition Examination Survey
NP :	Néphropathie
NPY :	Neuropeptide Y
OG :	Oreillette gauche
PIUMA :	Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale
PAS :	Pression artérielle systolique
PAD :	Pression artérielle diastolique
PP :	Paroi postérieure du myocarde
PPAR α :	Peroxisome proliferator activated receptor alpha
PPTD :	Mesure de la paroi postérieure du myocarde lors de la diastole
PRC :	Recommandations pour la pratique clinique
PROCAM :	The Prospective Cardiovascular Münster Study
RC :	Réserve myocardique
SIV :	Septum interventriculaire
SIVTD :	Mesure du septum interventriculaire lors de la diastole
TA :	Tension artérielle
TNF :	Tumor necrosis factor
UKPDS :	United Kingstom Prospective Diabetes Study
VG :	Ventricule gauche
VGTD :	Mesure du ventricule gauche lors de la diastole
WESDR :	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	I	Classification étiologique du diabète sucré	9
Tableau	II	Prévalence de l'HVG électrique dans la population générale hyperten	22
Tableau	III	Valeur pronostique de l'HVG électrique	24
Tableau	IV	Prévalence de l'HVG échographique dans les études de la littérature	26
Tableau	V	Valeur pronostique de l'HVG détectée par échographie	28
Tableau	VI	Risque relatif de survenue d'un AVC dans l'étude de Framingham	31
Tableau	VII	Classification de l'HTA et recommandations internationales	35
Tableau	VIII	Indications de la MAPA selon les <i>guidelines</i> internationaux	41
Tableau	IX	Les valeurs de référence de la MAPA selon les Recommandations	43
Tableau	X	Stratification du risque pour quantifier le pronostic	47
Tableau	XI	Classification de l'atteinte rénale en fonction de l'albuminurie	70
Tableau	XII	Les stades de la glomérulosclérose diabétique	71
Tableau	XIII	Définition de la microalbuminurie et de la protéinurie dans la néphropathie diabétique	77
Tableau	XIV	Présentation des secteurs sanitaires de la wilaya de Tlemcen	95
Tableau	XV	Nombre et origine des diabétiques de type 2 recruté pour l'étude	96
Tableau	XVI	Répartition de la population en fonction de l'origine géographique	102
Tableau	XVII	Caractéristiques de la population de diabétiques étudiée	103
Tableau	XVII	Répartition de la population selon le type de surpoids et selon le sexe	105
Tableau	XIX	Répartition de la population en fonction de l'activité physique	107
Tableau	XX	Répartition de la population en fonction de l'activité physique et l'IM	107
Tableau	XXI	Caractéristiques des diabétiques hypertendus	108
Tableau	XXII	Age moyen des diabétiques hypertendus et durée moyenne du diabète	109
Tableau	XXIII	Répartition de la population hypertendue en tranches d'âge	110
Tableau	XXIV	Poids moyen des diabétiques hypertendus	110
Tableau	XXV	Répartition des diabétiques hypertendus selon l'IMC	111
Tableau	XXVI	Association HTA - sédentarité	112

Tableau	XXVII	Fréquence de l'HVG selon l'indice de Sokolow	113
Tableau	XXVIII	Fréquence de l'HVG selon l'indice de Perugia (Cornell)	113
Tableau	XXIX	Fréquence de l'HVG selon l'échocardiographie	114
Tableau	XXX	Mensurations échographiques moyennes chez les HVG - Femmes	114
Tableau	XXXI	Mensurations échographiques moyennes chez les HVG - Hommes	115
Tableau	XXXII	Répartition des HVG échographiques en fonction du type	115
Tableau	XXXIII	Fréquence de l'HVG électrique et échographique	116
Tableau	XXXIV	Age moyen des diabétiques avec ou sans HVG échographique	116
Tableau	XXXV	Sexe des diabétiques avec HVG échographique	117
Tableau	XXXVI	Association HVG "électrique" à l' HTA	117
Tableau	XXXVII	Association HVG "échographique" à l' HTA	118
Tableau	XXXVIII	Association de l'HVG à l'obésité	118
Tableau	XXXIX	Association de l'HVG à la surcharge pondérale	119
Tableau	XL	Répartition des diabétiques avec HVG en tranche d'age	120
Tableau	XLI	Relation HVG – Sédentarité	121
Tableau	XLII	Tabagisme : fréquence et relation avec l'HVG et avec l'HTA	121
Tableau	XLIII	Durée moyenne d'évolution du diabète sucré	123
Tableau	XLIV	Ancienneté du diabète avec HVG <i>sans</i> d'HTA	123
Tableau	XLV	Ancienneté du diabète avec HVG <i>avec</i> d'HTA	124
Tableau	XLVI	Répartition des diabétiques en fonction du taux d'HbA1c	125
Tableau	XLVII	Correspondance entre taux d'HbA1c et ancienneté du diabète	125
Tableau	XLVIII	Taux d'HbA1c et HVG échographique	126
Tableau	XLIX	Taux d'HbA1c et HVG électrique	126
Tableau	L	Variation de l'HbA1c en fonction de l'IMC	127
Tableau	LI	Répartition de la population en fonction de la clairance à la créatinine	128
Tableau	LII	Valeurs de la ClCr selon l'HVG ; la protéinurie	129
Tableau	LIII	Caractéristiques des patients avec une ClCr inférieure à 60 ml/mn	129
Tableau	LIV	Caractéristiques des patients avec une ClCr inférieure à 90 ml/mn	130
Tableau	LV	Stades d'insuffisance rénale et HVG	131
Tableau	LVI	Caractéristiques des patients présentant une microalbuminurie	131

Tableau	LVII	Caractéristiques des patients présentant une protéinurie	132
Tableau	LVIII	Fonction rénale en cas d'HVG électrique	133
Tableau	LIX	Caractéristiques des patients avec hypercholestérolémie	134
Tableau	LX	Caractéristiques des patients avec HDL-c inférieurs à 40mg/l	135
Tableau	LXI	Caractéristiques des patients avec LDL-c supérieurs à 1g/l	136
Tableau	LXII	Caractéristiques de la population étudiée en cas de dyslipidémie	137
Tableau	LXIII	Bilan lipidique lors d'une HVG électrique	138
	LXIV	Relation de l'HVG électrique avec les autres facteurs de risque	139
Tableau	LXV	Facteurs de risque en relation avec l'HVG	139
Tableau	LXVI	Analyse univariée : variables qualitatives	140
Tableau	LXVII	Analyse univariée : variables quantitatives	141
Tableau	LXVIII	Analyse de régression logistique : modèle complet	144
Tableau	LXIX	Analyse de régression logistique : modèle final	145
Tableau	LXXI	Prévalence de l'HVG électrique : données de la littérature	148
Tableau	LXXII	Prévalence de l'HVG échographique : données de la littérature	151
Tableau	LXXIII	Prévalence de l'HTA chez le diabétique : données de la littérature	159

LISTE DES FIGURES

Figure	1	Mécanisme d'action de l'adiponectine	64
Figure	2	Stades et déterminants de la néphropathie diabétique	69
Figure	3	Progression de la néphropathie diabétique	71
Figure	4	Déterminants de la néphropathie diabétique	75
Figure	5	Répartition de la population selon l' IMC et le sexe	105
Figure	6	Répartition de la population selon les tranches d'âge et l' IMC	106
Figure	7	Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de l'activité physique	112
Figure	8	Association HVG - IMC	119
Figure	9	Répartition de la population avec HVG selon les tranches d'âge	120
Figure	10	Ancienneté moyenne du diabète selon le sexe, l'HTA et l'HVG	123
Figure	11	Durée moyenne du diabète avec HVG selon la présence ou absence d'une l'HTA	124
Figure	12	Variation de l'HbA1c en fonction de l'IMC	127

S O M M A I R E

INTRODUCTION	1
PROBLEMATIQUE	4

Chapitre 1. LE DIABETE SUCRE

I.1.	1. Introduction. Définition	7
I.1.	2. Classification	7
I.1.	3. Epidémiologie	10
I.1.	4. Incidence économique	10
I.1.	5. Diabète et morbi-mortalité	11
I.1.	6. Diabète et facteurs de risque cardiovasculaire (FRV)	12
I.1.	6. 1. Facteurs de risque classiques chez le DT2	12
I.1.	6. 2. Autres facteurs de risque cardiovasculaire	13

Chapitre 2. LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET AUTRES DETERMINANTS DE L'HVG

II. L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

II.1. DEFINITION

II.1.1.	Définition	14
II.1.2.	Evaluation de l'HVG	14
II.1.3.	Conséquences de l'HVG chez le diabétique	17
II.1.4.	Implications pratiques	18
II.1.5.	Physiopathologie	18

II.2. EPIDEMIOLOGIE. PREVALENCE. VALEUR PRONOSTIC.

II.2.1.	HVG : Electrocardiogramme	21
II.2.1.1.	Prévalence de l'HVG déterminée par ECG	21
II.2.1.2.	Critères électriques d'HVG	21
	- Index de Sokolow	21
	- Index de Cornell	21
	- Code Minnesota	21
	- Critères de l'étude de Framingham	21
	- Score de Perugia	21
II.2.1.3.	Prévalence de l'HVG dans la population hypertendue (tableau)	22
II.2.1.4.	Valeur pronostique de l'HVG électrique	23

II.2.2. HVG : Echocardiographie	25
II.2.2.1. Prévalence de l'HVG déterminée par échocardiographie	25
II.2.2.2. Valeur pronostique de l'HVG échocardiographique	27
II.2.3.1. Relation entre HVG et accidents vasculaires cérébraux (AVC)	29
II.2.3.2. Facteurs cliniques associés à la prévalence d'une HVG dans l'HTA	30
II.2.3.3. Relation entre pression pulsée (PP) et HVG	32
II.2.3.4. Relation entre HVG et risque de mort subite	32
Conclusion	33

III. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

III.1. Introduction Classification recommandations	34
III.1. Mesure de la pression artérielle : <i>en consultation médicale</i>	36
1. Techniques et appareils de mesure	36
2. La pression artérielle systolique (PAS)	36
3. La pression artérielle diastolique (PAD)	36
4. La pression pulsée (PP)	36
5. La pression centrale	37
6. L'HTA « blouse blanche »	37
7. L'HTA masquée	38
8. Mesure de la pression artérielle à l'effort	38
III.2. Mesure de la pression artérielle : <i>hors cabinet médical</i>	39
1. Automesure tensionnelle	39
1. Avantages et inconvénients potentiels	39
2. intérêt pronostique	39
III.3. Mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA)	40
1. Indications et intérêts	40
2. Intérêt de la mesure de la PA nocturne	42
3. Valeurs de référence de la MAPA	42
4. Variations physiologiques de la PA en ambulatoire	43
5. Limites de la MAPA	43
III.4. L'HTA chez le diabétique type 2	45
- le calcul du risque cardiovasculaire global	46
III.5. Association HTA et HVG	47
1. Association de l'HTA à d'autres facteurs de risque	48
1. Association de l'HTA et d'un diabète	48
2. Association d'une HTA et d'une dyslipidémie	48
III.6. MAPA chez l'hypertendu diabétique	49
III.7. Le traitement de l'HTA améliore le pronostic	50
III.8. Le traitement de l'HTA fait régresser l'HVG	50

IV. LA DYSLIPIDEMIE

IV. 1.1.1	Généralités. Définition	51
IV. 1.1.2.	Bilan de dépistage	52
IV. 1.1.3.	Dyslipidémie et diabète de type 2	52
IV. 1.1.	1. Evaluation du risque chez le diabétique	52
IV. 1.1.	2. Dépistage	53
IV. 1.1.	3. Modification du mode de vie	53
IV. 1.1.	4. Le L.D.L-cholestérol	54
IV. 1.1.	5. Le rapport CT/C-HDL ; le HDL-cholestérol ; les Triglycérides (TG)	55
IV. 1.1.	6. Apo B et rapport apo B/apo A1	56
IV. 1.1.4.	Dyslipidémie et HVG	56

V. L'OBESITE

V.1.1.1.	Diagnostic	58
V.1.1.2.	Obésité et diabète	59
V.1.1.3.	Obésité et syndrome métabolique	59
V.1.1.4.	Le syndrome métabolique	59
V.1.1.5.	Obésité et insuffisance cardiaque	60
V.1.1.6.	Obésité et HVG	60
V.1.1.7.	Syndrome métabolique et HVG	61
V.1.1.8.	Obésité, Cytokines et HVG	62
V.1.1.8.	1. La leptine	62
V.1.1.8.	2. L'adipokine	63
V.1.1.8.	3. Le système endocannabinoïde	64

VI. LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

VI.1.1.	Introduction	66
VI.1.2.	Epidémiologie	67
VI.1.2.	Fréquence de la NP diabétique	67
VI.1.3.	Etapes de la NP diabétique : classification	69
VI.1.4.	Histoire naturelle de la glomérulosclérose diabétique	71
VI.1.5.	Physiopathologie	72
VI.1.5.	1. Théorie hémodynamique	72
VI.1.5.	2. Théorie métabolique	72
VI.1.5.	3. Facteurs génétiques et environnementaux	73
VI.1.6.	Durée de développement de la NP diabétique	75
VI.1.7.	Facteurs accélérateurs de la NP diabétique	76
VI.1.7.	Facteurs associés à la NP diabétique	76
VI.1.8.	La microalbuminurie	77
VI.1.8.	1. Définition	77
VI.1.8.	2. Microalbuminurie et DT2	79
VI.1.8.	- Le syndrome X	80
VI.1.8.	- De la microangiopathie à la macroangiopathie	80
VI.1.8.	3. Microalbuminurie et HTA	81
VI.1.9.	Néphropathie diabétique et maladies cardiovasculaires	81
VI.1.10.	Atteinte rénale et HVG	82
	Conclusion	83

VII. LA NEUROPATHIE AUTONOME CARDIOVASCULAIRE

	Introduction	84
VII.1.	Expression clinique patente de la NAC	85
	1. L'hypotension orthostatique	85
	2. L'infarctus du myocarde silencieux	85
	3. La tachycardie permanente	85
	4. Les oedèmes des membres inférieurs	85
VII.2	Expression infraclinique	85
VII.3.	Les épreuves standardisées (Ewing)	86

VIII. LES AUTRES DETERMINANTS DE L'HVG

VIII.1.	Microcirculation et HVG	88
VIII.2.	Insuline, IGF-1 et HVG	90
VIII.3.	Peptides natriurétiques et HVG	90
VIII.4.	Le système rénine – angiotensine – aldostérone et HVG	91
VIII.5.	Les récepteurs PPAR alpha et HVG	92
VIII.6.	Cardiotrophine (CT-1) et HVG	93

Protocole

	OBJECTIF PRINCIPAL	94
	OBJECTIFS SPECIFIQUES	94
	I. ETUDE DESCRIPTIVE	
I.1.	Objectifs	94
I.2.	Population	94
I.2.1.	Présentation de la wilaya de Tlemcen	94
I.2.1.	1. Données démographiques	94
I.2.1.	2. Données sanitaires	95
	a. Infrastructures publiques	95
	b. Infrastructures privées	95
	c. Présentations des secteurs sanitaires	95
I.2.2.	Population cible	96
I.2.2.	1. Type d'étude	97
I.2.1.	2. Recrutement	97
I.2.1.	3. Nombre de sujets nécessaires à l'étude	97
I.2.1.	4. Sélection de la population de diabétiques de l'étude	97
	- Critères d'inclusion	97
	- Critères d'exclusion	97
I.3.	Matériels et méthodes	98
I.3.	1. Questionnaire	98
I.3.	2. Examen clinique comprenant	98

I.3.	3. Examens paracliniques et biologiques	99
	- Electrocardiogramme	
	- Echocardiographie	
	- Examen du fond d'œil	
	- Examens biologiques	
	o Glycémie à jeun	
	o Dosage de l'hémoglobine glyquée	
	o Créatinémie et clairance à la créatinine	
	o Recherche de la protéinurie	
	o Dosage de la microalbuminurie	
	o Bilan lipidique : cholestérolémie ; HDL-c ; LDL-c ; TG	
II.	ANALYSE STATISTIQUE	101

RESULTATS

I. ETUDE TRANSVERSALE DESCRIPTIVE.

I.1.	Caractéristiques de la population d'étude.	102
I.1.	1. Répartition des sujets selon l'origine géographiques des malades.	102
I.1.	2. Caractéristiques de la population	103
I. 1.	3. Répartition de la population en fonction de l' IMC	105
	1. IMC moyen global, hommes, femmes	
	2. Répartition de la population selon l'IMC et le sexe	105
	3. Répartition en fonction de l'IMC et des tranches d'age	106
I.1.	4. Répartition de la population en fonction de l'activité physique	107
	1. Fréquence	107
	2. Sédentarité et IMC	107

II. Répartition de la population en fonction de l'existence d'une HTA :

II.1.	Caractéristiques des diabétiques hypertendus	108
II.2.	Age moyen des diabétiques hypertendus et ancienneté de l'HTA	109
II.3.	Répartition de la population hypertendue en fonction des tranches d'age	110
II.4	Poids moyen des diabétiques hypertendus	110
II.5.	Répartition de la population hypertendue en fonction de l'IMC	111
II.6.	Association HTA - sédentarité	112

III. Répartition de la population en fonction de l'existence d'une Hypertrophie ventriculaire gauche

III.1.	Fréquence : HVG « électrique »	113
	1- Indice de Sokolow	113
	2- Indice de Cornell (Perugia)	113
III.2.	1- Fréquence : HVG « échographique »	114
III.3.	Caractéristiques échographiques de l'HVG	114
	1- Mesurations échographiques moyennes chez les HVG	114
	1. femmes	114
	2. hommes	115
	2- Type d'HVG échographique	115
	3- HVG électrique et échographique associées : fréquence	116
	4- Age moyen des diabétiques avec une HVG échographique	116
	3- Répartition selon le sexe des sujets présentant une HVG	117
III.4.	Association HVG / HTA :	117
	1- HVG « électrique » / HTA	117
	2- HVG « échographique » / HTA	118
III.5.	Corrélations HVG / IMC	118
III.5.	1- HVG et Obésité	118
III.5.	2- HVG et surcharge pondérale	119
III.6.	Répartition : HVG / tranches d'âge	120
III.7.	Sédentarité et HVG	121
III.8.	Tabagisme / HVG / HTA	121

IV. Caractéristiques du diabète sucré

IV.1.	Ancienneté moyenne d'évolution du diabète sucré :	122
IV.1. 1	Ancienneté du diabète / Sexe	122
IV.1. 2	Ancienneté du diabète avec HVG :	122
IV.1. 3	Ancienneté du diabète avec HTA	122
IV.1. 4	Ancienneté du diabète / HVG / pas d'HTA	123
IV.1. 5	Ancienneté du diabète / HVG / avec HTA	124

V. Qualité d'équilibre diabétique

V.1.	La glycémie à jeun	125
V.2.	L'hémoglobine glyquée (HbA1c):	125
V.2. 1-	HbA1c moyenne globale	125
V.2. 2-	Répartition des diabétiques en fonction du taux d'HbA1c	125
V.2. 3-	HbA1c et ancienneté du diabète	125
V.2. 4-	HbA1c et HVG	126
	- taux d'HbA1c et HVG échographique	126
	- taux d'HbA1c et HVG électrique	126
V.2. 5-	HbA1c et IMC	127
	- obésité	127
	- surcharge pondérale	127

VI. Etude de la fonction rénale

VI.1. Clearance à la créatinine et caractéristiques	128
1. Clairance à la créatinine moyenne	128
2. Répartition des diabétiques en fonction de la clairance à la créatinine	128
3. Valeurs de la ClCr selon différents paramètres	129
4. Caractéristiques des patients ayant une ClCr < 60 ml/mn	129
5. ClCr < 90 ml/mn : fréquence	130
6. Stades d'insuffisance rénale et HVG	131
VI.2. Microalbuminurie et caractéristiques	131
VI.3. Protéinurie et caractéristiques	132
VI.4. Microalbuminurie, Protéinurie et rétinopathie diabétique	132
VI.5. HVG électrique et fonction rénale	133

VII. Caractéristiques du bilan lipidique.

VII.1 Cholestérolémie (>2g/l)	134
• Fréquence	134
• Cholestérolémie moyenne	134
• Hommes	134
• Femmes	134
• HTA +	134
• HTA -	134
• HVG+	134
• HVG -	134
• Obèses	134
VII.2 HDL-cholestérol :	135
• HDL-c moyen	135
• Fréquence	135
• Hommes	135
• Femmes	135
• Durée moy.diabète	135
• HTA +	135
• HTA -	135
• HVG+	135
• HVG -	135
VII.3 LDL-cholestérol :	136
• LDL-c moyen	136
• Fréquence	136
• Hommes	136
• Femmes	136
• HTA +	136
• HTA -	136
• HVG+	136

VII.4 HVG électrique et bilan lipidique	138
VIII. Relation de l'HVG aux autres facteurs de risque vasculaire et donnés cliniques et biologiques.	139
1. Variables qualitatives	139
2. Variables quantitatives	140
IX. Etude des valeurs seuils	141
X. Relation de l'HVG électrique avec les autres facteurs de risque vasculaire et donnés cliniques et biologiques	142
XI. Analyses multivariées : analyse de régression logistique	143
1. Modèle complet	143
2. Modèle final	145

DISCUSSION

I – REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLON	143
II - COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES	144
III - DISCUSSION DES RESULTATS	
1 - L'hypertrophie ventriculaire gauche et données de la littérature	145
1.1 - Prévalence de l'HVG :	145
- HVG « électrique »	145
- Indice de Sokolow	146
- Indice de Perugia	146
- HVG « échographique »	147
- HVG électrique et échographique	147
1.2 - Prévalence de l'HVG et répartition selon le sexe :	150
1.3 - Age moyen de survenue de l'HVG :	151
1.4 - Hypertrophie ventriculaire gauche et ancienneté du diabète :	152
1.5 - Hypertrophie ventriculaire gauche et équilibre du diabète	153
1.6 - Hypertrophie ventriculaire gauche et IMC :	154
1.7 - Hypertrophie ventriculaire gauche et tabagisme :	155
1.8 - L' HTA et étude de la relation HVG – HTA :	156
1.9 - Hypertrophie ventriculaire gauche et sédentarité :	157

1.10 - Hypertrophie ventriculaire gauche et fonction rénale :	158
• la clairance à la créatinine	158
• la microalbuminurie	160
• la protéinurie	161
1.11- Néphropathie et Rétinopathie diabétique	161
1.11 - Hypertrophie ventriculaire gauche et bilan lipidique	162
• la cholestérolémie	162
• Le LDL-cholestérol	162
• Le HDL-cholestérol	163
• Les triglycérides plasmatiques	163
IV – VALIDITE DES RESULTATS	164
1- VALIDITE INTERNE	164
2- VALIDITE EXTERNE	166
<hr/>	
Conclusion	167
<hr/>	
Bibliographie	170
<hr/>	
Résumé	208
<hr/>	
Liste des figures	
<hr/>	
Annexes	
<hr/>	
Glossaire	

INTRODUCTION

Depuis longtemps reconnu comme un facteur de risque vasculaire majeur (1, 2), le diabète peut être considéré comme une authentique affection vasculaire en raison de la fréquence et de la gravité de ses complications cliniques artérielles, cardiaques, cérébrales ou périphériques qui, trop souvent encore, amènent tardivement à découvrir le désordre glycémique.

La part croissante, observée et prévue, de la population des diabétiques, dont le pronostic vital est dominé par les complications cardiaques, place le diabète parmi les priorités de santé publique dans plusieurs pays.

En 2001, l'IDF (International Diabetes Federation) évaluait à 177 millions le nombre de patients diabétiques (3). Pour 2010, on s'attend à ce que 6% de la population mondiale souffre du diabète (4). Pour 2030, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques (5).

Ces perspectives épidémiologiques augurant d'une augmentation considérable du nombre de sujets diabétiques d'une part et des complications cardiovasculaires d'autre part font, de cette affection, un problème de santé publique à l'échelle mondiale.

Cette augmentation mondiale de la prévalence est principalement due au vieillissement de la population, à une alimentation déséquilibrée, à l'obésité et à la sédentarité ainsi que par un meilleur dépistage de la maladie. L'augmentation du diabète ne concernera qu'un seul type de diabète, le diabète type 2 (80-90%); le diabète type 1 restant stable.

L'Algérie n'échappe pas à cette réalité et se trouve confrontée à un double problème généré par l'émergence du diabète et des maladies cardiovasculaires d'une part et d'autre part par les maladies infectieuses qui n'ont pas encore complètement disparues.

L'augmentation de la prévalence en Algérie est bien une réalité : en 1994, dans la région d'Oran, L.Houti rapporte une prévalence de 6,8 % pour les sujets de 30 à 64 ans. Ces chiffres sont revus à 7,1 % si on les recalcule avec les critères de l'ADA de 1997 (6). En 1998, à Sétif, dans son enquête Malek (7) retrouve une prévalence de 8,8% dans la même tranche d'âge. Selon le rapport Tahina (2003), la prévalence du diabète en Algérie avoisine les 12,9% (8). Ce pourcentage se rapporte au nombre d'Algériens âgés entre 35 et 70 ans (évalué à 9 millions). Il est chiffré entre 1 000 000 et 1 200 000 diabétiques en Algérie, dont une partie est méconnue. Ces chiffres confirment la progression de la prévalence du diabète en Algérie. Pour l'horizon 2025, selon Belhadj et coll., le nombre de diabétiques est estimé à 2,5 millions (9).

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) complique fréquemment le diabète.

Sa fréquence est diversement appréciée selon les études et les ethnies (10-12)

L'étude de Framingham a montré que l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est un facteur de risque vasculaire indépendant vis-à-vis de la survenue d'événements coronariens et augmente le risque de décès de toutes causes confondues (13,14).

Les spécificités de l' HVG chez le diabétique, marquées par le caractère insidieux de son installation et de son évolution, par la signification péjorative de sa présence sur le pronostic vital, doivent placer cette complication au centre de la démarche diagnostique et thérapeutique notamment chez le diabétique hypertendu. Par conséquent un dépistage précoce de l'HVG s'avère nécessaire.

Cependant, cette attitude préventive n'est pas encore entrée dans la pratique courante, dans nos régions, et cela pour plusieurs raisons.

La prévalence de l'HVG chez le diabétique de type 2 n'est pas connue dans notre pays.

La recherche d'une éventuelle HVG chez les diabétiques de type 2 n'a pas fait l'objet d'un travail à part entière ; il a été évoqué comme facteur de risque, entre autres, dans différentes thèses de DESM (15-17).

C'est donc dans un domaine diagnostique et épidémiologique encore mal connu que ce travail tente d'apporter une mesure de ce facteur de risque en particulier et de certains de ses déterminants en général.

Conscient de faire un des premiers pas dans ce pénible chemin qu'est celui de la quantification, de l'exploration et de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire chez le diabétique, nous avons tenté de répondre – à travers ce travail - à quelques questions qui commandent la recherche d'une éventuelle HVG chez un diabétique de type 2 :

- Quelle est la signification de la présence de ce facteur de risque cardiovasculaire ?
- quelle est l'importance du problème dans notre wilaya ?
- quels sont les examens les plus appropriés – à notre portée – pour pratiquer ce dépistage ?
- quel diabétique relève de la recherche de l'HVG ?
- quel est le bénéfice potentiel d'un diagnostic précoce de l'HVG ?

En l'absence de travail portant spécifiquement sur des diabétiques de type 2 dans notre wilaya, et devant une méconnaissance du profil de ces diabétiques (importance des facteurs de risque cardiovasculaire cumulés), nous avons été tenu de faire « un inventaire de l'état des lieux » car l'HVG est un « paramètre multiparamétrique » sous tendu par nombre de

facteurs de risque cardiovasculaire. Cette démarche, volontaire, est nécessaire ; elle permet de définir le terrain sur lequel s'installe l'HVG.

Au terme de cette évaluation épidémiologique, il sera nécessaire d'insister sur la prise en charge du diabète de type 2 en général – le diabète devant être considéré comme une affection vasculaire – et sur le dépistage de l'HVG – celle-ci devant être le témoin d'un risque cardiovasculaire élevé car s'accompagnant d'une multitude de FRV.

PROBLEMATIQUE

Le diabète est un problème de santé publique

Par sa fréquence : en 2001, l'IDF évaluait à 177 millions le nombre de patients diabétiques (3) ; l'OMS prévoit le doublement du nombre de diabétiques en 2025 et une population de 366 millions de diabétiques pour 2030 (5) notamment en raison de la progression du diabète dans les pays en voie de développement.

La pandémie du diabète type 2 représente un effet pervers du « progrès » apporté par la modernité, un effet qui touche surtout les gens pauvres.

L'Inde, la Chine et les Etats-Unis sont les pays où il y a le plus de diabétiques.

En Algérie, toutes les statistiques rapportent une prévalence en croissance : 6,8% (7,1%) en 1994 (6) ; 8,8% en 1998 (7) ; en 2003 elle passe à 12,9% (8) ; pour 2025, la population des diabétiques est prévue à 2,5millions (9).

En Tunisie et au Maroc, le même constat est fait (22,23).

Par son retentissement sur les organes cibles : cœur, cerveau et rein ;

Par son coût : le diabète et ses complications pèsent lourd sur la balance des frais attribués au secteur de la santé d'un pays. A titre indicatif, aux Etats Unis, la prise en charge des 12 millions de diabétiques a occasionné des dépenses de santé évaluées, en 2002, à 132 milliards de dollars, dont 90 pour les coûts directs et 40 en coûts indirectes.

Ces complications cardiovasculaires sont deux à trois fois plus fréquentes chez le sujet non diabétique (26). Les complications cardiovasculaires font le pronostic du diabète et participent à raccourcir l'espérance de vie d'un diabétique de 8 ans pour les sujets de 55 à 64 ans et de 4 ans pour les individus plus âgés (27).

Le décès d'un sujet diabétique est de nature cardiovasculaire dans approximativement 65 à 80 % des cas (28,29). Les accidents cardiaques, et plus particulièrement l'infarctus du myocarde (IDM), sont plus fréquents et plus graves chez le diabétique que chez le non diabétique (30,31).

Le risque relatif cardiovasculaire (RR-CV) est de 2 à 3 pour l'homme et 3 à 5 pour la femme, plus important pour l'artérite des membres inférieurs (4 à 6) et pour les amputations (10 à 20) (26).

La part des diabétiques dans l'activité des services de cardiologie est ainsi en croissance continue.

Chez le diabétique de type 2, l'HVG est fréquemment associée au diabète : elle est observée chez environ 40 % des diabétiques non hypertendus et 70% des diabétiques hypertendus. Elle est le résultat de la conjonction de plusieurs mécanismes : hémodynamiques et non hémodynamiques plus spécifiques du diabète.

Selon l'étude de Framingham, l'HVG est un facteur de risque indépendant vis-à-vis de la survenue de complications coronariens et le risque de décès de toutes causes confondues (13,14). Ceci a été montré initialement à partir de la mise en évidence de l'HVG par le simple ECG standart (13) puis par la détermination échographique de la masse ventriculaire gauche (14).

Plusieurs études ont montré une relation forte entre la présence d'une HVG électrique et la morbidité et mortalité cardiovasculaires (74).

Dans la méta analyse de Gueyffier et al. (75), l'HVG électrique était l'un des facteurs de risque les plus forts de décès cardiovasculaire, devant le niveau de PAS, de PAD, l'âge et le sexe et après l'antécédent d'AVC.

Toutes les études convergent pour montrer que le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire est doublé chez les hypertendus qui développent une HVG électrique ; le risque chez le diabétique est encore plus élevé (52).

Prémonitoire de la survenue d'événements cardiovasculaires secondaires, l'HVG nécessite d'être dépistée en particuliers chez le diabétique qui cumule d'autres facteurs de risque cardiovasculaires.

En Algérie, l'épidémiologie des complications cardiovasculaires est encore mal connue beaucoup plus pour l'HVG.

La reconnaissance de cette population de diabétiques à haut risque cardiovasculaire est très bénéfique car d'une part, notre action préventive serait d'assurer simultanément une prise en charge plus agressive des autres facteurs de risque

cardiovasculaire avec éventuellement un dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse et d'autre part d'intervenir efficacement sur la masse ventriculaire - certains médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité - ce qui pourra être associé à une amélioration du risque cardiovasculaire.

Epidémiologie
Etat de la question
Revue bibliographique

CHAPITRE 1

LE DIABETE SUCRE

Le diabète sucré est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de la sécrétion d'insuline et/ou de l'action de l'insuline.

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes séquelles à long terme, particulièrement à des lésions, des anomalies et une insuffisance de divers organes, surtout les reins, les yeux, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins.

«Dysglycémie» est un terme qualitatif servant à décrire une glycémie anormale sans en définir le seuil. L'adoption de ce terme reflète l'incertitude qui existe au sujet de ce qui constitue une gamme de glycémies optimale et le fait qu'on sait maintenant qu'une glycémie même très peu élevée est associée à un risque de maladie cardio-vasculaire et de mortalité.

1. Critères diagnostiques

Le diabète sucré est une entité définie par son phénotype biologique marqué par une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l) observée à deux reprises après huit heures de jeun chez un sujet apparemment sain.

2. Classification

La classification étiopathogénique actuelle distingue (tableau)

1- **le diabète de type 1**, qu'on appelait auparavant diabète insulino-dépendant, répondant à une destruction, d'origine le plus souvent auto-immune des cellules β pancréatiques, responsable habituellement d'une carence en insuline absolue. Ce diabète affecte préférentiellement des sujets âgés de moins de 40 ans et requiert la mise en route précoce d'une insulinothérapie. On sait qu'en présence de certains marqueurs génétiques le risque d'apparition d'un diabète de type 1 est accru. Le type 2 est une forme largement

familiale, mais ce n'est que récemment que l'on a pu associer régulièrement certains gènes à un accroissement du risque dans certaines populations. Les deux types de diabète sont des maladies complexes provoquées par la mutation de plusieurs gènes ainsi que par des facteurs liés à l'environnement.

2- **le diabète de type 2**, nommé autrefois non insulino-dépendant (DNID) est caractérisée par l'association variable d'une résistance à l'action de l'insuline et d'un déficit de l'insulinosécrétion. Il est beaucoup plus fréquent et représente environ 80 à 90% de l'ensemble des cas mondiaux. Il survient le plus souvent chez l'adulte, mais on l'observe de plus en plus chez les adolescents aussi.

- exceptionnellement, le diabète connaît d'autres causes, génétiques par défaut de la fonction des cellules b ou de l'action de l'insuline, pancréatiques, endocriniennes, toxiques et infectieuses.

- Le diabète gestationnel est une intolérance au glucose qui se manifeste pour la première fois ou que l'on dépiste pendant la grossesse. Le diabète chez la femme enceinte peut avoir plusieurs conséquences indésirables pour l'enfant, notamment des malformations congénitales, un poids plus élevé à la naissance et un risque accru de mortalité périnatale. La stricte régulation métabolique permet cependant de ramener ces risques au même niveau que chez la femme enceinte non diabétique.

Cette nouvelle classification définit également deux situations cliniques et biologiques susceptibles de mettre en jeu un diabète de type 2 :

- L'hyperglycémie modérée, proche de l'intolérance au glucose, définie par une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l qui expose également au risque cardiovasculaire et peut évoluer vers un diabète sucré dans 50% des cas environ (19).

Le syndrome métabolique, dans lequel s'inscrit habituellement le diabète de type 2, et qui, selon le *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (20,21) est défini par l'association d'au moins trois des critères suivants :

- une obésité abdominale (tour de taille >102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme
- des triglycérides $\geq 1,50$ g/l,
- un HDL-cholestérol < 0,40 g/l chez l'homme et 0,50 g/l chez la femme,
- une pression artérielle ≥ 135 mm Hg pour la systolique et 85 mm Hg pour la diastolique.

Classification étiologique du diabète sucré (18)

Diabète de type 1

Destruction des cellules bêta, qui entraîne habituellement une insuffisance absolue en insuline ; - origine immunitaire ; - idiopathique

Diabète de type 2

Peut être surtout attribuable à une insulino-résistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou à une anomalie de la sécrétion accompagnée d'une insulino-résistance.

Diabète gestationnel

Intolérance au glucose qui se manifeste pour la première fois ou que l'on dépiste pendant la grossesse.

Autres types particuliers

Défauts génétiques de la fonction des cellules bêta

- Chromosome 20, FNH-4alpha (auparavant MODY1)
- Chromosome 7, glucokinase (auparavant MODY2)
- Chromosome 12, FNH-1alpha (auparavant MODY3)
- ADN des mitochondries
- Autres

Défauts génétiques de l'action de l'insuline

- Syndrome d'Alstrom
- Lepréchaunisme
- Diabète lipoatrophique
- Syndrome de Rabson-Mendenhall
- Insulino-résistance de type A
- Autres

Affections du pancréas

- Fibrose kystique
- Pancréatopathie fibrocalculeuse
- Hémochromatose
- Néoplasie
- Pancréatite
- Traumatisme/pancréatectomie
- Autres

Endocrinopathies

- Acromégalie
- Aldostéronome
- Syndrome de Cushing
- Glucagonome
- Hyperthyroïdie
- Phéochromocytome
- Somatostatine
- Autres

Infections

- Rubéole congénitale
- Cytomégalovirus
- Autres

Formes rares de diabète d'origine immunitaire

- Anticorps anti-récepteurs à l'insuline
- Syndrome dit «de l'homme raide»
- Autres

Origine médicamenteuse ou chimique

- Antipsychotiques atypiques
- Agonistes bêta-adrénergiques
- Diazoxide
- Glucocorticoïdes
- Interféron alfa
- Acide nicotinique
- Pentamidine
- Phénytoïne
- Inhibiteurs de protéase
- Diurétiques thiazidiques
- Autres

Autres syndromes génétiques parfois associés au diabète

- Syndrome de Down
- Ataxie de Friedreich
- Chorée de Huntington
- Syndrome de Klinefelter
- Syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
- Dystrophie myotonique
- Porphyrie
- Syndrome de Prader-Willi
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Wolfram • Autres

3. Epidémiologie

Les chiffres prévisionnels évoquent un nombre de diabétiques dans le monde qui pourrait atteindre ou dépasser 350 millions pour 2025 dont près de 80 % résideraient dans les pays en développement.

L'augmentation du nombre de patients diabétiques de type 2 est bien une réalité :

- que ce soit en Europe : 23 millions en Europe (en France, la prévalence est en augmentation : en l'an 2000, elle était de 3% ; en 2004, elle était de 3,2% (EASD 2004) ; en 2008, elle est estimée à 4% de la population totale, soit 10 à 20% de la population de 60 ans et plus.

- mais encore plus pour les continents américain, africain et asiatique, comme le démontre la base de données internationale DETECT-2. L'Inde, la Chine et les Etats-Unis sont les pays où l'on compte le plus de diabétiques.

Au Maghreb, différentes communications scientifiques font écho de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 :

- En Tunisie, la prévalence déclarée était de 4,4% ; elle augmente avec l'âge (22)
- Au Maroc, dans la région de Rabat, la prévalence du diabète était de 14,1% (23)
- En Algérie, les différents travaux et communications font état d'une prévalence en constante progression : en 1992, elle était de 2,17% (24) ; en 1994, Houti rapporte une prévalence de 6,8 – 7,1% (6) ; en 1998, Malek note une prévalence à 8,8% (7) ; en 2003, la prévalence rapportée par l'enquête Tahina est de 12,9% ; en 2005, dans l'enquête de la SAHA, le diabète est retrouvé chez 25% des hypertendus versus 5% chez les non-hypertendus (25).

Dans le Sud algérien, chez la population Touareg, la prévalence est beaucoup plus faible, 1,7% (9).

Par extrapolation, le chiffre des diabétiques de type 2 est, actuellement de 1,5 millions.

4. Incidence économique

En matière de dépenses de santé, le diabète va peser de plus en plus lourd dans la balance budgétaire, sachant qu'il représente déjà 8 % des dépenses pour les pays développés. Aux Etats Unis, en 2002, la prise en charge des diabétiques a occasionné des dépenses de santé évaluées à 132 milliards de dollars dont 90 pour les coûts directs et 40 en coûts indirectes.

Le diabète est une affection qui peut mettre à mal plusieurs pays en particuliers les plus pauvres d'entre eux.

Cette situation a fait adopter, le 20 Décembre 2006, par l'Assemblée Générale des Nations Unies, la Résolution 61/225. Cette résolution reconnaît le diabète comme une « **maladie chronique, invalidante et coûteuse, qui s'accompagne de graves complications, fait courir de graves risques aux familles, aux Etats membres et au monde entier** ».

5. Diabète et morbi-mortalité

Les anomalies cliniques et biologiques du diabète de type 2, sont toutes liées au risque vasculaire et l'atteinte coronaire représente la première cause de décès de ces patients.

Comparativement aux sujets non diabétiques du même âge, les diabétiques de type 2 ont deux à trois fois plus de risque de mourir d'une cardiopathie ischémique. Les femmes diabétiques perdent toute protection vasculaire et le risque cardio-vasculaire est majoré d'autant.

Ainsi, deux à trois fois plus fréquentes que chez le sujet non diabétique (26), les complications cardiovasculaires font le pronostic du diabète et participent à raccourcir l'espérance de vie d'un diabétique de 8 ans pour les sujets de 55 à 64 ans et de 4 ans pour les individus plus âgés (27).

Le décès d'un sujet diabétique est de nature cardiovasculaire dans approximativement 65 à 80% des cas (28,29). Les accidents cardiaques, et plus particulièrement l'infarctus du myocarde sont plus fréquents et plus graves chez le diabétique que chez le non diabétique (30,31). Le diabète est ainsi depuis longtemps reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant (1,2).

Classiquement, il est reconnu que la mortalité coronaire d'un diabétique non coronarien est identique à celle d'un coronarien non diabétique (32).

De nombreuses études ont soulignées, en outre, les risques inhérents, chez les DT2, à l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et/ou d'une microalbuminurie.

6. Diabète et facteurs de risque cardiovasculaire

1. Facteurs classiques de risque chez les diabétiques type 2

L'enquête de Framingham (33) a inclus et mis en premier plan le diabète parmi les facteurs de risque cardiovasculaires classiques que sont l'HTA, l'hypercholestérolémie et le tabagisme, en particulier chez la femme de plus de 45 ans.

L'étude MRFIT (34), chez 350 000 hommes suivis pendant plus de 10 ans, a souligné la différence très significative de mortalité cardio-vasculaire entre les sujets hypertendus non diabétiques de type 2 et diabétiques (x 3,2), et cela en fonction du nombre de leurs facteurs de risque (tabagisme, cholestérolémie ≥ 2 g/l, et pression artérielle systolique (PAS) > 120 mmHg).

Trois grandes études prospectives ont permis d'identifier les facteurs de risque de cardiopathie ischémique chez les diabétiques. Ces enquêtes réalisées à partir des années 1970, ont estimé le risque relatif, par rapport aux non diabétiques, à 2,1 dans l'enquête parisienne, à 3,2 dans l'enquête anglaise (35) et 3,5 dans l'enquête finlandaise (32).

Dans l'enquête parisienne (36) ont été identifiés comme facteurs de risque de cardiopathie ischémique chez les diabétiques: le tabagisme, l'HTA, l'hypercholestérolémie et une obésité de type androïde ou centrale.

Dans l'UKPDS (37) ont été soulignés, en sus des facteurs de risque précédents, avec un suivi moyen de 10 ans : un taux de LDL-cholestérol augmenté et un taux de HDL-cholestérol abaissé. Dans cette étude, les facteurs de risque de décès par cardiopathie ischémique, considérés comme significatifs en analyse multivariée, ont été : l'élévation de la PAS, le tabagisme, l'augmentation du c-LDL, l'abaissement du c-HDL et un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieur à 7%.

L'étude d'intervention UKPDS a eu surtout le mérite de démontrer que, chez les DT2 hypertendus, un contrôle strict de la pression artérielle, parallèlement au contrôle glycémique, permettait de réduire significativement la morbi-mortalité liée au diabète et, notamment, ses complications macro et microangiopathiques, rétiniennes et rénales.

Deux grandes études d'intervention, ADVANCE (38) et ACCORD (39) ont évalué l'impact sur les complications macro et microvasculaires du contrôle intensif de la glycémie chez les diabétiques. Il ressort de ces études que le contrôle intensif de la glycémie joue un rôle important dans la prévention des complications rénales du diabète de type 2 et que les complications cardiovasculaires ne sont pas diminuées par ce contrôle intensif.

2. Autres facteurs de risque cardiovasculaires

Les anomalies métaboliques inhérentes au diabète sont, en elles-mêmes, un facteur de risque cardiovasculaire élevé.

Ainsi dans l'étude DESIR (40), on a pu observer que les principaux facteurs de risque vasculaire sont nettement augmentés lorsque la glycémie dépasse 1,10 g/l (6 mmol/l), qu'il s'agisse de l'IMC (index de masse corporelle), du rapport T/H (taille sur hanches), de l'HTA, de la fonction rénale (micro ou macroalbuminurie) ou du profil lipidique (c-LDL élevé et c-HDL abaissé).

L'insulinorésistance est, par elle-même un prédicteur indépendant de complications cardiovasculaires.

Les niveaux de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale interviennent dans le risque cardiovasculaire du DT2 comme tend à le démontrer une méta-analyse (41) regroupant environ 90 000 patients suivis durant plus de 12 ans, qui indique que le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaires croît régulièrement avec le niveau de la glycémie.

Si l'HTA est présente chez 40% des DT2 nouvellement diagnostiqués, il est important de noter que, dans 70% des cas, celle-ci s'accompagne d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Cette HVG, avec les risques rythmiques, mécaniques (insuffisance ventriculaire gauche) et ischémiques qui lui sont liés, est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur et indépendant à dépister précocement par électrocardiogramme (ECG) ou par échocardiographie au moins dans le cadre d'une association du diabète à une HTA.

Enfin, l'existence d'une microalbuminurie voire d'une protéinurie, très fréquent dans l'association HTA – DT2 augmente très nettement les risques de mortalité (42) et cela de façon encore plus marquée chez la femme.

Néanmoins, des possibilités de régression importantes de tous ces facteurs de risque, sous traitement intensif conjugué du diabète et de l'HTA, ont été démontrées dans l'étude d'intervention de l'UKPDS et plus récemment dans l'étude ADVANCE (38).

CHAPITRE 2

L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

1. Définition

L'HVG est un facteur de risque cardiovasculaire au même titre que la pression artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie ou le diabète et elle est d'ailleurs incluse dans les équations permettant de calculer le risque cardiovasculaire.

Plusieurs études prospectives longitudinales dont la fameuse étude de Framingham, ont montré sa valeur pronostique péjorative propre (43).

Sa prévalence, son développement insidieux et l'amélioration du pronostic lié à sa régression font que l'HVG doit être dépistée chez le diabétique type 2. Son dépistage repose sur la mesure de la masse cardiaque.

2. Évaluation de l'hypertrophie ventriculaire gauche

Les études menées sur des populations normales ont montrées :

- l'âge et les variations normales de la pression artérielle ne modifient pas la masse ventriculaire.
- par contre, le sexe et la corpulence modifient la masse (10).

Les critères proposés pour définir l'HVG tiennent compte de la corpulence et du sexe.

Des valeurs-seuils différentes ont été proposées pour l'homme et la femme.

La mesure de la masse ventriculaire gauche reste de pratique délicate. Elle impose de consacrer du temps et l'obtention d'un tracé TM de qualité.

La mesure échographique des épaisseurs pariétales expose au risque de surestimation si la coupe n'est pas perpendiculaire aux parois.

Les seuils sont :

- de 12,6 mm pour le septum et 11,5 mm pour la paroi postérieure chez l'homme
- de 11,6 mm pour le septum et 10,5 mm pour la paroi postérieure chez la femme (44)

Cependant, ce paramètre seul est peu sensible, car il ne tient pas compte de la taille du ventricule gauche.

La masse ventriculaire gauche (MVG) est un paramètre plus précis, car il tient compte non seulement de l'épaisseur des parois, mais aussi de la taille du ventricule gauche. Elle est calculée selon l'équation de Devereux et Reichek (45) selon la convention de Pennsylvanie (Penn) par la formule :

$$MVG (gr) = 1,04[(SIV_{TD} + PP_{TD} + DVG_{TD})^3 - (DVG_{TD})^3] - 13,6$$

(où SIV_{TD}, PPTD, DVG_{TD} désignent respectivement l'épaisseur du septum interventriculaire, de la paroi postérieure et du ventricule gauche en télédiastole).

La masse ventriculaire gauche doit être indexée en divisant MVG par la surface corporelle, et est alors exprimée en g/m² ; la surface corporelle étant calculée selon la formule de Dubois (46)

Ainsi, on peut parler d'HVG lorsque la masse ventriculaire est :

- $\geq 110 \text{ g/m}^2$ chez l'homme,
- $\geq 106 \text{ g/m}^2$ chez la femme. (47)

Pour stratifier le risque cardio-vasculaire, il est important de réaliser une analyse de la géométrie ventriculaire gauche, en utilisant l'épaisseur pariétale relative (h/r), ainsi que la mesure du diamètre ventriculaire gauche indexée à la surface corporelle. Le calcul de l'épaisseur pariétale relative (h/r) est nécessaire pour déterminer le type d'HVG, concentrique ou excentrique. Elle s'obtient en faisant le rapport : $2PPTD / VG_{TD}$; (N=0,33 ± 0,006). La valeur seuil est de 0,45 ; l'HVG est dite concentrique si $h/r \geq 0,45$ ou excentrique si $h/r < 0,45$ (48).

Quatre géométries ventriculaires gauches sont ainsi obtenues. On parle :

- d'aspect normal,
- de remodelage concentrique sans HVG si le rapport h/r est $< 0,45$,
- d'hypertrophie excentrique en cas d'HVG et de rapport $h/r < 0,45$,
- d'hypertrophie concentrique en cas d'HVG et de rapport $h/r \geq 0,45$.

L'HVG peut se développer de façon symétrique et concentrique sur le septum et la paroi libre du VG, ou façon excentrique caractérisée par une dilatation de la cavité VG et une hypertrophie pariétale proportionnelle.

Au-delà d'un seuil à 125 g/m² chez l'homme et 110 g/m² chez la femme, il est possible d'affirmer qu'il existe une hypertrophie ventriculaire gauche échographique (14,44,45).

En fait, les relations entre la masse ventriculaire gauche et la taille ou la surface corporelle ne sont pas linéaires. De Simone et al. (44) ont montré qu'il fallait élever la taille à la puissance 2,7 pour linéariser cette relation.

En termes d'indexation, taille^{2,7}, les valeurs seuils sont les suivantes : on parle d'HVG quand la MVG est > 50 g/m^{2,7} chez l'homme et chez la femme lorsqu'elle est > 47 g/m^{2,7}.

Ultérieurement, le même groupe a fixé la meilleure valeur seuil de ce critère de masse ventriculaire gauche à 51 g/m^{2,7}, indépendamment du sexe, pour prédire le pronostic cardiovasculaire avec un risque de morbidité cardiovasculaire multiplié par 4,1 chez les patients avec hypertrophie ventriculaire gauche ainsi identifiée (49).

Plus récemment, ils ont démontré que chez des patients hypertendus, une anomalie de la relaxation ventriculaire gauche est indépendamment associée à une géométrie concentrique du ventricule gauche définie par un rapport paroi/rayon supérieur à 0,42 (50).

L'existence d'une masse ventriculaire gauche augmentée permet de suspecter à elle seule l'existence d'une altération de la fonction diastolique.

Ainsi, il peut sembler raisonnable de penser qu'il existe une altération de la fonction diastolique en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche échographique ou de remodelage concentrique du ventricule gauche (51).

De plus, une dilatation de l'oreillette gauche en l'absence de fibrillation atriale et de pathologie organique de la valve mitrale peut permettre raisonnablement de penser qu'une altération de la fonction de remplissage existe (52).

3. Conséquences de l'HVG chez le diabétique

Des anomalies de remplissage diastolique du ventricule gauche, consistant en une réduction du pic maximal de remplissage et une dépendance plus grande du remplissage ventriculaire vis-à-vis de la contraction auriculaire, ont été rapportées chez le diabétique (52, 53).

L'étude du remplissage ventriculaire en écho-doppler en examinant les signaux de flux mitral qui incluent la vitesse du pic précoce (E) et la vitesse du pic tardif (A).

Le rapport E/A était significativement plus faible et le diamètre de l'oreillette gauche plus fort chez les patients présentant une HVG, ce qui témoigne d'une relaxation ventriculaire anormale ou d'une compliance ventriculaire réduite (53).

Ces anomalies peuvent conduire à terme à une insuffisance cardiaque à fonction systolique normale.

L'HVG augmente la fréquence des troubles du rythme cardiaque aux deux étages :

- Auriculaire : la dilatation et l'hypertrophie auriculaire gauches liées aux perturbations du remplissage ventriculaire majorent le risque de fibrillation auriculaire (54).
- Ventriculaire : les troubles du rythme ventriculaire compliquant l'HVG rendent compte du risque accru de mort subite chez ces patients (55). Ce risque peut être majoré par l'existence de lésions coronaires associées. Le myocarde hypertrophié est aussi particulièrement sensible à l'hypokaliémie (56) ce qui doit faire utiliser les diurétiques avec précaution. Une altération de la dispersion de QT bien démontrée chez les diabétiques a été rapportée chez les patients ayant une HVG (57). Elle pourrait encore participer à l'apparition de trouble du rythme ventriculaire.

Une réduction de la réserve coronaire a également été mise en évidence chez les patients atteints d'HVG. Elle peut résulter de l'hypertrophie des parois coronaires ou d'un retard de développement du réseau artériolaire et capillaire par rapport à la masse VG (58). La perfusion des couches profondes sous-endocardiques peut être réduite dans les grandes HVG. Ces modifications peuvent altérer l'irrigation et la fonction myocardique surtout en situation d'augmentation des besoins. L'ischémie relative des couches sous-endocardiques peut provoquer ou aggraver les troubles de la relaxation, contribuer à l'élévation de la pression intra-ventriculaire en diastole et perturber ainsi d'avantage la perfusion coronaire.

Aussi, l'HVG est fortement associée à l'augmentation du risque d'AVC ischémique et cela indépendamment de l'âge, du sexe ou de l'ethnie (59).

4. Implications pratiques

Du fait de sa fréquence et de son pronostic chez le diabétique de type 2, l'HVG, doit systématiquement être recherchée au même titre qu'une microalbuminurie dont la valeur prédictive de morbi-mortalité cardiovasculaire est comparable (60).

Ce dépistage échocardiographique doit permettre d'identifier les patients à haut risque pour lesquels des explorations plus agressives ou des interventions thérapeutiques spécifiques renforcées sont indiquées.

5. Physiopathologie

Dans sa phase initiale, l'HVG représente un mécanisme d'adaptation nécessaire, permettant au cœur de maintenir ou d'augmenter le débit cardiaque (phase de compensation) en réponse à une augmentation de la pré- ou de la post-charge. Cette réponse hypertrophique a pour but la normalisation de la tension pariétale systolique du ventricule gauche (*wall stress*), qui augmente au cours des cardiopathies hypertensives, valvulaires ou après infarctus du myocarde (61).

L'hypertrophie ventriculaire permet la réduction de la tension pariétale et, de ce fait, la réduction de la consommation en oxygène du myocarde (62).

Cependant, la fonction globale du myocarde hypertrophié n'est pas normale, en particulier la fonction diastolique semble altérée de façon précoce (63).

A long terme, l'épaisseur pariétale ne peut plus croître suffisamment pour assurer un travail cardiaque suffisant.

L'augmentation du flux coronarien, nécessaire à la perfusion du cœur hypertrophié, n'est plus suffisante pour assurer l'accroissement de la demande en oxygène.

Pour maintenir le débit cardiaque et une pression de perfusion suffisante, le cœur se dilate.

Après un certain temps, les capacités d'adaptation sont dépassées, la fraction d'éjection du ventricule gauche diminue et l'insuffisance ventriculaire gauche (IVG) apparaît (phase de décompensation) (64).

Les facteurs hémodynamiques ne sont pas les seuls en cause dans la physiopathologie de l'HVG.

D'autres facteurs comme l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'activité physique, l'hérédité et des facteurs neuro-endocriniens (noradrénaline, adrénaline, angiotensines, endothélines) interviennent dans la genèse de l'HVG (65).

Sur le plan anatomique, deux formes d'hypertrophie cardiaque peuvent être individualisées :

- l'hypertrophie cardiaque concentrique, secondaire à l'augmentation de la post-charge (*pressure-overload hypertrophy*), que l'on observe par exemple au cours de l'HTA et dans laquelle la paroi ventriculaire est épaissie sans augmentation de volume de la chambre du ventricule gauche. Le diamètre des myocytes augmente, sans grande modification de la longueur des cellules.

- Dans l'hypertrophie cardiaque secondaire à une augmentation de la pré-charge (*volume-overloadhypertrophy*), observée au cours des régurgitations valvulaires notamment, le diamètre interne du ventricule gauche est très nettement augmenté, alors que l'épaisseur pariétale n'augmente que modérément. L'augmentation du diamètre des myocytes est parallèle à l'augmentation de la taille des cellules.

Ces caractéristiques fonctionnelles sont en fait souvent étroitement intriquées, en particulier lorsque plusieurs étiologies coexistent.

Epidémiologie. Prévalence. Valeur pronostic de l'HVG

L'HVG est une complication grave et fréquente de l'HTA. Elle est le témoin d'une adaptation de l'anatomie cardiaque à l'élévation tensionnelle mais elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant qui s'ajoute au risque lié à l'HTA.

Chez le diabétique de type 2, l'HVG est le résultat de la conjonction de plusieurs mécanismes : hémodynamiques (HTA – cause principale d'HVG dans l'absolu – mais l'HVG existe aussi chez le diabétique normotendu) et non hémodynamiques plus spécifiques du diabète.

Si l'électrocardiogramme (ECG) a été utilisé de longue date pour le diagnostic de l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'échographie cardiaque est une technique plus récente, introduite dans les années 1975-80, qui a affiné l'approche diagnostique et pronostique de l'HVG.

La prévalence a été étudiée à travers les articles répertoriés dans la littérature en utilisant la base de données Medline. Les principales études discutées sont présentées sous forme de résultats tabulés.

HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE : électrocardiogramme

1. Prévalence de l'HVG déterminée par électrocardiogramme (ECG)

Après la radiographie thoracique, l'ECG a contribué au diagnostic de l'HVG. Les principaux critères de diagnostic de l'HVG sont rappelés dans le tableau suivant.

Critères électriques d'HVG

Index de Sokolow

$$SV1 + RV5/RV6 > 35 \text{ mm}$$

Index de Cornell

$$\text{Hommes : } (RaVL + SV3) \times \text{durée QRS} > 244 \text{ mV} \times \text{ms}$$

$$\text{Femmes : } (RaVL + SV3+6) \times \text{durée QRS} > 244 \text{ mV} \times \text{ms}$$

Code Minnesota

Amplitude R > 26 mm en V5 ou V6,

ou amplitude R > 20 mm en D1, ou D2, ou D3, ou aVF

ou amplitude R > 12 mm en aVL

Critères de l'étude de Framingham

HVG électrique confirmée, définie par un tracé d'ECG montrant : un allongement du temps d'activation du ventricule (0,05 s), une onde R augmentée, un sous-décalage du segment ST, un aplatissement ou une inversion de l'onde T.

L'HVG est dite possible si les caractéristiques ne sont pas toutes présentes ou si elles le sont à un degré moindre. L'augmentation des voltages de l'onde R est nécessaire.

Score Perugia

Positivité d'au moins un des trois critères suivants :

- $SV3 + RaVL > 24 \text{ mm}$ (homme) ou $> 20 \text{ mm}$ (femme)
- déformation caractéristique du tracé
- = 5 points au score Romhilt-Estes

Les principales études de prévalence de l'HVG électrocardiographiques sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau II: Prévalence de l'HVG électrique dans la population générale hypertendue

Etudes	N	Prévalence de l'HVG électrique (%)	Remarques
Framingham (43)	5 209	50 si PAS=180 mmHg	Cohorte représentative de population générale
NHANES (68)	7 924	2,99 (code Minnesota modifié)	Patients avec HTA légère
TOMHS (69)	902	14,4 (Cornell) 22,8 (Sokolow)	(PAD entre 85 et 99 mmHg) Patients ayant une HTA résistante ou compliquée
Glasgow (70)	3 700	Hommes 34,5 Femmes 21,5	
Finlande (71)	1 746	Hommes 9,8 ; Femmes 5,7 (Sokolow) Hommes 14,9 ; Femmes 18,8 (Cornell)	Hypertendus non traités sans antécédents CV au recrutement. Patients âgés d'au moins 50 ans
PIUMA (72)	2 363		
MAVI (73)	1 033	17,6 (score de Perugia) 19,7 (score de Perugia)	

Trois études nord-américaines ont été retenues

- La plus connue et la plus ancienne est l'étude épidémiologique de Framingham qui a étudié la prévalence de l'HVG sur une population normotendue et hypertendue suivie durant 12 années (n = 5 209, 30 à 62 ans) (66,67).
- L'étude NHANES [68], publiée ultérieurement (n = 7 924 ; 25 à 74 ans), concernait également une population normotendue et hypertendue suivie entre 1976 et 1992.
- Enfin, l'étude TOMHS [69], a suivi 902 patients atteints d'une HTA légère.

Quatre études européennes ont été analysées :

- la cohorte d'hypertendus de la clinique d'hypertension de Glasgow (n = 3 700) [70],
- une population de 1 746 hypertendus finlandais [71],
- et 2 études italiennes : l'étude PIUMA [72], qui comprenait 2 363 hypertendus,

- et l'étude MAVI [73], étude prospective observationnelle et multicentrique, incluant 1 033 patients.

La prévalence de l'HVG diagnostiquée à l'ECG varie d'une étude à l'autre dans d'importantes proportions (3 à 50 %) [Tableau II].

Le recrutement différent des sujets dans ces études (normotendus ou hypertendus, sévérité de l'HTA, HTA contrôlée ou non, HTA compliquée ou non) et les critères électrocardiographiques différents contribuent certainement à expliquer ces différences.

Si l'on exclut l'étude NHANES, dont les critères ECG particulièrement stricts semblent expliquer la faible prévalence observée de l'HVG, sur l'ensemble des autres études la prévalence de l'HVG électrique est régulièrement supérieure à 15 %.

2. Valeur pronostique de l'HVG électrique

Plusieurs études ont montré une relation forte entre la présence d'une HVG électrique et la morbidité et mortalité cardiovasculaires (74).

Ces études sont présentées dans le **tableau III**.

Le risque d'événement cardiovasculaire le plus élevé est retrouvé dans l'étude Framingham, probablement en raison de la gravité de l'HVG détectée à l'ECG.

Dans les autres études, le risque relatif d'événement cardiovasculaire est compris entre 1,6 et 4 selon l'étude et le paramètre étudié.

Dans l'étude de Glasgow, l'analyse multivariée confirme que l'HVG, accompagnée ou non de modifications du segment ST-T est un facteur de risque indépendant de mortalité. Ce résultat est en accord avec les données de l'étude de Framingham.

Dans la méta analyse de Gueyffier et al. (75), qui regroupe les données des groupes contrôles de 8 grandes études menées dans l'HTA (COOPE, EWPHE, HDFP, UK-MRC1, UK-MRC2, MRFIT, SHEP et STOP), l'HVG électrique était l'un des facteurs de risque les plus forts de décès cardiovasculaire, devant le niveau de PAS, de PAD, l'âge et le sexe et après l'antécédent d'AVC.

Au travers de ces données, il apparaît que la présence d'une HVG diagnostiquée par ECG chez un hypertendu est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Les résultats de ces études convergent pour montrer que le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire est doublé chez les hypertendus qui développent une HVG électrique par rapport aux hypertendus sans HVG. À l'inverse de l'échographie cardiaque, l'ECG peut toujours être pratiqué et répété chez l'hypertendu.

Tableau III : Valeur pronostique de l'HVG électrique

Étude (Référence)	N	Durée du Suivi (années)	Risque associé à l'HVG			Remarque
			mortalité globale	mortalité cardiovasculaire	événements cardiovascul.	
Framingham [43]	5 209	32			AVC RR = 12,7 Artériopathie périphérique RR = 4,2 Insuffisance cardiaque RR = 26 Maladie coronaire RR = 5	RR par rapport à des normotendus sans HVG. Patients âgés de 32 à 64 ans
NHANES II (68)	7 924	14,6			RR = 2	Risque exprimé par rapport aux hypertendus sans HVG
Gueyffier (75)	23 415				RR = 2,7 en univariée RR = 2,02 en multivariée	Non étudié Méta-analyse des groupes placebo de 8 grands essais de l'HTA
Glasgow (70)	3 783	6,5	H 1,6 F 2,4		Mort par AVC 1,8 Mort par ischémie cardiaque 2,7 Mort par AVC 4 Mort par ischémie cardiaque 2	
PIUMA (72)	2 363	5				RR = 2

HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE : échocardiographie

1. Prévalence de l'HVG déterminée par échocardiographie

L'échographie cardiaque a été introduite dans les années 1970 (technique TM pour time motion) et 1980 (échographie bidimensionnelle). Plusieurs années se sont écoulées avant de voir décrire les méthodes de mesure de la masse ventriculaire gauche, et plusieurs années supplémentaires pour que soient publiées des études confirmant le rôle délétère de l'HVG sur le pronostic cardiovasculaire.

Le **tableau IV** détaille les principales études de prévalence de l'HVG échocardiographique, avec les valeurs des seuils retenus pour la définition de l'HVG. Cinq études nord-américaines (Framingham (76), TOMHS (69), Hammond (77), Koren et al. (78) et Casale et al.(79) et 6 études européennes ont été sélectionnées (Tingleff et al. (80), PAMELA (81), PIUMA (72), MAVI (73), Cuspidi et al. (82) et l'étude de cohorte de Bordeaux (83).

La prévalence de l'HVG dans ces études variait de 12 à 44 %, les valeurs moyennes se situant entre 20 et 30 %.

La plus forte prévalence de l'HVG échocardiographique par rapport à l'HVG électrique est à mettre sur le compte de la plus grande sensibilité de l'échocardiographie pour le diagnostic d'HVG.

Là encore, l'âge, le niveau tensionnel, la sévérité de l'hypertension et l'obtention d'un contrôle tensionnel interviennent dans la prévalence de l'HVG.

Tableau IV : Prévalence de l'HVG échographique dans les études de la littérature

Études	N	Prévalence de l'HVG échocardiographique	Seuils
Framingham [76]	4 976	30 à 40 % à partir de 60 ans si PAS > 140 mmHg	Hommes >150 g/m2 Femmes > 120 g/m2
TOMHS [69]	902	14,8 %	Hommes > 134 g/m2 Femmes >110 g/m2
Hammond [77]	621	12 % HTA limite 19 %HTA non compliquée	Hommes > 134 g/m2 Femmes > 110 g/m2
Koren [78]	253	27 %	> 125 g/m2
Casale [79]	140	20,7 %	> 125 g/m2
Tingleff [80]	3 498	14 à 39 % selon l'âge et le sexe	Hommes > 134 g/m2 Femmes >102 g/m2
PAMELA [81]	2 051	En consultation de 14 à 29 % En automesure de 14 à 32 % MAPA de 13 à 33 %	non précisé dans la publication
PIUMA [72]	1 925	30,5 %	Hommes > 125 g/m2 Femmes >110 g/m2
MAVI [73]	1 033	28,5 %	> 125 g/m2
Cuspidi [82]	100	28 %	Hommes > 125 g/m2 Femmes > 100 g/m2
Cohorte de Bordeaux [83]	474	44 %	> 125 g/m2

Valeur pronostique de l'HVG échocardiographique

Concernant la valeur pronostique de l'HVG échocardiographique, les données de la littérature sont plus parcellaires, car un suivi au long cours de la cohorte étudiée et le dénombrement précis des événements cardiovasculaires sont nécessaires. Les principales études sont présentées dans le tableau V (48, 49, 55, 56, 60-64).

La présence d'une HVG augmente la mortalité cardiovasculaire, en multipliant le risque relatif par 1,73 (14) à 3,51 (83).

Le risque cérébrovasculaire est également accru, jusqu'à plus de 3 fois celui des populations exemptes d'HVG.

Enfin, l'influence des autres facteurs interférant avec le risque d'accident cardiovasculaire a été étudiée.

La relation entre la MVG et le risque cardiovasculaire persiste après ajustement sur les autres facteurs de risques traditionnels (73) et après ajustement à l'âge, à la PAD, à la pression pulsée, à l'exposition au tabac, au diabète, à l'obésité, au taux de cholestérol total/HDL cholestérol et à l'HVG électrique (14).

L'introduction de l'échographie a permis d'affiner l'approche diagnostique de l'HVG. À l'inverse de l'ECG qui ne permet qu'une approche simplifiée, car dichotomique (HVG absente ou présente), l'échographie permet une approche à la fois qualitative et quantitative.

En effet, l'impact de la géométrie du ventricule gauche a également été étudié (78,83,84).

Le risque augmente avec l'importance de l'HVG : faible en cas de remodelage concentrique, il s'accroît en cas d'HVG excentrique et encore plus en cas d'HVG concentrique.

L'ensemble des études montre nettement que le risque de morbidité et mortalité vasculaire est augmenté chez l'hypertendu qui a une HVG diagnostiquée par échocardiographie. Ce risque varie de 1,5 à 3,5 selon les études et selon le type anatomique d'HVG observée, par rapport à un hypertendu exempt d'HVG.

Tableau V : Valeur pronostique de l'HVG détectée par échographie

Références	N	Méthode de Diagnostic de l'HVG	Prévalence chez les hypertendus (%)	Risque associé à l'HVG			suivi
				Mortalité Globale	Mortalité CVx	Evénement CVx	
Framingham [14]	3 220	Echo H > 143 g/m ² F > 102 g/m ²	H = 15,5 F = 21		H. RR = 1,73 ; HRR = 1,49 F RR = 2,12 ; FRR = 1,57	4 ans	
Casale [79]	140	Écho > 125 g/m ²	20,7		3,3 fois plus que les HTA sans HVG	4,8 ans	
Koren [78]	253	Écho	27	16 vs 2% 14 vs 0,5% 26 vs 12 %		Risque comparé à des patients sans HVG : suivi 10 ans	
PIUMA [72]	1925	Echo H = 125 g/m ² F = 110 g/m ²	30,5	RR = 4,30 RR = 3,51 RR = 3,5		7,4 ans	
Bordeaux [83,85]	474	Écho > 125g/m ²	44	2 à 13 cas 0 à 9 cas Taux de 0,38 à 2,9/100 années-patients			
Aronow [63]	472	Echo H > 134 g/m ² F > 110 g/m ²	61		RR accident coronaire 3,24 / RR AVC = 2,94	3,7 ans	
Ghali [87]	988	Echo H > 131 g/m ² F > 100 g/m ²	HVG excentrique :17 HVG concentrique :25	RR = 2,28 RR = 2,87 RR = 2,60 RR = 2,97		suivi 9 ans ; 87% de sujets noirs Risque comparé à des patients sans HVG	

Relation entre l'HVG et les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Dès 1970 Kannel et al. (88) avaient décrit la relation directe entre la présence d'une HVG électrique et le risque vasculaire cérébral ; les sujets atteints d'une HVG électrique ayant un risque accru d'AVC.

Les données de l'étude de Framingham (67) ont montré que l'HVG électrique accroît fortement le risque d'AVC et que ce risque persiste après ajustement sur le niveau tensionnel.

Les données recueillies au sein de la cohorte de Framingham durant plus de 36 ans à travers 472 événements ont permis la réalisation de tables de calcul du risque d'AVC selon le profil des patients (89) (tableau VI). Il est ainsi possible d'estimer le risque cardiovasculaire d'un individu en fonction de la combinaison de plusieurs paramètres dont l'âge, la pression artérielle systolique, et la présence d'un traitement antihypertenseur, d'un diabète, d'un tabagisme, d'une maladie cardiovasculaire, d'une fibrillation auriculaire et/ou d'une HVG à l'ECG.

Chez l'homme, la présence d'une HVG électrique est le facteur de risque d'AVC le plus important (RR = 2,32), supérieur à celui d'une fibrillation auriculaire.

Chez la femme, ce risque relatif de l'HVG électrique vient en deuxième position (RR = 2,34) après celui de la fibrillation auriculaire (RR 3,16).

Cette forte relation entre l'HVG et le risque cérébrovasculaire a été confirmée dans l'étude PIUMA (73).

Le taux global d'événements cérébrovasculaires pour 100 années-patients était de 0,89 pour l'ensemble de la population, 0,73 dans le sous-groupe sans HVG électrique et 2,04 dans le sous-groupe avec HVG électrique.

Pour l'HVG échographique les taux étaient respectivement de 0,57 en son absence et de 1,50 si elle était présente.

Les événements cérébrovasculaires concernaient plus fréquemment les hypertendus ayant une HVG que les hypertendus sans HVG (46,7 versus 22,8 %).

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète et la pression artérielle mesurée par la MAPA, l'HVG électrique conférait un risque accru d'événements cérébrovasculaires (RR = 1,79, IC 95 % : 1,17-2,76).

Cela permet de souligner la bonne spécificité de l'HVG électrique. De même, l'HVG échocardiographique augmentait le risque d'événements

cérébrovasculaires (RR = 1,64 ; IC 95 % : 1,07-2,68). Pour chaque augmentation de la MVG de 29 g/m² (soit 1 déviation standard), le risque de survenue d'un événement cérébrovasculaire augmentait de 1,31 (IC 95 % : 1,09-1,58). Dans cette cohorte d'hypertendus l'HVG, diagnostiquée par ECG ou par échocardiographie, conférait un risque accru d'AVC et d'accident ischémique transitoire indépendamment des autres facteurs de risque.

De même, il a été montré que l'HVG électrique (ECG) (90) et/ou échographique est fortement associée à une augmentation du risque d'AVC ischémique et cela indépendamment de l'âge, du sexe et de l'ethnie (91).

Enfin, dans l'étude d'Aronow et al. (86), l'HVG et un antécédent d'accident vasculaire cérébral augmentaient fortement le risque de survenue d'un nouvel AVC chez des sujets âgés.

Facteurs cliniques associés à la prévalence d'une HVG dans l'HTA

Certains facteurs cliniques permettent d'identifier un « profil de patient » susceptible présenter une HVG.

Ces facteurs sont l'âge du patient (76), auquel se mêlent l'ancienneté de l'HTA, la sévérité (43) et le contrôle thérapeutique (81,82) de l'hypertension artérielle.

La prévalence de l'HVG est d'autant plus élevée que les patients sont âgés et ce quel que soit leur sexe.

Dans la cohorte de Framingham (76), pour une PAS > 140 mmHg et un âge supérieur à 60 ans, plus de 3 hommes et 4 femmes sur 10 avaient une HVG à l'échographie.

L'étude de Framingham (43) a montré que, plus le niveau de la PAS est élevé plus la probabilité de développer une HVG est importante.

Dans l'étude de Cuspidi et al.(82), la prévalence de l'HVG échocardiographique était en moyenne de 28 %. Mais cette prévalence était nettement abaissée quand la pression artérielle était contrôlée (6 %) et à l'inverse, elle était plus élevée quand la pression artérielle n'était pas contrôlée (37 %).

De même, dans l'étude PAMELA (81), chez les hypertendus dont la pression artérielle était mesurée en MAPA, la prévalence de l'HVG échocardiographique passait de 33 à 20% si la pression artérielle était contrôlée par le traitement.

Tableau VI : Risque relatif de survenue d'un AVC dans l'étude de Framingham

	Hommes (55 à 84 ans)	Femmes (55 à 84 ans)
Âge (par tranche de 10 années)*	1,66	1,93
PAS (par tranche de 10 mmHg)*	1,91	1,68
HVG-ECG	2,32	2,34
Traitement antihypertenseur	1,39	–
Diabète	1,40	1,72
Tabagisme	1,67	1,70
Maladie cardiovasculaire	1,68	1,54
Fibrillation auriculaire	1,83	3,16

*** : le risque relatif est donné pour chaque variation de 10 unités ; toutes les autres variables sont dichotomiques (oui/non), toutes les variables sont significatives avec $p < 0,05$.**

Relation entre pression pulsée (PP) et HVG

La relation entre pression pulsée et MVG a été publiée dès 1989 (92) et confirmée secondairement dans des séries comportant de faibles effectifs de patients. Cette relation a été confirmée par Verdecchia et al. sur l'importante population de l'étude PIUMA (n = 2 445) (93).

Ils confirment le rôle prédominant de la pression artérielle systolique comme déterminant principal de la MVG dans l'hypertension artérielle essentielle.

Relation entre HVG et risque de mort subite

L'importance de l'HVG est directement associée au risque de mort subite et représente un facteur prédictif puissant et indépendant du pronostic, indique une étude italienne qui a évalué la relation entre l'importance de HVG et la mortalité chez 480 patients consécutifs présentant une cardiomyopathie hypertrophique. Les patients inclus dans cette étude ont été classés en 5 sous-groupes en fonction de l'épaisseur pariétale maximale : inférieure ou égale à 15 mm, entre 16 et 19 mm, 20 à 24 mm, 25 à 29 mm et supérieure ou égale à 30 mm. Au cours d'une période moyenne de suivi de 6,5 ans, 65 patients sur 480 sont décédés :

- 23 soudainement,
- 15 d'insuffisance cardiaque et
- 27 d'étiologies non cardiaques ou d'AVC

Le risque de mort subite augmentait progressivement et directement en fonction de l'épaisseur pariétale, variant entre :

- 0 pour 1.000 personnes-années (IC 95 %/ 0 à 14,4) pour une épaisseur pariétale inférieure ou égale à 15 mm,
- jusqu'à 18,2 pour 1.000 personnes-années (IC 95 % : 7,3 à 37,6) pour une épaisseur pariétale supérieure ou égale à 30 mm.

Ce risque doublait presque pour chaque sous-groupe en fonction de l'épaisseur pariétale par rapport au sous-groupe suivant.

Les auteurs ont noté que, comparés aux autres groupes, les patients présentant une hypertrophie extrême étaient plus jeunes et que la plupart avaient des symptômes légers ou étaient asymptomatiques (94).

CONCLUSION

Cette revue exhaustive des études publiées dans la littérature montre que l'hypertrophie ventriculaire gauche est fréquente au cours de l'hypertension artérielle.

Celle-ci constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et est un facteur de risque prépondérant pour la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Sa présence justifie une attention toute particulière dans la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle.

L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais aussi comme le témoin d'une maladie.

Cependant, la relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire peut laisser penser que l'hypertension n'est qu'un facteur de risque et donc qu'il est inutile de proposer une valeur seuil pour définir l'hypertension artérielle. Le choix d'une valeur seuil de pression artérielle pour définir l'HTA est arbitraire, mais cette option présente certains avantages.

Il est nécessaire de conserver une définition de l'HTA et une classification de celle-ci en fonction de sa sévérité, de son retentissement viscéral et des comorbidités du patient, même si l'on doit garder à l'esprit la nature continue de la relation entre pression artérielle (PA) et risque cardiovasculaire. En effet, l'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement corrélée à l'élévation de la pression artérielle selon une relation continue à partir de 115/75 mmHg.

Depuis la publication des recommandations pratiques de l'ANAES sur le thème de l'HTA en 2000, il n'y a pas de nouvelles données susceptibles de modifier la définition de l'HTA (95).

Les recommandations américaines (96) ont introduit la notion de pré-hypertension (PA=120-139/80-89 mmHg) dans le but de réduire l'apparition de l'HTA par la généralisation de mesures hygiéno-diététiques dans la population générale pré-hypertendue. Il n'est cependant pas démontré que ces mesures aient un effet positif sur le risque d'HTA et plus généralement aient un effet favorable en terme de santé publique.

Tableau VII : Classification de l'HTA et recommandations internationales.

<i>Auteur, année, référence</i>	<i>Classification</i>
Anaes 2000 – France (95)	HTA : PA > 140/90 mmHg HTA grade 1 : 140-159 / 90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179 / 100-109 mmHg HTA grade 3 : >180 / >110 mmHg
ESH/ESC 2003- Europe (97)	Pression artérielle optimale : < 120 / 80 mmHg Pression artérielle normale : 120 –129 / 80-84 mmHg Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159 / 90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179 / 100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥140 / < 90 mmHg
JNC VII 2003 - États-Unis (96)	Pression artérielle normale : <120 / < 80 mmHg Pré hypertension : 120-139 / 80-89 mmHg HTA stade 1 : 140-159 / 90-99 mmHg HTA stade 2 : ≥ 160 / ≥100 mmHg
BHS-IV 2004- Grande-Bretagne (98)	HTA grade 1 : 140-159 / 90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179 / 100-109 mmHg HTA grade 3 : >180 / >110 mmHg
NHF 2004- Australie (99)	Pression artérielle normale : < 120 / 80 mmHg Pression artérielle normale haute : 120-139 / 80-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥ 140/< 90 mmHg
Canada 2004 - (100)	Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-180/100-105 mmHg
ESH/ESC 2007- Europe (101)	L'HTA systolique isolée doit être classée (1,2,3) Les grades 1,2 et 3 correspondent à une HT légère, modérée et sévère respectivement

La JNV VII propose chez les diabétiques de type 2 un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg ; de même pour les recommandations de l'ESC/ESH 2003. En cas d'insuffisance rénale, il doit être inférieur à 125/75 mmHg.

I. 1. Mesure de la pression artérielle : en consultation médicale

1. Technique et appareils de mesure

De nombreux paramètres peuvent influencer la PA d'un individu (variations nyctémérales, réponse au stress ou à l'émotion, exposition au froid ou à l'alcool, etc.).

Il est donc nécessaire d'effectuer plusieurs mesures de la PA, à différentes occasions, pour affirmer le diagnostic d'HTA.

Ces mesures doivent être répétées au cours de la consultation, mais il est encore plus important de répéter les consultations.

Il faut mesurer la PA en position debout à la recherche d'une hypotension orthostatique, notamment chez les patients à risque d'hypotension (diabétiques, sujets âgés même en l'absence de dysautonomie connue ou de diabète), qu'ils reçoivent ou non un traitement antihypertenseur.

2. La pression artérielle systolique (PAS) :

On sait actuellement que, la pression artérielle systolique (PAS) est un meilleur indicateur du risque cardio-vasculaire.

La PAS est aussi un déterminant majeur de l'importance de la masse ventriculaire gauche. Dans l'étude PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale), une corrélation a été établie entre hypertension artérielle systolique et l'importance de l'HVG (102)

3. La pression artérielle diastolique (PAD) :

La PAD conserve une certaine valeur pronostique au-dessous de 50 ans (elle tend à s'abaisser physiologiquement à partir de 50-55 ans) ; cependant, après 50 ans, une PAS \geq 140 mmHg est un facteur de risque cardio-vasculaire beaucoup plus important que la PAD (103).

4. La pression pulsée (PP):

La notion de pression pulsée contribue aujourd'hui à affiner les critères d'évaluation d'une HTA. Toute augmentation de la pression pulsée (définie par la différence entre la PAS et la PAD) \geq 60 mmHg (cela caractérise en règle l'association d'une PAS élevée et d'une PAD normale ou basse) est un indice prédictif indépendant de mortalité cardio-vasculaire, notamment coronaire, et de survenue d'un AVC. Ces données suggèrent qu'une

augmentation de la PAS et une baisse de la PAD, c'est-à-dire une augmentation de la pression pulsée représente un marqueur indépendant du risque cardiovasculaire en particulier chez le sujet âgé.

En résumé, avant 60 ans, le risque cardiovasculaire reste fortement corrélé au niveau de la PAS et de la PAD, et le rôle de la pression pulsée apparaît moindre. En revanche, après 60 ans, la PAD n'apparaît plus comme un marqueur significatif du risque de survenue des accidents cardiovasculaire et c'est la pression pulsée qui est la plus importante à considérer.

5. La pression centrale :

L'étude ASCOT-CAFE (104) a montré que la baisse de pression pulsée aortique centrale était significativement associée à la réduction des événements cardiovasculaires ($p < 0,05$). Les résultats de cette étude suggèrent pour la première fois que des stratégies thérapeutiques antihypertensives peuvent avoir des effets différents sur la PA centrale, en dépit d'une action identique sur la pression mesurée en périphérie.

6. L'HTA blouse blanche :

Chez certains patients, la pression artérielle est élevée ($PA \geq 140/90$) au cabinet médical, alors qu'elle est normale au cours de la journée ou sur les 24 heures, hors environnement médical : c'est « l'HTA blouse blanche ». Cette HTA peut perdurer au cours du temps, malgré la répétition des mesures.

La prévalence de « l'HTA blouse blanche » est de l'ordre de 10 à 15 % des patients et probablement plus élevée chez la femme enceinte (105).

Des études indiquent que le pronostic cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire de ces patients est proche ou semblable de celui des sujets normotendus. Cependant, selon ces études, une atteinte des organes cibles, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou des signes d'ischémie myocardique ont été plus souvent observés chez les patients ayant une « HTA blouse blanche » que chez les sujets dits normotendus (106) (107,108). Le pronostic des sujets ayant une « HTA blouse blanche » est en tout cas meilleur que celui des patients ayant une HTA confirmée (109-113).

7. HTA masquée (ou HTA *reverse* ou HTA ambulatoire isolée)

L'HTA masquée est de découverte plus récente (114).

Certains patients ont une pression artérielle le plus souvent normale au cabinet médical alors qu'elle est anormalement élevée en dehors : c'est l'HTA masquée ou HTA ambulatoire isolée (115).

Chez ces patients, le risque cardio-vasculaire est élevé et l'atteinte des organes cibles fréquente (116,117).

Les patients ayant une « hypertension masquée », sont plus souvent des femmes et ont une fréquence élevée des facteurs classiques de risque cardio-vasculaire (âge, obésité, hypercholestérolémie, hyperglycémie) (118). En particulier, ces patients ont une plus grande fréquence d'atteinte des organes cibles [index de masse ventriculaire gauche (IMVG) et présence de plaques carotidiennes] (118). Dans une analyse récente de données de l'étude PAMELA dans laquelle les hypertendus traités étaient exclus, 12 % avaient une hypertension « blouse blanche » et 9 % une hypertension masquée. Là encore, l'index de masse ventriculaire gauche était plus élevé chez les sujets ayant une hypertension masquée et chez les hypertendus que chez les normotendus (118).

8. Mesure de la pression artérielle à l'effort

La pression artérielle systolique augmente à l'effort, tandis que la pression artérielle diastolique diminue ou reste stable.

Dans un contexte d'effort physique, des valeurs de pression artérielle systolique maximale ont été proposées pour l'homme (119).

Chez le patient normotendu, une pression artérielle d'effort excessive est un facteur de risque d'hypertension, de décès par infarctus du myocarde, et semble associée de façon significative à l'existence de lésions coronaires.

La masse ventriculaire gauche semble mieux corrélée à la pression artérielle d'effort que la pression de consultation (120).

Cependant, il apparaît que l'évaluation du profil tensionnel d'effort n'est pas un paramètre à rechercher dans le but de mieux estimer le pronostic cardiovasculaire du patient hypertendu.

I. 2. Mesure de la pression artérielle : hors cabinet médical

1. Automesure tensionnelle

1. Avantages et inconvénients potentiels de cette méthode :

Cette méthode permet de mesurer la pression artérielle en dehors de la présence du médecin, ce qui évite un éventuel effet « blouse blanche », et dans des conditions plus habituelles qu'au cabinet médical. Elle permet aussi de répéter les mesures, ce qui améliore le niveau de précision de l'estimation des chiffres de pression artérielle.

On estime que 12 mesures de pression artérielle en automesure tensionnelle permettent d'avoir une idée précise du niveau tensionnel chez un patient (121,122).

Les seuils de PAS et PAD définissant une HTA par l'automesure tensionnelle sont plus bas que ceux fixés pour la mesure au cabinet médical.

2. Intérêt pronostique de l'automesure tensionnelle et de la MAPA par rapport à la mesure de consultation :

Depuis la parution des RPC de l'ANAES sur le thème de l'HTA en 2000, des études sont venues confirmer que la pression artérielle mesurée en ambulatoire (MAPA ou en automesure à domicile) permet de mieux prédire le risque cardio-vasculaire des patients que la mesure de consultation.

- Pour ce qui concerne l'**automesure tensionnelle** :
 - dans une étude japonaise (123) et comme dans l'étude française SHEAF (124), les auteurs n'avaient pas retrouvé d'association entre le niveau de pression artérielle mesuré au cabinet médical et l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire. Ils avaient montré une association entre le niveau de PAS mesurée à domicile et l'incidence de la mortalité totale d'une part (RR 1.01 ; IC 95 % 1.00-1.03) et de la mortalité cardio-vasculaire d'autre part (RR 1.02 ; IC 95 % 1.00-1.04). Pour une augmentation de PAS de 10 mm Hg, on notait une augmentation de 23 % du risque de mortalité cardio-vasculaire. En revanche, il n'y avait pas de relation entre la PAD et la mortalité globale ou cardio-vasculaire.

- Pour ce qui concerne la **MAPA** :
 - la valeur pronostique de la MAPA, indépendamment de la valeur de la PA de consultation, a été précisée par l'étude de Clement et al. (125).

Dans ce travail, la PA a été mesurée initialement à la consultation et en MAPA.

Après ajustement sur la PA de consultation, la PA ambulatoire systolique de jour (1,30 [1,08-1,58]), de nuit (1,27 [1,07-1,51]) ou sur les 24 heures (1,34 [1,11-1,62]) était significativement associée au développement des événements cardiovasculaires fatals et non fatals ; cela était également vrai pour la PA ambulatoire diastolique, surtout pour la PA diurne et nocturne.

A l'inverse, ni la pression pulsée (PA systolique – PA diastolique) ambulatoire, ni la PA de consultation n'étaient significativement associées aux événements cardiovasculaires, lorsque la PA ambulatoire systolique ou diastolique était prise en compte dans le modèle.

I. 3. Mesure de la pression artérielle : hors cabinet médical

1. Mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA)

1. Indications de la MAPA

Cette méthode permet :

- de connaître la pression sur l'ensemble du nyctémère, en dehors d'un environnement médical, et donc de dépister une éventuelle HTA blouse blanche ;
- de vérifier l'effet d'un traitement antihypertenseur de façon plus précise que la mesure de consultation ;
- de dépister les patients dont la pression artérielle ne diminue pas la nuit (*non dippers*), patients qui seraient à plus grand risque cardio-vasculaire.

La pression artérielle mesurée par MAPA est mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles (microalbuminurie, hypertrophie ventriculaire gauche) et prédit mieux le risque de décès cardio-vasculaire que la pression de consultation (116,126-129),(130).

Tableau VIII : Indications de la MAPA selon les *guidelines* internationaux.

<i>Auteur, année, référence</i>	<i>Indications de la MAPA</i>
ESH/ESC 2003- Europe (97)	<ul style="list-style-type: none">- Suspicion d'HTA blouse blanche- HTA élevée chez un patient dont le risque cardiovasculaire est par ailleurs faible- Discordance entre PA de consultation et PA domicile- HTA résistante
	<p><i>(Elles sont différentes des recommandations de la Société européenne d'HTA spécifiquement dédiées à la mesure ambulatoire publiées la même année (104)</i></p>
ESH 2003 – Europe (131)	<ul style="list-style-type: none">- Suspicion d'HTA blouse blanche- Suspicion d'HTA nocturne- Désir de savoir si le patient est <i>non dipper</i>- HTA résistante- Patient âgé- Utilisation pour mieux guider le traitement antihypertenseur- Diabète de type 1- Hypertension chez la femme enceinte- Évaluation d'une hypotension- Dysautonomie
	<p><i>(Cependant, pour la Société européenne d'HTA, la valeur de référence de PA doit rester celle obtenue au cabinet médical ou dans un établissement de soin.)</i></p>
JNC VII 2003 - Etats-Unis (96)	<ul style="list-style-type: none">- Suspicion d'HTA blouse blanche en l'absence d'atteinte des organes cibles- HTA résistante- Évaluer si il existe une hypotension chez des patients ayant des symptômes évocateurs- Évaluer une HTA épisodique- Dysautonomie

2. Intérêt de la mesure de la PA nocturne

Dans la littérature publiée sur ce sujet ces dernières années, il a été rapporté que les patients ayant une pression artérielle nocturne qui reste élevée (*non dippers* : absence de baisse de la PA nocturne ou réduction de la PA inférieure à 10 % par rapport à la PA diurne) ont un plus mauvais pronostic cardio-vasculaire (109).

- L'essai thérapeutique randomisé **Syst-Eur** a été mené chez le sujet âgé ayant une HTA systolique isolée. Il a été observé que les patients *non dippers* avaient un risque d'événements cardio-vasculaires plus élevé (RR : 1,41, IC : 1,03-1,94) (126).
- Dans l'étude **SAMPLE** chez 206 patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, la pression artérielle nocturne n'apportait pas plus d'information que la pression artérielle sur les 24 heures pour estimer le pronostic cardio-vasculaire (132).
- Dans l'étude d'observation **Ohasama**, une pression artérielle nocturne diminuant peu ou pas était associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire, même lorsque la pression artérielle sur les 24 heures était normale ou subnormale (< 135/80 mmHg) (réduction de la PA nocturne inférieure à 5 % = plus de 20 % de risque) (133).

3. Valeurs de référence de la MAPA

Selon les recommandations relatives à la mesure de la pression artérielle publiées par l'AHA (139), l'ESH (120), le JNC VII (96) et le groupe de travail (HAS) les valeurs de référence de la MAPA sont : (Tableau IX)

Tableau IX : les valeurs de référence de la MAPA selon les recommandations

	AHA (106)	ESH (104)	JNC VII (96)	HAS
<u>L'éveil :</u>			<u>Le jour</u>	<u>Le jour</u>
- optimal	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg	> 135/85 mmHg	> 135/85 mmHg
- normal	< 135/85 mmHg	< 135/85 mmHg	<u>La nuit</u>	<u>La nuit</u>
- élevé	> 140/90 mmHg	> 140/90 mmHg	> 120/75 mmHg	> 120/70 mmHg
<u>sommeil :</u>				<u>Les 24 heures</u>
- optimal	< 115/65 mmHg	< 115/65 mmHg		> 130/80 mmHg
- normal	< 120/70 mmHg	< 120/70 mmHg		
- élevé	> 125/75 mmHg	> 125/75 mmHg		
<u>les 24 heures :</u>				
- optimal	< 125/75 mmHg			
- normal	< 130/80 mmHg			
- élevé	> 135/85 mmHg			

4. Variations physiologiques de la PA en ambulatoire.

Au cours du nycthémère, on enregistre :

- 03 périodes de PA élevée : une constante au réveil, les deux autres plus variables et dépendantes des activités en fin de matinée, en fin d'après-midi ou début de soirée.
- 02 périodes de dépression : post-prandiale en début d'après-midi et surtout en seconde partie de nuit (PAS et PAD chutant d'environ 30 %) de 1 à 4 H ou 5 H du matin.
- deux heures avant le réveil, la PA remonte ainsi que la fréquence cardiaque
- des variations liées à l'activité de travail et surtout aux conditions psycho-sensorielles plus qu'à la dépense énergétique. C'est là un des grands intérêts de la méthode.

5. Limites de la MAPA

La principale limite est le coût qui est variable d'un pays à l'autre mais qui ne permet pas de préconiser une utilisation systématique chez tous les patients hypertendus. Bien que la technique de la MAPA puisse être faite par un technicien ou une infirmière après une formation relativement rapide, l'analyse et l'interprétation restent du domaine du médecin expérimenté (140).

Une autre limite est liée à la difficulté d'interprétation des résultats en cas de mesures insuffisantes ou aberrantes ainsi qu'en cas d'arythmie cardiaque.

Cette évaluation, assez contraignante pour le patient, ne peut être répétée à intervalles rapprochés et peut parfois être mal tolérée par certains patients.

En conclusion, il est important de répéter la mesure de la PA au cabinet médical, au moyen d'appareils validés, avec un brassard adapté au bras.

Au minimum 2 mesures doivent être faites à quelques minutes d'intervalle au cours de la même consultation.

Il est recommandé d'effectuer une mesure de la PA à chaque bras lors de la première consultation.

La recherche d'une hypotension orthostatique est conseillée chez tout hypertendu, et notamment chez le sujet âgé ou diabétique.

La répétition des mesures au cabinet médical au cours de plusieurs consultations permet de confirmer le diagnostic d'HTA.

Cependant, il est également important de mesurer la PA en dehors du cabinet médical (automesure tensionnelle ou MAPA), afin d'éliminer une HTA blouse blanche et de s'assurer du diagnostic d'HTA avant d'instaurer un traitement médical à vie, dans la plupart des cas.

Cette mesure hors du cabinet médical devrait être effectuée par automesure tensionnelle plutôt que par MAPA (notamment pour des raisons de coût, de disponibilité et parce que la mesure ambulatoire peut facilement être répétée contrairement à la MAPA), afin de s'assurer qu'il existe réellement une HTA ou que celle-ci est contrôlée si elle est traitée.

Cependant, la correspondance entre seuils de pression de consultation et seuils de pression ambulatoire nécessite d'être précisée avec plus d'exactitude ; les valeurs de PA en automesure (ou en MAPA) correspondant aux valeurs seuils de PA de consultation n'étant pas définies de façon consensuelle entre les différents *guidelines* sur l'HTA.

L'hypertension artérielle chez le diabétique type 2

Facteur de risque cardio-vasculaire connu et démontré, l'HTA augmente le risque de survenue d'événements cardio-cérébro-vasculaires.

Dans l'étude de l'UKPDS le risque cardio-vasculaire augmentait de 15 % pour chaque augmentation de la pression systolique de 10 mmHg (90).

Elle augmente davantage le risque d'AVC (et plus celui d'infarctus cérébral ischémique qu'hémorragique) que d'infarctus du myocarde.

Cette notion, qui n'apparaissait pas dans les anciennes métaanalyses de Mac Mahon (141) a été mise en lumière par l'analyse de Kjeldsen (142) et par l'étude LIFE (143).

On sait aujourd'hui que l'hypertension artérielle est plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale, qu'elle apparaît précocement dès le stade de la microalbuminurie, qu'elle est constante au delà de ce stade chez tous les patients diabétiques et que son traitement efficace permet d'en ralentir l'évolution (144). En Algérie, selon l'enquête de la SAHA, 35% de la population serait hypertendue. Le diabète est présent chez 24 % des HT et 71.4 % des diabétiques sont hypertendus (25). Dans une étude monocentrique retrospective (2000-2005) faite sur une cohorte de patients ayant subi une coronagraphie pour insuffisance coronarienne stable, l'équipe du Service de Cardiologie – HCA (Algérie), a rapporté que l'hypertension artérielle est présente chez 52% des diabétiques.

De ce fait, la recherche et le traitement rigoureux d'une hypertension artérielle (HTA), sont considérés aujourd'hui comme un devoir dans la prise en charge de qualité des diabétiques. Chez le diabétique type 2, l'HTA et la microalbuminurie précède souvent le diagnostic du diabète (145). Chez ces patients, il est important de considérer à la fois la prévention cardiovasculaire et la néphroprotection.

Ces dernières années, il est apparu que la réduction de la PA chez le patient hypertendu apporte une protection cardio-vasculaire aussi importante (étude SHEP) ou plus importante (études HOT et Syst-Eur) chez le diabétique que chez le non-diabétique, permettant parfois de réduire le risque cardio-vasculaire au niveau de celui des non-diabétiques (Syst-Eur).

La valeur seuil de pression artérielle pour définir l'HTA chez le diabétique est encore plus restrictive : chez le patient diabétique, le seuil recommandé de PA à atteindre est 130/80 (JNC VII) (96) ; ESC/ESH 2003 (97).

En résumé, les données des différentes études dont l'étude HOT permettent de fixer une valeur cible de PA diastolique < 80 mmHg chez le diabétique.

Pour la PA systolique, l'estimation de la valeur seuil est plus délicate. Dans un but d'harmonisation avec la plupart des autres recommandations, la valeur seuil est fixée par le groupe de travail (HAS) à < 130 mmHg.

Le lien entre **niveau tensionnel et risque cardiovasculaire** est continu, ce qui signifie qu'il n'y a pas de seuil individualisé en dessous duquel le risque peut être considéré comme nul.

Chez les sujets d'âge moyen et chez les sujets âgés, la mortalité totale et vasculaire est fortement et directement corrélée au niveau de la pression artérielle et ce, à partir d'une valeur de 115/75 mmHg.

Le calcul du risque cardiovasculaire global

Les recommandations de l'ESH et de l'ESC prennent en compte le risque cardiovasculaire global de l'individu. Ainsi, pour un niveau de pression artérielle identique, un malade hypertendu peut présenter un risque cardiovasculaire additionnel sur dix ans (c'est-à-dire s'ajoutant au risque moyen dans la population générale), soit bas (inférieur à 15%), modéré (15-20%), élevé (21-30%) ou très élevé (supérieur à 30%) (critères de Framingham), ou un risque de maladie cardiovasculaire fatale à dix ans inférieur à 4 %, 4-5 %, 5-8 % et supérieur à 8 % (critères SCORE) (146).

L'évaluation du risque cardiovasculaire global se fait en recherchant l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire associés : âge supérieur à 55 ans chez l'homme et à 65 chez la femme, anamnèse familiale d'accidents cardiovasculaires précoces, obésité abdominale, tabagisme, dyslipidémie, glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, réponse à l'hyperglycémie provoquée anormale. Beaucoup d'importance est donnée dans la stratification du risque cardiovasculaire à l'existence d'un syndrome métabolique, à un diabète sucré et à la présence d'une atteinte infra-clinique des organes cibles (HVG en particulier). (**Tableau x**)

Tableau X : Stratification du risque pour quantifier le pronostic

PRESSIION ARTERIELLE (mm Hg)

	Normale	Normale haute	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Autres facteurs de risque et antécédents pathologiques	PAS 120-129 ou PAD 80-84	PAS 130-139 ou PAD 85-89	PAS 140-159 ou PAD 90-99	PAS 160-179 ou PAD 100-109	PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Aucun autre facteur de risque	RISQUE MOYEN	RISQUE MOYEN	RISQUE AJOUTE FAIBLE	RISQUE AJOUTE MODERE	RISQUE AJOUTE ELEVE
1-2 facteurs de risque	RISQUE AJOUTE FAIBLE	RISQUE AJOUTE FAIBLE	RISQUE AJOUTE MODERE	RISQUE AJOUTE MODERE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE
> 3 facteurs de risque, syndrome métabolique, atteinte d'organe cible ou diabète	RISQUE AJOUTE MODERE	RISQUE AJOUTE ELEVE	RISQUE AJOUTE ELEVE	RISQUE AJOUTE ELEVE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE
Pathologie cardiovasculaire ou rénale	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE	RISQUE AJOUTE TRES ELEVE

Association : HTA et HVG

Le pronostic de l'hypertension, s'il est lié au contrôle de la pression artérielle, dépend de la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). En effet, à niveau tensionnel égal, l'HTA est grevée d'un pronostic d'autant plus mauvais qu'elle s'associe à une hypertrophie ventriculaire gauche : augmentation significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale, par rapport aux patients sans HVG.

Ce rôle délétère de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est désormais démontré.

- La fréquence de l'HVG varie en fonction du degré de l'HTA ; évaluée à l'échocardiographie, elle est de :

- 15-20 % dans l'HTA légère (147). et ≥ 50 % dans l'HTA sévère (43,148).
- L'augmentation de la masse ventriculaire gauche altère le fonctionnement cardiaque.

Elle accroît l'incidence des troubles du rythme auriculaire et ventriculaire, augmente l'ischémie myocardique et diminue la relaxation et la compliance du ventricule gauche.

- L'augmentation de la masse ventriculaire gauche ($>125 \text{ g/m}^2$) est un facteur indépendant de risque cardio-vasculaire, qu'il multiplie par 2.

- Dans l'étude de Framingham (14), l'HVG détectée par échocardiographie a multiplié par 2 le risque de maladie cardio-vasculaire dans les deux sexes, et par 5 chez l'homme et 3 chez la femme le risque de décès d'origine cardio-vasculaire.

- Dans l'étude MAVI (73), une augmentation de la masse ventriculaire gauche supérieure à 125 g/m^2 a multiplié par 2,08 le risque relatif de survenue d'un événement cardio-vasculaire.

L'association de l'HTA à d'autres facteurs de risque aggrave le pronostic cardio-vasculaire.

- L'association d'une HTA et d'un diabète augmente le risque cardio-vasculaire (51).

Selon Sowers (149), l'HTA est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques versus non diabétiques, et les hypertendus sont davantage exposés au risque de diabète que les sujets normotendus.

Cette notion de fréquence accrue chez les diabétiques est retrouvée dans plusieurs études épidémiologiques. (150)

Dans l'étude MRFIT, la prévalence de HTA ($\text{PAS} > 160 \text{ mmHg}$) est près de 3 fois plus élevée chez les diabétiques (type 1 et type 2) que chez les non-diabétiques. (151)

Chez le diabétique non hypertendu, l'HTA apparaît précocement dès le stade de la microalbuminurie; elle est constante au delà de ce stade chez tous les patients diabétiques type 1 ou type 2, et son traitement efficace permet d'en ralentir l'évolution (144).

- L'association d'une HTA et d'une dyslipidémie aggrave le pronostic cardio-vasculaire.

- Dans une étude de Perreault (152) ayant inclus 7 814 sujets âgés de 35 à 74 ans, indemnes de toute maladie cardio-vasculaire, il apparaît que chez les sujets hypertendus des deux sexes, le rapport cholestérol total/C-HDL est plus élevé que chez les sujets du même âge non hypertendus.

- Dans l'étude suédoise de Sundström (153) réalisée entre 1970 et 1973 sur une population d'hypertendus de sexe masculin, avec un suivi de 20 ans, la présence d'une dyslipidémie à 50 ans augmente significativement de 27 à 41 % le risque de survenue d'une HVG à 70 ans.

Le diabétique présente des anomalies quantitatives et qualitatives des lipoprotéines plasmatiques. Les principales anomalies quantitatives des lipoprotéines observées dans le diabète de type 2 sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-cholestérol.

Le taux plasmatique du LDL-cholestérol est normal ou légèrement augmenté chez le diabétique de type 2. Quant aux anomalies qualitatives, elles confèrent au profil lipidique du sujet diabétique un caractère particulièrement athérogène.

En mars 2004, à l'occasion de l'American College of Cardiology (154), S. Yusuf présente les données de l'étude INTERHEART et souligne l'importance du HDL-C comme facteur de risque indépendant.

Il devint, dès lors, évident qu'il fallait aussi prendre en compte le déséquilibre entre les lipides athérogènes - *comme les apolipoprotéines B* - et les fractions lipidiques athéroprotectrices - *comme les apolipoprotéines A* (principal constituant du HDL) - puisqu'il apparaissait comme le facteur de risque de maladie cardio-vasculaire le plus important dans tous les pays étudiés.

La MAPA chez l'hypertendu diabétique :

Le dépistage précoce des premières anomalies de la PA chez les diabétiques pourrait s'avérer aussi utile que la découverte d'une microalbuminurie pour mettre en évidence une néphropathie diabétique débutante. Pour toutes ces raisons, la mesure en ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) qui permet de nombreux enregistrements sur un temps prolongé dans les conditions de vie de tous les jours offrent des possibilités nouvelles chez le diabétique.

Plusieurs études se sont principalement attachées à étudier les variations nycthémérales de la pression artérielle chez les diabétiques, en particulier des patients atteints d'une neuropathie autonome :

- mise en évidence d'une perte du cycle nycthéméral de la PA chez le diabétique, hypertendu ou normotendu, donnant l'aspect d'une courbe tensionnelle plate sur les 24 H

(en ruban), voire même une inversion du cycle, les valeurs tensionnelles nocturnes étant plus élevées que les valeurs diurnes (155,156).

- Cette constatation concerne tant des diabétiques de type 1 que de type 2. Elle est corrélée à la dysautonomie et proportionnelle au degré d'atteinte neuro-végétative ; elle est plus rare dans les neuropathies périphériques sans atteinte patente du système nerveux autonome.

En général, des altérations de la variation de la fréquence cardiaque existent en parallèle : tendance à la tachycardie diurne et à l'absence de diminution nocturne de la fréquence cardiaque. De telles constatations peuvent concerner des diabétiques normotendus asymptomatiques comme des diabétiques hypertendus.

Le traitement de l'HTA améliore le pronostic.

On sait depuis l'étude de Framingham que le traitement de l'HTA améliore le pronostic de toutes les formes d'HTA, à savoir hypertension maligne, sévère, voire modérée à moyenne.

Le traitement de l'HTA fait régresser l'HVG.

Cela a été démontré à des degrés divers avec toutes les classes d'antihypertenseurs, à l'exception du minoxidil et de l'hydralazine. La régression de la masse ventriculaire gauche sous traitement paraît en partie indépendante de l'effet de la thérapeutique sur la pression artérielle.

- C'est ce qu'a montré l'étude LIVE (157), réalisée chez 411 hypertendus présentant une HVG (IMVG > 120 g/m² chez les hommes et > 100 g/m² chez les femmes) ; avec un suivi de 48 semaines, l'indapamide LP 1,5 mg/j a diminué significativement l'indice de masse ventriculaire gauche (p < 0,001).

- C'est ce qu'a également montré une étude ancillaire de HOPE : le ramipril 10 mg/j a diminué l'HVG appréciée sur l'ECG, (158).

La décision de la prise en charge du patient diabétique hypertendu repose sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardiovasculaire global (critères de Framingham ou critères SCORE) (97,146).

LA DYSLIPIDEMIE

1. GENERALITES. DEFINITION

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en particulier dans les pays développés. L'hypercholestérolémie est un des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs.

La contribution du bilan lipidique à l'appréciation du risque cardiovasculaire est basée sur les valeurs individuelles des lipides.

Le cholestérol et les triglycérides sont des lipides qui ont un rôle dans la constitution et le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires et dans la production d'hormones essentielles dans certaines fonctions vitales (comme le cortisol ou la vitamine D produits à partir du cholestérol). Ils sont transportés dans le sang par des particules appelées lipoprotéines. Parmi elles, les plus importantes sont les lipoprotéines de basse densité ou LDL-cholestérol (considérées comme le « mauvais » cholestérol) et les lipoprotéines de haute densité ou HDL-cholestérol (considérées comme le bon cholestérol).

Le LDL-cholestérol en excès s'accumule plus facilement dans la paroi des artères après avoir subi une oxydation (LDL oxydé) et favorise ainsi la formation de la plaque d'athérosclérose. A l'inverse le HDL-cholestérol en excès favorise le métabolisme du cholestérol au niveau du foie et a ainsi un rôle protecteur contre la plaque d'athérosclérose. Enfin, les triglycérides en excès favorisent l'oxydation du LDL-cholestérol, la baisse du HDL-cholestérol et la formation de caillots expliquant ainsi leur rôle néfaste dans l'athérosclérose.

Un bilan lipidique doit être donc régulièrement réalisé chez un individu à risque ou ayant atteint l'âge adulte afin de dépister une éventuelle dyslipidémie. Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique est considéré comme normal si

- le LDL-cholestérol est inférieur à 1,60 g/l (4,1 mmol/l),
- le HDL-cholestérol est supérieur à 0,40 g/l (1 mmol/l) et, si
- les triglycérides sont inférieurs à 1,50 g/l (1,7 mmol/l).

La plupart du temps, ce bilan normal donne en première intention un cholestérol total inférieur ou égal à 2 g/l.

2. BILAN DE DEPISTAGE

Dans un premier temps, on réalise le dosage du cholestérol total dont le taux idéal est inférieur ou égal à 2 g/l (2,3 mmol/l). Après interprétation de ce taux (notamment recherche d'hyperlipidémie secondaire à certaines pathologies ou consécutive à une prise médicamenteuse qui donnent lieu à un traitement spécifique), un bilan lipidique doit être fait après 12 heures de jeûne.

En première intention, on réalise l'exploration d'une anomalie lipidique qui détermine les concentrations sanguines du cholestérol total, les triglycérides et le HDL-cholestérol. Si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l (4,6 mmol/l), le LDL-cholestérol sera calculé par la formule de Friedwald (**Annexe 8**); si les triglycérides sont supérieurs à 4 g/l, il s'agit d'une hypertriglycéridémie qui nécessitera une prise en charge spécifique.

3. DYSLIPIDEMIE ET DIABETE TYPE 2

Le diabète chez l'adulte est associé à un risque élevée de maladie vasculaire (risque de 2 à 4 fois plus élevé que chez l'adulte non diabétique); la maladie cardio-vasculaire étant la principale cause de décès chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ou de type 2 (**162,163**). La prise en charge énergique de tous les facteurs de risque cardio-vasculaire, y compris la dyslipidémie, est donc nécessaire (**164**). Le bilan lipidique le plus courant en présence de diabète de type 2 comprend une hypertriglycéridémie liée à une augmentation du taux de VLDL, de faibles taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et des taux plasmatiques normaux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) (**165**).

L'hyperglycémie chronique favorise la glycosylation du C-LDL.

1. Évaluation du risque chez les patients diabétiques

Chez les patients diabétiques, il faut évaluer le risque de maladie cardio-vasculaire à court et à long terme. La plupart des patients qui présentent un diabète avéré sont très exposés aux manifestations vasculaires (**166**)(**32**) (**167-169,170**) et doivent être traités en conséquence (**164,173**). Par exemple, au cours de l'étude Finnish East West Study, chez les patients diabétiques ne souffrant pas de maladie du cœur connue, le risque de manifestation cardiaque était d'environ 20 % au cours d'une période de 7 ans (**32**).

La grande majorité des patients qui présentent un diabète de type 2 avéré, mais pas nécessairement tous les patients, doivent être considérés à haut risque à court terme (167,170,174). En outre, tous les patients diabétiques présentent un risque à vie très élevé de maladie cardio-vasculaire. Par conséquent, même si le risque à court terme est plus faible, une intervention précoce pour améliorer le bilan lipidique peut être justifiée.

La majorité des patients diabétiques de type 2 sont obèses. Les cytokines - le TNF α (tumeur necrosis factor- α) et l'interleukine 6 - diminuent l'activité de la lipoprotéine lipase et augmentent ainsi la mobilisation des triglycérides. Aussi, on sait que l'athérosclérose est associée à un processus inflammatoire (171). Il est intéressant de considérer les effets non lipidiques des statines, et notamment leur capacité anti-inflammatoire (172). L'expression de certaines cytokines inflammatoires (telles que le TNF α ou l'interleukine 6) est réduite par les statines.

Enfin, l'issue clinique à court et à long termes chez les patients qui présentent une manifestation cardiaque ischémique est pire chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques, ce qui justifie une réduction énergique de tous les facteurs de risque cardio-vasculaire chez les personnes diabétiques, à moins qu'elles ne répondent à tous les critères de faible risque (173).

Plusieurs logiciels permettent d'évaluer le risque vasculaire chez les personnes diabétiques.

2. Dépistage

Le fardeau des dyslipidémies est lourd chez les patients diabétiques. Une étude transversale fondée sur l'évaluation des dossiers de 2473 Canadiens atteints de diabète de type 2 a révélé que 55 % des patients chez qui le diagnostic de diabète datait d'un maximum de 2 ans présentaient une dyslipidémie. La proportion a atteint 66 % chez les patients dont le diabète datait de 15 ans ou plus (175). Il faut par conséquent effectuer un bilan lipidique à jeun (cholestérol total [CT], C-HDL, TG et C-LDL calculé) au moment du diagnostic du diabète et tous les 1 à 3 ans par la suite, selon l'indication clinique. Les épreuves doivent être plus fréquentes si on amorce un traitement de la dyslipidémie. Un jeûne de plus de 8 heures pourrait ne pas convenir aux patients diabétiques, surtout s'ils utilisent une insuline à action prolongée.

3. Modifications du mode de vie

Les modifications du mode de vie continuent d'être un élément clé des stratégies de prévention de la maladie cardio-vasculaire et de la prise en charge du diabète en général.

Souvent, les personnes atteintes de diabète de type 2 ont un excédent de poids et sont sédentaires.

La perte de poids est fortement recommandée chez celles dont l'indice de masse corporelle (IMC) est $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ et/ou qui présentent une obésité abdominale (176). Même une modeste perte de poids de 5 % à 10 % du poids initial peut être associée à une amélioration du bilan lipidique chez les personnes atteintes de dyslipidémie et de diabète (177).

4. C-LDL

Un certain nombre d'études ont révélé que l'importance de la baisse du C-LDL produite par les statines et les effets favorables de la baisse du C-LDL s'appliquent également aux personnes diabétiques et non diabétiques (178-185).

Des analyses portant sur des sous-groupes de sujets de ces études ont montré que les bienfaits étaient semblables chez les sujets diabétiques (178-180). Le traitement par une statine a produit la même baisse du risque relatif dans tous les sous-groupes, mais son bienfait absolu dépend du risque absolu, lequel est plus élevé chez les personnes diabétiques. Des analyses sur des sous-groupes de sujets ayant pris part aux études sur les statines démontrent aussi des bienfaits semblables sur la baisse du C-LDL, indépendamment du C-LDL au départ (181). Par conséquent, l'administration d'une statine doit être envisagée pour toute personne diabétique à haut risque de manifestations vasculaires.

L'étude HPS (*Heart Protection Study*) a permis d'obtenir d'importantes données sur l'importance de la réduction du C-LDL (182). Dans le groupe de sujets atteints de diabète, ($n = 5963$, y compris 615 sujets atteints de diabète de type 1), le traitement par 40 mg de simvastatine par jour a produit une baisse de 27 % du risque de manifestations cardiovasculaires et de 25 % du risque d'accident vasculaire cérébral par rapport au placebo.

La baisse du risque a été semblable dans les groupes atteints et non atteints de diabète. Le bienfait du traitement n'était pas lié aux taux de C-HDL et C-LDL de départ, au sexe, à la maladie vasculaire, au type de diabète (type 1 ou type 2) ni à l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}).

L'étude CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) est la première étude sur les statines qui ait été menée exclusivement chez des patients atteints de diabète de type 2 ne souffrant pas de maladie vasculaire connue. L'étude CARDS a révélé que le traitement par

l'atorvastatine était sûr et très efficace pour réduire le risque d'une première manifestation cardio-vasculaire, y compris d'accident vasculaire cérébral.

Une analyse des données de l'enquête américaine NHANES III indique que 82 % des personnes diabétiques ne souffrant pas de coronaropathie avérée présentent au moins un des facteurs de risque constituant un critère d'inclusion dans l'étude CARDS. Les auteurs de l'étude CARDS ont conclu que ces données «remettent en question l'utilisation d'un seuil particulier de C-LDL comme seul critère d'administration d'un traitement par une statine aux patients atteints du diabète de type 2. Le risque absolu, déterminé par des facteurs de risque s'ajoutant au taux de C-LDL, devrait déterminer les taux visés.

. Une récente méta-analyse de plus de 90 000 patients traités par une statine a indiqué que pour chaque 1,0 mmol/L de baisse du C-LDL il y avait une baisse d'environ 20 % du nombre de manifestations cardio-vasculaires, quel que soit le taux de C-LDL au départ (186). Les baisses proportionnelles ont été très semblables dans tous les sous-groupes, y compris les patients diabétiques n'ayant pas de maladie vasculaire préexistante.

Les personnes qui présentent une intolérance au glucose (IG) (surtout dans le contexte d'un syndrome métabolique) sont très exposées à la maladie cardio-vasculaire. En effet, certaines études semblent indiquer que le risque vasculaire est presque aussi élevé chez elles que chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (187). Pour réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires associées au pré-diabète et au syndrome métabolique, une démarche énergique visant les facteurs de risque cardio-vasculaire, y compris la dyslipidémie, s'impose. Les modifications du mode de vie visant à réduire le risque de diabète de type 2 et de coronaropathie sont essentielles.

5. Rapport CT/C-HDL, le C-HDL et les Triglycérides (TG)

Le rapport CT/C-HDL est un indice sensible et spécifique du risque cardio-vasculaire.

Ce simple rapport lipidique est recommandé comme objectif secondaire du traitement. Une fois l'objectif de $\leq 2,0$ mmol/L atteint pour le C-LDL, on peut envisager réduire le rapport CT/C-HDL ; la valeur recommandée étant inférieure à 4. Il est typiquement plus difficile de réduire le rapport CT/C-HDL que le taux de C-LDL: il faut un appui constant concernant les modifications du mode de vie et, souvent, un traitement d'association. Malgré ces mesures énergiques, l'objectif secondaire reste souvent non atteint (188).

Un rapport CT/C-HDL élevé malgré un taux de C-LDL optimal $\leq 2,0$ mmol/L est habituellement associé à un faible taux de C-HDL et/ou à un taux élevé de TG. Cette forme de dyslipidémie est plus sensible aux modifications du mode de vie (augmentation de l'activité physique et perte de poids) et à l'amélioration du contrôle de la glycémie.

Ces lignes directrices ne précisent pas d'objectifs pour les TG ; un taux de TG $< 1,5$ mmol/l est considéré optimal.

6. Apo B et rapport apo B/apo A1

Il y a une apolipoprotéine B par particule de LDL, de lipoprotéine de très basse densité et de lipoprotéine de densité intermédiaire (qui sont toutes athérogènes). A maintes reprises, l'apo B s'est révélée un meilleur marqueur du risque de maladie cardio-vasculaire que le C-LDL; par conséquent, la mesure de l'apo B et sa surveillance en réponse au traitement hypolipidémiant ont été préconisées par certains (189). Le taux optimal exact d'apo B chez les patients à haut risque n'a pas encore été déterminé, mais selon les données actuelles, on considère qu'il est d'environ $< 0,9$ g/L (190).

L'apo A1 est un marqueur de substitution du nombre de particules de HDL dans la circulation (il pourrait y avoir entre 2 et 4 molécules d'apo A1 par particule de HDL). On a récemment constaté que le rapport apo B/apo A1 était le meilleur prédicteur du risque de maladie cardio-vasculaire, expliquant 50 % des manifestations attribuables à la population dans une population de patients non diabétiques (quoique le rapport apo B/apo A1 n'ait pas été comparé au rapport CT/C-HDL comme prédicteur du risque au cours de cette étude) (191).

4. DYSLIPIDEMIE ET HVG

Fréquentes chez le patient diabétique, les anomalies des lipoprotéines sont quantitatives et qualitatives dans le diabète de type 2. Elles sont conditionnées par le degré d'insulinorésistance et peuvent être favorisées par de nombreux facteurs. Leur rôle dans la genèse des complications macro-vasculaires est reconnu; par contre leur rôle éventuel dans la modification de la masse ventriculaire gauche et dans la dysfonction diastolique du VG n'est pas bien connu. Dans le but d'éclaircir ce point, plusieurs travaux ont été réalisés ces dernières années. Dans une étude japonaise (192) sur 274 patients traités pour HTA, il a été observé

que le taux de C-HDL était inversement associé à la masse ventriculaire gauche et la fonction diastolique du VG aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Les triglycérides ne sont corrélés qu'avec la masse ventriculaire gauche uniquement ; par contre, le cholestérol total et les C-LDL ne sont pas corrélés à ces indices.

En analyse multivariée, le C-HDL apparaît comme un facteur prédicteur indépendant de modification de la MVG et de dysfonction diastolique du VG.

Dans une autre étude italienne (193), réalisée sur 1306 sujets non diabétiques présentant une HTA essentielle jamais traitées, Verdecchia et coll. arrivent aux conclusions qu'un taux bas de C-HDL influe défavorablement la structure du VG et sa fonction diastolique. Dans l'étude de Sundström (194), il ressort que la dyslipidémie peut être un déterminant majeur de l'HVG.

L'OBESITE

L'obésité et les pathologies associées que sont le syndrome métabolique et le diabète de type 2 représentent incontestablement un défi mondial susceptible de menacer gravement le bien-être, non seulement des populations de pays industrialisés, mais aussi (et peut-être surtout) de pays émergents.

1. DIAGNOSTIC

L'indice de masse corporelle (IMC), en anglais appelé Body Mass Index (BMI) est utilisé pour mesurer l'excès de poids chez une personne¹; il s'agit d'une mesure indiquant le rapport entre le poids en kilo et la taille en mètre au carré ($BMI = \text{poids}[\text{kg}] / \text{taille}^2[\text{m}^2]$) d'individu permettant ainsi de pondérer le poids par rapport à la taille. Cette formule permet de diagnostiquer si un individu a un **poids normal** (BMI de 20 à 25), s'il est en **surpoids** ou **excès de poids** (BMI de 25 à 30) ou s'il est à considérer comme étant **obèse** (BMI supérieur à 30).

Il est également intéressant de mesurer le tour de taille, aussi appelé tour de hanche.

L'augmentation épidémique et à l'échelle mondiale de la prévalence de l'obésité nous condamne à nous préoccuper d'un problème qui est devenu la cause principale du syndrome métabolique et de son cortège de complications.

En **France** : environ 33 % (20 millions de personnes) des Français seraient en surpoids (avec toutefois de fortes disparités Nord-Sud) et environ **10 %** (6 millions de personnes) des Français seraient obèses selon des chiffres de 2006.

Aux **Etats-Unis** : 34% des Américains sont obèses. Il y avait en détail 72 millions d'adultes obèses aux Etats-Unis, dont 33,3 % d'hommes et 35,2 % de femmes en 2005-2006, selon cette étude qui tous les deux ans porte sur 4400 adultes. Ceux qui ont entre 40 et 59 ans ont plus de risques d'être obèses: 40 % des hommes de ce groupe sont obèses contre 28 % lorsqu'ils ont entre 20 et 39 ans. Parmi les femmes, 41 % des 40-59 ans sont obèses.

L'obésité touche davantage les minorités: plus d'une femme noire sur deux est obèse (53 % des 40-59 ans), de même pour les Hispaniques (51 %) tandis que les femmes blanches sont obèses à 39 %.

Dans le **monde** : une vaste étude internationale datée de fin 2007 portant sur plus de 168 000 patients de 63 pays montre que 24 % des hommes et 27 % des femmes sont actuellement obèses.

Les conséquences sanitaires de l'obésité et de la surcharge pondérale sont multiples et variées, allant d'une augmentation de la mortalité précoce à des troubles non fatals mais débilitants, ayant des effets pervers sur la qualité de vie (195).

2. OBESITE ET DIABETE

La transition s'opère d'autant plus facilement chez les sujets prédisposés génétiquement. Rappelons que si les patients obèses ne sont pas tous diabétiques, plus de 80 % des diabétiques sont en revanche obèses.

3. OBESITE ET SYNDROME METABOLIQUE

D'un point de vue physiopathologique, ce syndrome trouve son origine dans le désordre métabolique appelé insulino-résistance, dont la part étiopathogénique d'ordre génétique est de 25 % et la part acquise de 75 % (196). C'est donc bien l'insulino-résistance acquise, conséquence des changements malsains de notre mode de vie (sédentarité, consommation d'aliments à haute valeur énergétique) qui conditionne largement la mondialisation de l'épidémie du syndrome métabolique et corollairement du diabète de type 2.

4. LE SYNDROME METABOLIQUE

La définition du syndrome métabolique varie quelque peu selon les pays ou les organismes de santé, mais celle qui a été formulée par le groupe de travail américain National Cholesterol Education Program est largement acceptée. Selon ce groupe d'experts, il y a syndrome métabolique lorsque trois ou plus des facteurs de risque suivants sont présents (197,198) :

- **Tour de taille élevé** : ≥ 102 cm chez les hommes ; ≥ 88 cm chez les femmes
- **Triglycérides élevés** : ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) ou sous traitement pharmacologique pour TG élevées

- **C-HDL réduit** : <40 mg/dL (1,03 mmol/L) chez les hommes
<50 mg/dL (1,3 mmol/L) chez les femmes
ou sous traitement pharmacologique pour C-HDL réduit
- **Tension artérielle élevée** : TA systolique \geq 130 mm Hg ou TA diastolique \geq 85 mm Hg ou sous traitement pharmacologique antihypertenseur chez un patient ayant des antécédents d'hypertension
- **Glycémie élevée** : \geq 100 mg/dL (5,6 mmol/L) ou sous traitement pharmacologique pour glycémie élevée

L'accumulation de graisse viscérale abdominale semble être un élément clé contribuant au développement du syndrome métabolique (199).

5. OBESITE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'obésité joue un rôle important dans la genèse de l'insuffisance cardiaque. Au cours de l'étude de Framingham, après ajustement pour les autres facteurs de risque, chaque augmentation d'un point de l'index de masse corporelle entraîne une majoration du risque de développer une insuffisance cardiaque de 5 % chez l'homme et de 7 % chez la femme.

6. OBESITE ET HVG

Trois mécanismes physiopathologiques sont à l'origine des effets délétères de l'obésité sur la fonction ventriculaire gauche :

- l'augmentation de la précharge ventriculaire secondaire à la majoration du volume plasmatique induite par l'élévation de la masse grasse ;
- l'augmentation de la post-charge ventriculaire gauche due à l'association fréquente d'une hypertension artérielle à l'obésité, générée par l'activation du système nerveux sympathique induite par l'hyperinsulinisme ;
- l'altération des fonctions systoliques et diastoliques, secondaire aux modifications de la génomique myocardique et à la maladie coronarienne induite par les facteurs de risque d'athérosclérose aggravés par l'obésité.

L'adipocyte sécrète de plus de nombreuses hormones pouvant agir directement ou indirectement au niveau du myocarde : angiotensine II, leptine, résistine, adrénoméduline.

Ces modifications hémodynamiques et hormonales vont profondément modifier l'expression génique myocardique au cours de l'obésité, favorisant l'apparition d'une hypertrophie

myocytaire et d'une fibrose interstitielle. Qu'elle soit le plus souvent excentrique, en l'absence d'HTA associée, ou concentrique en présence d'une HTA, l'hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'obésité, si elle normalise les contraintes pariétales, a des conséquences délétères en entraînant une diminution de la relaxation et de la compliance ventriculaire gauche.

7. SYNDROME METABOLIQUE ET HVG

L'insulinorésistance, l'hyperinsulinémie sont associés avec l'HVG (200,201). La majorité des composants du syndrome métabolique affectent la fonction ventriculaire gauche via la génération de l'HVG (202-204). Dans un travail étudiant la structure et la fonction ventriculaire gauche chez des patients avec syndrome métabolique, il a été noté de plus grandes épaisseurs des parois ventriculaires gauches, une plus grande prévalence d'hypertrophie et d'anomalie de la relaxation diastolique du ventricule gauche (203).

Chez 2623 sujets de l'étude de Framingham, il a été montré que la masse du VG et l'épaisseur des parois de ce ventricule augmentent parallèlement à la sévérité de l'intolérance au glucose, une relation plus marquée chez les femmes que chez les hommes. Aussi, il a été montré que l'insulinorésistance est associée à une augmentation de la masse du VG uniquement chez les femmes (205).

L'addition progressive des facteurs de risque métaboliques comprenant l'obésité centrale, le diabète et l'hypercholestérolémie sont associés à un indice de masse ventriculaire (IMVG) plus élevée, indépendant de l'hypertension (HT) et d'autres covariables biologiques importantes (206).

Il y a également un rapport entre la masse du VG et les paramètres métaboliques, tels que le cholestérol total, le cholestérol-HDL, les triglycérides et la glycémie à jeun, chez les normotendus et les hypertendus (206).

La dyslipidémie et une composition riche en acides gras prédit le développement de l'HVG à un degré semblable de l'HTA et de l'obésité. L'impact de l'obésité et de la dyslipidémie sur l'HVG est indépendant des autres variables cliniques (207).

Concernant la géométrie du VG, l'épaisseur de paroi relative a été trouvée franchement liée aux triglycérides et au glucose de sang et inversement au HDL-cholestérol (208).

8. OBESITE , CYTOKINES ET HVG

Le tissu adipeux est un organe vivant, aussi actif et interactif que le coeur, les reins ou le foie. Le dépôt ou la combustion des graisses se régularise par la production de ses propres hormones, les adipocytokines, dans les cellules graisseuses.

De nombreuses cytokines sont produites par l'adipocyte : la leptine, l'adiponectine, le TNF-alpha, les interleukine 1 et 6, l'angiotensine. Elles peuvent augmenter ou diminuer l'appétit et le métabolisme, contrôlant ainsi le poids.

1. la leptine :

C'est une hormone puissante, produite par les cellules graisseuses, qui rétroagit avec de nombreuses autres hormones. La leptine est une hormone régulatrice qui communique avec l'hypothalamus et donne essentiellement au corps le message « on/off » de l'utilisation du tissu adipeux comme énergie. La diminution calorique et celle du tissu adipeux réduisent la leptine, augmentant ainsi puissamment l'appétit par le NPY (NeuropeptideY) et réduisant le métabolisme de base et l'oxydation des graisses. L'organisme préserve ainsi son homéostasie.

Plus la résistance à la leptine augmente, plus les cellules de l'organisme conservent les graisses et plus ces graisses renforcent la résistance à la leptine. D'où l'apparition d'un véritable cercle vicieux.

Trop, ou trop peu, de leptine est responsable de sa mauvaise signalisation. Le mauvais signal de la leptine active fortement l'appétit par le NPY.

De nombreuses substances médiatrices de l'inflammation accompagnent l'obésité. Il existe aussi des « marqueurs » de l'inflammation. Parmi eux, la protéine C-réactive, dont l'élévation dans le sang, même modérée, est associée à l'obésité et au surpoids.

L'ARN messager de la leptine est lié à l'IMC, traduisant la leptino-résistance de la personne en surpoids.

La production d'IL-6 est multipliée par 3 chez ces personnes. La graisse corporelle est bien la cause de l'inflammation, par le fait même qu'elle sécrète des cytokines inflammatoires. La leptine en fait partie.

Les personnes en surpoids sont donc soumises à une inflammation chronique silencieuse engendrée par leur tissu adipeux qui rend le cerveau et l'organisme résistants aux effets régulateurs de la leptine et d'autres hormones, y compris l'insuline et le cortisol. Une dose excessive d'insuline et le cortisol empêchent la perte de poids.

Ces mécanismes interviennent indirectement sur la constitution d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

2. L' adipokine :

L'adiponectine est une cytokine sécrétée par l'adipocyte et présente dans le plasma ; elle potentialise les effets de l'insuline. La concentration plasmatique d'adiponectine est, par rapport aux témoins, abaissée chez les diabétiques, les obèses et les malades ayant des atteintes coronaires. L'adiponectine active 2 types de récepteurs appelés AdipoR1 présents dans la plupart des cellules mais particulièrement au niveau du muscle squelettique et AdipoR2 présents au niveau du foie. La stimulation de ces récepteurs active, entre autres, la voie de signalisation AMPK (Adénosine monophosphate kinase). C'est par cette voie, entre autre, que l'adiponectine agit sur la trophicité cellulaire cardiaque (**figure**).

L'adiponectine augmente la translocation des transporteurs GLUT4 du cytoplasme vers la membrane plasmique et facilite ainsi la captation de glucose par les tissus. Elle diminue la production de glucose par le foie et augmente l'oxydation des acides gras. Elle diminue la résistance à l'insuline. Elle diminue la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha. Dans le cas de l'obésité abdominale toutes ces fonctions sont perturbées ouvrant ainsi la voie aux complications cardiovasculaires.

Un remodelage cardiaque (myocardiopathie) est associé à l'obésité [208,209]. Chez les sujets hypertendus, de faibles taux d'adiponectine sont retrouvés et sont associés à une hypertrophie du ventricule gauche et à une dysfonction diastolique du VG (210).

En outre, une équipe française a mis en évidence l'association entre un polymorphisme du gène de l'adiponectine et la détérioration rénale précoce chez les diabétiques de type 2 plaidant en faveur d'un rôle causal de cette cytokine sur les complications rénales du diabète. Les concentrations d'adiponectine plasmatique sont augmentées en cas de néphropathie diabétique (211).

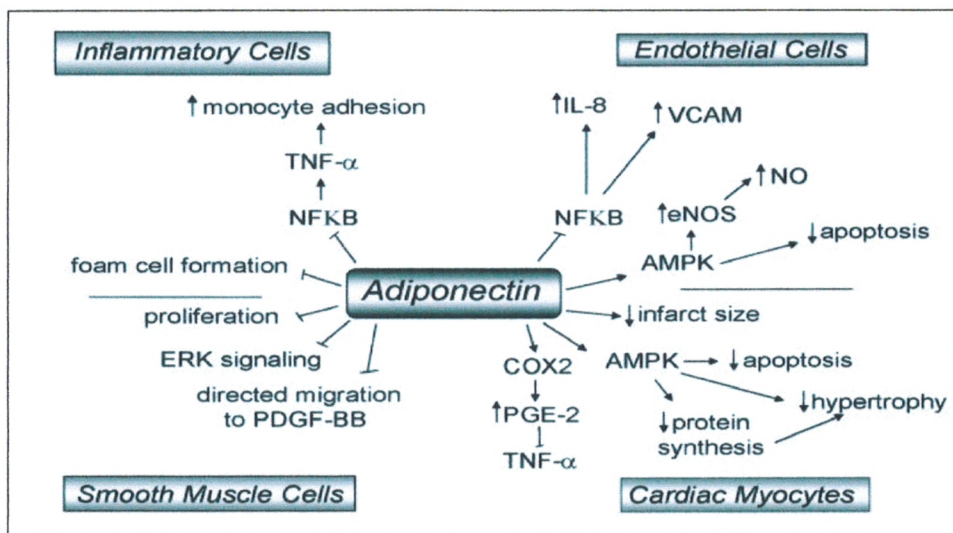


Figure 1 : Mécanismes d'action de l'adiponectine

3. le système endocannabinoïde :

C'est un système physiologique qui joue un rôle important dans l'équilibre énergétique en agissant sur la prise alimentaire et le métabolisme glucido-lipidique. Ce système est constitué de deux types de récepteurs CB1 et CB2. Ses ligands endogènes sont l'anandamide et le 2 arachidinoïl-glycérol (2 AG). Ces ligands sont des dérivés de précurseurs lipidiques ; ils sont synthétisés à la demande et sont rapidement dégradés. Lorsqu'ils activent le récepteur CB1, ils déclenchent une cascade de signaux intracellulaires qui modifient l'équilibre énergétique par plusieurs processus.

Les récepteurs CB1 sont localisés dans de nombreux organes : au niveau du cerveau où ils stimulent la prise d'aliments hautement appétitifs et au niveau des organes périphériques impliqués dans le métabolisme énergétique notamment le tissu adipeux, le foie, le muscle squelettique et le tractus gastro-intestinal.

Au niveau du foie l'activation des récepteurs CB1 accroît l'expression des enzymes clés la lipogenèse contribuant ainsi à l'augmentation de la production des acides gras circulants.

Au niveau du tissu adipeux, l'activation des récepteurs CB1 favorise la captation et le stockage de ces acides gras circulants produits par le foie et par l'alimentation.

En résumé, l'activation physiologique de ces récepteurs CB1 au niveau de ces organes permet d'orienter le métabolisme énergétique vers le stockage d'énergie en favorisant la prise alimentaire, la lipogenèse et le stockage des acides gras dans le tissu adipeux.

C'est l'hyperactivation de ces récepteurs CB1 qui entraîne une augmentation anormale du stockage d'énergie ainsi qu'une perturbation du métabolisme glucido-lipidique ; elle participe ainsi à la constitution de l'obésité abdominale, du diabète de type 2 et de la dyslipidémie qui lui sont associée. Ce système est un déterminant indirect de l'HVG.

LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

I. Introduction

La néphropathie diabétique contribue de façon importante à la morbidité et à la mortalité prématurées dans le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (212) et représente l'une des complications les plus graves du diabète.

Alors que l'identification de facteurs spécifiques impliqués dans son déclenchement et sa progression (213,214) ont conduit à des mesures thérapeutiques qui modifient l'histoire naturelle de la maladie (215, 216), les interventions aujourd'hui disponibles (et plus spécialement le contrôle de la glycémie et de l'hypertension artérielle) sont encore loin d'atteindre le but ultime, c'est-à-dire l'éradication de cette complication. Cette carence est au mieux soulignée par le fait que la néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente de traitement de suppléance rénale aux États-Unis. (217). Cette situation risque de se détériorer encore plus à moins que des mesures cliniques plus efficaces soient trouvées.

Potentiellement, de telles mesures peuvent résulter des études sur les bases génétiques de la néphropathie diabétique. La connaissance des gènes qui prédisposent à la néphropathie diabétique devrait fournir une compréhension meilleure de la pathogénie de cette complication. En clinique, cette connaissance devrait nous permettre d'identifier les malades à haut risque de néphropathie diabétique.

Un élément important du diagnostic prédictif de ces complications vasculaires est le dépistage de la microalbuminurie correspondant à une élévation modérée de l'excrétion urinaire d'albumine non détectable par les méthodes usuelles.

Elle témoigne en effet de façon précoce d'une altération fonctionnelle glomérulaire. Chez les DT2, la valeur sémiologique de la microalbuminurie est beaucoup plus générale. Au-delà du risque rénal, elle traduit avant tout un phénomène d'altération vasculaire diffuse avec une mortalité environ trois fois supérieure à celle du sujet présentant une excrétion d'albumine normale (AUE) normale (218). En l'absence de traitement, la fonction rénale continue de se dégrader avec l'apparition d'une macroalbuminurie (protéinurie) et une baisse progressive de la filtration glomérulaire, pouvant aboutir à une insuffisance rénale terminale.

II. Epidémiologie

Fréquence de la NP diabétique :

Un tiers environ des DT2 risque de subir une détérioration progressive de la fonction rénale, dont le premier signe est l'apparition d'une microalbuminurie persistante, souvent associée à une hypertension artérielle. En effet, et contrairement à la rétinopathie diabétique - qui atteint plus ou moins gravement l'ensemble des diabétiques après une vingtaine d'années d'ancienneté de la maladie - seule une partie des diabétiques sont atteints de néphropathie. On sait que environ 30% des diabétiques de type 1 voient leur maladie se compliquer d'une néphropathie. Récemment ces données ont été révisées à la baisse témoignant d'un effet favorable du perfectionnisme thérapeutique c'est-à-dire du contrôle glycémique chez les diabétiques. On ne sait toutefois si cette rigueur dans la prise en charge réduira la proportion de patients atteints de néphropathie ou ne fera qu'en reporter à plus tard l'apparition.

- Une fois la microalbuminurie apparue, 20 à 40 % développent une macroalbuminurie, qui progressera vers l'insuffisance rénale chronique chez 10 à 50 % des patients.
- 40 à 50 % des diabétiques de type 2 présentant une microalbuminurie décèdent de maladie cardio-vasculaire, soit un risque 3 fois plus élevé que celui des diabétiques sans microalbuminurie.

Une des difficultés dans l'étude de la néphropathie diabétique est que les sujets diabétiques de type 2, protéinuriques, ne présentent une glomérulopathie diabétique que dans trois cas sur quatre. Ainsi, un quart des cas correspond à une glomérulopathie non diabétique.

Des données françaises ont établi qu'au stade d'insuffisance rénale terminale, chez des sujets diabétiques, une glomérulopathie diabétique est retrouvée chez 95% des diabétiques de type 1 mais seulement 37% des diabétiques de type 2. Il est donc essentiel de considérer de façon simultanée des anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine et la présence d'une rétinopathie pour affirmer la présence d'une néphropathie en relation avec le diabète.

Les premiers stades de la néphropathie diabétique sont fréquents. Environ 50% des personnes atteintes de diabète de type 1 développent une

microalbuminurie, alors que les autres gardent un taux d'excrétion d'albumine normal. Un tiers des personnes atteintes de microalbuminurie atteint le stade la protéinurie, un autre tiers restera au stade de la microalbuminurie pendant de nombreuses années tandis que pour le derniers tiers, le taux d'albumine redeviendra normal et se maintiendra.

Presque toutes les personnes qui atteignent le stade protéinurique évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. On estime qu'environ 20% des personnes atteintes de diabète de type 1 développent une protéinurie et atteignent le stade de l'insuffisance rénale terminale, mais cette proportion semble avoir baissée au cours des vingt dernières années.

Les personnes de type caucasiens atteintes de diabète de type 2 présentent une évolution de la néphropathie diabétique très semblable celles atteintes de diabète de type1, bien qu'un plus grand nombre succombera à une maladie cardiovasculaire avant d'avoir atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale.

- Prés d'un tiers de personnes atteintes de diabète de type 2 et de microalbuminurie développent une protéinurie dans les cinq ans.

- Après 20 années de diabète l'incidence cumulative de la protéinurie est de 27%.

Chez les sujets de type non caucasiens, la microalbuminurie est plus fréquente : elle affecte une personne sur deux.

Chez les Indiens Pima d'Amérique du Nord où le diabète apparaît à un très jeune âge et, est très répandu, plus de 50% des sujets développent une protéinurie dans les 20 ans.

En outre la microalbuminurie et la protéinurie sont plus fréquentes chez les diabétiques de type2 d'origine asiatique ou afro-caraïbienne.

La NP diabétique est la première cause d'admission pour remplacement rénal (dialyse ou greffe) dans la plupart des pays du monde. Au Etats-Unis plus de 40% des sujets présentant une insuffisance rénale terminale sont atteintes de diabète (217). En Allemagne près de 90% des personnes qui entrent en dialyse sont atteintes de diabète de type 2.

Cette situation s'explique par une incidence accrue de diabète de type 2 et par une baisse progressive de la mortalité prématurée par MCV.

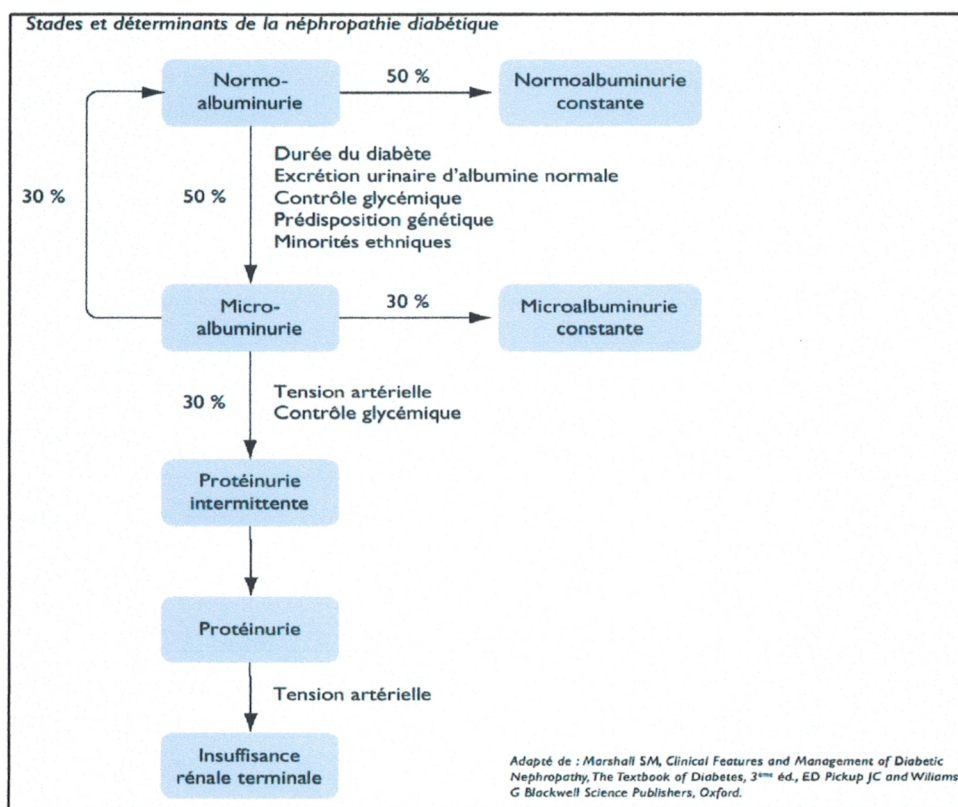


Figure 2 : Stades et déterminants de la néphropathie diabétique

III. Anatomie pathologique

1. Etapes de la NP diabétique : classification

On distingue plusieurs étapes dans le développement de la NP diabétique. Bien que la première description histologique de la ND par Kimmelstiel et Wilson (219) ait concerné des patients diabétiques de type 2, c'est dans le diabète de type 1 que l'histoire naturelle de cette pathologie est le mieux décrite. On décrit initialement un stade de néphromégalie ; au plan microscopique s'installe plus tard une glomérulosclérose diffuse caractérisée par une accumulation de la matrice au niveau des axes mésangiaux, parfois une prolifération cellulaire mésangiale. La glomérulosclérose nodulaire, décrite par Kimmelstiel et Wilson, succède aux lésions précédentes ; s'associant à des lésions exsudatives, un épaissement des membranes basales constantes, des lésions vasculaires fréquentes, parfois des lésions tubulo-intersticielles.

Les néphropathies du diabète de type 2 doivent être pour certaines très proches de celles du diabète de type 1 surtout celles observées chez des sujets encore jeunes. Chez les sujets plus âgés souvent hypertendus de longue date, la participation de l'atteinte vasculaire est plus importante ainsi que de lésion de type interstitiel peut être secondaire à des épisodes infectieux répétés. Mogensen et coll. ont proposé une classification clinique de l'atteinte rénale liée au diabète (220) qui est résumée ainsi :

- le stade initial correspond à un état d'hyperfiltration lié à l'hyperglycémie aiguë qui prévaut généralement au moment du diagnostic du diabète. Cet état est réversible et fait place à une phase cliniquement silencieuse.
- le stade suivant, ou néphropathie latente, est caractérisé par une microalbuminurie et est observé chez 15 à 30 % des diabétiques de type 1. Il apparaît après 5 à 10 ans d'évolution du diabète. Il demeure lui aussi réversible, mais évoluera (en l'absence d'intervention spécifique) dans 80 % des cas vers la ND avérée.
- Outre la protéinurie, ce stade (ND avérée) se caractérise par l'apparition progressive d'une hypertension artérielle dont l'importance conditionnera d'ailleurs l'évolutivité de la maladie.

CLASSIFICATION DE L'ATTEINTE RÉNALE EN FONCTION DU NIVEAU D'ALBUMINURIE

Tableau XI : Classification de l'atteinte rénale en fonction de l'albuminurie

Stade	Echantillon	Récolte nocturne minutée	Urines de 24 heures
Pas de ND	< 30 mg/g créatinine urinaire	< 20 µg/min	< 30 mg/24 h
ND latente	30 à < 300 mg/g créatinine urinaire	20 à < 200 µg/min	30 à < 300 mg/24 h
ND avérée	≥ 300 mg/g créatinine urinaire	≥ 200 µg/min	> 300 mg/24 h

Dans les années qui suivent le diagnostic du diabète, l'excrétion d'albumine dans l'urine, la tension artérielle et la fonction rénale sont normales. Lorsque l'insuffisance rénale débute, l'excrétion d'albumine dans les urines monte jusqu'à atteindre le stade microalbuminurique, et la tension artérielle augmente légèrement.

La filtration rénale reste normale. Au stade de protéinurie, l'excrétion d'albumine et de protéines est importante, la tension artérielle est élevée dans la plupart des cas et, la filtration rénale se met à décliner. Quand la maladie atteint le stade avancé ou terminal, l'excrétion de protéine peut être extrêmement importante, la tension artérielle très élevée, et la filtration rénale peut s'arrêter.

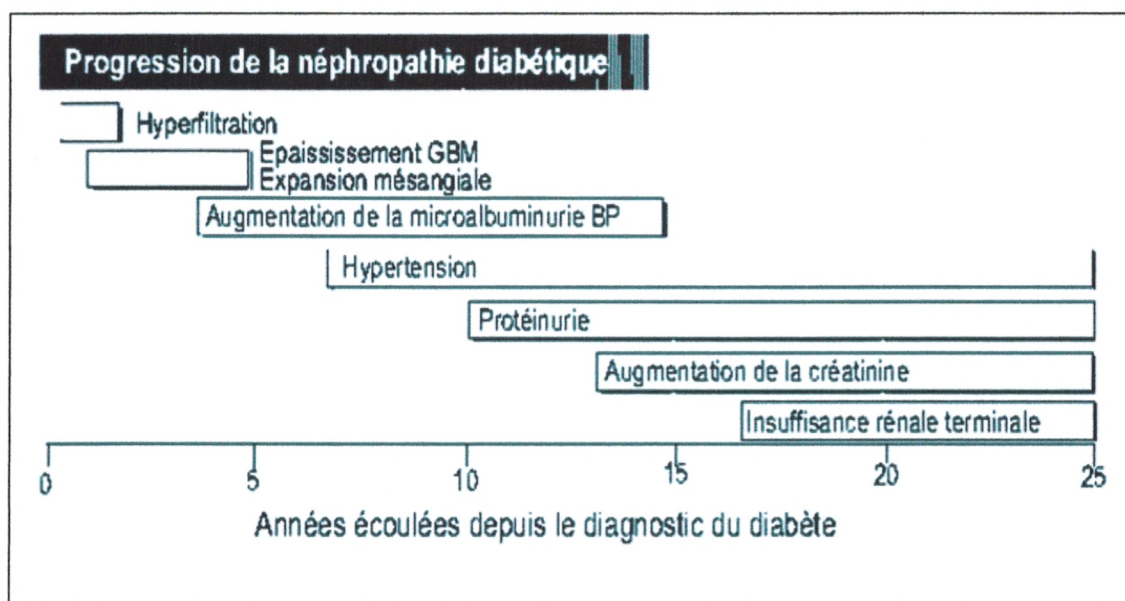


Figure 3 : Progression de la NPD

2. Histoire naturelle (Mogensen): 5 stades de la glomérulosclérose diabétique :

Tableau XII : Les stades de la glomérulosclérose diabétique

- **Stade 1 : année 1 du diabète** :- hypertrophie rénale et hyperfiltration glomérulaire
- **Stade 2 : années 2-6 :** - néphropathie silencieuse avec lésions histologiques
- **Stade 3 : années 7-15 :** - néphropathie incipiens avec apparition d'une **microalbuminurie** et début de l'élévation de la TA ;
- **Stade 4 : années 15-20 :** - néphropathie clinique avec protéinurie puis syndrome néphrotique, et réduction de la filtration glomérulaire ;
- **Stade 5 : années 20-30 :** - insuffisance rénale terminale.

Le diabète de type 2 est différent du type 1 par:

- Intrication glomérulosclérose + lésions vasculaires (HTA + athérome)
- néphropathie souvent présente dès le diagnostic de diabète
- HTA d'emblée dans 25 à 50% des cas.

La détection d'une microalbuminurie chez le DT2 a une signification pronostique double:

d'une part, elle annonce la survenue ultérieure d'une néphropathie patente (stade 4 et 5), d'autre part, et cela est particulièrement vrai pour le DT2, elle définit un risque accru de mortalité cardiovasculaire, par coronaropathie surtout, avant toute insuffisance rénale.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

Deux théories : hémodynamiques ou métaboliques longtemps opposées gardent aujourd'hui encore toute leur pertinence. Toutefois ces troubles hémodynamiques et métaboliques sont fortement conditionnés par des facteurs génétiques et ou environnementaux en cours de caractérisation qui pourraient expliquer pourquoi tous les diabétiques n'expriment pas une néphropathie après un temps suffisamment long d'évolution.

1. Théorie hémodynamique : L'hyperfiltration glomérulaire est un élément clé dans l'évolution de la néphropathie diabétique. La filtration glomérulaire (FG) dépend du tonus des artérioles afférentes et efférentes du glomérule et de la contractivité des cellules mésangiales. Chez les diabétiques la vasodilatation de l'artériole afférente et la vasoconstriction relative de l'artériole efférente concourent à augmenter la pression intraglomérulaire et à favoriser le passage transmembranaire de l'albumine. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) exerceraient leurs effets favorables sur la pression glomérulaire et la protéinurie en diminuant le tonus de l'artériole efférente. A l'inverse les substances vaso-actives augmentant la FG comprennent en particulier l'angiotensine II. L'hyperglycémie chronique, les régimes riches en protéines, l'hormone de croissance et certains facteurs de croissance peuvent également favoriser cette hyperfiltration.

2. Théorie métabolique : L'épaississement de la membrane basale, par accumulation de collagène de type IV est une anomalie caractéristique précoce du diabète commune à tous les patients. L'accumulation excessive de produits terminaux de glycation des protéines, l'accumulation de sorbitol sous l'effet de l'aldolase réductase, sont principalement incriminées dans ces phénomènes. La perte des charges négatives sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire constitue une autre altération essentielle. Il s'agit d'héparanes sulfates et de glycosaminoglycanes. Ces derniers, à l'état normal, repoussent l'albumine chargée négativement dans le compartiment sanguin.

3. Facteurs génétiques et environnementaux : Si l'hyperglycémie est une condition nécessaire, elle n'est pas suffisante au développement de la néphropathie diabétique. La physiopathologie de la néphropathie diabétique s'est enrichie de données sur le rôle modulateur de la génétique. L'intervention de facteurs de prédisposition génétique, permet de mieux saisir la susceptibilité individuelle de chaque patient vis-à-vis de cette complication. De nombreux facteurs ont été évoqués: antécédents familiaux de néphropathie, réduction congénitale du capital néphronique (faible poids de naissance), antécédents familiaux d'hypertension artérielle (HTA), hyperactivité du système de contre transport sodium-lithium érythrocytaire, polymorphisme des gènes codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anomalie du polymorphisme des gènes codant pour la chaîne alpha 1 du collagène IV, polymorphisme du gène codant pour l'apoprotéineE.

Dans le diabète de type 1, les études cas-témoins ont permis de mettre en évidence le rôle de polymorphismes génétiques dans la constitution de la néphropathie diabétique. Les résultats d'études initiées en France, concernant le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) ont été secondairement confirmés par plusieurs méta-analyses indépendantes. L'allèle D du génotype de l'ACE est un facteur de risque indépendant, qui multiplie par 5 le risque d'apparition ou de progression de la néphropathie.

Des données récentes sont en faveur d'un rôle marqué des facteurs génétiques dans la néphropathie du diabète de type 2. Les études de famille suggèrent que, à durée et degré d'hyperglycémie identiques, les déterminants génétiques confèrent une susceptibilité à la néphropathie, avec un odds ratio de 4 environ ; ainsi, un sujet diabétique de type 2 a 4 fois plus de risque de présenter une néphropathie diabétique si son germain (frère/sur) présente une néphropathie diabétique. D'autre part, des analyses de ségrégation indépendantes réalisées sur des familles d'Indiens Pima et sur des familles multi-générationnelles caucasiennes sont en faveur d'une hypothèse : effet gène majeur avec une transmission de la néphropathie par un gène unique ou un système oligo-génique. De nombreux gènes semblent impliqués dans l'atteinte rénale en relation avec le diabète de type 2, et notamment le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Chez les sujets caucasiens, le rôle du polymorphisme du gène de l'ACE dans la néphropathie du diabète de type 2 est suspecté pour plusieurs raisons :

- comparaison avec le diabète de type 1, où cette donnée est bien établie
- effet de l'inhibition pharmacologique de l'ACE sur le développement de la néphropathie
- effet de l'hyperglycémie sur la réponse rénale, modulé dans le diabète de type 1 par le

polymorphisme du gène de l'ACE. Cet effet de l'hyperglycémie semble important dans la néphropathie du diabète de type 2

- rôle du polymorphisme d'Insertion/Délétion (I/D) du gène de l'ACE mis en évidence par une méta-analyse chez des sujets Japonais diabétiques de type 2. Alors que la fonction rénale était identique chez les patients du génotype II, ID ou DD, la glomérulopathie diabétique était plus sévère chez les patients DD (221).

Dans l'analyse des relations entre le polymorphisme PC-1 K121Q et les anomalies de structures glomérulaires des diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie, la sévérité de la glomérulopathie était analogue chez les patients XQ ou KK (222).

Plus récemment, il a été noté une prédisposition du polymorphisme dans le gène codant pour le carnosinase chez certains diabétiques type avec néphropathie diabétique. Ceux avec une activité carnosinase basse ont un risque rénal bas (223).

En 2006, Jaziri et coll. mettent en évidence l'association entre un polymorphisme du gène ACDC codant l'adiponectine et la détérioration rénale précoce chez les diabétiques de type 2 plaidant en faveur d'un rôle causal de cette cytokine sur les complications rénales du diabète (211).

Si de nombreux marqueurs de risques génétiques de cette néphropathie se profilent les rôles de l'hyperglycémie restent déterminants sur ces éventuels terrains prédisposants. La meilleure connaissance des gènes impliqués dans les atteintes rénales du diabète pourrait permettre de modifier les stratégies de dépistage, voire de traitement en fonction de la génétique des sujets diabétiques. La mise en évidence de gènes de susceptibilité et de protection à la néphropathie diabétique permettra ainsi de modifier nos pratiques médicales.

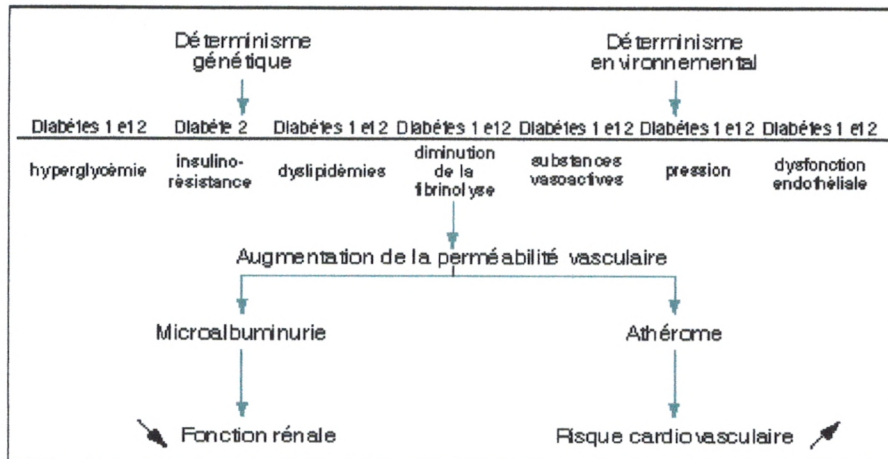


Figure 4 : Déterminants de la NP diabétique

V. Durée de développement de la NP diabétique

La NP diabétique se développe lentement sur plusieurs années et se caractérise par une augmentation progressive de l'excrétion urinaire d'albumine et d'autres protéines, une augmentation de la tension artérielle et, enfin une diminution de la filtration rénale.

Dans le diabète de type 1, la microalbuminurie peut se développer durant les cinq premières années suivant le diagnostic, mais apparaît généralement après 5 à 10 ans.

Dans le cas du diabète de type 2, la microalbuminurie peut se rencontrer à tout moment, y compris dès le diagnostic, étant donné que certaines personnes peuvent être atteintes de diabète depuis plusieurs années avant qu'il ne soit diagnostiqué.

Contrairement au diabète de type 1, où une microalbuminurie existe alors que les patients sont encore normotendus, l'élévation tensionnelle est ici le déterminant essentiel de la microalbuminurie.

L'atteinte rénale est donc la conséquence, et non la cause, de l'hypertension artérielle.

Enfin, la microalbuminurie a été reliée à des taux de HDL-cholestérol bas et à des taux de triglycérides élevés, en relation avec l'apport lipidique alimentaire (224).

Sans traitement adapté, le taux de microalbuminurie augmentera progressivement jusqu'à atteindre la protéinurie au bout de 10 à 15 ans. L'insuffisance rénale se manifesterà une dizaine d'années plus tard.

Chaque fois qu'une néphropathie apparaît comme trop précoce dans l'histoire de la maladie diabétique ou totalement dissociée des autres complications de micro angiopathie en particulier d'une rétinopathie, chaque fois que le rythme de la progression de

l'albuminurie ou de l'insuffisance rénale se distingue franchement des normes admises dans cette affection ou que certains symptômes cliniques ou morphologiques ou biologiques font évoquer la survenue ou l'association à une autre néphropathie, l'indication d'une biopsie rénale étant justifiée dans le cadre d'une recherche étiologique autre à cette néphropathie.

VI. FACTEURS ACCELERATEURS DE LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Hormis le mauvais contrôle glycémique, l'HTA et les régimes riches en protides, d'autres facteurs peuvent jouer un rôle "aggravant". Nous soulignerons particulièrement l'effet néfaste de :

- Dyslipidémie
- tabagisme
- surpoids
- sédentarité
- grossesse : une grossesse chez une femme porteuse d'une néphropathie diabétique patente même modérée peut aggraver considérablement cette néphropathie, assombrit le pronostic foetal et reste de gestion très délicate.
- Au stade IV de la néphropathie, toute médication néphrotoxique, les IEC, l'injection de produits de contraste iodés, un épisode de déshydratation peuvent constituer un facteur d'aggravation brutale et parfois irréversible de la néphropathie et donc de l'insuffisance rénale.

VII. FACTEURS ASSOCIES À LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

La rétinopathie diabétique est constamment associée à la néphropathie des diabétiques lorsque cette dernière est effectivement secondaire à la micro angiopathie spécifique de cette affection. La neuropathie est souvent présente: maux perforants plantaires, neuropathie hyperalgique des membres inférieurs, troubles de la vidange gastrique ou de la vidange vésicale. Ces patients souvent polyartériels sont à très haut risque de coronaropathie qui devra être systématiquement recherché car potentiellement indolore.

VIII. LA MICROALBUMINURIE

1. Définition :

Chez le sujet normal, la valeur moyenne du taux d'excrétion d'albumine est de 5 µg/min. Elle excède rarement 15 µg/min (15mg/24h). L'excrétion urinaire d'albumine est inférieure à 20 mg/24h.

La microalbuminurie correspond à une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 20 et 200µg/min, ou entre 30 et 300mg/24h. (225).

Par définition, une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24h mais non détectable par les techniques conventionnelles de dosage de la protéinurie (c'est-à-dire inférieure à 30 mg/24h) est appelée « microalbuminurie ».

Cette méthode ultrasensible de dosage de l'albumine est importante pour le dépistage et le suivi évolutif de la néphropathie liée au diabète. On considère qu'il n'existe pas de corrélation entre le niveau d'excrétion et l'âge.

Tableau XIII : Définitions de la microalbuminurie et de la protéinurie dans la néphropathie diabétique

	normale	microalbuminurie	protéinurie
Concentration d'albumine (mg/l)	< 20	20-200	> 200
Ratio Alb/Créat. (mg/mmol)	<2,5 (hommes) <3,5 (femmes)	2,5 -30 (hommes) 3,5 -30 (femmes)	> 30 > 30
Alb. urinaire sur une nuit (µg/min)	<20	20-200	> 200
Alb.Urinaire/24h(mg/24h)	<30	30-300	> 300
Qté de protéine/24 h	(-)	(-)	> 500

La recherche d'une microalbuminurie doit être aujourd'hui considérée comme "obligatoire" chez tout diabétique (type 1, type 2) dès la découverte du diagnostic. Cet examen est de préférence réalisé sur un recueil d'urines de 24h et exprimé en mg/24h ou en µg/mn, toute expression en mg/l étant peu discriminant si les débits sont faibles et la diurèse non connue. On peut aussi se contenter d'un recueil plus bref, en particulier nocturne : de 22h à 7h du

matin, souvent beaucoup plus commode en ambulatoire. C'est alors l'expression en $\mu\text{g}/\text{mn}$ qui sera exigée, les valeurs normales étant considérées comme inférieures à $15 \mu\text{g}/\text{mn}$. On veillera à l'absence d'infection urinaire ou de présence de sang dans les urines, en particulier chez la femme, la période des règles, ou l'existence de métrorragies. La microalbuminurie devra être pratiquée une fois par an à titre systématique ; en cas de positivité son exploration par un diabétologue et/ou un néphrologue devra être entreprise et sa surveillance pourra être éventuellement plus fréquente. La surveillance de la fonction rénale s'exercera sur la base d'une créatininémie, annuelle, éventuellement plus fréquente en cas d'élévation de ce paramètre ou de circonstances particulières : valeur modérément ou franchement élevée et évolutive, introduction de nouvelles médicaments (en particulier IEC), réalisation d'examens utilisant des produits de contraste iodés sous surveillance (hydratation suffisante et volontiers hospitalisation de 24h). La mesure de la filtration glomérulaire par la clairance de la créatinine est très aléatoire en général et particulièrement chez les diabétiques.

Il est préférable de se baser sur la formule de COCKROFT et GAULT:

Equation de Cockcroft-Gault permettant d'évaluer la filtration rénale (évacuation de la créatinine)

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg} \times \begin{matrix} 0,85 \text{ chez} \\ \text{la femme} \end{matrix}}{72 \times \text{créatinine sérique}}$$

Elle ne permet pas de se faire une idée exacte de la fonction rénale chez les individus dont la masse musculaire est peu importante, parce qu'ils produisent peu de créatinine

De nos jours, la cystatine C s'impose chez les diabétiques comme un marqueur plus fiable de la fonction rénale que les tests classiques. En effet, durant l'ADA 2007, plusieurs études présentées confirment que la cystatine C se situe en tête des paramètres d'évaluation de la fonction rénale dont aucun n'atteint le seuil de significativité, que ce soit la créatinine plasmatique ou l'évaluation de sa clairance calculée par la formule de Cockcroft-Gault ou celle de la MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (226)

2. Microalbuminurie et DT2 :

Chez le DT2, la présence d'une microalbuminurie permanente est très souvent associée à une augmentation franche des valeurs tensionnelles. Il est apparu que les complications redoutables, comme la rétinopathie et l'atteinte rénale (objectivée par la protéinurie), sont beaucoup moins fréquentes lorsque la glycémie à la deuxième heure est inférieure à 2 g/l (227).

Chez le DT2, la progression de la microalbuminurie à la néphropathie avérée survient chez 20 à 40% de patients d'origine « caucasoïde » souvent âgés, sur 10 ans et chez 40% de patients indiens Pima ou israéliens, généralement plus jeunes, sur 5 ans. Ces différences ethniques ne résultent pas de différences d'évolutivité rénale mais plutôt de variations de mortalité cardiovasculaire comme facteur confondant. La microalbuminurie est le plus puissant prédicteur de survenue de complications cardiovasculaires dans cette population. (228,229).

La mortalité élevée explique pourquoi de nombreux patients décèdent avant d'arriver au stade de néphropathie avérée. Dans l'étude de Schmitz, chez 410 patients DT2 suivis pendant 10 ans, la microalbuminurie constitue le principal prédicteur de mortalité, surtout cardiovasculaire (60%) (228).

La survie à 10 ans est de 52, 40 et 28 % selon le degré d'excrétion urinaire d'albumine < 15, compris entre 15 et 40 et > 40 mg/l respectivement.

Chez le diabétique type 2, l'HTA et la microalbuminurie précèdent souvent le diagnostic du diabète (149).

La prévalence moyenne de la microalbuminurie chez le DT2 est de 30% (231).

Selon l'UKPDS, au moment du diagnostic, environ 10% des DT2 ont une microalbuminurie au moment du diagnostic du diabète.

Après 10 ans d'évolution du diabète, la prévalence de la microalbuminurie était de 24,9% ; celle de la protéinurie 5,3%(232). Après 15 ans d'évolution, la prévalence de la microalbuminurie passe à 38% et 29% ont une insuffisance rénale (CICR<60ml/mn) (233).

Le lien entre microalbuminurie et risque cardiovasculaire est au moins en partie lié à l'association à un ensemble de FRV dont une pression artérielle et un cholestérol total, un LDL et IDL cholestérol, une homocystéinémie plus élevés. La microalbuminurie pourrait témoigner d'une dysfonction endothéliale généralisée ce dont témoignent l'association et la corrélation de l'excrétion urinaire de l'albumine et l'antigénémie du facteur de von Willebrand.

Le capillaire glomérulaire normal limite la filtration des macromolécules anioniques comme l'albumine par ses propriétés de sélectivité de taille et de charge.

Chez le diabétique avec une microalbuminurie, il y a à la fois une augmentation du nombre de pores non sélectifs (voie de shunt) et une fixation diminuée de l'héparan sulfate (un constituant essentiel de la sélectivité de charge), ces anomalies s'aggravant avec l'évolution vers la NP avérée.

Chez le DT2, tout se passe comme si l'augmentation de la perméabilité capillaire glomérulaire, dont témoigne la microalbuminurie, était le reflet d'une altération générale de la perméabilité vasculaire, largement impliquée dans la constitution de l'angiopathie. Cette hypothèse est largement confortée par l'association de la microalbuminurie aux principaux déterminants du risque cardiovasculaire.

Dans le syndrome X : l'obésité, l'hypertension artérielle et un profil lipidique perturbé sont des éléments constitutifs du syndrome plurimétabolique lié à l'insulinorésistance ou synd. X défini par Reaven (234). Les DT2 microalbuminuriques sont associés à un degré plus important d'insulinorésistance.

De la microangiopathie à la macroangiopathie : l'existence d'une microalbuminurie dans le contexte de la pathologie diabétique semble établir un lien entre microangiopathie et macroangiopathie. Elle représente d'une part le signe d'appel d'une glomérulopathie débutante et témoigne d'autre part d'une souffrance endothéliale diffuse. Il faut remarquer qu'on a trouvé un taux de fuite transcapillaire d'albumine significativement augmenté chez les diabétiques microalbuminuriques.

La microalbuminurie s'affirmerait donc bien comme le reflet d'un processus pathologique généralisé du système vasculaire (235).

Les manifestations généralisées de souffrance endothéliales pourraient donc expliquer au moins en partie la mortalité cardiovasculaire accrue du diabétique microalbuminurique.

3. Microalbuminurie et HTA :

Les patients hypertendus ont une excrétion urinaire d'albumine qui peut atteindre 10 à 22 fois celle des sujets normaux même en restant dans les limites de la normale (236). En moyenne, la prévalence de la microalbuminurie chez des hypertendus jamais traités varie de 15 à 24 % et dépend largement du niveau de pression artérielle. Une corrélation positive entre la mesure ambulatoire de la pression artérielle et la présence de microalbuminurie a été identifiée par plusieurs groupes dans les populations d'hypertendus. Cette corrélation est renforcée chez les patients n'ayant pas de baisse nocturne de la pression artérielle. La présence de lésions des organes cibles semble plus fréquente chez les patients hypertendus microalbuminuriques qui ont une augmentation significative de la masse ventriculaire gauche et une prévalence plus élevée de la rétinopathie hypertensive. De plus la microalbuminurie pourrait témoigner de lésions rénales débutantes chez l'hypertendu. Ces faits ont une implication clinique importante : d'une part la vasoconstriction rénale contribue au développement d'une hypertension artérielle plus sévère et d'autre part la microalbuminurie pourrait dans ce contexte être le marqueur de lésions de néphroangiosclérose.

IX. Néphropathie diabétique et maladies cardiovasculaires

Toute personne atteinte de diabète court un risque accru de morbidité et de mortalité prématurées causées par les maladies cardiovasculaires (MCV). Toutefois les sujets souffrant de microalbuminurie et de protéinurie sont d'avantage exposés que ceux en normoalbuminurie, étant donné que le risque augmente proportionnellement à la quantité de protéines dans l'urine.

De nombreuses études ont montrées qu'en cas de diabète de type 2 le risque de maladies coronariennes est 2 à 3 fois plus élevé chez une personne atteinte de microalbuminurie que chez celle dont l'excrétion d'albumine est normale. Chez les personnes présentant une protéinurie, le risque est au moins multiplié par 10. Une fois le stade d'insuffisance rénale atteint, le risque devient plus élevé.

La valeur prédictive de la microalbuminurie sur la morbidité-mortalité semble dépendre de son débit. L'étude HOPE a apporté quelques informations intéressantes sur ce point (237). L'augmentation du risque relatif était comparable chez les sujets diabétiques ou non-diabétiques, même après ajustement pour les autres facteurs de risque vasculaire.

L'augmentation du risque est proportionnelle à la valeur de excrétion urinaire d'albumine, sans seuil inférieur, et commence à des valeurs d'excrétion urinaire d'albumine bien inférieures au seuil définissant la microalbuminurie (30 mg/j ou 2 mg/mmol).

Pour chaque augmentation de 0,4 mg/mmol du rapport albumine/créatinine, le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire majeur augmente de 5,9 % (CI 95: 4,9-7,0%) (238).

Dans HOPE, la microalbuminurie et l'insuffisance rénale représentent des facteurs de risque indépendants de survenue de complication cardiovasculaire. Cependant le risque associé à la microalbuminurie et celui associé à l'insuffisance rénale sont additifs. L'incidence d'un évènement combiné principal à 4,5 ans est de 28,6% chez les sujets ayant à la fois une microalbuminurie et une insuffisance rénale contre 13,6 % chez les sujets sans microalbuminurie ou insuffisance rénale. Le risque est intermédiaire chez les individus avec une microalbuminurie ou une insuffisance rénale isolée (237).

X. Atteinte rénale et hypertrophie ventriculaire gauche :

Plusieurs données suggèrent l'influence de l'atteinte rénale sur la genèse de l'hypertrophie ventriculaire. L'épaisseur du septum interventriculaire a été trouvée significativement augmentée chez les diabétiques microalbuminuriques ou protéinuriques et la valeur la plus élevée a été notée chez les diabétiques avec insuffisance rénale (239). Dans d'autres études chez les diabétiques, l'HVG a été corrélée à l'âge et à la créatinémie mais non à la pression artérielle ni à l'ancienneté de la protéinurie (240).

Ces données sont en faveur de l'influence de la surcharge en volume. En effet, L'HVG est un phénomène d'adaptation myocardique à l'exigence d'une charge accrue. L'HVG concentrique résulte de la surcharge de pression, comme c'est le cas dans l'HTA. L'HVG excentrique, en revanche, est le résultat de la surcharge de volume due à la rétention hydrosodée, à l'anémie et à d'autres facteurs présents dans l'IRC, comme l'hyperparathyroïdie secondaire. A ceci s'ajoute, chez les patients hémodialysés, la présence d'un accès vasculaire à haut débit.

Dans l'IRC plusieurs facteurs prédisposants sont réunis pour le développement de l'HVG. La prévalence de l'HVG chez les patients avec IRC augmente avec le déclin de la fonction

rénale allant de 26,7% avec une ClCr supérieure à 50 ml/min à 45,2% lorsque la ClCr est inférieure à 25 ml/min.(241)

Un modèle de régression logistique montre que le risque d'HVG augmente de 3% tous les cinq ans d'âge, de 6% pour la diminution d'1 g/l d'hémoglobine, de 3% pour chaque réduction de 5 ml/min de la ClCr et de 3% pour l'élévation de 5 mmHg de pression systolique (241).

L'augmentation de la masse et de la cavité ventriculaires s'accompagne de la modification du remodelage cardiaque et d'une fibrose myocardique. Ces lésions sont caractéristiques de l'HVG de l'IRC (242). Des autopsies de patients dialysés montrent, au niveau cardiaque, l'augmentation du volume des myocytes, la diminution du nombre de capillaires par unité de volume (243) et la progression de l'interstitium non vascularisé (244). Ces modifications sont à l'origine d'une discordance entre la demande d'oxygène, élevée en raison de l'hypertrophie, et la diminution de son apport, secondaire aux altérations de la micro-circulation.(243) Il en résulte un angor, une dysfonction ventriculaire, des arythmies et, parfois, une mort subite.

Conclusion

L'atteinte rénale semble avoir des significations multiples : il s'agit un marqueur du risque présent ou passé chez certains patients (ceux ayant déjà fait des complications cardio-vasculaires) ; chez d'autres patients l'atteinte rénale constitue surtout un prédicteur de risque ultérieur. L'amélioration de la prise en charge des patients ayant une atteinte rénale passe indiscutablement par l'évaluation et le traitement des facteurs de risque et/ou des atteintes cardio-vasculaires associées.

La connaissance des gènes qui prédisposent à la néphropathie diabétique devrait fournir une compréhension meilleur de la pathogénie de cette complication ce qui permettra d'une part, d'identifier les malades à haut risque de néphropathie diabétique et, d'autre part de développer de nouveaux médicaments tout spécialement si les gènes trouvés sont nouveaux et n'ont pas été jusqu'à présent impliqués dans la pathogénie de la néphropathie diabétique.

LA NEUROPATHIE AUTONOME CARDIOVASCULAIRE

Parmi l'atteinte neurologique du diabète, la neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) est la détermination la mieux connue et la plus fréquente.

Plusieurs études longitudinales permettent d'affirmer que la NAC est associée à une mortalité excessive (un taux de mortalité à 10 ans de 29% alors que ce taux n'était que de 6 % chez les patients indemnes de NAC) **(245)**.

Un allongement du segment QT à l'ECG et la survenue d'arythmies ventriculaires pourraient être en cause dans certaines morts subites **(246)**.

Mise en évidence chez de nombreux diabétiques, type 1 ou type 2, dès le diagnostic du diabète; elle est d'une très grande fréquence chez les patients ayant des complications microangiopathiques.

L'influence de l'équilibre métabolique, dans la survenue de la NAC, est suggérée par sa mise en évidence précoce, le plus souvent avant celle des autres complications du diabète, par des données transversales **(247)** et par l'effet favorable de l'équilibre optimisé du diabète de type 1. **(248)**

L'association statistiquement significative entre NAC et rétinopathie et atteinte rénale suggère que la NAC pourrait contribuer à l'aggravation des complications microangiopathiques ou du moins être considérée comme un marqueur de ces complications. **(249,250)**

L'interrogatoire et certains gestes cliniques simples qui devraient être pratiqués chez tous les diabétiques permettent parfois déjà de soupçonner une dysautonomie. Les épreuves complémentaires, qui exigent du temps et une grande rigueur, devraient être effectuées plus largement en milieu spécialisé.

La NAC est associée à divers désordres fonctionnels pouvant rendre compte de la fréquence accrue d'accidents cardio-vasculaires. Elle est associée en particulier, à une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, à une inadaptation de la réponse

hémodynamique à l'effort, à des altérations du profil nyctéméral des variations tensionnelles, à des troubles de la repolarisation ventriculaire et de la fonction ventilatoire (251).

Chez des patients diabétiques normotendus, présentant une neuropathie cardiaque, une augmentation de l'épaisseur septale, de la paroi postérieure et de l'MVGI (indice de masse ventriculaire gauche) a été trouvée. L'HVG serait favorisée par l'atténuation des variations jour-nuit de la pression systolique, diastolique et moyenne et donc essentiellement par la pression artérielle nocturne (252).

En pratique, les risques liés à la dysautonomie diabétique qui vont du simple inconfort à des complications redoutables qui justifient sa recherche systématique.

1. Expression clinique patente de la NAC :

- L'hypotension orthostatique en est la manifestation la plus classique, parfois invalidante. Elle est définie par la baisse de la pression artérielle systolique d'au moins 30 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique d'au moins 20 mmHg après une minute d'orthostatisme.
- L'infarctus du myocarde silencieux a pu être relié dans quelques cas à des lésions des fibres nerveuses autonomes issues du myocarde. Mais le lien entre NAC et le caractère silencieux de la cardiopathie ischémique, en particulier avant la survenue d'un infarctus, n'est pas établi de façon formelle.
- La tachycardie permanente est une autre manifestation classique de la NAC. Cependant son authenticité est discutable à la lumière des enregistrements électrocardiographiques Holter sur 24 heures (253).
- Des oedèmes des membres inférieurs peuvent également résulter de la dysautonomie, par levée du tonus sympathique vasoconstricteur périphérique.

2. La NAC est beaucoup plus souvent infraclinique, mise en évidence par des épreuves standardisées.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour explorer les variations de fréquence cardiaque et de pression artérielle dans les conditions de repos et dans des conditions

dynamiques. Les plus fréquemment utilisées en raison de leur faisabilité et de leur reproductibilité (254,255) restent les cinq épreuves proposées par Ewing.

3. Les épreuves standardisées proposées par Ewing (254)

a) Trois de ces épreuves explorent les variations de fréquence cardiaque, essentiellement sous contrôle parasympathique :

- respiration profonde consistant en six cycles respiratoires en une minute : le résultat est exprimé par la moyenne des différences entre la fréquence cardiaque maximale en inspiration et la fréquence cardiaque minimale en expiration ou par le rapport de ces deux fréquences.

- épreuve d'orthostatisme actif : après une accélération cardiaque initiale maximale autour de la 15^{ème} seconde, le coeur se ralentit essentiellement sous l'influence de la stimulation parasympathique. Le résultat est évalué par l'écart entre la fréquence cardiaque maximale et la fréquence cardiaque minimale ou par le rapport de ces deux fréquences cardiaques.

- épreuve de Valsalva (contre-indiquée en cas de rétinopathie sévère) : consistant en une expiration active de 40 mmHg pendant 15 secondes. La réponse est évaluée par le rapport de la fréquence cardiaque maximale pendant la phase active à la fréquence cardiaque minimale à la relâche de l'expiration.

b) Les deux autres épreuves explorent la réponse tensionnelle, sous dépendance sympathique :

- recherche d'une hypotension orthostatique : la pression artérielle est mesurée après 10 minutes de décubitus et de nouveau après une minute d'orthostatisme.

- réponse tensionnelle à une contraction isométrique de la main à l'aide d'un dynamomètre : après détermination de la contraction maximale, il est demandé au patient de maintenir pendant 5 minutes un tiers de ce niveau maximal. La pression artérielle est prise toutes les minutes et la pression diastolique s'élève normalement d'au moins 10 mmHg au cours de l'épreuve. Pour les trois épreuves explorant le contrôle parasympathique, le résultat décroît physiologiquement avec l'âge et doit donc être interprété selon l'âge du patient.

Les épreuves respiratoire et d'orthostatisme sont plus souvent perturbées que l'épreuve de Valsalva.

La présence d'une NAC peut être affirmée de façon formelle sur deux tests perturbés. Si un seul test est perturbé, il s'agit d'une NAC débutante.

Quant aux épreuves sympathiques, leurs perturbations ne se rencontrent quasiment jamais indépendamment de perturbations parasympathiques.

Rappelons que d'autres tests ont été proposés pour explorer la réponse tensionnelle : test au froid ou test d'accroupissement.

Compte tenu de sa valeur pronostique, il apparaît justifié de rechercher systématiquement une NAC chez tous les diabétiques, en recourant au moins à deux tests avec un stéthoscope ordinaire: respiration profonde et orthostatisme **(256)**.

Si un ou plusieurs tests autonomes cardiaques sont perturbés, il paraît utile de faire confirmer la dysautonomie par une équipe entraînée.

LES AUTRES DETERMINANTS DE L'HVG

Chez les patients diabétiques d'autres facteurs peuvent favoriser l'apparition de l'HVG. Parmi les mécanismes mis en cause, il faut insister sur certains facteurs macro et microvasculaires, l'atteinte rénale, la neuropathie autonome cardiaque et mentionner le rôle possible de facteurs génétiques ou de facteurs de croissance.

On sait aussi que le diabète altère précocement la fonction diastolique du ventriculaire gauche. La dysfonction diastolique serait assez fréquente en dehors de toute autre pathologie chez le diabétique de type 2, témoin précoce de cardiomyopathie diabétique.

L'étude longitudinale de Framingham a confirmé que l'élévation de la pression artérielle est le déterminant le plus puissant de l'insuffisance cardiaque, et que l'HVG est le facteur de risque indépendant le mieux corrélé à la survenue d'un événement cardiovasculaire. Cependant, l'abaissement de la pression artérielle ne suffit pas à annuler cet accroissement du risque. Il faut donc incriminer d'autres facteurs associés à ce syndrome (activation du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine, viscosité sanguine, etc.), susceptible de jouer un rôle déterminant dans l'augmentation du risque cardiovasculaire.

1. Microcirculation et HVG :

D'après les données de l'étude LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), Palmieri et col. suggèrent que les anomalies de la cinétique segmentaire du ventricule gauche (VG) sont significativement corrélées à la masse VG indexée (MVG_I) et à l'intensité de la microangiopathie (reflétée par le rapport albuminurie/créatininurie), ce qui pourraient donc traduire des anomalies de la microcirculation coronaire chez les patients hypertendus (257).

Une symptomatologie suggérant une ischémie myocardique est fréquemment observée chez l'hypertendu (avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche), même en l'absence de sténose athéromateuse significative des vaisseaux de conductance (c'est-à-dire des artères

épiscopales). Des signes métaboliques d'ischémie myocardique ont été mis en évidence chez ces patients lors du stress, mais les mécanismes de cette ischémie restent à élucider. Normalement, les petites artérioles coronaires de diamètre <150 µm (microcirculation) sont les principaux déterminants de la résistance vasculaire coronaire.

Devant des vaisseaux coronaires angiographiquement normaux, n'est-il pas raisonnable d'admettre qu'une dysfonction de la microcirculation puisse contribuer à l'ischémie myocardique ? Son exploration *in vivo* ne peut être qu'indirecte, reposant sur des variables qui reflètent l'état fonctionnel de la microcirculation, comme par exemple le débit sanguin myocardique. Le débit sanguin myocardique augmente au-dessus de ses valeurs de repos lors d'une hyperémie réactionnelle (à une occlusion coronaire transitoire...), de l'exercice, de l'entraînement électro-systolique, ou après l'administration d'agents vasoactifs comme l'adénosine ou le dipyridamole. Le rapport entre le débit mesuré lors d'une vasodilatation coronaire maximale ou quasi maximale et le débit à l'état basal offre une expression de la réserve coronaire ou, en d'autres termes, de la réactivité de la circulation coronaire. L'évaluation de la réserve coronaire est un moyen de tester la fonction microcirculatoire coronaire, à condition de connaître la pression de perfusion coronaire et de supposer que le principe actif utilisé induit une vasodilatation maximale.

Grâce aux techniques d'imagerie cardiaque, notamment à la tomographie à émission de positons (PET), des données de plus en plus nombreuses démontrent que l'hypertrophie ventriculaire gauche, qu'elle soit génétique ou secondaire à une surcharge de pression, est caractérisée par une altération de la réserve coronaire, liée au remodelage de la microcirculation coronaire. Ce phénomène peut, en retour, contribuer au développement de l'ischémie myocardique chez ces patients.

“Le traitement de l'hypertension artérielle doit donc viser non seulement à réduire la masse ventriculaire gauche, mais aussi à améliorer la fonction microcirculatoire coronaire”, conclut P. G. Camici (258).

Le débit sanguin myocardique maximal atteint après administration d'un agent vasodilatateur coronaire comme le dipyridamole est réduit jusqu'à 50 % chez les patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche secondaire à une hypertension ou à un rétrécissement aortique ; la résistance coronaire est également élevée à l'état basal. En outre, chez les hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche, la réserve coronaire est réduite par rapport à celle de témoins appariés de même âge mais sans hypertrophie ventriculaire.

De même, des études préliminaires chez des patients hypertendus présentant ou non une HVG semblent indiquer que, chez de tels sujets, le traitement à long terme par l'association de perindopril (2 mg), un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), et d'indapamide (0,625 mg), un diurétique, peut améliorer la microcirculation coronaire (259).

2. Rôle de l'insuline et de l'IGF-1 :

Dans une étude, Verdecchia P. suggère que l'insuline et IGF-1 sont des déterminants importants de la masse et de la géométrie ventriculaire gauche chez les sujets avec HTA essentielle et une tolérance glucosée normale et cela indépendamment du sexe, du poids et de la T.A. au cabinet et en ambulatoire.

Insuline et IGF-1 peuvent expliquer l'augmentation de la MVG à travers leurs effets sur la géométrie ventriculaire gauche (260).

Des faits expérimentaux et cliniques suggèrent que l'insuline intervient dans la modification concentrique et excentrique du ventricule gauche. La stimulation des cellules myocardiques (261-263) et l'activation du système nerveux sympathique (264) expliquent l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche et cela par un effet trophique direct et par excès de pression alors que le sodium et la rétention d'eau (265) expliquent l'hypertrophie ventriculaire excentrique par expansion volumétrique.

L'effet trophique direct de l'insuline sur les cellules myocardiques peut être médié en partie par les récepteurs de l'IGF-1 (261,262). L'IGF-1 stimule directement la trophicité des myocytes à travers l'induction de la synthèse protéique cardiaque (266,267).

3. Peptides natriurétiques et HVG :

Les peptides natriurétiques de types B (BNP) et A (ANP) sont les principaux peptides natriurétiques produits par le cœur. Ils sont codés par deux gènes distincts (268). Au cours de la vie intra-utérine, les peptides natriurétiques sont produits de façon à peu près comparable par les oreillettes et les ventricules. Ce n'est qu'après la naissance que la production ventriculaire diminue pour devenir presque indétectable.

On sait que les surcharges chroniques de travail hémodynamique, qu'il s'agisse de surcharges de volume ou de débit ou de surcharges de pression, sont associées à la réapparition d'une production ventriculaire importante de peptides natriurétiques (269,270). Cette réexpression s'intègre de façon plus générale dans ce qu'il est convenu d'appeler « réexpression du phénotype fœtal » qui participe au remodelage du ventricule gauche faisant suite aux surcharges hémodynamiques chroniques.

Le développement de l'HTA et de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est associé à l'accumulation de l'ARNm de l'ANP.

Le BNP est indétectable dans le ventricule gauche des chiens témoins. Au stade de dysfonction ventriculaire gauche modérée, c'est essentiellement l'oreillette gauche qui est recrutée pour la production de BNP (271). C'est seulement au stade de l'insuffisance ventriculaire gauche avérée que les concentrations ventriculaires d'ARNm du BNP et du peptide s'élèvent. L'absence d'élévation significative de la concentration ventriculaire de l'ARNm du BNP au stade de la dysfonction modérée du VG pourrait s'expliquer par l'absence habituelle d'HVG dans ce modèle.

L'ARNm du BNP augmente beaucoup plus que celui de l'ANP dans les ventricules, argument pour une « supériorité » du BNP sur l'ANP en tant que marqueur de dysfonction VG et d'insuffisance cardiaque.

4. Le système rénine-angiotensine-aldostérone et HVG

La synthèse de l'aldostérone a classiquement lieu dans le cortex surrénalien. Des sites de production extrasurréniens ont toutefois été identifiés. Il s'agit du cœur, de l'aorte, de l'artère pulmonaire et du cerveau. Un système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) complet a été mis en évidence au niveau du cœur (272), qui possède ainsi l'ensemble de l'équipement enzymatique nécessaire à la production d'aldostérone. Le cœur est également un organe cible pour les effets de l'aldostérone, puisque le messager du récepteur minéralocorticoïde est abondant dans les cardiomyocytes et la paroi endothéliale des artères principales.

La concentration tissulaire cardiaque d'aldostérone qui est déjà quinze fois supérieure à celle du plasma peut encore augmenter de 2-3 fois dans la situation post infarctus après ligature coronaire dans le modèle du rat. Toutefois, la production d'aldostérone sécrétée par le cœur dans le sang est faible par comparaison à celle produite par le cortex surrénalien. Elle ne contribue probablement pas de manière significative aux taux circulants de cette

hormone, mais elle joue certainement un rôle paracrine et autocrine important au niveau cardiaque. Il est intéressant de noter que le sel a un rôle régulateur différent sur l'aldostérone plasmatique et sur l'aldostérone du cœur. En effet, un régime hypersodé chez le rat normotendu induit une diminution de l'aldostérone plasmatique, alors qu'il induit une stimulation de synthèse de l'aldostérone cardiaque ainsi qu'une hypertrophie cardiaque (273). Cette observation suggère donc qu'un régime hypersodé augmente la synthèse d'aldostérone du cœur contribuant ainsi à l'hypertrophie cardiaque de manière indépendante du système rénine-angiotensine-aldostérone circulant. Le système rénine-angiotensine joue un rôle très important dans la régulation de la fonction cardiovasculaire et de l'équilibre électrolytique.

L'élément actif du système rénine-angiotensine est l'octapeptide AngII (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) qui contracte les muscles lisses de la paroi vasculaire, augmente la force de contraction du cœur, stimule la sécrétion d'aldostérone et module la filtration glomérulaire. L'AngII est aussi reconnue comme un facteur de croissance pour divers types cellulaires incluant les fibroblastes, les cellules du cortex surrénalien, les cellules du muscle lisse vasculaire et les myocytes cardiaques générant ainsi une HVG.

5. Les récepteurs PPARa et HVG

Les récepteurs PPARa (*peroxisome proliferator activated receptor alpha*) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires ; le PPARa est exprimé principalement dans les tissus où le catabolisme des acides gras est important, tels que le foie, les reins, le cœur et les muscles. Ceux-ci semblent impliqués dans certaines formes d'hypertrophie ventriculaire gauche. Un allèle du gène du récepteur PPARa retrouvé chez 20 % de la population pourrait expliquer pourquoi certains individus sont prédisposés au développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

D. Flavell a montré qu'une mutation du gène du PPARa pourrait avoir un effet négatif sur la capacité d'oxydation des acides gras, phénomène qui se traduirait par l'accumulation de ces acides gras.

L'accumulation de ces acides gras dans le cœur peut être toxique. Le cœur doit travailler plus et est forcé à utiliser plus de glucose. Comme le glucose n'est pas une source d'énergie aussi efficace que les acides gras, le cœur doit encore compenser par un regain d'activité. Cela conduit à un cercle vicieux qui aboutit à un accroissement de la masse cardiaque et éventuellement à une insuffisance cardiaque (274).

Deux formes de l'intron 7 du gène PPAR ont été recherchées : "forme C" et "forme G". Les chercheurs ont montré que les homozygotes pour la forme C avaient une augmentation de la masse du VG trois fois supérieure à celle des homozygotes pour la forme G, alors que les hétérozygotes C/G avaient une croissance doublée.

La fréquence de la forme C est relativement élevée : environ une personne sur cinq en serait porteur et donc 4 % seraient homozygotes.

Les chercheurs supposent que ce variant entraîne une diminution des taux de PPARα et une réduction de l'oxydation des acides gras.

Ces résultats pourraient avoir des applications cliniques. Des médicaments tels que les fibrates stimulent l'oxydation des acides gras par l'activation de PPARα et pourraient donc être utiles pour un sous-groupe de patients avec une HVG.

6. Cardiotrophine-1 (CT1) et HVG

La cardiotrophine-1 (CT1) est une cytokine de la famille des IL-6 synthétisée par les myocytes et les cellules non musculaires.

L'analyse d'une cohorte de patients hypertendus montre que :

- le taux de CT1 est positivement corrélé au degré d'HVG ; la CT1 apparaît être un marqueur de l'HVG plus sensible que le NT-proBNP (275)
- le taux de CT1 chez l'hypertendu traité (> 1 an) est négativement corrélé à la diminution de l'HVG et cela pour des changements similaires de la pression artérielle.

Ainsi CT1 apparaît être un marqueur du développement et de la régression de l'HVG chez le sujet hypertendu.

ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE

PROTOCOLE

OBJECTIF PRINCIPAL

- Evaluer la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le diabétique de type 2 dans la wilaya de Tlemcen.

OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Etudier l'association de cette hypertrophie ventriculaire gauche aux autres facteurs de risque cardiovasculaires ;
- Déterminer le profil des diabétiques de type 2 avec hypertrophie ventriculaire gauche en relation avec les caractéristiques socio-économiques, les variables cliniques et biologiques.

I : ETUDE DESCRIPTIVE

I.1. Objectifs

- Evaluer la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le diabétique de type 2 dans la wilaya de Tlemcen.
- Etudier l'association de cette hypertrophie ventriculaire gauche aux autres facteurs de risque cardiovasculaires.

I.2. Population

Diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen consultants ou hospitalisés au niveau du service de médecine interne du CHUTlemcen.

1.2.1. Présentation de la Wilaya de Tlemcen

1.2.1.1. Données démographiques

La wilaya de Tlemcen se situe au Nord-Ouest algérien, avec une superficie de 9000 km² et une population d'environ 900.000 habitants, répartis sur 20 daïras et 53 communes.

1.2.1.2. Données sanitaires

a- Infrastructures publiques :

La wilaya de Tlemcen dispose de :

- 01 centre hospitalo-universitaire (36 services et 805 lits)
- 06 secteurs sanitaires
- 03 centres hospitaliers
- 05 cliniques privées
- 16 polycliniques
- 10 laboratoires privés
- 01 maison de diabétiques (Tlemcen)

b- Infrastructures privées :

Plusieurs cabinets médicaux d'Internistes, d'Endocrinologues, des cliniques privées et des laboratoires participent à la prise en charge de diabétiques de la wilaya de Tlemcen.

c- Présentations des secteurs sanitaires

Tableau XIV : Présentation des secteurs sanitaires de la wilaya de Tlemcen

Secteurs Sanitaires	Hôpital	Polycliniques	Centres de santé
Tlemcen	CHU	Sidi chaker, Agadir Bréa, Sabra	Ain Fezza, Zelboun
Ghazaouet	Centre hospital.	Nedroma	Tounane
Maghnia	Centre hospital.	Maghnia, Bab Assa Marsat Benmhidi	Sidi Medjahed
Remchi	Centre hospital.	Remchi, Hennaya, Ain youcef, Honaine	Bordj Arima, Fhoul, Sebaa Chouikh
Sebdou	Centre de santé	Sebdou-ville	Sidi djilali
O. Mimoun	Centre de santé	O.mimoun, Bensekrane	Sidi Abdli, Sidi zouaoui

1.2.2. Population cible

Afin d'éviter un biais de sélection, nous avons tenu à ce que l'échantillon des patients retenus pour l'étude soit représentatif des différentes régions de la wilaya ; pour cela, nous avons tenu compte de la carte sanitaire (2005) de la wilaya et de la population correspondante (**Annexe 1**). Le nombre de patients calculé est proportionnel à l'importance de la population du secteur correspondant. (**Tableau XV**)

Le recrutement des patients s'est fait, pour une part (deux tiers de l'effectif total), au niveau de la consultation externe de médecine interne-diabétologie (clinique Boudghène) qui accueille foule de monde ; la population qui fréquente ce site de consultation spécialisée est majoritairement d'origine rurale ce qui a facilité la diversification de notre échantillonnage.

Les diabétiques hospitalisés au niveau du service de médecine interne constituent la deuxième part de recrutement (un tiers de l'effectif). Cette population est, elle aussi, variée quand à son origine géographique. Ces patients diabétiques de type 2 sont hospitalisés pour diverses raisons autres que cardiaques. Cette population recrutée est représentative de la totalité des régions environnantes. (**Annexe 2**)

Tableau XV : Nombre et origine des diabétiques de type 2 recruté pour l'étude

Secteurs sanitaires	Nbre de diabétiques		%
	<u>Attendus</u>	<u>Recrutés</u>	
Tlemcen	134	167	27%
Ghazaouet	59	59	10%
Maghnia	74	33	5%
Remchi	59	60	10%
Sebdou	37	44	7%
Ouled mimoun	37	38	6%
	400	401	66%
Hospitalisation CHUT	208	207	34%
Total		608	100%

1.2.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale concernant des diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen.

1.2.2.2. Recrutement

Les sujets sont recrutés au niveau des différents sites de consultation externe de médecine interne qui accueillent des patients de Tlemcen ville et des différentes communes de la wilaya.

Les médecins des daïras environnantes ont participé à cette étude par l'orientation simple des diabétiques de type 2 ; l'examen clinique, la demande d'examens paracliniques et la tenue du questionnaire sont réalisés par les médecins du service de médecine interne.

1.2.2.3. Nombre de sujets nécessaires à l'étude

Pour ce faire, et afin d'assurer une estimation de la prévalence de l'HVG chez le diabétique type 2, la formule utilisée est celle des enquêtes de population de D.Schwartz (statistiques à l'usage des médecins).

$$n = \frac{\sum^2 pq}{i^2} \quad \text{où}$$

$p = 17,1\%$ (Grazeilla B. The Cazale Monferrato Study) (12)

$q = 1 - p$; $\Sigma = 1,96$ (le nombre correspondant au seuil de confiance)

$i =$ degré de précision (3%)

$n =$ la taille de l'échantillon

$n = 608$ patients

Le recrutement s'est déroulé de janvier 2006 au 30 Juin 2007

1.2.2.4. Sélection de la population de diabétiques de l'étude

Il s'agit de diabétiques de type 2, hommes et femmes qui doivent répondre aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :

Diabétiques de type 2, hommes et femmes, de plus de 40 ans, quelque soit la durée d'évolution du diabète et indépendamment du schéma thérapeutique utilisé.

- Critères d'exclusion :

- Les diabétiques de type 2 ayant fait un infarctus du myocarde (IDM);
- Les diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque ;

- Les diabétiques de type 2 avec valvulopathie ;
- Le diabète de type 1 ;
- Le diabète gestationnel ;
- Les diabètes secondaires ;
- Les diabétiques ne résidants pas la wilaya de Tlemcen.

1.3. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale descriptive.

Chaque diabétique de type 2 recruté est soumis :

I.3.1. A un questionnaire

Celui-ci porte sur les caractéristiques du sujet : age, sexe, adresse, niveau d'instruction, niveau socio-économique, habitudes alimentaires, tabagisme, activité physique, antécédents médicaux, ancienneté du diabète, régularité dans le suivi, traitement suivi, hypertension artérielle. (**Annexe 3**).

I.3.2. A un examen clinique comprenant :

- Un interrogatoire à la recherche de symptôme d'insuffisance circulatoire (angor, claudication à la marche) de notion d'infarctus du myocarde (IDM) ;
- Des mesures des paramètres anthropométriques: poids, taille, indice de masse corporelle (IMC). (**Annexe 3**).

Le poids est estimée par une balance avec une moyenne d'erreur de 200 gramme près ;

La taille est mesurée grâce à une toise et arrondie au centimètre supérieur.

A partir de ces donnés, un indice de corpulence, l'indice de masse corporelle (IMC) qui correspond au rapport du poids (Kg) sur la (taille)² (mètre) sera calculé .

- Trois niveaux d'IMC sont distingués :
- $20 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$: poids idéal ;
 - $25 \leq \text{IMC} < 30$: surcharge pondérale ;
 - $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$: obésité.

- Des mesures de la tension artérielle (T.A.) systolique et diastolique au bureau de consultation après 10 minutes de repos, en position couchée et en position debout en comparant les chiffres tensionnels ; la T.A. est prise aux deux bras ;

Elle sera recontrôlée à la fin de consultation. Le tensiomètre utilisé est un sphygmomanomètre certifié.

Les sujets considérés comme hypertendus sont ceux dont la pression artérielle systolique est supérieure à 130 mm Hg et /ou la pression artérielle diastolique est supérieure à 80 mm Hg (ESH 2003. JNC VII) et /ou prenant un traitement antihypertenseur.

Les diabétiques ayant des chiffres tensionnels supérieurs aux normes (130/80 mm Hg) - en consultation- et non connus comme hypertendus feront l'objet d'un contrôle tensionnel en ambulatoire (automesure ambulatoire) pendant 03 jours – afin d'éliminer un effet « blouse blanche »- et revus en consultation pour statuer sur leur état tensionnel.

Une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) est demandée systématiquement chez les patients dont la T.A. demeure élevée lors de l'automesure ambulatoire.

- Une appréciation de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque ;
- Un examen neurologique est fait pour apprécier la sensibilité superficielle et profonde ; les réflexes ostéotendineux sont appréciés.

1.3.3. A des examens paracliniques et biologiques :

- **Un électrocardiogramme** est fait systématiquement pour chaque patient ; il servira à dépister une HVG « électrique » en calculant les indices de Sokolow (RV1 + SV5/V6) et de Cornell (Perugia) (RV1+RaVL). On considère qu'il y a HVG « électrique » si l'indice de Sokolow est supérieur à 35 millimètre ; pour l'indice de Perugia, il y a HVG si celui-ci est supérieur à 24 mm chez l'homme et supérieur à 20 mm chez la femme.

L'ECG servira aussi pour apprécier le rythme et la fréquence cardiaque.

Les différents segments (PR,QT,ST) seront contrôlés avec recherche d'éventuelle d'onde de nécrose myocardique (onde Q).

- **Une échocardiographie** est demandée systématiquement pour chaque patient.

Cet examen permettra de mesurer (en millimètre), l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche, du septum interventriculaire et le diamètre du ventricule gauche ; ces mesures se font en phase télédiastolique. Le diamètre de l'oreillette gauche, la fraction d'éjection et la fraction résiduelle seront déterminés au cours de cet examen (**Annexe 4**).

Cet examen est réalisé par le même médecin (Cardiologue) et le même appareil de marque Général Electric muni d'une sonde de 2,5 MHz. (**Annexe 5**).

Ces paramètres permettront de calculer *la masse ventriculaire gauche* – en grammes - (**MVG**) selon l'équation de **Devereux et Reichek (45)** par la formule suivante (convention de Penn) :

$$\text{MVG (gr)} = 1,04[(\text{DVGTD} + \text{PPTD} + \text{SIVTD})^3 - (\text{DVGTD})^3] - 13,6$$

(SIVTD, PPTD, DVGTD désignent respectivement l'épaisseur, du septum interventriculaire, de la paroi postérieure et du ventricule gauche en télédiastole).

Cet examen capital pour le dépistage échographique de l'HVG est réalisé par le même cardiologue.

La masse ventriculaire gauche sera indexée (MVGI) : il existe plusieurs méthodes d'indexation. Dans notre étude, on a indexé la masse ventriculaire gauche par la surface corporelle (m^2) obtenue par la formule de **Dubois et Dubois (46)** ; la masse ventriculaire indexée sera exprimée en g/m^2 . C'est la MVGI qui permettra de savoir s'il existe ou non une HVG. Le seuil de positivité utilisé dans notre étude est un seuil normalisé c'est-à-dire obtenu à partir d'un seuil arbitraire moyennant les différentes valeurs proposées dans la littérature ; il est de $125 g/m^2$ pour l'homme et de $110 g/m^2$ pour la femme (**52,44,45**).

Il existe une HVG lorsque la MVGI $> 125 g/m^2$ chez l'homme et $> 110 g/m^2$ chez la femme. (**Annexe 6**)

L'épaisseur pariétale relative (h/r) sera calculée : $h/r = 2 PPTD/VGTD$.

Cet index servira à discriminer les hypertrophies ventriculaires gauches concentriques ($h/r \geq 0,45$) des hypertrophies ventriculaires gauches excentriques ($h/r < 0,45$) (**10**).

Le remodelage ventriculaire gauche (MVGI normale mais $h/r \geq 0,45$) n'a pas été pris en considération dans notre étude.

- **Un examen du fond d'œil** est demandé systématiquement à la recherche de signe de rétinopathie diabétique ou hypertensive. La présence de signe de rétinopathie diabétique nous permettra de savoir si la microalbuminurie, quand elle est présente, relève du diabète (présence de rétinopathie diabétique à l'examen du fond d'œil) et non d'une autre cause de néphropathie (absence de rétinopathie diabétique).

- **Des examens biologiques** seront demandés systématiquement :

- glycémie à jeun (moyenne glycémique)
- un dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) (par réflectomètre Nycocard) ;
- une créatinémie avec calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft-Gault :

La clairance de créatinine selon le MDRD n'a pu être faite faute de logiciel.

(**Annexe 7**)

- une recherche de la protéinurie par bandelettes réactives (multistix) au sein du service de médecine interne de Tlemcen; si celle-ci est négative (pas de protéinurie), on demandera une recherche de la microalbuminurie ;

- un dosage de la microalbuminurie (en mg/l) est demandé ; cet examen est fait à 02 reprises; il est considéré comme positif, si la microalbuminurie est comprise entre 20 et 200 mg/l. La microalbuminurie a été réalisée au sein du service de néphrologie pour une part (appareil DCA 2000) ; le deuxième contrôle de l'examen, fait à distance du premier, a été fait par le même laboratoire privé (Nycocard) ; dans quelques cas, on a eu recours à une vérification du résultat par des bandelettes réactives type Micral-test*. Sont considérés comme « positifs » lorsque les deux examens donnent des taux positifs compris entre 20 et 200 mg/l.

- un bilan lipidique est demandé systématiquement avec dosage du cholestérol plasmatique total et du HDL-cholestérol ; le LDL cholestérol est calculé selon la formule initiale de Friedlwald (**Annexe 8**).

1.4. ANALYSE STATISTIQUE

Les données sont recueillies et traitées par le logiciel EPI INFO version 6.

Les résultats sont exprimés en pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écarts-types de la moyenne pour les variables quantitatives.

La comparaison des pourcentages est faite deux à deux par le teste χ^2 de Peason.

Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à 5, c'est la formule du χ^2 corrigés de Yates qui est utilisée.

La comparaison des moyennes selon l'analyse de variance (Anova) n'est utilisée qu'en cas de loi normale de même variance .Si les variances sont différentes, c'est le test non paramétrique de Kruskall Wallis qui est utilisé.

RESULTATS

ETUDE TRANSVERSALE DESCRIPTIVE

I. 1. Caractéristique de la population d'étude

I. 1. 1. Répartition des sujets selon l'origine géographiques des malades

ORIGINE	(n)	(%)
Consult. Externe	401	66%
Secteur sanitaire Tlemcen	167	27%
Secteur sanitaire O.Mimoun	38	6%
Secteur sanitaire Remchi	60	10%
Secteur sanitaire Ghazaouat	59	10%
Secteur sanitaire Sebdou	44	7%
Secteur sanitaire Maghnia	33	5%
Hospitalisés (Tlemcen-ville et Dairas)	207	34%
TOTAL	608	100%

Tableau XVI : Répartition de la population en fonction de l'origine géographique

Le recrutement des diabétiques de l'étude s'est fait (**Tableau I**):

- d'une part, à partir de la consultation de médecine interne (clinique Boudghène et service médecine interne) du CHU de Tlemcen ; Il a concerné les diabétiques de la ville de Tlemcen et de toutes les daïras de la wilaya en tenant compte de la carte sanitaire de la wilaya de Tlemcen ; l'effectif de ce groupe correspond au 2/3 de l'échantillon total soit 401 patients ;
- d'autre part, les diabétiques hospitalisés au niveau du service de médecine interne représentent le deuxième mode de recrutement ; ce groupe représente 1/3 de l'effectif total soit 207 patients. (**Annexe 2**)

1. 2. Caractéristiques de la population étudiée

Les principales caractéristiques des patients ont été regroupées sur un tableau (tableau II) :

	Population	Hommes		Femmes		p
Age moyen	62.4±10.1	62.6±9.9		62.3±10.2		0.69
Sexe	608 100%	268	44%	340	56%	0,79
Tranches age						
40-49 ans	11%	25	4,1%	42	6,9%	
50-59 ans	30.8%	85	13,9%	102	16,7%	
60-69 ans	32.7%	90	14.8%	109	17.9%	
70-79 ans	20.4%	55	9%	69	11,3%	
80-89 ans	04.3%	12	2%	14	2,3%	
> 90	00.8%	01	0,1%	04	0,7%	
Niveau social						NS
Bon	33,1%					
moyen	66,9%					
Niv.instruction						
Analphabètes	74%	187	30,8%	263	43,2%	
Primaire	18.6%	54	8,9%	58	9,5%	
Secondaire	06.9%	23	3,8%	19	3,1%	
Universitaire	00.6%	04	0,7%	00		
I.M.C.(kg/m²)						
Moyen	26.9±4.4	25.7±4.7		27.9±4.4		
IMC<25	170 28%	-		-		
25<IMC<30	304 50%	126	20,7%	178	29,3%	
IMC>30	134 22%	36	5,9%	98	16,1%	
Sédentarité	77.5%	199	32,7%	272	44,7%	
Sédent./ Surch.	236 38,8%					
Sédent./Obèses	119 19,6%					
Tabac	19.9%	121		0		<0,001
Habitudes alim.						
H. Olives	47.6%					
Poissons	54.1%					
Légumes	95.9%					
Céréales	98.2%					

Tableau XVII: Caractéristiques de la population de diabétiques étudiée

- La répartition de la population d'étude selon le sexe, montre une prédominance du sexe féminin (56%) par rapport au sexe masculin (44%) avec un **sex-ratio de 0,79**.

- On note une prédominance de la tranche d'âge 60-69 ans (32,7%) suivie de la tranche d'âge 50-59 ans (30,8%), puis suivie de la tranche 70-79 ans (20,4%) ; elles sont suivies de la tranche 40-49 ans (11%), puis de la tranche 80-89 ans (4,3%) et enfin de la tranche d'âge de plus de 90 ans (0,8%).

- La répartition des tranches d'âge en fonction du sexe montre des résultats similaires. Quelque soit le sexe, la tranche d'âge majoritaire se situe entre 60 et 69 ans.

Dans toutes les tranches d'âge l'effectif des femmes est supérieur à celui des hommes.

- La répartition des tranches d'âge en fonction du sexe montre des résultats similaires. Quelque soit le sexe, la tranche d'âge majoritaire se situe entre 60 et 69 ans. Dans toutes les tranches d'âge l'effectif des femmes est supérieur à celui des hommes.

- L'analyse du niveau social montre que le niveau moyen est majoritaire dans 67,3 % des cas.

- En analysant le niveau d'instruction, les $\frac{3}{4}$ de la population étudiée sont analphabètes. Un sujet sur cinq est du niveau primaire, 7 % du niveau secondaire

- Presque la moitié des sujets déclarent consommer du poisson, plus de la moitié consomment régulièrement de l'huile d'olive, les légumes sont consommés dans pratiquement 96% des cas ;

- La notion de tabagisme est rencontrée dans 19.9 % des cas, en totalité des hommes

I. 1. 3. Répartition de la population en fonction de l' IMC (kg/m²):

3. 1. IMC moyen global, hommes, femmes :

- Global = 26.98 kg/m²
- Hommes = 25.77 kg/m²
- Femmes = 27.94 kg/m²

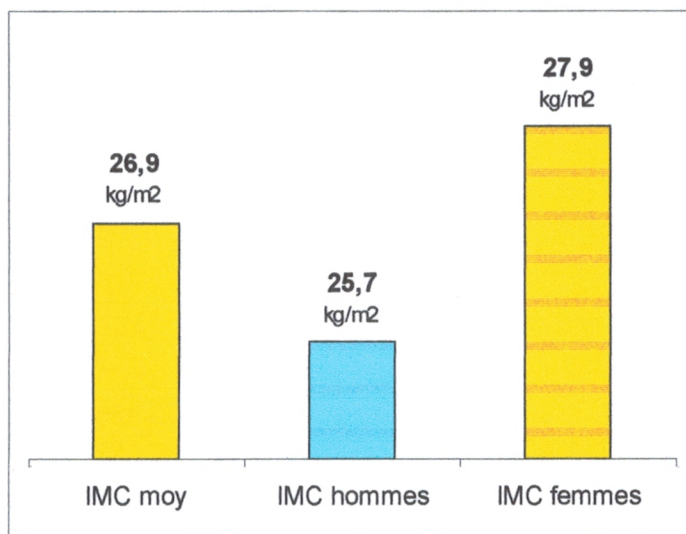


Figure 5 : Répartition de la population selon l' IMC et le sexe

3. 2. Répartition de la population selon l'IMC et le sexe :

	IMC moyen	Surcharge pond.	Obésité	Normal
	(n)	(%)	(n)	(%)
Hommes	25.77 kg/m ²	126	20,7% 36	106 4%
Femmes	27.94 kg/m ²	178	29,3% 98	64 5%
Total		304	50% 134	170 %

Tableau XVIII : Répartition de la population selon le type de surpoids et selon le sexe

L'étude montre que 72% des patients sont concernés par un excès de poids ; 22% des sujets sont obèses et la moitié de la population étudiée est en surcharge pondérale.

L'excès de poids concerne surtout la femme.

I. 3. 3. Répartition en fonction de l'IMC et des tranches d'âge :

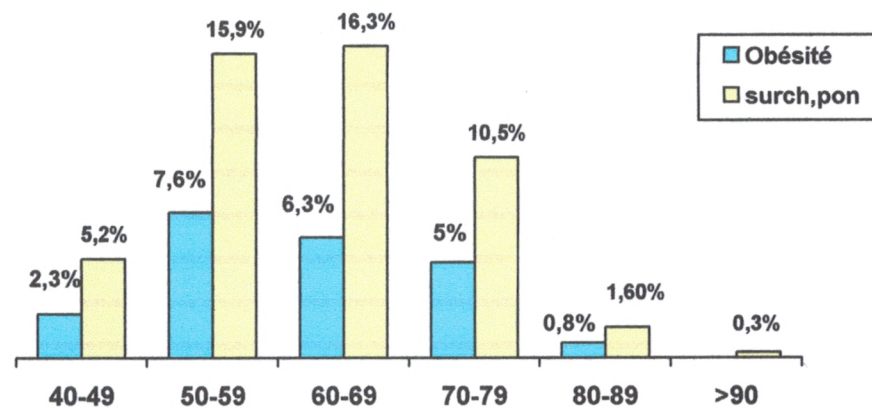


Figure 6: Tranches d'âge / IMC

La répartition en tranche d'âge de la population concernée par la surcharge pondérale montre respectivement une prédominance des tranches d'âge 60-69 ans, 50-59 ans et 70-79 ans.

L'obésité est plus fréquente dans la tranche de 50 à 59 ans, suivie de la tranche d'âge 60 à 69 ans, puis de la tranche d'âge 70-79 ans.

1. 4. **Répartition de la population en fonction de l'activité physique :**

4. 1. **Fréquence**

	Hommes		Femmes		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Sédentaires	199	32,7%	272	44,7%	471	77,5%
Marche (actifs)					137	22,5%
Total					608	100%

Tableau XIX : Répartition de la population en fonction de l'activité physique

Plus de la moitié (77,5%) de l'échantillon de diabétiques sont concernés par l'inactivité physique ; seulement 22,5 % de l'effectif conserve une activité physique.

Ce sont les femmes qui sont le plus concernée par l'inactivité physique.

3. 2. **Sédentarité et IMC :**

	Sédentaires		Actifs		Total		<i>p</i>
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(n)	
Surcharge pond.	236	77,6 %	68	22,4 %	304	100 %	0,9
Obésité	119	88,8 %	15	11,2 %	134	100 %	<0,001

Tableau XX : Répartition de la population en fonction de l'activité physique et l'IMC

La population en surcharge pondérale est en majorité inactive (77,6%).

La population obèse est en majorité inactive (88,8 %).

L'étude montre que la sédentarité est significativement associée à l'obésité ($p < 0,001$)

II. Répartition de la population en fonction de l'existence d'une HTA

1. Caractéristiques des diabétiques hypertendus

	POPULATION	HOMMES	FEMMES	<i>p</i>
Fréquence				
(<i>n</i>)	397	163	234	0,03
(%)	65,3%	26,8%	38,5%	
Age moyen	64,66 ± 9.75			<0,001
(ans)				
Sexe				
(<i>n</i>)		163	234	0,03
(%)		26,8%	38,4%	
Sédentarité				
(<i>n</i>)	328			<0,001
(%)	54%			
Surcharge Pondérale				<0,001
(<i>n</i>)	217			
(%)	35,7%			
Obésité				<0,001
(<i>n</i>)	106			
(%)	17,4%			

Tableau XXI : Caractéristiques des diabétiques hypertendus

Dans notre étude, l'HTA est présente dans **65,3 %** de la population.

La fréquence de l'hypertension est plus importante chez les femmes (38,4%) que chez les hommes (26,8%) ($p= 0,03$).

L'age moyen des diabétiques hypertendus est de $64,6 \pm 9,7$ ans ;

Plus de la moitié des patients de l'étude est hypertendue et sédentaire ($p<0,001$) ;

Plus de la moitié des patients de l'étude est hypertendue et en surpoids ($p<0,001$).

1. 2. Age moyen des diabétiques hypertendus et ancienneté de l'HTA

HTA	Age moyen	Ancienneté
HTA (+)	64.66 ± 9.75	10,6 ± 6,3
HTA (-)	58.40 ± 9.56	7,3 ± 5,5
<i>p</i>	<0,0001	<0,0001

Tableau XXII : Age moyen des diabétiques hypertendus et durée moyenne du diabète

L'age est corrélé de façon significative à l'HTA ($p < 0,00001$).

L'age moyen des diabétiques hypertendus est plus important (64.66 ± 9.75) que celui des diabétiques normotendus (58.40 ± 9.56).

L'ancienneté du diabète chez les hypertendus ($10,6 \pm 6,3$ ans) est plus importante que celle des normotendus (58.40 ± 9.56 ans) ($< 0,0001$).

1. 3. Répartition de la population hypertendue en fonction des tranches d'âge :

Tranches d'âge (10 ans)	HTA (+)	
	(n)	(%)
40 – 49	24	6%
50 – 59	106	26,7%
60 – 69	138	34,7%
70 – 79	105	26,4%
80 – 89	19	4,8%
90 – 99	05	1,3%
Total	397	100%

Tableau XXIII : Répartition de la population hypertendue en tranches d'âge

La fréquence de l'HTA est plus importante entre 60 et 69 ans ;

la fréquence de l'HTA est importante dans les tranches d'âge 50-59 ans et 70-79 ans.

1. 4. Poids moyen des diabétiques hypertendus :

	Nombre	Poids moyen (kg)	<i>p</i>
HTA (+)	397	73,87 ± 12,25	0,001
HTA (-)	211	70,38 ± 12,26	

Tableau XIV : Poids moyen des diabétiques hypertendus

Le poids moyen des diabétiques hypertendus est plus important que celui des diabétiques non hypertendus.

1. 5. Répartition de la population hypertendue en fonction de l'IMC :

	HTA (+)		HTA (-)		Total	P
	(n)	(%)	(n)	(%)		
Surcharge +	217	35,7%	87	14,3%	304	
		71,4%		28,6%	100%	
Obésité +	106	17,4%	28		134	0,0001
		79,1%				

Tableau XXV: Répartition des diabétiques hypertendus selon l'IMC

La majorité des diabétiques obèses (79,1%) présentent une HTA ; l'obésité est significativement liée à l'HTA ($p < 0,0001$).

La majorité des diabétiques en surpoids (71,4%) présentent une hypertension artérielle.

Un tiers (35,7%) des patients de notre étude présentent un diabète associé à une HTA et à une surcharge pondérale ; 17,4% des patients présentent un diabète de type 2, une HTA et une obésité.

1. 6. Association HTA - sédentarité

	HTA +) (n)	HTA (-) (n) (%)	Total	p
Activité	69	68 11,2%	137	0,0001
Inactivité	328 69,6%	143 30,4%	471	
Total	397	211	608	

Odds ratio : 2.26

Tableau XXVI : Association HTA - sédentarité

La sédentarité est associée significativement à l'hypertension artérielle ($p < 0,0001$). Il ressort de l'étude que 82,6% des diabétiques hypertendus sont inactifs soit, **69,6%** des sujets inactifs sont hypertendus. Plus de la moitié (54%) de la population étudiée présente un diabète, une HTA et sont sédentaires.

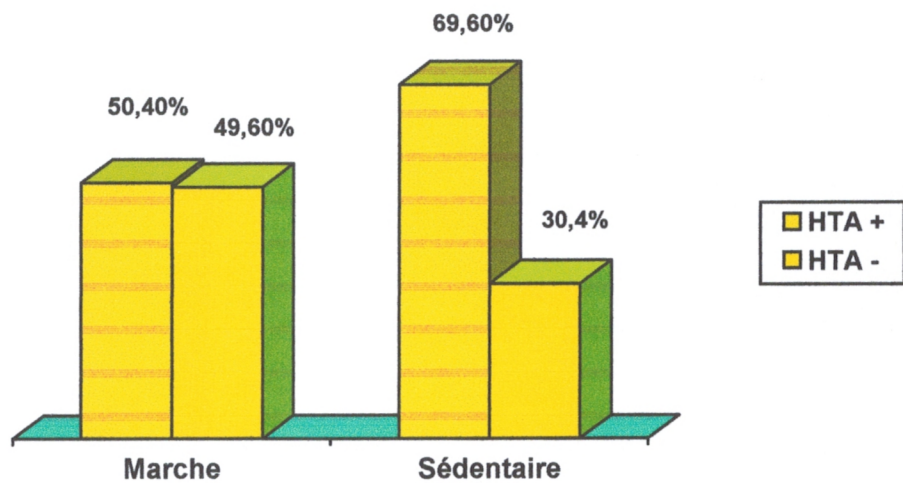


Figure 7 : Répartition des diabétiques hypertendus en fonction de l'activité physique

La sédentarité concerne surtout les diabétiques hypertendus ; plus des deux tiers (69,6%) des patients sédentaires sont hypertendus.

III. Répartition de la population en fonction de l'existence d'une Hypertrophie ventriculaire gauche

1. HVG : FREQUENCE

III. 1. 1. HVG « électrique »

1. 1. 1. Indice de Sokolow : fréquence

	I.Sokolow > 35 mm	
	(n)	(%)
Fréquence	08	1.3%

Tableau XXVII : Fréquence de l'HVG selon l'indice de Sokolow

L'étude montre que l'indice de Sokolow est supérieur à 35 mm dans 08 cas.

L'HVG électrique selon l'indice de Sokolow est estimée à 01,3 %.

1. 1. 2. Indice de Perugia (Cornell)

	Hommes		Femmes		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Fréquence	33	5,4%	87	14,3%	120	19,7%

Tableau XXVIII : Fréquence de l'HVG selon l'indice de Perugia (Cornell)

L'HVG selon le score de Perugia est estimée à 19,7 %. Elle concerne plus les femmes (14,7%) que les hommes (5,4%).

III. 2. 1. HVG « échographique »

	<i>(n)</i>	<i>(%)</i>
HVG (+)	266	43.8%
HVG (-)	342	56.3%
Total	608	100%

Tableau XXIX : Fréquence de l'HVG selon l'échocardiographie

L'HVG échographique a été retrouvée dans 43,8% : presque un diabétique sur deux présente une HVG échographique.

III. 3. Caractéristiques échographiques de l'HVG

1. Mensurations échographiques moyennes chez les HVG

1. Femmes (Annexe 9)

VG_{TD}	SIV_{TD}	PP_{TD}	OG_{TD}	FE (%)	S (m²)	MVG (g)	MVGI (g/m²)
48,7 ± 5	11,6 ± 1,6	13,08 ±	38,6 ± 3,5	60 ± 12	1,71 ± 0,45	239,1 ± 115	141,4 ± 81

Tableau XXX : Mensurations échographiques moyennes chez les HVG

Les mensurations échographiques moyennes donnent une masse ventriculaire gauche supérieure indexée à la surface corporelle supérieure à 110 g/m² qui est le seuil de positivité chez les femmes.

1. Mensurations échographiques moyennes chez les HVG

2. Hommes (Annexe 10)

VG _{TD}	SIV _{TD}	PP _{TD}	OG _{TD}	FE (%)	S (m ²)	MVG (g)	MVGI (g/m ²)
49,93±5	11,96±2	11,4±2	39 ± 4	62,6 ± 6	1,82 ± 0.38	267,1 ± 90	145,2 ± 20

Tableau XXXI : Mensurations échographiques moyennes chez les HVG

Les mensurations échographiques moyennes donnent une masse ventriculaire gauche supérieure indexée à la surface corporelle supérieure à 125 g/m² qui est le seuil de positivité chez les hommes.

2. 2. Type d'HVG échographique

Epaisseur pariétale relative (h/r)				
	h/r < 0,45 (excentrique)		h/r ≥ 0,45 (concentrique)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
HVG	124	20,4%	142	23,3%

Tableau XXXII: Répartition des HVG échographiques en fonction du type

L'HVG concentrique est plus fréquente (**23,3%**) que l'HVG excentrique (20,3%).

3. HVG électrique et échographique associées dans la population étudiée

	I. Sokolow >35 mm		I. Perugia		Echo	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
Fréquence	08	1,3%	120	19,7%	266	43,8%

Tableau XXXIII : Fréquence de l'HVG électrique et échographique

La prévalence de l'HVG échographique est supérieure à celle de l'HVG électrique. L'indice de Sokolow donne les chiffres les plus bas.

4. Age moyen des diabétiques avec une HVG échographique

	Age moyen	Nombre	<i>p</i>
HVG (+)	68.15 ± 8.75	266	<0,001
HVG (-)	58.09 ± 8.86	342	

Tableau XXXIV : Age moyen des diabétiques avec ou sans HVG échographique

On note que les diabétiques avec HVG ont un age moyen significativement plus élevé que les diabétiques sans HVG ; l'age moyen est respectivement de 68,1± 8,7 ans chez les sujets avec HVG ; il est de 58±8,8 ans chez les sujets sans HVG.

5. Répartition de l'HVG échographique selon le sexe

	HVG (+)		HVG (-)		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)	(<i>n</i>)	(%)	
Hommes	110	18,1%	158	26%	0,23
Femmes	156	25,7%	184	30,3%	
Total	266	43,8%	342	65,2%	

Tableau XXXV : Sexe des diabétiques avec HVG échographique

On note que l'HVG échographique est plus fréquente chez les femmes (25,6%). La relation de l'HVG échographique avec le sexe n'est pas significative ($p = 0,23$).

III. 4. Association HVG et HTA

1. HVG électrique

	Sokolow > 35mm		<i>p</i>	Perugia Hommes		<i>p</i>	Perugia Femmes		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)		(<i>n</i>)	(%)		(<i>n</i>)	(%)	
HTA	06	1%		28	4,6%	0.002	82	13,5%	<0.001

Tableau XXXVI : Association HVG "électrique" à l' HTA

L'HVG "électrique" (I.Sokolow) est associée à l'HTA dans 06 cas sur 08 (1%).
L'HVG "électrique" (I.Perugia) est associée à l'HTA dans 110 cas sur 120 (18,1%).
Cette association est significative et plus fréquente chez les femmes ($p < 0,001$).

2. HVG échographique

	HVG (+)		HVG (-)		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)	(<i>n</i>)	(%)	
HTA (+)	223	36,7%	174	28,6%	<0,001
HTA (-)	43	7%	168	27,6%	
Total	266	43,7%	342		

Tableau XXXVII : Association HVG “échographique” à l’ HTA

L’association de l’HVG «échographique» à l’HTA est significative ($p < 0,001$).

Chez 7% des diabétiques, l’HVG n’est pas liée à l’HTA.

Plus de la moitié des diabétiques hypertendus présentent une HVG ($p < 0,001$).

La majorité des diabétiques avec HVG sont hypertendus.

Dans notre population de diabétiques, **36,7%** ont une HVG associée à une HTA ($p < 0,001$).

III. 5. Association HVG et IMC :

5. 1. HVG et Obésité :

	HVG (+)	HVG (-)	Total	<i>p</i>
Obésité (+)	57 9,4% 42,5%	77 12,7% 57,5%	134	0,74

Tableau XXXVIII : Association de l’HVG à l’obésité

L'étude montre que **42,5%** des diabétiques obèses présentent une HVG.

La différence entre les diabétiques obèses porteurs d'une HVG et les diabétiques obèses sans HVG n'est pas significative ($p=0,74$).

9,4% des diabétiques de l'étude présentent une HVG et sont obèses.

5. 2. HVG et surcharge pondérale :

	HVG (+)		HVG (-)		Total		<i>p</i>
Surch. pond.	124	20,4%	180	29,6%	304	50%	0,14
		40,8%		59,2%		100%	

Tableau XXXIX : Association de l'HVG à la surcharge pondérale

La différence entre les diabétiques en surpoids porteurs d'une HVG et les diabétiques en surpoids sans HVG n'est pas significative ($p = 0,14$).

40,8% des diabétiques en surcharge pondérale présentent une HVG échographique.

Un diabétique sur cinq (20,4%) présente une surcharge pondérale et une HVG.

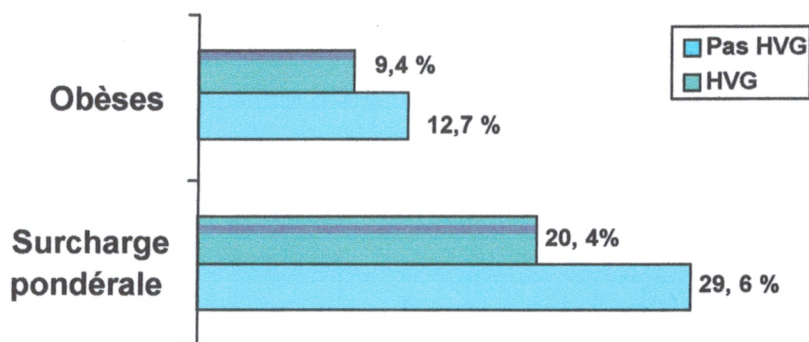


Figure 8 : Association HVG - IMC

Un tiers de la population étudiée (29,8%) présente un diabète, un excès de poids (obésité ou surcharge pondérale) et une HVG ;

L'étude montre que la relation de l'HVG avec l'IMC n'est pas significative.

III. 6. Répartition des diabétiques avec HVG selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	HVG (+)	<i>p</i>	Total
40 – 49 ans	01 0,4%	0,0001	67
50 – 59 ans	44 16,5%		187
60 – 69 ans	100 37,6%		199
70 – 79 ans	94 35,3%		124
80 – 89 ans	23 8,6%		26
90 – 99 ans	04 1,5%		05
Total	266 43,7%		608

Tableau XL : Répartition des diabétiques avec HVG en tranche d'âge

l'HVG échographique est plus fréquente dans la tranche d'âge 60-69 ans puis dans la tranche d'âge 70-79 ans ; elle est rare entre 40-49 ans.

La relation entre l'âge et l'HVG est significative ($p < 0,0001$).

Tranche d'âge /HVG

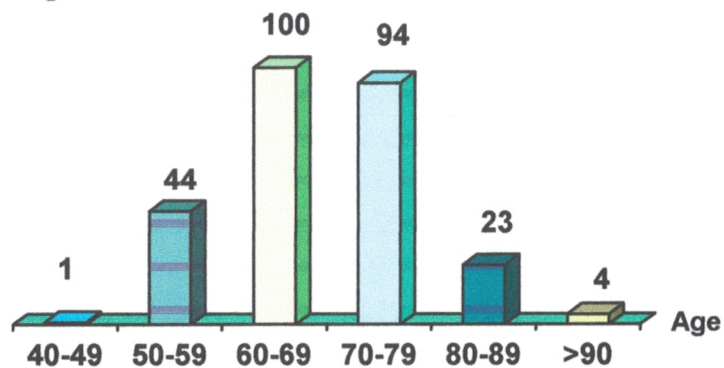


Figure 9 : Répartition de la population avec HVG selon les tranches d'âge

C'est dans les tranches d'âge 60-69 ans, 70-79 ans que se recrutent la majorité des cas d'HVG de notre étude.

III. 7. Relation Sédentarité -HVG :

	HVG (+)	H	Total	<i>p</i>
Sédentaires	228 85,7%	2	471	<0,0001
Actifs	38	9	137	
Total	266	3	608	

Odds ratio : 0.41

TableauXLI : Relation HVG – Sédentarité

La majorité des diabétiques porteurs d'une HVG (85,7%) sont inactifs.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est moins fréquente chez les sujets actifs.

La sédentarité est significativement associée à la présence d'une HVG chez nos diabétiques (<0,0001)

8. Tabagisme, HVG et HTA

	Tabac	HVG +	HTA +
Hommes	121 19,9%	79 13%	67 11%
Femmes	0	-	-
Total	121 (19.9%)	65,2%	55,3%

Tableau XLII : Tabagisme : fréquence et relation avec l'HVG et avec l'HTA

L'étude montre que le tabagisme concerne 19,9% des diabétiques de l'échantillon ; ce tabagisme concerne uniquement les hommes ;

il est associé à l'HVG dans 79 cas c'est-à-dire que 13% des diabétiques de l'étude sont tabagiques et porteurs d'une HVG.

Le tabac est associé à l'HTA dans 67 cas, c'est-à-dire que 11% des diabétiques sont tabagiques et hypertendus.

Deux tiers (65,2%) des fumeurs présentent une HVG.

IV. Caractéristiques du diabète sucré

1. Ancienneté moyenne du diabète sucré :

	D.M. <i>(années)</i>	Hommes <i>(n)</i>	Femmes <i>(n)</i>	p
Durée moy. glob.	9,5 ± 6,2	9.56 ± 6.4	9.45 ± 6.1	0,88
HVG (+)	13.09 ± 6.1			<0,0001
HVG (-)	6,70 ± 4.8			
HTA (+)	10.66 ± 6.3			<0,0001
HTA (-)	7.31 ± 5.5			
HVG + et HTA (+)	13.43 ± 6.0			<0,0001
HVG + et HTA (-)	11.37 ± 6.0			<0,0001

Tableau XLIII : Durée moyenne d'évolution du diabète sucré

L'étude montre que la **durée d'évolution moyenne du diabète** chez nos patients est de **9,5 ± 6,2 ans**.

On ne note pas de différence dans la durée d'évolution du diabète chez les hommes et chez les femmes; elle est respectivement de 9,56 ± 6,4 ans chez les hommes et de 9,45 ± 6,1 ans chez les femmes

L'ancienneté du diabète est significativement plus importante chez les sujets avec HVG.

L'ancienneté du diabète est significativement plus importante chez les diabétiques hypertendus.

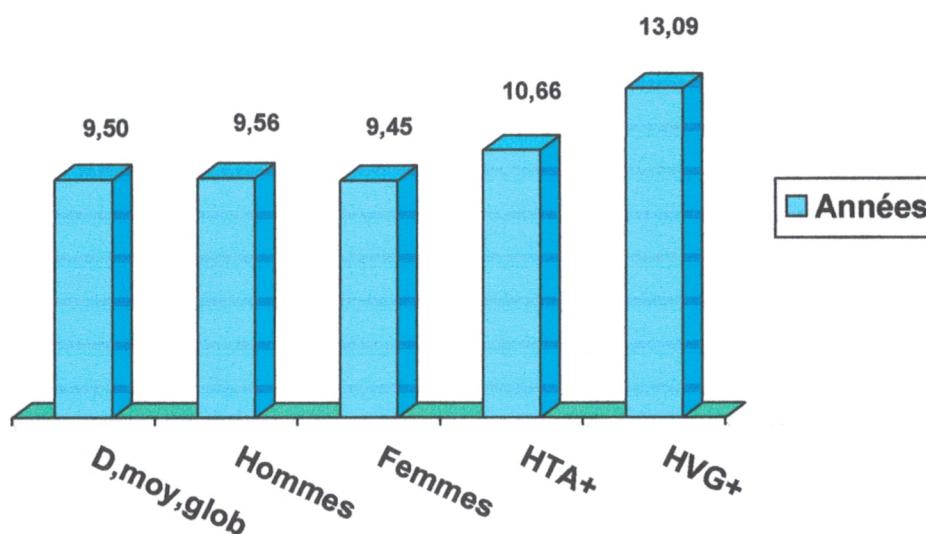


Figure 10 : Ancienneté moyenne du diabète selon le sexe, l'HTA et l'HVG

Il ressort de l'étude que **la durée d'évolution du diabète est plus élevée chez les diabétiques avec HVG que chez les diabétiques avec HTA** ; elle est respectivement de 13,09 ans chez les diabétiques avec HVG ; elle est de 10,66 ans chez les diabétiques hypertendus

5. Ancienneté du diabète avec HVG sans d'HTA :

	Nombre	Durée moy	<i>p</i>
HVG (+)	43	11.37 ± 6.06	0,00001
HVG (-)	168	6.27 ± 4.90	

TableauXLIV : Ancienneté du diabète avec HVG sans d'HTA

La durée d'évolution du diabète chez les sujets porteurs d'une HVG et non hypertendus est significativement plus importante que celle des diabétiques sans HVG et non hypertendus ; elle est respectivement de 11,3±6 ans et de 6,2±4,9ans

6. Ancienneté du diabète avec HVG avec d'HTA

	Nombre	Durée moy. (ans)	<i>p</i>
HVG (+)	223	13.43 ± 6.09	0,00001
HVG (-)	174	7.12 ± 4.74	

Tableau XLV : Ancienneté du diabète avec HVG avec d'HTA

L'ancienneté du diabète est significativement plus importante chez les sujets hypertendus avec HVG (13,43±6 ans) que chez les diabétiques hypertendus sans HVG (7,12±4,7 ans).

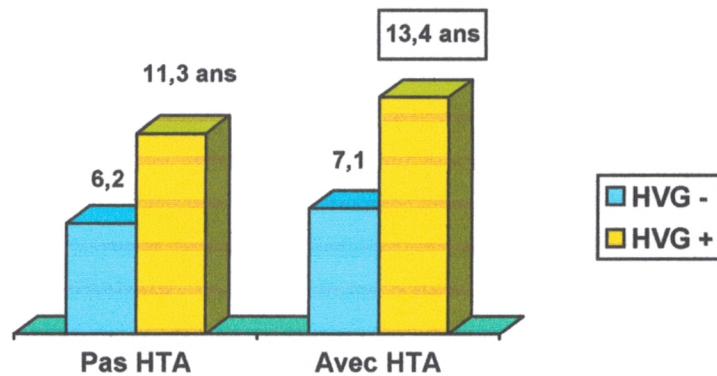


Figure 11 : Durée moyenne du diabète avec HVG selon la présence ou absence d'une l'HTA

L'ancienneté d'évolution du diabète est plus importante en présence d'une HVG ($p < 0,0001$).

V. Qualité d'équilibre diabétique

1. Glycémie à jeun :

Chez les diabétiques avec HVG, elle est $2,04 \pm 0,7\text{g/l}$;

Chez les diabétiques sans HVG, elle est $1,87 \pm 0,6\text{g/l}$.

La relation de la glycémie à jeun à l'HVG est significative ($p < 0,01$).

2. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

2. 1. HbA1c moyenne globale = 9,29 %

Les diabétiques de notre étude ont une hémoglobine glyquée moyenne égale à **9,29%**.

2. 2. Répartition des diabétiques en fonction du taux d'HbA1c :

	HbA1c \leq 7%	7 < HbA1c < 9%	9 < HbA1c < 11	HbA1c > 11%
Fréquence	45 7.4%	165 27.1%	253 41,6%	145 23,8%

Tableau XLVI: Répartition des diabétiques en fonction du taux d'HbA1c

Il ressort de l'étude que :

- **41,6%** de nos diabétiques ont une HbA1c comprise entre 9 et 11 % ;
- 27,1% de nos diabétiques ont une HbA1c comprise entre 7 et 9 % ;
- 23,8% des diabétiques ont une HbA1c supérieure à 11%.
- **7,4% des diabétiques ont une HbA1c \leq à 7%.**

2. 3. Taux d'HbA1c et ancienneté du diabète

	HbA1c \leq 7%	7 < HbA1c < 9%	9 < HbA1c < 11	HbA1c > 11%	<i>p</i>
Ancienneté	5,8 ans	7,6 ans	10,9 ans	13,4 ans	<0,0001

Tableau XLVII :Correspondance entre taux d'HbA1c et ancienneté du diabète

Le taux d'HbA1c est significativement associé à la durée d'évolution du diabète ($p < 0,0001$)

L'ancienneté du diabète est respectivement de 5,8 ans pour un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7% ; elle est 7,6 ans pour une HbA1c comprise entre 7 et 9 % ; elle est de 10,9 ans pour une HbA1c comprise entre 9 et 11% ; elle est de 13,4 ans pour une HbA1c supérieure à 11%.

2. 4. Taux d'HbA1c et HVG

1. Taux d'HbA1c et HVG échographique

HbA1c/HVG	HVG (+)	HVG (-)	Total	<i>p</i>
HbA1c ≤ 7%	8 3%	37	45	<0,001
7<HbA1c <9%	42 15,8%	123	165	<0,0001
9<HbA1c <11	122 45,9%	131	253	
HbA1c > 11%	94 35,3%	51	145	<0,0001
Total	266 100%	342	608	

Tableau XLVIII : Taux d'HbA1c et HVG échographique

La présence d'une HVG est significativement associée au taux d'HbA1c ($p < 0,0001$) on note que le taux d'HbA1c compris entre 9 et 11% s'accompagne du plus grand nombre d'HVG échographiques.

2. Taux d'HbA1c et HVG électrique

	Sokolow > 35 mm	<i>p</i>	Perugia Hommes	<i>p</i>	Perugia Femmes	<i>p</i>
HbA1C	9.75 ± 2.25	0.82	10.06 ± 1.43	0.003	12.2+12.6	<0.001

Tableau XLIX : Taux d'HbA1c et HVG électrique

Le taux d'HbA1c est associé à l'HVG électrique (Perugia) de façon significative ($p < 0,001$).

2. 5. HbA1c et IMC :

IMC (kg/m ²)	HbA1c ≤ 7% (HbC1)	7 < HbA1c < 9% (HbC2)	9 < HbA1c < 11 (HbC3)	HbA1c > 11% (HbC4)
IMC moyen (kg/m ²)	27,4	27,2	26,5	26,7
Obèses	09	35	55	35
Surcharge	23	94	131	56

Tableau L: Variation de l'HbA1c en fonction de l'IMC

L'étude montre que l'IMC moyen est plus élevé chez les diabétiques avec HbA1c ≤ 7% ; cet IMC régresse avec l'augmentation du taux d'HbA1c : il est respectivement de 27,4 kg/m² quand l' HbA1c ≤ 7% ; il est de 27,2 kg/m² pour l'HbC2 ; il est de 26,5 kg/m² pour HbC3 ; il est de 26,7% pour HbC4.

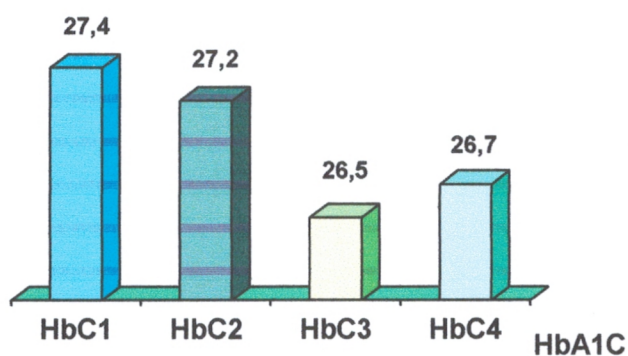


Figure 12 : Variation de l'HbA1c en fonction de l'IMC

L'étude montre que l'IMC régresse avec l'augmentation du taux d'hémoglobine glyquée.

VI. Etude de la fonction rénale

VI. 1. Clearance à la créatinine (Cockroft et Gault) :

1. Clairance à la créatinine moyenne :

68,7 ± 19 ml/mn

2. Répartition des diabétiques en fonction de la clairance à la créatinine :

<i>Clair. Créat.</i>					
30 - 59 ml/n		60 - 89 ml/n		≥ 90 ml/mn	
(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
211	34,7%	291	47,8%	106	17,4%

Tableau LI : Répartition de la population en fonction de la clairance à la créatinine

La fonction rénale est normale (ClCr >90 ml/mn) chez 17,4% de nos diabétiques. Le reste des patients (**82,6%**) ont une clairance à la créatinine < 90 ml/mn ; 47,8% des patients ont une ClCr comprise entre 60-89 ml/mn ; 34,7% ont une clairance à la créatinine comprise entre 30 - 60 ml/mn.

3. Valeurs de la ClCr selon différents paramètres :

<i>Clair. Créat.</i>	
ClCr moyenne	68,7 ± 19 ml/mn
HVG (+)	54,0 ± 19
HVG (-)	79,8 ± 15,2
Protéinurie (+)	46,2 ± 12,5
Protéinurie (-)	72,5 ± 17,2

Tableau LII: Valeurs de la ClCr selon l'HVG ; la protéinurie

La clairance à la créatinine moyenne de la population de diabétiques étudiés est de **68,7 ± 19 ml/mn**. En cas d'HVG, elle est de 54,0 ± 19 ; en cas d'atteinte rénale (protéinurie), elle est de 46,2 ± 12,5.

4. ClCr < 60 ml/mn : caractéristiques des patients

	<i>ClCr < 60 ml/mn</i>		<i>p</i>
Fréquence	211	34,7%	
Ancienneté moy.diabète		7,9 ans	<0,01
Age moyen		69,1 ans	<0,01
HbA1c moy.		11%	<0,01
Hommes	84	39,8%	= 0,12
Femmes	127	60,2%	
HTA	174	82,8%	<0,01
HVG	195	73,3%	<0,01

Tableau LIII : Caractéristiques des patients avec une ClCr inférieure à 60 ml/mn

A ce stade - clairance à la créatinine < 60 ml/mn - on note :
 - que 211 patients soit **34,7%** des diabétiques de l'échantillon ont une ClCr <60 ml/mn ;

- que au deçà de ce stade, se recrutent : **92,8% des HVG** et **82,8% des HTA**.

Il s'agit surtout de **femmes (60,2%)** âgées d'environ 69,1 ans et dont **l'HbA1c moyenne est de 11%**. La durée d'évolution moyenne du diabète est de 7,9 années.

La relation est significative avec la majorité des facteurs étudiés ; elle n'est pas significative avec le sexe.

5. ClCr < 90 ml/mn : Fréquence

	ClCr < 90 ml/mn		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)	
Fréquence	502	82,6%	
HVG	262	98,5%	<0,0001
Protéinurie	88	98,9%	<0,0001

Tableau LIV : Caractéristiques des patients avec une ClCr inférieure à 90 ml/mn

82,6% des diabétiques de l'étude ont une atteinte rénale - néphropathie - ;

la presque totalité des diabétiques avec HVG (**98,9%**) ont une atteinte rénale ;

la relation ClCr / HVG est significative ($p < 0,0001$).

Un (01) cas de protéinurie a une ClCr supérieure ou égale à 90 ml/mn.

6. Stades d'insuffisance rénale et HVG

	CICr < 90 ml/mn		60 <CICr < 90		CICr < 60 ml/mn		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)	(<i>n</i>)	(%)	(<i>n</i>)	(%)	
Fréquence	502	82,6%	291	47,9%	211	34,7%	
HVG	262	43%	66	10,9%	195	32,1%	<0,001

Tableau LV : Stades d'insuffisance rénale et HVG

Presque la moitié des diabétiques de l'étude ont : $60 < \text{CICr} < 90$ ml/mn ; à ce stade se recrutent 11,9% des HVG.

VI. 2. Microalbuminurie (mg/l) :

	Microalbuminurie (20-200 mg/l)		<i>p</i>
	(<i>n</i>)	(%)	
Fréquence	180	29,6%	
Surcharge	76	12,5%	
		24,2mg/l	
Obésité	84	13,8%	
		31,2mg/l	
HbA1c moy.		9,8 %	
HTA	137	22,5%	<0,01
		37,2 mg/l	
HVG	142	23,4%	<0,01
		66,8mg/l	

Tableau LVI : Caractéristiques des patients présentant une microalbuminurie

L'étude montre que **29,6%** de la population étudiée présente une **microalbuminurie**, qu'en cas de surcharge pondérale la microalbuminurie moyenne est de 24,2 mg/l ; qu'en cas d'obésité, elle est de 31,2 mg/l ; qu'en cas d'HTA, elle est 37,2 mg/l et qu'en cas d'HVG, elle est de 66,8 mg/l.

A ce stade, la microalbuminurie est présente chez 53,3% des diabétiques avec HVG (23,4% de la population totale);

Elle est présente chez 34,5% des diabétiques hypertendus (22,5% de la population totale).

Lorsque la microalbuminurie est présente, l' HbA1c moyenne est de 9,8%.

VI. 3. Protéinurie :

	Protéinurie +	<i>p</i>
Fréquence	89 14,6%	
Durée moyenne diabète	10,3 ans	<0,01
Age moyen	68,5 ans	0,02
Hommes	41cas 6,8%	0,68
Femmes	48 cas 7,9%	
HbA1c moyenne	12,2%	<0,01
HTA	78 12,8%	<0,01
HVG	86 14,1% 32,6%	<0,01

Tableau LVII : Caractéristiques des patients présentant une protéinurie

La protéinurie est retrouvée chez 14,6 % des diabétiques étudiés ;

14,1% présentent une protéinurie avec HVG, soit **32,6%** des diabétiques avec HVG font une protéinurie.

L'HVG est corrélée à la protéinurie de façon significative ($p < 0,01$).

VI. 4. Microalbuminurie, protéinurie et rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique - proliférante et non proliférante - est retrouvée chez 255 diabétiques soit dans **42,5%** des cas.

La microalbuminurie et la protéinurie sont retrouvées dans, respectivement 29,6% et 14,6% c'est-à-dire que **44,2%** de la population étudiée présente une néphropathie.

VI. 5. HVG « électrique » et fonction rénale

	Sokolow		> 35 mm	Perugia		Hommes	Perugia		Femmes
	(n)	(%)	<i>p</i>	(n)	(%)	<i>p</i>	(n)	(%)	<i>p</i>
Cl.Créat. <60 ml/mn	04	0,66%	0.36	30	4,9%	<0.001	76		<0.001
Micro.albu	55,3 ± 69		0.18	102.1 ± 35		<0.001	74.0 ± 44.7		<0.001
Protéinurie	07	1,2%	0.86	19		<0.001	35		<0.001

Tableau LVIII : Fonction rénale en cas d'HVG électrique

La corrélation de la clairance à la créatinine à l'HVG électrique (Perugia) est significative ($p < 0,001$). De même que pour la microalbuminurie et la protéinurie ($p < 0,001$).

VII. Caractéristiques du bilan lipidique

1. Cholestérolémie : (seuil pathologique : cholest > 2 g/l)

	<i>g/l</i>	Fréquence		(p)
		<i>(n)</i>	<i>(%)</i>	
Cholestérol. moy.	1,92 ± 0,35	228	37,5%	
Hommes	1,89 ± 0,36			0,23
Femmes	1,94 ± 0,12			
Obèses		66	10,9% 49,3%	<0,01
HTA +	1,97 ± 0,13	168	27,6% 42,3%	<0,01
HTA -	1,81 ± 0,13	47	7,7% 11,8%	
HVG+	1,96 ± 0,39	114	18,8% 42,9%	0,01
HVG -	1,88± 0,32	101	16,6%	
IMC moyen = 28,3 ± 4,3 kg/m²				

Tableau LIX : Caractéristiques des patients avec hypercholestérolémie

La cholestérolémie moyenne dans l'étude est égale à 1,92 ± 0,35 g/l ; il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes.

La cholestérolémie est significativement associée à l'obésité, à l'HTA.

Il n'y a pas de relation significative avec le sexe des patients.

Il est augmenté chez 42,9% de diabétiques avec HVG.

2. **Le HDL-cholestérol** : (seuil pathologique : HDL-c <0,40 mg/l)

HDL-c moy. $0,38 \pm 0,08$

	<i>mg/l</i>	<i>p</i>
Fréquence	523 86,1%	
Hommes	$0,38 \pm 0,00$	0,63
Femmes	$0,39 \pm 0,00$	
Durée moy. diabète	4,69 8,6 ans	0,32
HTA +	$0,37 \pm 0,09$	<0,01
HTA -	$0,40 \pm 0,06$	
HVG +	$0,36 \pm 0,00$	<0,01
HVG -	$0,40 \pm 0,44$	

Tableau LX: Caractéristiques des patients avec HDL-c inférieurs à 40mg/l

Dans notre étude, le HDL-c moyen est à $0,38 \pm 0,08$ mg/l ; la différence n'est pas significative entre l'homme et la femme. **Il est inférieur à 0,40 mg/l chez 86,1% de nos patients.**

Il est significativement corrélé à l'HVG et à l'HTA ($p < 0,01$).

3. Le LDL-cholestérol : (seuil pathologique : LDL-c >1g/l)

	g/l	Fréquence		P
		(n)	(%)	
LDL-c moy.	1,24 ± 0,30	459	75,5%	
Hommes	1,22 ± 0,09	194	31,9% 78,2%	0,12
Femmes	1,25 ± 0,09	265	43,6% 78%	
HTA +	1,28 ± 0,31	317	27,2% 79,8%	<0,01
HTA -	1,15 ± 0,28	142	23,4%	
HVG +	1,30 ± 0,31	209	34,4% 78,6%	0,11
HVG -	1,19 ± 0,29	250	41,1%	

Tableau LXI: Caractéristiques des patients avec LDL-c supérieurs à 1g/l

Le LDL-c est supérieure à 1g/l chez 75,5% de nos diabétiques.

Le LDL-c moyen est égale à 1,24 ± 0,30 g/l ; la différence entre le LDL-c chez l'homme et chez la femme n'est pas significative.

En cas d'HVG, le LDL-c est bas dans 78,6% (p=0,11) ; dans l'HTA, il est bas dans 79,8% des cas (p<0,01).

4. La triglycéridémie : (seuil pathologique > 1,50 g/l)

- La triglycéridémie est élevée (> 1,50g/l) chez **51,5%** de nos patients ;
- Le **taux moyen des triglycérides** est de 1,52 ± 0,6 g/l.
- **En cas d'HVG**, il est de 1,50 ± 0,5 g/l (vs 1,49 ± 0,4 g/l chez les diabétiques sans HVG) mais cependant il n'est pas corrélé de façon significative à l'HVG (p = 0,83).

Tableau LXII: Caractéristiques de la population étudiée en cas de dyslipidémie

	Cholestérolémie		HDL-c		LDL-c		
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	p
Fréquence	228	37,5%	523	86,1%	459	75,5%	
	(g/l)	p	(g/l)	p	(g/l)	p	
Cholestérol. moy.	1,92 ± 0,35		0,38 ± 0,08		1,24 ± 0,30		
Hommes	1,89 ± 0,36	0,23	0,38 ± 0,00	0,63	1,22 ± 0,09 194		0,12
Femmes	1,94 ± 0,12		0,39 ± 0,00		1,25 ± 0,09 265		
HTA +	1,97 ± 0,13 168	<0,01	0,37 ± 0,09	<0,01	1,28 ± 0,31 317		<0,01
HTA -	1,81 ± 0,13 47		0,40 ± 0,06		1,15 ± 0,28 142		
HVG+	1,96 ± 0,39 114	0,01	0,36 ± 0,00	<0,01	1,30 ± 0,31 209		0,11
HVG -	1,88 ± 0,32 101		0,40 ± 0,44		1,19 ± 0,29 250		
IMC moyen kg/m²	28,3 ± 4,3						
Obèses	66 cas <0,01						

La majorité de nos diabétiques présente une dyslipidémie au niveau des fractions du cholestérol :

- **86,1%** ont un taux de HDL-c bas ;
- **75,5%** ont un taux de LDL-c élevé ;

Cette dyslipidémie n'est pas corrélée au sexe ;

Par contre, elle est corrélée de façon significative avec l'HVG et l'HTA (P< 0,01).

VIII. HVG « électrique » et bilan lipidique

	Sokolow > 35 mm	<i>p</i>	Perugia Hommes	<i>p</i>	Perugia Femmes	<i>p</i>
Cholest	1.96+0.43	0.93	2.11+0.37	<0.001	1.99+0.36	0.10
HDL-c	0.38+0.13	0.64	0.39+0.07	0.91	0.34+0.05	<0.001
LDL-c	1.29+0.36	0.69	1.40+0.33	<0.001	1.33+0.32	0.004

Tableau LXIII: Bilan lipidique lors d'une HVG électrique

La relation des variantes lipidiques avec l'indice de Sokolow n'a pas de valeur statistique faute de puissance de l'échantillon.

IX. Relation de l'HVG électrique avec les autres facteurs de risque vasculaires et donnés cliniques et biologiques

	Sokolow > 35 mm	<i>p</i>	Perugia Hommes	<i>p</i>	Perugia Femmes	<i>p</i>
Fréquence	08 1.3%		33/268 5,4%		87/340 14,3%	
HTA	06		28	0.002	82	<0.001
HBA1C	9.75+2.25	0.82	10.06+1.43	0.003	12.2+12.6	<0.001
Cl.Créat.	04	0.36	30	<0.001	76	<0.001
Microalbum	55,3+69	0.18	102.1+35	<0.001	74.0+44.7	<0.001
Protéinurie	07	0.86	19	<0.001	35	<0.001
Cholest	1.96+0.43	0.93	2.11+0.37	<0.001	1.99+0.36	0.10
HDL-c	0.38+0.13	0.64	0.39+0.07	0.91	0.34+0.05	<0.001
LDL-c	1.29+0.36	0.69	1.40+0.33	<0.001	1.33+0.32	0.004
Triglycéride					1.52+0.47	NS
HVG écho	06 1%	0.07	32 5,2%	<0.001	86 14,1%	<0.001

Tableau LXIV: Relation de l'HVG électrique avec les autres facteurs de risque

Pour le score de Perugia, la relation est significative pour la majorité des facteurs étudiés ;

Pour l'indice de Sokolow, on remarque qu'il y a un manque de puissance statistique.

X. Relation de l'HVG échographique avec les autres facteurs de risque, les donnés cliniques et biologiques
Analyse univariée

1. FRV en relation avec l'HVG

	HVG (+)	HVG (-)	P
Ancienneté HTA (ans)	13,09 ± 6,12	6,70 ± 4,08	<0,01
Ancienneté diabète (an)	13.0 ± 6.1	6.7 ± 4.8	<0.01
GAJ moyenne (g/l)	2,04 ± 0,7 g/l	1,87 ± 0,6	<0,01
HbA1c (%)	11.7 %	10.1	<0,01
ClCr (ml/mn)	53.9 ± 12.4	80.1 ± 14.9	<0,01
Microalbuminurie	66,8 ± 45	9,1 ± 18	<0,01
Cholestérolémie total	1,96 ± 0,39	1,88 ± 0,32	0,01
HDLc (mg/l)	0,36 ± 0,1	0,40 ± 0,1	<0,01
LDLc (g/l)	1,30 ± 0,3	1,19 ± 0,29	<0,01
Triglycéridémie (g/l)	1,50 ± 0,5	1,49 ± 0,4	NS

Tableau LXV: Facteurs de risque en relation avec l'HVG

L'analyse des différents facteurs de risque en relation avec l'HVG montre une relation significative pour la majorité des facteurs hormis le taux des triglycérides

2. Variables qualitatives

	OR	IC	P
Age moyen			<0.01
Sexe	0.82	0.58 -1.15	0,23
Niv. Instruction			<0.01
Niv. socio-écon.			0.38
Obésité	1.07	0.71 -1.61	0.74
Surpoids	1.27	0.91 - 1.78	0.14
Tabac			0.07
Sédentarité	0.41	0.26 - 0.63	<0.01
HTA	5.01	3.32 - 7.57	<0.01
ClCr <60ml/mn	55,96	30.49-104.09	<0.01
Proteinurie	53,99	16,06-2,90	<0,01

Tableau LXVI: Analyse univariée : variables qualitatives

Dans notre étude, la relation n'est pas significative avec le sexe, le niveau socio-économique, l'IMC, et le tabagisme.

3. Variables quantitatives

	O.R.	I.C.	p
GAJ > 1,26 g/l	99,7%		
HbA1c ≤ 7%	0.2%		
HbA1c > 8 %	3.91	1.70 - 9.35	<0,01
HbA1c > 10 %	3.26	2.29 - 4.66	<0,01
ClCr < 60 ml/mn	55.96	30.49 -104.09	<0,01
20 <μAlb <200	9.17	5.94 -14.21	<0,01
Cholest.> 2 g/l	1,79	1.26 - 2.55	<0,01
HDLc <0,40 mg/l	3.26	2.28 - 4.68	<0,01
LDLc > 1 g/l	0.74	0.50 - 1.1	0.11
T.G.> 1.50 g/l	0,85	0.61 - 1.19	0,33

Tableau LXVII: Analyse univariée : variables quantitatives

Le tableau LXVI résume l'analyse univariée des variables qualitatives, ce qui a permis d'observer les résultats suivants :

Mesures des associations

- **entre le taux d'HbA1c et l'HVG** : le risque d'HVG est multiplié par 3.91 chez les diabétiques avec un taux d'HbA1C>8% , par 3,26 chez les diabétiques avec un taux d'HbA1c > 10% (p<0,01) ;

- **entre la fonction rénale et l'HVG** : une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/mn multiplie par 55,9 le risque d'HVG (la différence est significative p<0,01). Une microalbuminurie positive multiplie le risque d'HVG de 9,1 (la différence est significative p<0,01).

- **entre la dyslipidémie et l'HVG** : une *cholestérolémie* supérieure à 2g/l multiplie le risque d'HVG de 1,79 (la différence est significative p<0,01) ;

Un taux d'*HDLc* bas (inférieur à 0,40 mg/l) multiplie significativement le risque d'HVG par 3,26 (p<0,01).

XI. Analyses multivariées : analyse de régression logistique

1. Modèle complet

Après une première étape qui a consisté à étudier les relations avec différents FRV (analyse univariée), on retient les variables dont les degrés de signification sont inférieurs à 0,25 en analyse brute. La variable à expliquer (dépendante) est l'HVG.

La stratégie adoptée est la procédure pas à pas descendante selon l'approche de Hosmer et Lemeshow : c'est un modèle saturé contenant les variables retenues initialement et on élimine successivement les variables qui peuvent l'être.

Une série de régressions logistiques a été effectuée afin de déterminer les variables discriminantes liées à l'HVG chez le diabétique de type 2.

Les variables introduites sont les variables principales (indépendantes) à savoir l'âge (variable quantitative), l'ancienneté du diabète (variable quantitative), l'hypertension artérielle (variable qualitative dichotomique, présence ou non), l'hémoglobine glyquée (variable qualitative dichotomique, présence ou non, testée au seuil de 7% ou 9%), le sexe (variable binaire), clairance à la créatine au seuil de 90 en variable dichotomique, la sédentarité (dichotomique), hypercholestérolémie au seuil de 2g/l, l'élévation du taux de LDL cholestérol au seuil de 1g/l, l'abaissement du taux de l'HDL cholestérol au seuil de 0,40 g/l et enfin l'hypertriglycémie au seuil de 1,50g/l dl (modèle complet ci-joint) :

Variables introduites	OR	IC		p
		Inférieur	Supérieur	
Ancienneté diabète	1,040	,989	1,094	,122
HTA	2,696	1,479	4,914	,001
HbA1c = 7%	,873	,263	2,896	,824
HbA1c ≥ 9%	1,413	,751	2,661	,284
Surcharge pondérale	1,429	,747	2,734	,281
Age	1,074	1,039	1,109	,000
Sexe	,591	,341	1,026	,061
Clairance créatinine ≤90 ml/mn	3,434	1,056	11,162	,040
Sédentarité	1,103	,580	2,098	,765
Cholestérolémie > 2 g/l	1,700	,879	3,290	,115
LDLc	,863	,445	1,671	,661
HDLc	1,198	,687	2,089	,524
Triglycéridémie > 1,50 g/l	,620	,338	1,138	,123
Albuminurie (microalbuminurie et/ou protéinurie +)	19,267	10,892	34,080	,000

Tableau LXVIII : Analyse de régression logistique : modèle complet

Il ressort de ce premier modèle les variables les plus discriminatives qui ont un effet indépendant sont l'HTA ($p=0,001$); l'âge ($p<0,001$); l'abaissement du taux de créatinine ($p=0,04$) et la micro albuminurie au delà de 20mg/l et / ou protéinurie positive ($p<0,001$).

2. Modèle final

Au cours de la procédure descendante, après avoir éliminé plusieurs variables non associées au risque d'HVG, nous présentons le modèle final avec un nombre de variables le plus réduit possible qui sont associées significativement au risque d'HVG.

Les variables explicatives principales sont comme suit :

Variables introduites	OR	IC		p
		Inférieur	Supérieur	
Ancienneté diabète	1,103	1,054	1,155	,000
Age	1,070	1,042	1,100	,000
HTA	2,953	1,798	4,850	,000
HbA1c \geq 9%	2,438	1,498	3,969	,000
Clairance créatinine \leq 90 ml/mn	8,704	2,943	25,742	,000
Albuminurie (microalbuminurie et/ou protéinurie +)	18,233	10,598	31,369	,000

Tableau LXIX : Analyse de régression logistique : modèle final

Il ressort de ce modèle les variables les plus discriminatives ayant un effet indépendant sur le risque d'HVG chez le diabétique type 2 : age (OR = 1,07 ; $p < 0,001$), ancienneté du diabète (OR = 1,1 ; $p < 0,001$), HTA (OR = 2,95 ; $p < 0,001$), HbA1c \geq 9% (OR = 2,43 ; $p < 0,001$), clairance à la créatinine (OR = 8,7 ; $p < 0,001$), micro albuminurie (OR = 18,2 ; $p < 0,001$).

DISCUSSION

Notre travail sera discuté successivement du point de la représentativité de l'échantillon de malades et des résultats obtenus.

I. REPRESENTATIVITE DE L'ECHANTILLON

Le recrutement des patients s'est fait pour une part (deux tiers soit 401 patients) au niveau de la consultation externe de médecine interne-diabétologie. La population qui fréquente ce site de consultation spécialisée est majoritairement d'origine rurale ce qui a facilité la diversification de notre échantillonnage. Les médecins généralistes des daïras environnantes ont participé à cette étude par l'orientation simple des diabétiques de type 2 ; l'examen clinique, la demande d'examens paracliniques et la tenue du questionnaire sont réalisés par les médecins du service de médecine interne. L'échantillon de malades vus en consultation externe est représentatif de la wilaya de Tlemcen pour ce faire, on a tenu compte de la carte sanitaire de la wilaya pour ne pas tomber dans un biais de sélection des malades (**Annexe1 et 2**).

Le troisième tiers (207 patients), a été recruté par le biais de l'hospitalisation. Ce lot de patients d'origine géographique diversifiée, a été hospitalisé pour autre raison qu'une HVG.

Selon les estimations de prévalence du diabète de type 2 dans la wilaya de Tlemcen, cette population serait de 12.200 diabétiques. Notre travail porte sur 608 diabétiques ce qui correspond à 5% des diabétiques de la wilaya.

II. COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES

Nous avons essayé de comparer nos résultats à ceux de certaines études étrangères (américaines et européennes) ; nous avons aussi évoqué certains travaux nationaux ou maghrébin (tunisien). Cette tâche a été malaisée d'une part, par le fait que, dans les grandes études, la part des diabétiques est faible et d'autre part les travaux sur l'HVG sont rares.

III. DISCUSSION DES RESULTATS

1. Comparaison de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche avec les données de la littérature.

La prévalence de l'HVG varie en fonction de la définition, de la méthode et de la population étudiée.

La prévalence de l'HVG électrique est variable selon que l'on utilise l'indice de Sokolow ou le score de Perugia (indice de Cornell). (**Tableau LXVIII**)

Tableau LXXI: Prévalence de l'HVG électrique
(données de la littérature)

	Nb	Sokolow	Perugia	Remarques
Framingham (43)	5 209	50%		PAS =180 mm
NHANES (68)	7 924	2,99%		Code Minnesota
TOMHS (69)	902		14,4 %	Patients ayant une HTA PAD entre 85 et 99 mmHg
Bordeaux		3%	10%	Patients ayant une HTA
Finlande (71)	1 746	Hommes 9,8 % Femmes 5,7 %	Hommes 14,9 % Femmes 18,8 %	Hypertendus non traités
Tromsø Study (11)				
PIUMA (72)	2 363		17,6%	Patients ayant une HTA
MAVI (73)	1 033		19,7%	Patients ayant une HTA
Notre étude	608	1,3%	19,7%	Patients diabétiques

- **Pour l'indice de Sokolow**, la prévalence dans notre étude est de **1,3%**.
- **L'étude de Framingham (43)** donne une prévalence qui peut avoisiner les 50% si la PAS=180 mmHg ;
- **La Cohorte de Bordeaux [83]** avec un indice de Sokolow >38mm, la prévalence est de **3%**.

Ces études citées sont faites avec des chiffres tensionnels différents, ce qui explique cette différence de prévalence. Les chiffres tensionnels de la population de Framingham (PAS=180 mmHg) sont très élevés ce qui aura un impact certain sur la masse ventriculaire gauche et par conséquent sur la prévalence électrique de l'HVG. Dans la cohorte de Bordeaux, les critères sont plus strictes et les chiffres tensionnels plus bas.

- **Dans l'étude de Finlande (71)**, la prévalence est de 15,5% ; la population est hypertendue non traitée.
- **Dans notre étude**, la prévalence est de 1,3% ; le seuil des chiffres tensionnels est beaucoup moins élevé que celui de l'étude de Framingham ou de la cohorte de Bordeaux.

Cette prévalence relativement basse, peut être expliquée aussi, par l'obésité et le surpoids de nos patients. En effet, dans l'étude LIFE, on note que l'obésité limite la sensibilité du critère voltage dans l'HVG.

Hammond et Devereux (77), estiment qu'une hypertrophie ventriculaire gauche n'est observée à l'ECG (Sokolow) que chez 2 à 6% des patients hypertendus dans le cas où l'HTA n'est pas compliquée et les chiffres tensionnels modérément augmentés ce qui est le cas de la majorité de nos malades..

- **Pour le score de Perugia (Cornell)**, dans notre étude, la prévalence de l'HVG est de **19,7%** (5,4% chez les hommes, 14,3% chez les femmes),
- **Dans l'étude TOMHS (69)**, la prévalence est 14,4 % ; la population est hypertendue (PAD entre 85 et 99 mmHg).
- **Dans l'étude PIUMA**, la prévalence est de 17,6% (**72**) ;
- **Dans l'étude MAVI**, la prévalence est de 19,7% (**73**).

- Dans **l'étude de Finlande (71)**, la prévalence est de 33,5% ; la population est hypertendue non traitée, ce qui explique ce taux très élevé.
- Dans **notre étude**, la prévalence de l'HVG est de 19,7%.

Nos chiffres concordent avec ceux de l'étude MAVI et approchent de ceux de PIUMA.

Notre population et celle des études **PIUMA** et **MAVI** sont de type méditerranéenne; le facteur ethnique pouvant interférer sur la masse ventriculaire (276).

Le recrutement différent des sujets dans ces études (normotendus ou hypertendus, sévérité de l'HTA, HTA traitée ou non, HTA compliquée ou non) et les critères électrocardiographiques différents contribuent certainement à expliquer ces différences.

On remarquera que, pour le dépistage électrique de l'HVG, le score de Perugia est beaucoup plus sensible que l'indice de Sokolow.

La prévalence de l'HVG échographique

Dans notre étude, elle est de **43,8%** pour des seuils d'indice de masse cardiaque de 125 g/m² chez l'homme diabétique et de 110 g/m² chez la femme diabétique.

Dans la littérature, les différentes prévalences d'HVG retrouvées:

Tableau LXXII: Prévalence de l'HVG échographique : données de la littérature

Études	N	Prévalence de l'HVG échocardiographique	Seuils
Framingham [76]	4 976	30 à 40 % à partir de 60 ans si PAS > 140 mmHg	Hommes >150 g/m ² Femmes > 120 g/m ²
TOMHS [69]	902	13 % 20%	Hommes > 134 g/m ² Femmes >110 g/m ²
Hammond [77]	621	12 % HTA limite 19 %HTA non compliquée	Hommes > 134 g/m ² Femmes > 110 g/m ²
Koren [78]	253	27 %	> 125 g/m ²
Casale [79]	140	20,7 %	> 125 g/m ²
Tromsø Study (11)	3287	H :14.9% F : 9.1%	
Tingleff [80]	3 498	14 à 39 % selon l'âge et le sexe	Hommes > 134 g/m ² Femmes >102 g/m ²
PIUMA [72]	1 925	30,5 %	Hommes > 125 g/m ² Femmes >110 g/m ²
MAVI [73]	1 033	28,5 %	> 125 g/m ²
Cuspidi [82]	100	28 %	Hommes > 125 g/m ² Femmes > 100 g/m ²
Cohorte [83] de Bordeaux	474	44 %	> 125 g/m ²
UKPDS (37)		45%	population diabète type 2
Sachs, Valensi , Atali Leutenegger (51)		45%	population diabète type 2 LVMI ≥110 g/m ² femmes >120 g/ m ² hommes
Notre étude		43,8%	population diabète type 2 MVGI>125 g/m ² hommes >110 g/m ² femmes

La prévalence de l'HVG dans ces études variait de 12 à 45 %, les valeurs moyennes se situant entre 20 et 30 %. Là encore, l'âge, le niveau tensionnel, l'obtention d'un contrôle tensionnel (82,93,102), le diabète, son ancienneté et la qualité de l'équilibre interviennent dans la prévalence de l'HVG.

- **l'étude de Framingham [76]** : 30 à 40 % : si PAS > 140 mmHg ; le seuil de dépistage dans cette étude est supérieur (Hommes >150 g/m²; Femmes >120 g/m²) à celui utilisé dans notre étude (hommes ≥125 g/m² ; femmes ≥110 g/m², ce qui donne une prévalence plus réduite.

En outre, la population n'est pas diabétique, ce qui ampute l'impact du diabète sur la prévalence de l'HVG (260,267).

- **TOMHS [10]** : la prévalence est de 33% (13 % pour les hommes (Hommes >134 g/m²) et 20% pour les femmes). Le seuil de dépistage pour les hommes est supérieurs à celui adopté dans notre étude ce qui donne une prévalence plus faible. Là aussi, la population n'est pas diabétique ce qui explique ce taux relativement plus faible.

- **PIUMA [72] et MAVI [73]** : le même seuil de dépistage est utilisé ; cependant, la prévalence est plus faible : respectivement de 30,5 % et 28,5 %. La population n'est pas diabétique

- **Cohorte de Bordeaux [83]** : la prévalence est de **44 %** ; (IMVG > 125 g/m²) ; on note la même prévalence avec les mêmes seuils de dépistage. Les patients dans cette cohorte sont hypertendus mais non diabétiques.

Si on considère une population de diabétiques de type 2 comme c'est le cas :

- Dans l'étude **UKPDS**, la prévalence de l'HVG est estimée à 45% (population de diabétique de type 2) (37) ce qui correspond à notre prévalence.

- Dans un travail de **Sachs, Valensi, Leutenegger, Atali**, 45% des patients diabétiques type 2 avaient une HVG, ce qui correspond à nos résultats mais cependant avec un seuil de dépistage plus bas (LVMI ≥110 g/m² chez les hommes, et ≥106 g/m² chez les femmes) (51).

- Dans d'autres études, comme l'étude finlandaise, la **Tromsø Study**, la prévalence de l'HVG déterminée par échocardiographie est de 24% (14,9% pour les hommes et 9,1% pour les femmes) (11). Ces chiffres sont nettement plus bas et s'expliquent en grande partie par l'origine ethnique de la population étudiée.

Dans Framingham, PIUMA, ou TOMHS, la population est soit de descendance italienne soit afro-américaine ; le facteur ethnique intervenant très probablement (276).

Dans notre étude, **chez les diabétiques hypertendus**, la prévalence de l'HVG est de **56,2%** ; la littérature rapporte des chiffres de 70% chez l'hypertendu (148).

On peut retenir que la prévalence de l'HVG échographique, dans notre étude, correspond aux données par les études européennes sur population de diabétiques (37,51).

L'échographie a permis d'affiner l'approche diagnostique de l'HVG. À l'inverse de l'ECG qui ne permet qu'une approche simplifiée, car dichotomique (HVG absente ou présente), l'échographie permet une approche à la fois qualitative et quantitative. En effet, l'impact de la géométrie du ventricule gauche a également été étudié (78,83,84). Le risque augmente avec l'importance de l'HVG : faible en cas de remodelage concentrique, il s'accroît en cas d'HVG excentrique et encore plus en cas d'HVG concentrique.

Dans notre étude, la prévalence de l'HVG excentrique et concentrique est respectivement de 20,4% et 23,3%.

Prévalence de l'HVG et répartition selon le sexe

Dans notre étude, on note une prédominance féminine de l'HVG : 25,6% contre 18% pour l'homme mais la différence n'est pas significative (0,23).

Cette prédominance féminine de l'HVG est retrouvée dans la majorité des études (étude de Graziella (12), étude TOMHS (10), Framingham (43), UKPDS (37) et dans l'étude de Valensi et coll. (51) mais pas dans l'étude danoise, la Tromso study (11).

Dans notre étude la prédominance féminine est retrouvée pour tous les facteurs de risque étudiés.

De même pour une étude tunisienne, étudiant la distribution des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la région du Sahel tunisien chez des malades hospitalisés pour maladie coronaire où on note une prédominance féminine pour tous les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (161).

Le sexe modifie la masse cardiaque (10). Les critères de définition de l'HVG tiennent compte du sexe ; des valeurs seuils différentes ont été proposées pour l'homme et la femme.

Dans notre étude, la masse ventriculaire gauche indexée moyenne chez la femme est de $141,4 \pm 12$ g/m² ; chez l'homme, elle est de $145,2 \pm 20$ g/m².

En étude univariée, dans notre étude, le sexe n'est pas corrélé significativement à l'HVG (OR = 0,82 ; p=0,23) de même qu'à étude analyse multivariée (régression logistique).

Dans notre étude, la femme diabétique cumule un maximum de facteurs de risque cardiovasculaire corrélés de façon significative à l'HVG ; ceci explique la prévalence plus élevée que chez l'homme.

Age moyen de survenue de l'HVG :

Dans notre population de diabétiques, l'âge moyen du diabétique avec HVG est de **68,15 ans** (versus 58 ans chez les diabétiques sans HVG) (<0,001).

Dans notre étude, l'âge est corrélé de façon significative à l'HVG ce qui ressort aussi bien de l'analyse univariée que de l'analyse multivariée (OR = 1,07; p <0,001).

Dans notre étude, la répartition en tranches d'âge (10 ans), montre que l'HVG est plus fréquente dans la tranche d'âge de 60-69 ans (37,6%), suivie de la tranche d'âge 70-79 ans (35,3%) puis de la tranche d'âge de 50-59 ans (16,5%).

On notera que, dans notre étude, c'est dans la tranche d'âge de 60-69 ans que se retrouve le maximum de facteurs de risque.

Dans le travail de Malek (7) et Aribi (15), la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 55 et 65 ans ; dans l'étude de Sari- Hamidou (17) ce sont les tranches 50-59 et 60-69 ans qui sont le plus touchées.

Dans la cohorte de Framingham (59,76), pour une PAS > 140 mmHg et un âge supérieur à 60 ans, plus de 3 hommes et 4 femmes sur 10 avaient une HVG à l'échographie (l'âge est associé à la prévalence d'une HVG de façon significative dans l'HTA).

Les études menées sur des populations normales, indemnes de diabète, d'HTA ou d'autre facteur de risque vasculaire, ont montré que l'âge ne modifie pas la masse cardiaque.

Si dans une population normale, l'âge ne modifie pas la masse cardiaque, l'intervention du diabète - et des autres facteurs de risque vasculaire qui l'accompagnent - modifient la masse cardiaque. La différence entre l'âge moyen d'un diabétique avec une HVG et l'âge moyen d'un diabétique sans HVG est significative et est corrélée à l'HVG.

Le risque global repose d'abord sur l'âge et sur l'ancienneté du diabète, deux déterminants majeurs du risque cardiovasculaire. L'âge retenu par le groupe d'experts est égal ou supérieur à 60 ans.

Hypertrophie ventriculaire gauche et ancienneté du diabète

Dans notre étude, elle est de **13,09 ± 6,12** ans chez les diabétiques porteurs d'une HVG (versus **6,7 ± 4,8** ans chez les diabétiques sans HVG) ($p < 0,001$).

L'HVG est corrélée de façon significative à la durée d'évolution du diabète et cela aussi bien dans l'analyse univariée que dans l'analyse multivariée (régression logistique) (OR = 1,04 ; $p = 0,12$).

L'ancienneté du diabète est l'autre déterminant majeur du risque vasculaire global. A ce stade, le sexe n'intervient pas dans la sélection, car le diabète expose la femme au même RCV que l'homme (**168**).

Chez l'homme comme chez la femme ayant un diabète connu depuis plus de 10 ans, il a été démontré que le risque relatif de décès de nature coronaire est au moins trois fois plus élevé que chez les sujets non diabétiques d'âge comparable (**159,168**).

L'âge et l'ancienneté du diabète étant deux paramètres souvent superposés.

Aussi, on s'aperçoit qu'au fil des années, le niveau de l'HbA1c s'élève progressivement. Il s'agit d'une caractéristique particulière au diabète type 2, attribuée à la perte progressive du pancréas à produire de l'insuline (dégradation progressive de l'insulinosécrétion résiduelle et aggravation de l'insulinorésistance). Ceci va perturber l'équilibre glycémique précaire préexistant et les principaux

facteurs de risque vasculaires seront augmentés comme il a été démontré par l'étude UKPDS (160). Cette cascade d'évènements (temps d'évolution du diabète, dégradation de l'équilibre diabétique, aggravation de l'insulinorésistance, apparition de complications, neuropathie cardiaque) participent à l'installation et à l'évolution de l'HVG.

Hypertrophie ventriculaire gauche et équilibre du diabète :

La qualité de l'équilibre diabétique a été appréciée par deux paramètres biologiques : le taux de la moyenne des glycémies à jeun et le taux moyen de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).

La glycémie à jeun (GAJ) moyenne chez les diabétiques porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche est significativement plus élevée que chez les diabétiques indemnes d'HVG : elle est respectivement de **2,04 ± 0,7g/l** chez les diabétiques avec HVG, elle est **1,87 ± 0,6g/j** chez les diabétiques sans HVG ($p < 0,01$). Ces résultats concordent avec les données de la littérature (160).

La relation entre **le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)** et l'HVG a montré que, dans notre étude, les sujets diabétiques qui font une HVG ont un taux d'HbA1c moyen significativement plus élevé que ceux qui ne font pas d'HVG ; il est respectivement de **11,7%** chez les diabétiques avec HVG versus **10,1%** ($p < 0,01$) chez les diabétiques sans HVG.

A l'examen du taux d'HbA1c, on remarque que la majorité de nos diabétiques (**92,6%**) a un mauvais équilibre diabétique ($HbA1c > 7\%$) et se situent ainsi dans des zones de risque cardiovasculaire d'importance progressive, comme le souligne l'étude UKPDS (37, 230) et l'étude ADVANCE (38). 65,4% de nos patients ont un taux d'HbA1c supérieur à 9%, presque la moitié (41,6%) de nos patients a un taux d'HbA1c compris entre 9 et 11%; 23,8% ont un taux d'HbA1c supérieur à 11%.

On remarque aussi qu'avec le temps (ancienneté du diabète), le taux d'HbA1c augmente progressivement :

- à 5,8 ans, le taux d'HbA1c est inférieur ou égale à 7% ;
- à 7,6 ans, il est compris entre 7% et 9% ;

- à 11 ans, il est compris entre 9 et 11% ;
- à 13,4 ans, le taux d'HbA1c est supérieur à 11%

ce qui signifie que l'équilibre diabétique se détériore progressivement et inexorablement avec le temps et c'est là une des caractéristiques du diabète de type 2.

Lors de l'analyse univariée, le taux d'HbA1c est significativement corrélé à l'HVG et cela à partir du taux de 7% (HbA1c > 8% ; p<0,01) ; ce qui ressort de même de l'étude multivariée (régression logistique) (OR=1,41 ; p=0.28).

Nos patients sont en majorité déséquilibrés dès le « début » de leur diabète et le temps qui s'écoule aggrave leur déséquilibre métabolique et par conséquent leur pronostic cardiovasculaire.

Le rôle de l'équilibre diabétique sur la survenue de complication a été démontré par l'étude **DCCT** qui rapporte qu'un bon équilibre du diabète fait diminuer de moitié les complications cardiovasculaires.

De même pour l'étude **UKPDS** qui rapporte qu'une diminution de 1% de l'HbA1c fait diminuer les complications microvasculaires de 30%, le risque d'infarctus de 18% et la mortalité liée au diabète de 25% (37).

En 2008, l'étude **ADVANCE** (38) et l'étude **ACCORD** (39), apportent chacune leur part de réponses et de questions au débat sur les bénéfices cliniques de la baisse prolongée de l'HbA1c. Ces études ont évalué l'impact sur les complications macro et microvasculaires du contrôle intensif de la glycémie chez les diabétiques, en comparant chacune deux stratégies qui visaient à atteindre des objectifs d'HbA1c à 6,5%.

Dans l'étude **ADVANCE**, le bénéfice vasculaire à 5 ans d'un contrôle intensif est apporté par une réduction de 21% des complications néphrologiques ; dans l'étude **ACCORD**, les résultats sont mitigés surtout dans le bras de traitement très intensif.

La présence d'un syndrome métabolique se retrouve dans 86% de la population diabétique comme l'a souligné l'étude **NAHNES III** (170) ; du fait de l'insulinorésistance, l'insuline intervient dans la modification concentrique et excentrique du ventricule gauche. La stimulation des cellules myocardique (261-

263) et l'activation du système nerveux sympathique (**264)** expliquent l'hypertrophie concentrique du ventricule gauche.

L'effet trophique direct de l'insuline sur les cellules myocardiques peut être médié en partie par les récepteurs de l'IGF-1 (**261,262**).

Hypertrophie ventriculaire gauche et IMC :

Dans notre étude, 50% de la population est en surcharge pondérale et 22% est obèse. La femme est plus concernée par l'excès de poids que l'homme (45,4% vs 26,6%).

Dans l'étude de Sari, une obésité androïde est retrouvée chez 97,9% des femmes (TT > 80 cm) et chez 64,6 % des hommes (TT > 84 cm) (**15**).

Dans l'étude Tunisienne (**161**), l'obésité (IMC) se retrouve dans 27% des cas (chez 25,1% des hommes et chez 31,9% des femmes).

Dans notre population, un tiers de la population (**29,8%**) présente un excès de poids et une HVG.

En analyse univariée, il ressort que ni la surcharge pondérale ni l'obésité ne sont corrélés à l'HVG ($p=0,14$ et $p=0,74$ respectivement) ;

en analyse multivariée, l'OR = 1,42 ($p=0,28$) pour la surcharge pondérale.

Dans l'étude de Framingham, sur des blancs américains, on ne note pas de relation significative entre l'IMC et l'HVG échographique (**277**).

Par contre, dans une étude sur des Afro-américains, Gottdiener, note que l'obésité est plus fort prédicteur de l'HVG que l'HTA (**276**).

Dans l'étude TOMHS et l'étude Tromso, l'IMC est corrélée positivement à l'HVG (**10,11**).

Cette obésité est sous tendue par l'inactivité, le niveau d'éducation, et le niveau social de nos patients. Est-ce le nouveau visage de la pauvreté ?

Hypertrophie ventriculaire gauche et tabagisme :

Le tabagisme est retrouvé chez 19,9% de nos patients essentiellement chez l'homme. Y a-t-il une part de tabagisme inavoué ? Cependant ce taux est compatible avec le taux donné par l'enquête Tahina qui est de 19,4% (**8**).

Dans l'étude de Sari, le tabagisme est retrouvé dans 31% des cas (**15**).

Dans l'étude tunisienne, le tabagisme est retrouvé chez 77,4% des hommes et chez 2,9% des femmes (161).

Dans notre étude, 13% de la population totale présente un tabagisme et une HVG ; 65,2% des fumeurs présentent une HVG cependant ce tabagisme n'est pas corrélé significativement avec l'HVG ($p = 0,07$) en analyse univariée.

Dans l'étude TOMHS, le tabagisme est corrélé positivement à l'HVG (69).

L'HTA et étude de la relation HVG – HTA :

La prévalence de l'HTA dans notre population étudiée est estimée à **65,3%**.

Une forte prévalence de l'HTA associée au diabète est retrouvée par plusieurs études. L'association de l'HTA au diabète, dans l'étude PROCAM est de 50%. Dans l'étude MRFIT (153), la prévalence de l'HTA (> 160 mmHg) était 3 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique. Dans l'étude UKPDS, 39% des diabétiques de type 2 avaient une HTA (>160/90 mmHg) (37,148).

Selon Sowers, l'HTA est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques (151).

**Tableau LXXIII: Prévalence de l'HTA chez le diabétique
(données de la littérature)**

	%	Remarques
PROCAM	50%.	
UKPDS (37,148)	40%	HTA >160/90 mmHg
MRFIT (153)	3 x plus fréquente	
Sowers (151)	2 x plus fréquente	
SAHA (25)	71.4 %	
Cardiologie – HCA 2000-05	52%	
Sari-Hamidou (15)	63%	HTA \geq 140/80
Notre étude	65,3%	HTA > 130/80 mmHg

La prévalence de l'HTA dans notre échantillon est relativement forte ; ceci s'explique en partie, par l'utilisation de seuils tensionnels pathologiques d'HTA

plus bas conformément aux recommandations de la JNC VII (96), de l'ESH (97,101) et de l'association américaine sur le diabète (ADA).

Notre prévalence est due aussi, au fait de l'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), pour définir le statut tensionnel, des diabétiques qui n'étaient pas connus hypertendus et dont les chiffres tensionnels étaient subnormaux.

Dans notre étude, l'HTA est plus fréquente dans la tranche d'âge 60-69 ans ; il faut rappeler que c'est la tranche d'âge la plus concernée par les facteurs de risque CV. Cette HTA est corrélée à l'IMC ($p < 0,0001$), la sédentarité ($p < 0,0001$) et les autres facteurs de risque.

Association HTA et HVG :

L'HTA est une grande pourvoyeuse d'HVG : comme on le remarque dans notre étude : **56,2%** des diabétiques hypertendus présentent une HVG ($p < 0,001$).

La majorité des diabétiques avec HVG (**83,8%**) est hypertendue.

Dans l'étude de **Framingham**, la fréquence de l'HVG (population générale) varie en fonction du degré de l'HTA; évaluée à l'échocardiographie, elle est de 15-20 % dans l'HTA légère et ≥ 50 % dans l'HTA sévère (**43,150**).

Pour une population diabétique, les données de la littérature varient de 45% à 70% en fonction de l'existence ou non d'une HTA (**51,150**).

Dans notre étude, l'HVG est corrélée de façon significative à l'HTA, ce qui ressort de l'analyse univariée (OR = 5,1 $p < 0,01$) et de l'analyse de régression logistique (multivariée) (OR=2,69 ; $p < 0,001$).

Nos résultats concordent avec les données de la littérature.

La durée d'évolution du diabète est significativement plus longue chez les sujets hypertendus que chez les sujets non hypertendus : elle est respectivement de **10,6 ± 6,3** ans chez les diabétiques hypertendus (vs **7,3 ± 5,5** ans chez les diabétiques non hypertendus) ($p < 0,001$). Chez les diabétiques avec HVG et HTA, le diabète est plus ancien **13.43 ± 6.09** ans versus **11.37 ± 6.06** ans chez les diabétiques sans HVG ($p < 0,0001$).

L'HVG est un phénomène d'adaptation myocardique à l'exigence d'une charge accrue. L'HVG concentrique résulte de la surcharge de pression, comme c'est le cas dans l'HTA. Le risque d'HVG augmente de 3% pour l'élévation de 05 mmHg de pression systolique (241).

HVG échographique et sédentarité :

Plus des trois quarts des diabétiques (77,5%) de l'étude sont sédentaires. L'activité physique fait partie de l'arsenal thérapeutique au même titre que le régime ou les médicaments ; c'est dire que le traitement n'est pas suivi correctement.

La majorité (85,7%) des diabétiques avec HVG est inactive (vs 14,3% des diabétiques avec HVG sont actifs) ($p < 0,001$).

En analyse univariée l'OR = 0,41 ($p < 0,01$) ; en analyse multivariée, l'OR = 1,10 ($p = 0,76$).

La sédentarité est reconnue par diverses études comme étant un facteur de risque cardiovasculaire. Elle prend une part croissante dans le mode de vie actuel et entraîne une augmentation rapide de la fréquence des maladies chroniques liées à ces facteurs de risque. La sédentarité renforce toutes les causes de mortalité et double le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète et d'HTA. C'est un des problèmes de santé publique les plus sérieux de notre époque.

Hypertrophie ventriculaire gauche et fonction rénale :

Si la responsabilité du diabète comme première cause d'insuffisance rénale terminale (avant l'hypertension artérielle et les glomérulonéphrites) n'est malheureusement plus remise en cause par plusieurs pays, les stades plus précoces (de 1 à 4) concernent environ 100 fois plus de patients que l'insuffisance rénale terminale.

La clairance à la créatinine :

Dans notre étude, la formule utilisée pour l'estimation de la clairance de la créatinine est celle de Cockcroft et Gault;

- la clairance à la créatinine moyenne de nos malades est de **68,7 ± 19 ml/mn**, ce qui correspond au stade 2 de l'insuffisance rénale (242).

- La fonction rénale est normale dans **17,4%** des cas ;

- La fonction rénale est altérée (< 90 ml/mn) chez **82,6%** des diabétiques étudiés avec :

- **47,8%** de la population étudiée en insuffisance rénale légère (stade 2)
- ClCr comprise entre 60-89 ml/mn - ;

- **34,7%** de la population étudiée en insuffisance rénale modérée (stade 3)
- ClCr comprise entre 30 - 59 ml/mn - ;

La majorité de nos patients présente une altération de la fonction rénale mettant ainsi, d'emblée cette population dans un haut risque cardiovasculaire.

Relation clairance à la créatinine et HVG :

Chez nos diabétiques avec HVG, la clairance à la créatinine moyenne est égale à 53,9 ml/mn (vs 80,1ml/mn chez les diabétiques sans HVG) ($p < 0,001$).

Dans notre étude, l'HVG est corrélée de façon significative ($p < 0,0001$) à la clairance à la créatinine et cela à tous les stades de l'insuffisance rénale :

- **98,5%** des diabétiques avec HVG (43% de la population totale) ont une Clairance à la créatinine inférieure à 90 ml/mn ($p < 0,0001$) ;

- **Stade 2** d'insuffisance rénale : **25%** des diabétiques avec HVG (11,9% de la population totale) ont une Clairance à la créatinine comprise entre 60-89 ml/mn ;

- **Stade 3** d'insuffisance rénale : **73,3%** des diabétiques avec HVG (32,1% de la population totale) ont une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/mn ($p < 0,01$) ;

Le taux d'HVG augmente avec le déclin de la fonction rénale ce qui a été notée dans plusieurs études (240).

L' HVG est significativement corrélée à la clairance de la créatinine que se soit en analyse univariée qu'en analyse multivariée (régression logistique) et cela à partir du stade 1 de l'insuffisance rénale (ClCr<90 ml/mn) (OR=3,43 ; $p=0,04$).

Elle peut être considérée, dans notre étude, comme indice de la présence d'une HVG.

L'HVG est un phénomène d'adaptation myocardique à l'exigence d'une charge accrue. Alors que l'HVG concentrique résulte de la surcharge de pression, comme c'est le cas dans l'HTA, l'HVG excentrique, en revanche, est le résultat de la surcharge de volume due à la rétention hydrosodée, à l'anémie et à d'autres facteurs présents dans l'IRC, comme l'hyperparathyroïdie secondaire.

Dans l'IRC plusieurs facteurs prédisposants sont réunis pour le développement de l'HVG. La prévalence de l'HVG chez les patients avec IRC augmente avec le déclin de la fonction rénale allant de 26,7% avec une ClCr supérieure à 50 ml/min à 45,2% lorsque la ClCr est inférieure à 25 ml/min (241).

Un modèle de régression logistique montre que le risque d'HVG augmente de 3% pour chaque réduction de 5 ml/min de la ClCr et augmente de 3% tous les cinq ans d'âge (241).

Dans notre étude, 34,7% des diabétiques étudiés ont une ClCr < 60 ml/mn ; à ce stade, la durée moyenne du diabète est estimée à 7,9 ans \pm 6,2 ans ($p < 0,01$).

Dans l'étude UKPDS, après une durée moyenne d'évolution du diabète de 15 ans, 28% des diabétiques de l'étude ont une ClCr < 60 ml/mn (233).

Relation néphropathie et HVG : dans notre étude

- La prévalence de la **microalbuminurie** est de **29,6%**.
- Dans le travail de Sari (15), la microalbuminurie a été retrouvée dans 32,7%;
- D'après la littérature, la prévalence de la microalbuminurie chez le diabétique de type 2 est d'environ 30% (231).
- Dans l'UKPDS, dix ans après le diagnostic du diabète, la prévalence de la microalbuminurie était de 24,9% (232) ; quinze ans après le diagnostic du diabète, 38% ont développé une microalbuminurie et 28% ont une clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/mn (Cockcroft) (233).

- Microalbuminurie et HVG :

Plus de la moitié des diabétiques avec HVG (53%) présente une microalbuminurie (soit 23% de la population totale étudiée) ; celle-ci est de 66,8 mg/l en cas d'HVG

(vs 09,1 mg/l sans HVG); l'HVG est significativement corrélée à la microalbuminurie ($p < 0,001$).

- Relation microalbuminurie et autres FRV :

En cas de surcharge pondérale la microalbuminurie moyenne est de 24,2 mg/l :

- 12,5% de la population totale présentent : un diabète sucré, une surcharge pondérale et une microalbuminurie ;

En cas d'obésité, elle est de 31,2 mg/l :

- 13,8% de nos patients présentent : un diabète sucré, une obésité et une microalbuminurie ;

En cas d'HTA, elle est 37,2 mg/l ($p < 0,001$) :

- 34,5% de la population hypertendue présentent : un diabète sucré, une HTA et une microalbuminurie (soit 22,5% de la population totale).

Même de faible abondance, la microalbuminurie est associée à un excès de mortalité totale et cardio-vasculaire (**224, 226, 231**).

- **La protéinurie** est retrouvée chez **14,6%** de la population étudiée.

- dans l'étude de Sari-Hamidou (**15**), la protéinurie a été retrouvée dans **16,4%** ;

- Dans l'étude UKPDS, 10 ans après le diagnostic du diabète, la prévalence de la protéinurie était de 5,3% (**232**).

Chez les diabétiques avec HVG «échographique», elle est retrouvée chez un tiers (**32,6%**) des diabétiques avec HVG.

L'HVG est corrélée à la protéinurie de façon significative ($p < 0,001$).

Il ressort de notre étude que :

- 98,5% des diabétiques avec HVG ont une insuffisance rénale (soit stade 2, soit stade 3);
- 85,6% des diabétiques avec HVG ont une néphropathie (microalbuminurie ou protéinurie).

En analyse multivariée, la présence d'une albuminurie (microalbuminurie et protéinurie) est significativement corrélée à l'HVG (OR=19,2; $p < 0,001$).

La coexistence d'une néphropathie diabétique, elle-même associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire (224,226) et d'une HVG constitue un état dans lequel le pronostic cardiovasculaire est particulièrement grave.

A ce stade, l'inflation hydrosodée est fréquente mais latente ; celle-ci est déterminante dans l'absence de baisse tensionnelle nocturne « non dipper » qui elle-même joue un rôle dans la constitution de l'HVG (242,278).

La valeur prédictive de la microalbuminurie sur la survenue d'événements cardiovasculaires est bien connue chez les sujets diabétiques en particulier diabétiques de type 2. La microalbuminurie est le plus puissant prédicateur de survenue de complications cardiovasculaires dans cette population. (228).

- Néphropathie et rétinopathie diabétique :

Une des difficultés dans l'étude de la néphropathie diabétique est que les sujets diabétiques de type 2, protéinuriques, ne présentent une glomérulopathie diabétique que dans trois cas sur quatre. Ainsi, un quart des cas correspond à une glomérulopathie non diabétique. Il est donc souhaitable de considérer de façon simultanée des anomalies de l'excrétion urinaire d'albumine et la présence d'une rétinopathie pour affirmer la présence d'une néphropathie en relation avec le diabète.

Dans notre étude, la rétinopathie diabétique (non proliférante et proliférante) est retrouvée dans 42,5% des cas. La néphropathie a été retrouvée, chez nos malades, dans 44,2%. Ce qui signifie que 2,3% font une néphropathie sans rétinopathie diabétique dont l'origine est autre que le diabète.

Dans l'étude de Sari (15), la rétinopathie diabétique est retrouvée dans 46,9%. La néphropathie a été retrouvée, dans cette étude, dans 49,1% ; 2,2% font une néphropathie sans rétinopathie diabétique.

Ce résultat correspond à celui de notre étude mais ces résultats ne correspondent pas ceux donnés par la littérature qui considère que chez le diabétique type 2, 25% à 30% des cas de néphropathie sont expliqués par une cause autre que le diabète.

Hypertrophie ventriculaire gauche et bilan lipidique :

- Dans notre étude, la prévalence de l'**hypercholestérolémie** est de **37,5%**.
- La **cholestérolémie moyenne** est de $1,92 \pm 0,35$ g/l.
- **En cas d'HVG**, elle est de $1,96 \pm 0,39$ g/l (versus $1,88 \pm 0,3$ g/l chez les diabétiques sans HVG) ($p=0,01$).
- **42,8%** des diabétiques avec HVG ont une hypercholestérolémie ;

En analyse univariée, l'HVG est corrélée de façon significative à la cholestérolémie (OR=1,79 ; $p<0,01$) ; en analyse multivariée (OR=1,7 ; $p=0,11$).

- Une hyper **LDL-cholestérolémie** (> 1 g/l) a été retrouvée dans **75,5%**.
- Le **LDLc moyen** est $1,24 \pm 0,30$ g/l.
- **En cas d'HVG**, le LDL-c est $1,30 \pm 0,31$ g/l (versus $1,19 \pm 0,29$ g/l chez les diabétiques sans HVG) ($p<0,01$).
- Trois quarts (**78,5%**) des diabétiques avec HVG ont un taux de LDLc augmenté.

Dans le **travail de Sari (15)**, le LDLc a été trouvé élevé ($\geq 1,30$ g/l) dans les 03 groupes de diabétiques (normo, micro et macroalbuminurique) ; la prévalence moyenne est de 50,5%.

Le seuil utilisé dans notre travail est plus bas (> 1 g/l) ce qui explique notre prévalence.

Dans notre étude, en analyse univariée, l'HVG n'est pas corrélée au taux de LDLc (OR=0,74; $p=0,11$) de même qu'en analyse multivariée (OR=1,70; $p=0,11$).

Dans l'étude de Horio (192), le taux de LDLc n'est pas corrélé à la masse cardiaque.

Dans l'étude de Sundström (194), il ressort que la dyslipidémie peut être un déterminant majeur de l'HVG.

Dans l'UKPDS, le taux de LDL-c a été trouvé augmenté et était corrélé significativement au risque cardiovasculaire ; l'augmentation de 1 mmol/l donnait une augmentation du risque coronarien de 57% (37).

- **Le HDL-cholestérol** est bas ($<0,40$ g/l) chez **86,1%** de nos patients.

- Le **HDLc moyen** est de $0,38 \pm 0,08$ mg/l

- **En cas d'HVG**, le HDLc moyen est de $0,36 \pm 0,1$ mg/l (vs $0,40 \pm 0,1$ mg/l chez les diabétiques sans HVG) ($p < 0,01$).

- La majorité (91,3%) des diabétiques avec HVG ont un HDLc bas ($<0,001$).

Ce résultat correspond aux données de l'étude UKPDS qui retrouve une baisse significative du HDL-c; une augmentation du HDLc de 0,1 mmol/l donnait une diminution de ce risque de 15% (37).

Dans l'étude INTERHEARD, un taux de HDL-c bas est reconnu comme étant un facteur de risque cardiovasculaire (191) et, est considéré comme prédicteur indépendant d'une HVG.

Une relation inverse a été trouvée entre le taux de HDL cholestérol et la masse ventriculaire gauche par plusieurs études: Sundstrom (194), Schillaci (85,193) et l'étude japonaise de Horio (192).

Dans notre étude, en analyse univariée, l'HVG est corrélée de façon significative à l'HDLc ($OR=3,26$; $p < 0,01$) ; cette corrélation ne ressort pas en analyse multivariée ($OR= 1,19$; $p = 0,52$). Ce résultat est-il dû au taux d'HDLc qui est relativement bas chez nos patients ?

- Le taux de **triglycérides plasmatiques** est élevé ($> 1,50$ g/l) chez **51,5%** de nos patients ;

- Le **taux moyen des triglycérides** est de $1,52 \pm 0,6$ g/l.

- **En cas d'HVG**, il est de $1,50 \pm 0,5$ g/l (vs $1,49 \pm 0,4$ g/l chez les diabétiques sans HVG) mais cependant il n'est pas corrélé de façon significative à l'HVG ($p = 0,83$).

Cette absence de corrélation est retrouvée dans l'étude de Horio (192).

Le diabétique de type 2 présente souvent un HDL-cholestérol bas ; cette anomalie s'accompagne fréquemment d'une augmentation des triglycérides. Cependant une absence d'hypertriglycéridémie peut coexister avec une hypoHDLémie.

En analyse multivariée (analyse de régression logistique), au cours de la procédure descendante, après avoir éliminé plusieurs variables non associées au risque d'HVG, le **modèle final (tableau LXIX)**, comporte un nombre de variables qui sont associées significativement au risque d'HVG.

Il ressort de ce modèle les variables les plus discriminatives ayant un effet indépendant sur le risque d'HVG chez le diabétique type 2 : **age** (OR = 1,07 ; $p < 0,001$), **ancienneté du diabète** (OR = 1,1 ; $p < 0,001$), **HTA** (OR = 2,95 ; $p < 0,001$), **HbA1c \geq 9%** (OR = 2,43 ; $p < 0,001$), **clairance à la créatinine** (OR = 8,7 ; $p < 0,001$), **microalbuminurie** (OR = 18,2 ; $p < 0,001$).

Ces résultats concordent avec ceux de la littérature.

2/ VALIDITE DES RESULTATS

1. VALIDITE INTERNE

Consiste en la discussion des biais : biais de sélection, d'observation et d'analyse

1. Biais de sélection :

Peut concerner la définition du diabète, la définition de l'hypertrophie ventriculaire gauche, des seuils de positivité et des critères d'inclusion.

Dans notre étude, l'échantillonnage a été fait en fonction des secteurs sanitaires c'est-à-dire en fonction des chefs lieux (Daïras) ; l'idéal serait de recruter les patients en fonction du lieu de résidence et de suivi de la maladie.

Dans notre étude, le recrutement des patients s'est fait pour une part au niveau de la consultation externe de médecine interne-diabétologie qui accueille foule de monde ; la population qui fréquente ce site de consultation spécialisée est majoritairement d'origine rurale ce qui a facilité la diversification de notre échantillonnage. Les patients inclus dans l'étude répondent aux critères d'inclusion et de non inclusion. Les médecins généralistes des daïras environnantes ont participé à cette étude par l'orientation simple des diabétiques de type 2 ; l'examen clinique, la demande d'examens paracliniques et la tenue du questionnaire sont réalisés par les médecins du service de médecine interne.

L'échantillon de malades vus en consultation externe est représentatif de la wilaya de Tlemcen ; on a tenu compte de la carte sanitaire de la wilaya pour éviter les biais de sélection des malades.

Les diabétiques hospitalisés au niveau du service de médecine interne constituent la deuxième part de recrutement. Cette population est, elle aussi, variée quand à son origine géographique. La population est représentative de la totalité des régions environnantes.

Un équilibre de l'échantillonnage a été respecté. Les malades hospitalisés constituent le tiers de la population de l'étude ; les deux tiers restants c'est-à-dire 401 patients, ont été recrutés à travers la consultation externe. C'est pour ce groupe qu'on a fait intervenir la carte sanitaire de la wilaya pour déterminer le nombre de patients respectifs à chaque secteur sanitaire (**Annexe 2**). On a pu recruter

facilement les patients des différents secteurs sauf pour le secteur de Maghnia où on n'a pu atteindre que 32 patients au lieu des 74 malades attendus. Cette carence de malades est due probablement à la bonne couverture médicale du secteur de Maghnia.

2. Biais d'observation et de classification:

Peut exister si des données ont été recueillies par des méthodes, appareils, observateurs non comparables et différents pour chaque malade.

Dans notre étude, il pouvait se poser au dépistage échocardiographique de l'HVG.

Cette examen a été fait réalisé par le même appareil et le même cardiologue dans un souci de garder les mêmes références techniques.

Des indices ont été mesuré, échographiquement, (épaisseur de la paroi postérieure (PP), du septum interventriculaire (SIV) et le diamètre du ventricule gauche (DVG) en télédiastole (TD)) permettant de déterminer la masse ventriculaire gauche (MVG) selon l'équation de Devereux et Reichek (22).

$$\text{MVG (gr)} = 1,04[(\text{DVGTD} + \text{PPTD} + \text{SIVTD})^3 - (\text{DVGTD})^3] - 13,6$$

L'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) est obtenu en indexant la masse ventriculaire gauche à la surface corporelle (m^2) ; celle-ci est obtenue en utilisant la formule de Dubois et Dubois (23).

Sont considérés comme présentant une HVG, les diabétiques dont l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) **normalisé** est supérieur à 125 g/m^2 pour les hommes, et supérieur à 110 g/m^2 pour les femmes (44,45,52).

L'épaisseur pariétale relative (h/r) est calculée pour déterminée le type d'HVG (remodelage concentrique, hypertrophie excentrique ou hypertrophie concentrique) ; l'épaisseur pariétale relative (h/r) = $2(\text{PPTD} + \text{SIVTD}) / \text{DVG}$; $h/r < 0,45$ correspond à une HVG excentrique ; $\geq 0,45$ correspond à une HVG concentrique.

Dans cette étude, nous avons retenu comme HVG que les hypertrophies ventriculaires concentriques et excentriques ; le remodelage concentrique du ventriculaire gauche n'a pas été retenu comme hypertrophie ventriculaire.

Avec ces critères, nous pensons avoir évité les biais de classification.

2. VALIDITE EXTERNE

Consiste à savoir si nos résultats sont applicables ou représentatifs de la population diabétique en général. Nous pensons que nos résultats - pour beaucoup - reflètent la triste réalité de la majorité des diabétiques.

CONCLUSION

Notre étude nous a permis d'apporter des renseignements quant au profil épidémiologique de la population de diabétiques de Tlemcen.

Nous avons noté :

- un âge moyen de 62.4 ± 10.1 ans ; cet âge varie selon l'existence ou non de complication : il est corrélé de façon significative à l'hypertrophie ventriculaire gauche, à l'hypertension artérielle ($p < 0,001$) ; c'est un des déterminants majeur ;
- la prédominance de femmes sur les hommes avec un sex ratio de 0,79 ;
- les tranches d'âge 60-69 ans et 50-59 ans représentent les deux tiers de la population étudiée ;
- un analphabétisme chez les trois quarts des patients ;
- l'ancienneté (présumée) du diabète est en moyenne de $9,5 \pm 6,2$ ans ; elle est corrélée de façon significative à la présence ou non d'une HVG ($p < 0,0001$) ; cette notion attire l'attention que l'HVG peut être dépistée précocement ;
- la qualité de l'équilibre du diabète est très mauvaise avec une HbA1c comprise entre 9 et 11% pour presque la moitié des diabétiques étudiés mettant ainsi ces diabétiques dans un haut risque cardiovasculaire ; pour le reste des diabétiques, uniquement 7.4% ont une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7% ;
- nos patients sont obèses dans 22% des cas et en surcharge pondérale dans 50% des cas ; la femme est le plus concernée par l'excès de poids ;
- l'inactivité et la sédentarité sont retrouvées chez 77,5% de nos patients ; la femme est le plus concernée par la sédentarité ;
- l'hypertension artérielle est retrouvée dans 65,3% ; elle est plus fréquente chez la femme ;
- de point de vue fonction rénale, la majorité de nos patients - 82,6% - a une fonction altérée (clairance à la créatinine inférieure à 90 ml/mn) avec 47,8% des

diabétiques entre 60-89 ml/mn et 34,7% entre 30-59 ml/mn ; les femmes sont le plus concernée cette insuffisance rénale ;

- la protéinurie et la microalbumiurie sont retrouvées respectivement dans 14,6% et 29,6% ; la population néphropathe est ainsi estimée à 44,4% ;
- la rétinopathie diabétique (proliférante et non proliférante) est retrouvée chez 42,5% des diabétiques ;
- une dyslipidémie est fréquemment retrouvée chez nos malades : l'hypercholestérolémie est retrouvée dans 37,5% des cas ; une hypo-HDLémie est retrouvée chez 86,1% des diabétiques et une hyper-LDLémie est retrouvée chez 75,5% des patients.

L'hypertrophie ventriculaire gauche appréciée par électrocardiogramme ou par échocardiographie est fréquente : à l'ECG, sa fréquence varie selon l'indice utilisé : avec l'indice de Sokolow, elle est de 1,3% ; avec l'indice ou score de Perugia (Cornell), elle est de 19,7%.

A l'échocardiographie, l'HVG est retrouvée dans 43,8%.

Ces chiffres nous renseignent d'une part, sur la sensibilité de la méthode utilisée pour le dépistage de l'HVG - l'échographie étant la méthode la plus sensible; quant à l'HVG électrique, l'indice de Sokolow n'est pas un bon outil pour le dépistage ; le score de Perugia (Cornell) nous semble un index à privilégier dans le dépistage électrique de l'HVG. En outre, ces chiffres nous renseignent sur la réalité et la fréquence d'une telle complication chez les diabétiques : presque un diabétique sur deux est porteur d'une HVG.

Tous les facteurs étudiés et cités précédemment sont corrélés à l'HVG de façon significative hormis le sexe des patients.

La présence d'une HVG chez le diabétique de type 2 traduit un risque global majeur ; Celui-ci repose d'abord sur l'âge et sur l'ancienneté du diabète, deux déterminants majeurs du risque cardiovasculaire.

Ces notions doivent attirer l'attention sur la signification de la présence d'une HVG chez le diabétique et sur la nécessité d'un dépistage précoce; l'HVG est un

paramètre multiparamétrique : sa présence chez un diabétique est synonyme de cumul de facteurs de risque ; son dépistage est nécessaire chez le diabétique de type 2 et sa prise en charge consiste en une attitude plus agressive vis-à-vis des autres facteurs de risque cardiovasculaire et complications du diabète.

Cette population de diabétiques, avec HVG, pourrait être la population idéale pour le dépistage de l'ischémie myocardique silencieuse **de type 1**.

L'éducation de la population (rôle des médias), la formation médicale continue et la constitution de réseaux de suivi des diabétiques sont des moyens utiles pour endiguer ce fléau.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kannel WB, McGee DL.

Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study.

JAMA 1979; 241:2035-8.

2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D.

Diabetes, other risk factors, and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial.

Diabetes Care 1993 ; 16 : 434-44.

3. IDF Clinical Guidelines Task Force.

Global guideline for type 2 diabetes.

Brussels : International Diabetes Federation, 2005.

4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P.

The rising global burden of diabetes and its complications : estimates and projections to the year 2010.

Diabet Med 1997 ; 14 : 1-85.

5. Wild S, Roglic G, Green A, et al.

Global prevalence of diabetes : estimates for the year 2000 and projections for 2030.

Diabetes Care 2004 ; 27 : 1047-53.

6. Houti L.

Thèse de doctorat en sciences médicales. Epidémiologie du diabète de type 2 dans la wilaya d'Oran. 2000.

7. Malek R.

Le diabète sucré dans la wilaya de Sétif. Etude épidémiologique.

Thèse DESM.1998.

8. Projet TAHINA .

Synthèse enquête morbidité hospitalière en Algérie.

INSP Alger. Janvier 2003.

9. Belhadj M

Epidémiologie du diabète en Algérie. 2^{ème} Congrès Maghrébin d'Endocrinologie
Diabétologie Nutrition.

Fés 24-27 Nov 2005.

**10. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, JM Flack, JA Cutler, R Grimm
and J Stamler .**

Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly
hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)

Circulation1993; 87: 476-486.

11. Schirmer H., Lunde P. and K. Rasmussen.

Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. The Tromsø Study.

European Heart Journal 1999 20(6):429-438).

12. Grazielli B. Prevalence of left ventricular hypertrophy.

Institute of internal medicine. Turin.

the Casale Monferrato study.

13. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR.

Electrographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease:
the Framingham study.

Ann Intern Med 1970; 72: 813-822.

14. Levy D ; Garrison RJ ; Savage DD ; Castelli WP :

Prognostic implication of échocardiographic détermined left ventricular mass in man in the Framingham

Hearth Study. N. England J. Med. 1990. 322 : 1561-66.

15. Aribi S.

Complications vasculaires et facteurs de risque chez le diabétique de type 2 dans la wilaya d'Oran.2000.

Thèse DESM Oran 2000.

16. Zekri S.

Thèse DESM. Alger

17. Sari-Hamidou RD.

Etude de la néphropathie du diabète de type 2 et les facteurs de risque associés dans wilaya de Tlemcen.

Thèse DESM. Tlemcen 2008.

18. Classification of Diabetes Mellitus.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.

Diabetes Care. 2003;26 (suppl 1):S5-S20

19. Saydah SH, Loria CM, Ebenhardt MS et al.

Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US.

Diabetes Care 2001; 24: 447-53.

20. Expert Panel on Detection.

Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the thirg report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).

JAMA 2001; 285; 2486-97.

21. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).

Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome.

Diabetes Metabol. 2002; 28; 364-76.

22. **Kamoun M, Abid M, Ben Abdellah N, Ben Slama C et coll.**
Epidémiologie du diabète en Tunisie.
Diabète 2004. Ibidem p 41-6.
23. **Gharbi GH, Ajdi F.**
Epidémiologie du diabète au Maroc.
2^{ème} Congrès Maghrébin d'Endocrinologie. Diabétologie Nutrition.
Fez 2005.
24. **Benzaoucha A.**
Le diabète sucré à Alger : fréquence et conséquences.
Diabète et Métabolisme 1992 ;18 :229-35.
25. **Benkhedda S, Chibane A, Atif A, Temmar M, Aicheur LT, Bendaous N, Abou SM, Latrèche S, Ziari D, Merad K.**
Résultat de l'étude nationale SAHA 1.
Santé Maghreb
26. **Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL.**
Age and the burden of death attributable to diabetes in the United State.
Am J Epidemiol 2002; 156: 714-31.
27. **Gu K, Cowie CC, Harris MI.**
Mortality in adults with diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993.
Diabetes Care 1998; 21: 1138-45.
28. **Grundy SM, Benjamin U, Burke GL et al.**
Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American heart Association.
Circulation 1999; 100; 1134-46.
29. **American Diabetes Association.**
Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes.
Diabetes Care 1993; 1.6(2 Suppl); 72-8.

- 30. Melchior T, Kober L, Madsen CR et al.**
Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation.
Eur Heart J 1999. 20/ 973-8.
- 31. Cosson E, Guimfack M, Paries J et al.**
Prognosis of coronary stenoses in patients with diabetes and myocardial ischemia.
Diabetes Care 2003; 26: 1313-4.
- 32. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.**
Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.
N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
- 33. Wilson PWF, Cupples LA, Kannel WB.**
Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease ? The Framingham Study.
Am Heart J. 1991 ;121 :586-90.
- 34. Stamler J, Vaccardo O, Neaton JD, Wentworth D.**
for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in Multiple Risk Factor Intervention Trial.
Diabetes Care 1993 ; 16 :434-44.
- 35. Jarret RT, Balkau B, Shipley M, et al.**
High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-age no diabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study.
Diabetes Care 1998 ;21 :360-7.
- 36. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al,**
Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11 year follow-up of the Paris Prospective Study
Diabetologia 1989 ;32 :300-4.

- 37. Turner RC, Milns H, Neil HAW et al.**
Risk factors for coronary artery disease in non insulin dependant diabetes mellitus.
UKPDS 23.
*Br. Med.*1998; 316-823.
- 38. Anushka Patel.** for ADVANCE Study.
ADA San Francisco 2008
- 39. Etude ACCORD.**
ADA San Fransisco 2008.
- 40. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, et al.**
The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study.
Diabetes Metab 2003;29:526-32
- 41. Dinneen SF, Gerstein HC.**
The association of microalbuminuria and mortality in non insulin dependant diabetes mellitus. A systematic overview of the literature.
Arch Intern Med 1997 ;157 :1413-8..
- 42. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller jH.**
Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The World Health Organization multinational study of vascular disease in diabetes.
Diabetes Care 1996; 19:305-12.
- 43. Kannel WB, GordonT, Offut D.**
Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence and mortality in the Framingham study.
Ann Intern Med 1969; 71: 89-105.
- 44. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al.**
Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults; assessment of allometric relations and impact of overweight.
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1251-60.

- 45. Devereux RB, Reichek N.**
Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method.
Circulation 1977; 55:613-618.
- 46. Dubois D, Dubois B.**
A formula to estimate the approximate surface area in height and weight to be know.
Arch Intern Med 1916; 17:863-871.
- 47. Ganau A, Devereux RB, Roman MH et al.**
Patterns of left ventricular hypertrophy and geomrtric remodelling in essential hypertension.
J Am Coll Cardiol 1992; 19:1550-1558.
- 48. Guidelines Committee 2003 ESH-ESC**
Guidelines for the management of essential hypertension.
J Hypertens 2003 ; 21 :1011-53.
- 49. De Simone G, Gevereux RB, Daniels SR, Koren MU, Meyer RA , Laragh JH.**
Effect of growth on variability of left ventricular mass; assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict risk.
J Am Coll Cardiol 1995; 25:1056-62
- 50. De Simone G, Kitzman DW, Chinali M, et al.**
Left ventricular concentric geometry is asociated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study.
Eur Heart J 2005; 26:1039-45.
- 51. Sachs RN, Valensi P, Lormeau B, Taupin JM, Nittemberg A, Metz D, Paries J, Dali M, Leutenegger M, Atali JR.**
Determinants of echocardiographically measured left ventricular mass in diabetic patient with or without silent myocardial ischaemia.
Diabetes Metab 1999.

52. Valensi P., Sachs RN.

Hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients diabétiques. Cœur et diabète.
Edition Frison-Roche.1999 ; 356-361.

53. Takenaka K, Sakamot T, Amano K et Al.

Left ventricular filing determined by doppler echocardiography in diabetes mellitus.
Am. J. Cardiol. 1988;61:1140-1143.

54. Clementy J, Levy S, Dallochio M, Bricaud H.

Les propriétés électrophysiologiques du Coeur de l'hypertendu.
Ann. Cardio. Angiol.1980 ;29 :245-250.

55. Siegel D, Chitlin MD, Blac DM, Seeley D, Hearts N, Hulley SB. Risk of ventricular arrhythmias in hypertensive men with LVH.

Am. J. cardiol.1990;65:742-747

56. James MA, Jones JV.

Ventricular arrhythmia in untreated newly presenting hypertensive patients compared with a matched normal population.

J. Hypertens. 1989;7:409-415.

57. Buja G, Miorelli M, Turrini P et Al.

Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death.

Am. J. Cardiol. 1993;72:973-976.

58. Dellsperger KC, Marcus ML.

The effects of pressure induced cardiac hypertrophy on the functional capacity of the coronary circulation.

Am.J.Hypertens.1988;1:200-207.

59. Bikkina M, Levy D, Evans JC et al.

Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort.

The Framingham Heart Study.

JAMA 1994; 272:33-6.

60. Rutter MK, McComb JM, Forster J, et al.

Increased left ventricular mass index and nocturnal systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria.

Diabetic Medicine 2000; 17: 321-5.

61. Cohn JN.

Structural basis for heart failure. Ventricular remodelling and its pharmacological inhibition.

Circulation, 1995, 91, 2504-2507.

62. Anversa P, Ricci R, Olivetti G.

Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy : a review.

J Am Coll Cardiol, 1986, 7, 1140-1149.

63. Grossman W.

Diastolic dysfunction in congestive heart failure.

N Engl J Med, 1991, 325, 1557-1564.

64. Colucci WC, Braunwald E.

Pathophysiology of heart failure. In Heart disease.

E Braunwald, editor. Saunders, Philadelphia, 1997, 394-419.

65. Devereux RB.

Hypertensive cardiac hypertrophy. Pathophysiologic and clinical characteristics. *In* Hypertension : pathophysiology, diagnosis, and management. JH Laragh, and BM Brenner, editors. Raven Press, Ltd, New York, 1990, 359-377.

66. Kagan A, Gordon T, Kannel W, Dawber TR.

Blood pressure and its relation to coronary heart disease in the Framingham Study. Proceedings of the council for High Blood Pressure Research, The American Heart Association, New York NY.

Hypertension 1959 ; 7 : 53.

67. Kannel WB.

Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy.
Am J Med 1983 ; 75 (3A) : 4-11.

68. Brown DW, Giles WH, Croft JB.

Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension.
Am Heart J 2000 ; 140 : 848-56.

69. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al.

Treatment of mild hypertension study. Final results.
J Am Med Assoc 1993 ; 270 : 713-24.

70. Dunn FG, Mc Lenachan J, Isles CG et al.

Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic.
J Hypertension 1990 ; 8 : 775-82.

71. Kumpusalo E, Lappi J, Miettinen H, Takala J.

Prevalence of left ventricular hypertrophy in Finnish primary health care hypertensive patients.
J Hum Hypertens 2001 ; 15 : 255-8.

72. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al.

Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension.
Circulation 2001 ; 104 : 2039-44.

73. Verdecchia P, Carini G, Circo A et al.

Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI Study.
J Am Coll Cardiol 2001 ; 38 : 1829-35.

74. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, Gosse P, Hahn RT, Okin PM, Roman MJ.

Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials.

J Hypertension 1996; 14 : S95-S102.

75. Gueyffier F, Boissel JP, Pocock S et al.

Identification of risk factors in hypertensive patients. Contribution of randomized trials through an individual patient database.

Circulation 1999 ; 100 : e88-e94.

76. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP.

Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study.

Ann Intern Med 1988 ; 108 : 7-13.

77. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH et al.

The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension.

J Am Coll Cardiol 1986 ; 7 : 639-50.

78. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH.

Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension.

Ann Intern Med 1991 ; 114 : 345-52.

79. Casale PN, Devereux RB, Milner M et al.

Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men.

Ann Intern Med 1986 ; 105 : 173-8.

80. Tingleff J, Munch M, Jakobsen TJ et al.

Prevalence of left ventricular hypertrophy in a hypertensive population.

EurHeart J 1996 ; 17 : 143-9.

81. Mancia G, Carugo S, Grassi G et al.

Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control. Data from the PAMELA population.

Hypertension 2002 ; 39 : 744-9.

82. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al.

Impact of blood pressure control on prevalence of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients.

Cardiology 2000 ; 93 : 149-54.

83. Cipriano C, Gosse P, Bemurat L et al.

Prognostic value of left ventricular mass and its evolution during treatment in the Bordeaux cohort of hypertensive patients.

Am J Hypertens 2001 ; 14 : 524-9.

84. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS.

Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1635-40.

85. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F.

Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension.

Hypertension 2000 ; 35 : 580-6.

86. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gulstein H.

Association of plasma renin activity and echocardiographic left ventricular hypertrophy with frequency of new coronary events and new atherothrombotic brain infarction in older persons with systemic hypertension.

Am J Cardiol 1997 ; 79 : 1543-5.

87. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1635-40.

- 88. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, MC Namara PM.**
Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke.
The Framingham study.
JAMA 1996 ; 276 : 1269-78.
- 89. Wolf PA, D'agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB.**
Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study.
Stroke 1991 ; 22 : 312-8.
- 90. Shaper AG, Phillips AN, Pocock SJ, Walker M, Mc Farlane PW.**
Risk factors for stroke in middle aged british men.
BMJ. 1991.302/1111-1115.
- 91. Bikkina M, Levy D, Evans JC et al.**
Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort.
The Framingham Heart Study.
JAMA 1994; 272:33-6.
- 92. Pannier B, Brunel P, EL Aroussy W, Lacolley P, Safar ME.**
Pulse pressure and echocardiographic findings in essential hypertension.
J Hypertens 1989 ; 7:127-32.
- 93. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C.**
Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension.
Eur Heart J 2002 ; 23 : 658-65.
- 94. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera –**
Gène/ Minneapolis Heart Institute Foundation.
NEJM, 2000 ; 342 : 1778-85
- 95. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.**
Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Paris:
ANAES; 2000.

- 96. National Heart Lung and Blood Institute.**
Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JNC VII.
Bethesda: NHLBI; 2003.
- 97. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology.**
2003 European society of hypertension - European society of cardiology guidelines
for the management of arterial hypertension.
J Hypertens 2003;21:1011-53.
- 98. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Pooter JF.**
British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV):
summary.
BMJ 2004;328:634-40.
- 99. National Heart Foundation of Australia. Hypertension management.**
Guide for doctors 2004. Melbourne: NAFA; 2004.
- 100. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R.**
The 2004 Canadian hypertension education program recommendations for the
management of hypertension: Part II therapy.
Can J Cardiol 2004;20(1):55-9.
- 101. ESH/ESC 2007- Europe**
Recommandation 2007 pour prise en charge de l'HTA
Journal of Hypertension 2007 ;25 :1105-87.
- 102. Verdecchia P.**
Left ventricular hypertrophy in systolic hypertension.
Etude PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale)
La Lettre du cardiologue 2004, n° sep
- 103. la PAD (JNC-VII).**
JAMA 2003 ; 289 : 2560-72.

- 104. Bryan Williams.** Etude ASCOT-CAFE.
Dallas, Texas - **AHA 2005**
- 105. O'Brien E, Beevers G, Lip GY.**
ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement.
BMJ 2001;322(7294):1110-14.
- 106. Segà R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al.**
Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni PAMELA Study).
Circulation 2001;104(12):1385-92.
- 107. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET.**
Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes?
J Hum Hypertens 1998;12 (11):743-8.
- 108. Owens P, Atkins N, O'Brien E.**
Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring.
Hypertension 1999;34(2): 267-72.
- 109. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al.**
Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension.
Hypertension 1994;24(6):793-801.
- 110. Khattar RS, Senior R, LA.**
Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study.
Circulation 1998;98(18):1892-7.

- 111. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al.**
Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators.
Circulation 2000;102(10):1139-44.
- 112. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al.**
Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients.
JAMA 2004;291(11):1342-9.
- 113. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshida S, Pickering TG.** Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension.
J Am Coll Cardiol 2001;38(1):238-45.
- 114. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE.**
Masked hypertension.
Hypertension. 2002 ; 40 (6) : 795-796.
- 115. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM.**
'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives.
J Hypertens 2002;20(4):639-44.
- 116. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB.**
Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure.
Ann Intern Med 1999;131(8):564-72.
- 117. Bobrie G, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Mallion JM, et al**
Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk?
Arch Intern Med 2001;161(18):2205-11.

- 118. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB.**
Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure.
Ann Intern Med. 1999 ; 131 (8) : 564-572.
- 119. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al.**
Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.
Circulation 2001;104(14):1694-40.
- 120. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al.**
European Society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement.
J Hypertens 2003;21:821-48.
- 121. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD.**
Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed?
J Hypertens 1998;16(6):725-31.
- 122. Chatellier G, Day NE, Bobrie G, Menard J.**
Feasibility study of N-of-1 trials with blood pressure self-monitoring in hypertension.
Hypertension 1995;25(2):294-301.
- 123. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al.**
Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan.
J Hypertens 1998;16(7):971-5.
- 124. Etude SHEAF.**
Lancet 2000 ; 355 : 1955-64.

- 125. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al.**
Prognostic value of ambulatory blood-pressure recording in patients with treated hypertension.
N Engl J Med 2003;348:2407-15.
- 126- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al.**
Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.
JAMA 1999;282(6):539-46.
- 127. Verdecchia P.**
Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications.
Hypertension 2000;35(3):844-51.
- 128. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K.**
Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives.
Hypertension 2001;38(4):852-7.
- 129. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al.**
Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study.
J Hypertens 1995;13(12 Pt 1):1377-90.
- 130. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al.**
Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama study.
Hypertension 1998;32(2):255-9
- 131. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al.** European Society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement.
J Hypertens 2003;21:821-48.

132. **Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al.** Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95(6):1464-70.
133. **Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al.** Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20(11):2183-9.
139. **Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al.** Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45(1):142-61.
140. **O'Brien E, Beevers G, Lip GY.** ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322(7294):1110-14.
141. **Méta analyse de Mac Mahon.** *Lancet* 1990 ; 335: 765-74.
142. **Kjeldsen SE, Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers. G, Faire U, Fyhrquist F, Julius S.** The VALUE Trial. *Blood. Press* 2001;10:83-91
143. **Etude LIFE.** *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003.

- 144. Mogensen CE.**
Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy.
Br. Med. J., 1982, 285 : 685 – 688.
- 145. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyorala K, Laasko M.**
Microalbuminuria precedes the development of NIDDM.
Diabetes 1994; 43(4):552-7.
- 146. De Backer G, Ambrosioni E, Borck-Johnsen K et al.**
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
Eur Heart J. 2003; **24**: 1601-1610.
- 147. Martinez MA, et al.**
Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification.
Am J Hypertens. 2003;16:556–63.
- 148. Nielsen FS, Ali S, Rossing P.**
Left ventricular hypertrophy in non insulin dependant diabetic patients with or without diabetic nephropathy.
Diabetes Metabol 1997 ;14 :538-46.
- 149. Sowers J.**
Hypertension 2001 ; 37 : 1053-9.
- 150. Barrett Coonor E, Criqui MH, Klauber MR.**
Diabetes and hypertension in a community of older adults.
Am J Epidemiol 1981; 113:276-284.
- 151. Stamler J. Vaccaro O.**
Diabetes other risk factors 12 y cardiovascular mortality for men screened MRFIT.
Diabetes care 1993; 16:434-443.

- 152. Perreault S, Dorais M, Coupal L, Paradis G, Michel R. Joffres, Steven A. Grover.**
Impact of treating hyperlipidemia or hypertension to reduce the risk of death from coronary artery disease. *CMAJ*. May 1999 ; 160 : 1449-55.
- 153. Sundström J, Lars Lind et al.** Dyslipidemia and an unfavourable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later. *Circulation* 2001 ; 103 : 836-41.
- 154. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al .**
Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952
- 155. Rubler S, Chu DA, Bruzzone CI.**
Blood pressure and heart rate responses during 24 hour ambulatory monitoring and exercise in men with diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol*. 1985, 55, 801-806.
- 156. Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB.**
Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients : an assessment of autonomic function. *Diabetic Med.*, 1989, 6 : 579-585.
- 157. Etude LIVE.**
J. Hypertens. 2000 ; 8:1465-75.
- 158. Mayet J, Lane R.**
Left ventricular hypertrophy: a target for treatment (HOPE). *The British of Cardiol*. June 2002; vol.9 (6):313-16.
- 159. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ et al.**
The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 954-60.

- 160. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Mattheus DR et al.**
Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 25)
BMJ 200.321/405-12.
- 161. Lihoui M, Boughzala E, Ben Farhat M, Ammar H, Chaouech A, Jemaa R, Kaabachi N.** Distribution des facteurs de risque cardio-vasculaire chez des patients coronariens dans le Sahel tunisien.
Health J. Volume 13 n°3 May-June 2007.
- 162. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al.**
The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000.
Diabetes Care. 2005;28:2130-2135.
- 163. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al.**
Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes.
Diabetologia. 2001;44(suppl 2):S14-S21.
- 164. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al.**
Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.
N Engl J Med. 2003;348:383-393.
- 165. Ziegler O, Got I, Drouin P.**
Lipoprotéines et diabète. In. *Traité de diabétologie.* Pradel ed. 1990; 231-249
- 166. Barrett-Connor E, Pyörälä K.**
Long-term complications: Diabetes, coronary heart disease, stroke and lower extremity arterial disease. In: Ékoé J-M, Zimmet P, Williams R. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2001:301-319.
- 167. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al.**
The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56).
Clin Sci (Lond). 2001;101:671-679.

168. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al.

The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up.

Arch Intern Med. 2001;161:1717-1723.

169. Orchard TJ, Forrest KY-Z, Kuller LH, et al.

Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study.

Diabetes Care. 2001;24:1053-1059.

170. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al.

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.

Diabetes. 2003;52:1210-1214

171. Ross R,

Atherosclerosis – an inflammatoire disease .

N.Engl J Med 1999;340:115-26.

172. Vaughan CJ, Gotto AMJ, Basson CT.

J Am Coll Cardiol 2000;35:1-10.

173. Grundy SM.

Diabetes and coronary risk equivalency. What does it mean?

Diabetes Care. 2006;29:457-460.

174. Diabetes Control and Complications Trial.

Epidemiology of Diabetes Interventions (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.

N Engl J Med. 2005;353:2643-2653

- 175. Harris SB, Ekoé J-M, Zdanowicz Y, et al.**
Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study).
DiabetesRes Clin Pract. 2005;70:90-97
- 176. International Diabetes Federation website.**
The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf.
Accessed August 15, 2006
- 177. Dattilo AM, Kris-Etherton PM.**
Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: A meta-analysis.
Am J Clin Nutr. 1992;56:320-328.
- 178. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al.**
Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Diabetes Care. 1997;20:614-620.
- 179. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.**
The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.
N Engl J Med. 1996;335:1001-1009.
- 180. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group.** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.
N Engl J Med. 1998;339:1349-1357.

181. Heart Protection Study Collaborative Group.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial.

Lancet. 2003;361:2005-2016.

182. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial.

Lancet. 2002; 360:7-22.

183. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.

Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial.

Lancet. 2004;364;685-696.

184. LaRosa JC, Grundy SG, Waters DD, et al.

Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.

N Engl J Med. 2005;352:1425-1435.

185. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al,

Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study.

Diabetes Care. 2006;29:1220-1226.

186. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials.

Lancet. 2005;366:1267-1278

- 187. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al.**
Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose.
Diabetes Care. 1999;22:920-924.
- 188. Genest JJ, Frohlich JJ, Fodor JG, et al,**
for the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias.
Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: Summary of the 2003 update.
CMAJ. 2003;169:921-922
- 189. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al.**
ApoB versus cholesterol to estimate cardiovascular risk and to guide therapy:
Report of the thirty-person ten-country panel.
J Intern Med. 2006; 259:247-258
- 190. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al.**
High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study.
Lancet. 2001;358:2026-2033
- 191 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators.**
Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): Case-control study.
Lancet. 2004;364:937-952
- 192. Horio T, Miyazato J, Kamide K, Takiuchi S, Kawano Y.**
Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension.
Am J Hypertens. 2003 Nov;16(11 Pt 1):938-44.

- 193. Schillaci G, Vaudo G, Reboldi G, Verdecchia P, Lupattelli G, Pasqualini L, Porcellati C, Mannarino E.** High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.
J Hypertens. 2001 Dec;19(12):2265-70.
- 194. Sundström J, Lars Lind et al.**
Dyslipidemia and an unfavourable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later.
Circulation 2001 ; 103 : 836-41.
- 195. Lean M.E.J.**
Pathophysiology of obesity.
Proceedings of the nutrition society 2000. p:331-336.
- 196. Lebovitz HE.**
Insulin resistance: definition and consequences.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001 ; 109 (Suppl 2) :S135-S148.
- 197. Expert Panel on Detection.** Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).
JAMA 2001; 285; 2486-97.
- 198. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).** Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome.
Diabetes Metabol. 2002; 28; 364-76.
- 199. Després JP.**
Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat.
Crit. Pathw. Cardiol. 2007 Jun; 6 (2) :51-9.
- 200. Sasson Z, Rasooly Y, Bhesania T, Rasooly.**
Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese.
Circulation 1993; 88:1431-6.

201. Sharp SD, Williams RR.

Fasting insulin and left ventricular mass in hypertensives and normotensive controls.

Cardiology 1992; 81:207-12.

202. Yilmaz R, Seydaliyeva T, Unlu D, Ulucay A.

The effect of left ventricular geometry on myocardial performance index in hypertensive patients

Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4:217-22.

203. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE,

Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study).

Am J Cardiol 2004; 93:40-4

204. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, Palmieri V, Liu JE, Paranicas M,

Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study).

Am J Cardiol 2001; 87:1260-5.

205. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al.

Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study.

Circulation. 2003;107:448–54.

206. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al.

Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study.

J Hypertens 2002; 20:323-31.

207. Sundstrom J, Lind L, Vessby B, Andren B, Aro A, Lithell H.

Dyslipidemia and an unfavorable fatty acid profile predict left ventricular hypertrophy 20 years later.

Circulation 2001; 103:836-41.

- 208. Ferrara AL, Vaccaro O, Cardoni O, Panarelli W, Laurenzi M, Zanchetti A.**
Is there a relationship between left ventricular mass and plasma glucose and lipids independent of body mass index? Results of the Gubbio Study.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 2003; 13:126-32.
- 208. Ilercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Welty TK, et al.**
Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: The Strong Heart Study.
Am Heart J. 2001;141:992-8.
- 209. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, et al.** Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study.
Circulation. 2003;107:448-54.
- 210. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM.**
Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index.
Blood Press. 2004;13:236-42.
- 211. Jaziri R et coll.**
Génotypes d'adiponectine. Complications rénales dans l'étude DIABHYCAR.
EASD 2006 (OP 010).
- 212. Valmadrid CT, Klein R, Moss S et al.**
The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus.
Arch Intern Med, 2000; **160**: 1093-100.
- 213. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A et al.**
Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control.
Nephrol Dialysis Transplant, 1997; **12**: S71-4.

- 214. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS et al.**
Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia.
Diabetes, 2000; **49**: 94-100.
- 215.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.
N Engl J Med, 1993; **329**: 977-86.
- 216. Haider A, Oh P, Peloso PM.**
An evidence-based review of ACE inhibitors in incipient diabetic nephropathy.
Can J Clin Pharmacol, 2000; **7**: 115-9.
- 217.** Patient characteristics at the start of ESRD: data from the HCFA medical evidence form.
Am J Kidney Dis, 1999; **34**: S63-73.
- 218. Mogensen CE.**
Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes.
Engl J Med 1984 ; **310** :356-60.
- 219. Kimmelstiel P.**
Basement membrane in diabetic glomerulosclerosis.
Diabetes, 1966, **15**, 61-63.
- 220. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E.**
The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy.
Diabetes, 1983, **32** Suppl 2, 64-78.

221. Solini A, Dalla Vestra M, Saller A.

The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathic lesions in type 2 diabetes.

Diabetes 2002;51: 251-55.

222. De Cosmo S, Trevisan R, Dalla Vestra M et al.

PC-1 amino acid variant Q121 is associated with a lower glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients with abnormal albumin excretion rate.

Diabetes Care 2003;26:2898-902.

223. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoeetter P.

Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy : association with a leucine repeat of carnosinase gene CNDP1.

Diabetes 2005;54:2320-7.

224. Metcalf PA, Baker JR, Scott AJ, Wild CJ, Scragg RKR, Dryson E.

Albuminuria in people at least 4 years old : effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia.

Clin Chem 1992 ;38 :1802-8.

225. Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK et al.

Microalbuminuria : an early marker of renal involvement in diabetes.

Uremia Invest 1985-86; 9: 85-95.

226. Maahs DM.

Etude CACT 1.

ADA 2007

227. Jarrett RJ, McCartney P, Keen H.

The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics.

Diabetologia. 1982 Feb; 22(2):79-84

- 228. Schmitz A, Vaeth M.**
Microalbuminuria : a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes.
A 10-year follow-up study of 503 patients.
Diabetes Med 1988 ;5 :126-34.
- 229. Ravi Retnakanran, Carole A Cull, Thorne KI, Adler AI, Holdman RR.**
Risk factor for renal dysfunction in type 2 diabetes: UKPDS Study74.
Diabetes 2006;55(6):1832-9.
- 230. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Mattheus DR et al.**
Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study.
BMJ. 2000;321:412-419
- 231. Mimran A.**
Microalbuminuria in essential hypertension.
Cut Opin Hypertens 1999;8:365-659.
- 232. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR.**
Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: UKPDS Group.
Kidney int 2003; jan;63(1):225-32.
- 233. Ravi Retnakanran, Carole A Cull, Thorne KI, Adle AI, Holdman RR.**
Risk factor for renal dysfunction in type 2 diabetes: UKPDS Study74.
Diabetes 2006;55(6):1832-9
- 234. Reaven GM.**
Role of insulin resistance in humain disease : syndrome X. 4th international
Symposium on multiple risk factors in cardiovascular diseases.
Washinton, 23-25 avril 1997.
- 235. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnson K, Jensen T.**
Albuminuria reflects widespread vascular damage : theSteno hypothesis.
Diabetologia 1989 ;32 :219-26.

236. Parving H, Jensen H, Mogensen C, Evrin P.

Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension.

Lancet 1974 ; 1:1190-1192

237. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S.

Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial.

Ann Intern Med 2001 ; 134:629-36.

238. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al.

Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investig.

Diabetes Care 2000 ; 23 Suppl 2 :B35-9.

239. Sampson MJ, Chambers JB, Drury PR and al.

Regression of left hypertrophy with one year of antihypertensive treatment in type I diabetic patients with early nephropathy.

*Diabetic Med.*1991;8:106-110.

240. Grenfell A, Managhan M, Watkins PJ and al.

Cardiac hypertrophy in diabetic nephropathy : an echocardiographic study.

Diabetic Med. 1988;5:840-844

241. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al.

Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population : Identifying opportunities for intervention.

Am J Kidney Dis 1996 ; 27 : 347-54.

242. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative.

Am J Kidney Dis 2002 ; 39 (2 Suppl. 2) : S1-246.

- 243. Amman K, Breitbart M, Ritz E, et al.**
Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients.
J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 1018-22.
- 244. Mall G, Huther W, Schneider J, et al.**
Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients.
Nephrol Dial Transplant 1990 ; 5 : 39-44.
- 245. Ziegler D.**
Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Prognosis, Diagnosis and Treatment.
Diab. Metab. Rev. 1994, 10, 339-383.
- 246. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF :**
Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients.
Diabetologia 34 ; 182-185, 1991.
- 247. The DCCT Research Group :**
Factors in development of diabetic neuropathy : baseline analysis of neuropathy in the feasibility phase of diabetes control and complications trial (DCCT).
Diabetes 1988 ; 37 : 476-481.
- 248. Fedele D, Bellavere F, Cardone C, Ferri M, Crepaldi G.**
Short and long term continuous insulin infusion system treatment in patients with autonomic diabetic neuropathy.
Horm. Metab. Res. 1985 ; 17 : 410-3.
- 249. Valensi P, Huard J.P, Giroux Ch, Attali J.R.**
Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients.
J. Diab. Complic.
- 250. Valensi P.**
Diabetic autonomic neuropathy : what are the risks ?
Diabetes and metabolism 1998, vol. 24 (54 ref.), pp. 66-72.)

251. Valensi P.

Risques de la NAC

Cœur et diabète Edition Frison 1999 ; 396-407.

252. Gambardella S, Frontonni S, Spallone V, Menzinger G et al.

Left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy.

Am. J Hypertens 1993;6:97-102.

253. Valensi P, Attali J.R, Sachs RN et al :

Intérêt comparé de l'enregistrement ECG des 24 heures et des manoeuvres standardisées dans la détection de la neuropathie autonome cardiaque chez le diabétique.

Diabete Metab 1987 ; 13 : 205-209.

254. Valensi P.

Neuropathie autonome cardiaque chez le diabétique : méthodes de recherche et intérêt pratique.

Diabète Metab 1990, 16, 102-106.

255. Valensi P, Attali J.R, Gagant S and the French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy.

Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy.

Diabetic Med. 1993, 10, 933-939.

256. Valensi P, Gautier J.F., Amarenco G., Sauvanet J.P., Leutenegger M., Attali J.R.

Neuropathie Autonome chez le diabétique. Recommandations de l'ALFEDIAM

.24 et 25 novembre 1995

257. Palmieri V. et col.

Cinquantième congrès de l'ACC (1023-168, 221A).

258. Paolo G. Camici.

Coronary microvascular remodeling and ischaemia in hypertension.

American Journal of Cardiovascular Drugs. 4 Special Issue 1:25-30, 2004.

259. Mourad J.J.

Impact du Preterax sur la réserve coronaire.

Presse médicale

260. Verdecchia P. et al.

Insulin and IGF-1 for LVM and Geometry.

Circulation.1999; 100 :1802-1807

261. Hill DJ, Millner DG.

Insulin as a growth factor.

Pediatr Res. 1985;19: 879–886.

262. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Shichiri M.

Insulin-like growth factor-I induces cardiac hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes.

Circulation. 1993;87: 1715–1721.

263. Strauss DS.

Growth-stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo.

Endocr Rev.1984;5:356 –367.

264. Anderson EA, Balon TW, Hoffman RP, Sinkey CA, Mark AL.

Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans.

Hypertension. 1992;19:621– 627.

265. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ.

The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man.

J Clin Invest. 1975;55:845– 855.

266. Cohick WS, Clemmons DR.

The insulin-like growth factor.

Annu Rev Physiol. 1993;55:131–153.

- 267. Donath MY, Zapf J, Eppenberger-Eberhardt M, Froesch ER, Eppenberger HM.**
Insulin-like growth factor I stimulates myofibril development and decreases smooth muscle cell α -actin on adult cardiomyocytes.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:1686 –1690.
- 268. Mercadier JJ.**
Peptides natriurétiques : aspects physiopathologiques.
*Mt cardio ;*2005 ; 1 : 283-9
- 269. Lattion AL, Michel JB, Arnauld E, et al.**
Myocardial recruitment during ANF mRNA increase with volume overload in the rat.
Am J Physiol 1986 ; 251 : H890-H896.
- 270. Mercadier JJ, Samuel JL, Michel JB, et al.**
Atrial natriuretic factor gene expression in rat ventricle during experimental hypertension.
Am J Physiol 1989 ; 257 : H979-H987
- 271. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al.**
Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure.
Am J Physiol 1998 ; 274 : H1684-H1689.
- 272. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A. et al.**
Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling.
Kidney Int 2000 ; 57 : 1346-51.
- 273. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H.**
Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy.
Endocrinology 2000 ;141 :1901-4.
- 274. Flavell D.**
University College London Medical School. Caducee.net, le 22/1/2002.

275. Lopez et al.

Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease?

Journal of Hypertension 2005 (3) ; 23 : 625-632.

276. Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, et al.

Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects hypertension.

J Am Coll Cardiol. 1994;24:1492-98.

277. Lauer MS, AndersonKM, Levy D.

Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study.

*J Am Col Cardiol.*1992;19:130-34.

278. Mulec H, Blohme G, Kullenberg K, Nyberg G, Bjorck S.

Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy.

Diabetologia 1995 ; 38:216-20.

ABSTRACT

Prevalence of left ventricular hypertrophy in a diabetic type 2 population of Tlemcen background.

Background. Echocardiography provides a noninvasive means of assessing left ventricular (LV) structure and evidence of LV wall remodeling in diabetic type2 with or without hypertension. The relation of demographic, biological, and other factors with LV structure can be assessed.

Methods and results. LV structure was assessed by M-mode echocardiograms for 268 men and 340 women with diabetes type 2 with or without hypertension (average blood pressure, 130/80 mm Hg). Measurements of LV wall thicknesses and internal dimensions were made, and estimates of LV mass indexes and other derivations of structure were calculated LV hypertrophy criteria were based on previously reported echocardiographic population studies of normal subjects. These measures were compared by age, sex, body mass index, systolic blood pressure, physical activity, cigarette smoking, renal function and dyslipidemia. An ECG-determined LV hypertrophy was make: Sokolow: 1,3% and Perugia score: 5,4% in men and 14,3% in women.

18% of men and 25,6% of women had echocardiographically determined LV hypertrophy indexed by body surface area (g/m²).

Systolic blood pressure and renal function were significantly and independently associated with LV mass index and LV hypertrophy using g/m². Body mass index was not significantly related to LV mass index. Smoking was significantly associated with LV mass index.

Conclusions. This study of a large population of men and women with type 2 diabetes with or without hypertension, largely without ECG evidence of LV hypertrophy (Sokolow score) showed a substantial percentage of participants with echocardiographically determined LV hypertrophy. LV mass indexes correlated positively with systolic blood pressure, renal function, low HDLc, high cholesterol and LDLc, high HbA1c, obesity and sedentarily.

Key words: Type 2 diabetes, Epidemiology, Risk factors, Arterial hypertension, LVH.

RESUME

L'hypertrophie ventriculaire gauche chez le diabétique type 2 dans la wilaya de Tlemcen

Objectifs : Déterminer la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrique (index de Sokolow et score de Perugia) et échographique chez le diabétique type 2 de la wilaya de Tlemcen et étudier les corrélations avec les autres facteurs de risque CV et données biologiques.

Méthode et Résultats : Cette étude transversale descriptive a concerné 340 femmes et 248 hommes, diabétiques de type 2 de la wilaya de Tlemcen, d'âge moyen de 62 ± 6 ans ; l'ancienneté moyenne du diabète est de $9,5 \pm 0$ ans.

Le dépistage échographique de l'HVG s'est avéré plus performant (43,8%) que le dépistage électrique (Sokolow : 1,3% ; Perugia : 19,7%). Cette HVG est concentrique dans 23,3% et excentrique dans 20.4%.

L'hypertension artérielle, l'obésité, la sédentarité, le taux d'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le HDL-c, le LDL-c, la clairance à la créatinine, la microalbuminurie, la protéinurie sont associés à l'HVG de façon significative.

Mots clés : Diabète de type 2, Epidémiologie, Facteurs de risque, Hypertension artérielle, HVG

ANNEXE

Annexe 1 :

**CARTE SANITAIRE (w. Tlemcen)
POPULATION 2005**

Secteur sanitaire Maghnia		Secteur sanitaire Sebdou		Secteur sanitaire O.Mimoun	
Communes	Population	Communes	Population	Communes	Population
Maghnia	112052	Sebdou	41696	Ouled Mimoun	28332
H. Boughrara	12009	El Gor	9022	Béni Smail	4710
Beni Bousaïd	13839	El Aricha	5934	Oued Lakhdar	4693
Sidi Medjahed	7483	Sidi Djillali	6083	Ain Tallout	10596
Bab El Assa	10459	Bouïhi	8863	Ain Néhala	7485
Souani	9572	Béni Snouss	12667	Bensekrane	15460
Souk Tlata	3358	Azaïls	7827	Sidi Abdelli	19198
Marsa Ben Mhidi	6464	Béni Bahdel	3095		
Msirda Fouagga	6395				
Total	181631	Total	95187	Total	90474

Secteur sanitaire Tlemcen		Secteur sanitaire Remchi		Secteur sanitaire Ghazaouet	
Communes	Population	Communes	Population	Communes	Population
Tlemcen	153980	Remchi	45988	Ghazaouet	38505
Mansourah	41533	Sebaa Chouikh	4955	Djebala	10666
Terny B. Hediel	5396	Beni Ouarsous	12819	Dar Yaghmocene	7300
Ain Ghraba	5634	El Fehoul	7887	Fillaoucene	8865
Beni Mester	18234	Ain Youcef	13805	Souahlia	24228
Chetouane	40858	Hemaya	35595	Ain Fetrah	8150
Ain Fezza	11167	Ouled Riah	4622	Nedroma	36227
Amieur	13643	Zenata	3712	Tient	5453
Sebra	28648	Honaine	6311	Ain Kebira	4086
Bouhlou	6603	Beni Khallad, Khemis	7584		
Total	325696	Total	143278	Total	143480

Annexe 2 :

Origine géographique des patients recrutés au niveau de la consultation externe

Secteur sanitaire Maghnia		Secteur sanitaire Sedou		Secteur sanitaire O.Mimoun	
Communes	Population	Communes	Population	Communes	Population
Maghnia	22	Sedou	36	Ouled Mimoun	14
H. Bougrara	04	El Gor		Béni Smail	
Beni Bousaïd		El Aricha	01	Oued Lakhdar	
Sidi Medjahed	03	Sidi Djillali	03	Ain Tallout	02
Bab El Assa	02	Bouïhi		Ain Néhala	
Souani	02	Béni Snouss	02	Bensekrane	18
Souk Tlata		Azaïls		Sidi Abdelli	04
Marsa Ben Mhidi		Béni Bahdel	02		
Msirda Fouagga					
Total	33	Total	44	Total	38

Secteur sanitaire Tlemcen		Secteur sanitaire Remchi		Secteur sanitaire Ghazaouet	
Communes	Population	Communes	Population	Communes	Population
Tlemcen	147	Remchi	19	Ghazaouet	43
Mansourah		Sebaa Chouikh		Djebala	
Terny B. Hediël	01	Beni Ouarsous		Dar Yaglmocene	02
Ain Ghraba		El Fehoul		Fillaoucene	
Beni Mester	04	Ain Youcef	02	Souahlia	01
Chetouane	02	Hennaya	16	Ain Fetrah	
Ain Fezza	01	Ouled Riah	04	Nedroma	13
Amieur		Zenata	04	Tient	
Sebra	12	Honaine	05	Ain Kebira	
Bouhlou		Beni Khallad.Khemis			
Total	167	Total	60	Total	59

Annexe 3 : FICHE DE RENSEIGNEMENTS / DIABETIQUES

Code :

Nom :	Prénoms	Age
Profession :	Adresse :	
Niveau d'instruction :	Niveau socio-économique :	

Motif d'hospitalisation :

Poids :	Taille :	BMI :	TT :
---------	----------	-------	------

<u>Poisons</u> :	/sem;	<u>Huile d'olives</u> :	;	<u>Légumes</u> :	;	Céréales :
Tabac :	;	sédentarité:	;	Marche (1h/j):	;	Stress :

<u>Diabète</u>		
- Ancienneté :	Suivi régulier :	irrégulier :
- Traitement :		

<u>HTA</u>		
- Ancienneté :		
- T.A. couché=	T.A. debout=	Pouls=
- MAPA=		
- Mono :	Bi :	Trithérapie :

<u>Complications cardiovasculaires :</u>			
- Angor :	- IDM :	- AMI :	- AVC :
- F.O. :			

GAJ :	- GPP :	- HbA1c :
Protéinurie :	- MicroAlb :	- µAlb/creat :
Créatinémie :	- ClCr=	
Cholesterol total:	HDL-c:	LDL-c:
Triglycérides :		

<u>ECG :</u>			
Rythme :	Régulier ?	Sinusale ?	Fréquence=
PR=	QRS=	ST :	T :
Espace QT=	QTc=		
I.Sokolow=		I. Cornell(Perugia)=	

<u>Echocardiographie</u>				
DVGD :	SIV :	PP :	FE=	FR=
OG :				
Autre :				

Annexe 4 :

Mensurations échocardiographiques

VALEURS ECHOGRAPHIQUES NORMALES

Incidences longitudinales Grand axe

VD	1,5 (0.7-2.3 cm)
VG (diastole)	4,7 (3.7 à 5.6 cm)
VG (systole)	3.2 (2.2 à 4 cm)
SEPTUM (diastole)	0,9 (0,6-1,1 cm)
PAROI POST. (diastole)	0,9 (0,6-1,1 cm)
% RACCOURSSISSEMENT	≥ 30%
FE	67 ± 8%
OG	2,9 (1,9 à 4 cm)

Mensurations électrocardiographiques

Rythme : **Régulier :** **Sinusale :** **Fréquence :**

Espace PR:

QT

QTc

Indice de Sokolow : [RV1 + SV5 (V6)]

Indice de Cornell (Perugia) : [(RaVL) + SV1]

Annexe 5 : **Caractéristiques de l'échocardiographe**
utilisé pour l'étude

Echocardiographe de marque : Général Electrique

Logic 400 MD

Sonde : 2,5 MHz (S317)

Annexe 6 :

Indice de masse corporelle

$$\text{IMC} = \text{Poids (kg)} / (\text{Taille -en mètre-})^2$$

Masse ventriculaire gauche

(convention Penn.)

Selon **Devereux et Reichek** :

$$\text{MVG (gr)} = 1,04[(\text{DVGTD} + \text{PPTD} + \text{SIVTD})^3 - (\text{DVGTD})^3] - 13,6$$

(DVGTD : diamètre VG en diastole (mm) ; SIV : septum interventriculaire (mm) ;
PP : paroi postérieure (mm) – mesures faites en phase télédiastolique)

Masse ventriculaire gauche indexée

$$\text{MVGI (gr/m}^2\text{)} = \text{MVG (gr)} / \text{surface corporelle (m}^2\text{)}$$

Annexe 7 :

Equation de Cockroft et Gault

- Créatininémie en mg/l -

Chez l'homme :

$$\text{DFG (ml/mn)} = [(140 - \text{age})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatinémie (mg/l)}$$

Chez la femme :

$$\text{DFG (ml/mn)} = [(140 - \text{age})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatinémie (mg/l)} \times 0,85$$

- Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$ -

$$\text{DFG (ml/mn)} = [(140 - \text{age})] \times \text{poids} / \text{créatinémie } (\mu\text{mol/l})] \times k$$

(k = 1,23 chez l'homme ; k = 1,04 pour les femmes)

(age en années ; poids en kg)

Classification de l'insuffisance rénale chronique*

Stade	Définition	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)
1	Fonction rénale normale	> 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

*Levey AS. National practice guideline for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47.

Annexe 8 :

Formule de Friedlwald

Elle permet de calculer le taux de LDL-cholestérol à partir du cholestérol total, du HDL-c et des triglycérides ; Elle n'est applicable que si les TG < 4 g/l

La formule de Friedlwald initiale s'écrit :

Pour les g/l : $LDL\ Chol = Chol\ total - HDL\ Chol - TG/5$

Pour les moles/l : $LDL\ Chol = Chol\ total - HDL\ Chol - TG/2$

La formule de Friedlwald modifiée s'écrit :

Pour les g/l : $LDL\ Chol = Chol\ total - HDL\ Chol - (TG \times 0,16)$

Pour les moles/litre : $LDL\ Chol = Chol\ total - HDL\ Chol - (TG \times 0,37)$

(HDL, LDL, en mg/l ; TG, Chol. en g/l)

Annexe 9 :**Caractéristiques de l' HVG chez les diabétiques de sexe féminin**

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
1) 55	47	11	10	65	38	1.75	205	117	0.42 ex
2) 70	46	11	10	62	38	1.60	198	124	0.43 ex
3) 72	50	12	10	62	40	1.84	244	133	0.40 ex
4) 69	48	12	13	58	38	1.73	251	145	0.55 cc
5) 65	48	12	13	58	38	1.68	276	164	0.54 cc
6) 62	48	11	11	62	38	1.80	228	127	0.45 cc
7) 57	49	13	10	68	36	1.82	228	125	0.37 ex
8) 67	52	11	10	76	35	1.60	197	123	0.30 ex
9) 57	50	12	12	62	41	1.70	278	163	0.48 cc
10) 74	48	10	10	53	36	1.62	203	126	0.41 ex
11) 73	48	12	12	58	38	1.56	260	166	0.50 cc
12) 54	57	13	10	60	41	1.90	326	171	0.35 ex
13) 63	58	13	11	50	37	1.68	336	200	0.34 ex
14) 96	46	12	13	52	38	1.40	256	183	0.56 cc
15) 64	49	12	12	58	40	1.53	252	165	0.50 cc
16) 78	41	13	12	62	32	1.60	214	133	0.58 cc
17) 67	48	12	13	56	40	1.63	276	169	0.54 cc
18) 81	46	11	11	60	36	1.33	212	159	0.47 cc
19) 66	47	11	11	62	34	1.51	220	145	0.46 cc
20) 91	54	12	13	54	31	1.61	375	233	0.62 cc
21) 64	46	12	11	64	35	1.70	227	133	0.47 cc
22) 49	53	13	12	59	42	1.87	325	173	0.45 cc
23) 65	48	11	10	72	36	1.72	213	123	0.41 ex
24) 68	48	12	11	68	36	1.82	243	133	0.45 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
25) 70	47	12	13	64	38	1.80	251	139	0.55 cc
26) 66	46	13	11	60	40	1.76	233	132	0.49 cc
27) 87	47	11	11	62	38	1.35	205	152	0.42 ex
28) 68	48	12	11	58	40	1.66	243	147	0.46 cc
29) 66	47	11	12	64	38	1.71	235	137	0.51 cc
30) 72	48	12	11	60	40	1.66	227	136	0.48 cc
31) 71	52	14	12	54	40	1.85	334	180	0.46 cc
32) 68	50	10	10	58	38	1.79	213	119	0.40 ex
33) 62	48	11	11	62	40	1.82	228	125	0.46 cc
34) 68	53	12	12	54	40	1.55	306	197	0.45 cc
35) 75	48	13	11	67	38	1.69	260	154	0.45 cc
36) 69	48	12	12	62	38	1.75	260	149	0.50 cc
37) 67	50	10	10	65	38	1.81	213	118	0.40 ex
38) 53	48	11	11	60	36	1.29	145	112	0.36 ex
39) 71	52	12	11	62	40	1.85	279	151	0.42 ex
40) 84	50	11	11	58	38	1.81	227	125	0.44 ex
41) 72	52	12	11	64	40	1.83	279	152	0.42 ex
42) 82	51	11	11	62	38	1.71	253	148	0.43 ex
43) 75	49	11	10	68	38	1.73	221	127	0.41 ex
44) 66	48	12	11	68	36	1.87	343	129	0.46 cc
45) 69	52	11	11	58	40	1.85	261	141	0.42 ex
46) 59	54	13	11	52	40	1.65	316	191	0.41 ex
47) 65	52	11	10	58	40	1.75	248	140	0.38 ex
48) 68	46	11	11	66	38	1.78	212	119	0.48 cc
49) 60	52	11	12	65	38	1.90	279	147	0.46 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
50)	57	48	11	58	38	1.37	221	161	0.47 cc
51)	80	48	11	60	40	1.55	235	152	0.51 cc
52)	81	50	12	60	40	2.04	260	128	0.44 ex
53)	56	48	11	68	38	1.65	220	133	0.46 cc
54)	66	55	12	62	40	1.68	307	182	0.40 ex
55)	59	52	11	68	38	1.60	245	153	0.38 ex
56)	56	52	10	58	40	1.66	228	137	0.38 ex
57)	70	52	13	55	38	2.03	297	146	0.40 ex
58)	79	52	11	56	42	1.73	261	151	0.42 ex
59)	72	55	12	56	40	1.42	262	184	0.36 ex
60)	51	48	10	62	38	1.66	213	128	0.45 cc
61)	72	48	13	58	38	1.60	276	172	0.45 cc
62)	55	48	11	70	38	1.75	228	130	0.45 cc
63)	70	48	11	58	38	1.77	246	139	0.50 cc
64)	68	53	13	60	38	1.55	271	175	0.33 ex
65)	86	48	14	66	38	1.84	258	140	0.41 ex
66)	64	46	11	68	38	1.67	184	110	0.39 ex
67)	72	48	11	62	38	1.64	213	130	0.41 ex
68)	68	48	12	58	40	1.69	244	144	0.46 cc
69)	74	48	12	55	38	1.55	276	178	0.54 cc
70)	72	47	11	68	36	1.76	205	117	0.42 ex
71)	60	50	11	68	38	1.53	228	149	0.40 ex
72)	67	48	13	66	40	1.75	276	158	0.50 cc
73)	51	52	11	60	40	1.66	245	147	0.38 ex
74)	55	46	12	68	38	1.68	242	144	0.52 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
75) 62	46	12	10	56	40	1.23	212	272	0.43 ex
76) 53	48	11	10	68	38	1.87	213	114	0.41 ex
77) 71	50	11	10	58	40	1.87	228	122	0.40 ex
78) 68	52	10	10	56	40	1.78	228	128	0.38 ex
79) 85	48	10	10	65	38	1.77	198	112	0.41 ex
80) 78	49	13	12	60	38	1.60	285	178	0.49 cc
81) 58	50	12	11	56	40	1.84	261	142	0.44 ex
82) 57	50	12	11	62	40	1.70	261	154	0.44 ex
83) 73	52	11	11	55	40	1.61	245	152	0.42 ex
84) 72	49	12	11	60	38	1.78	252	147	0.42 ex
85) 63	45	11	11	54	38	1.35	190	141	0.42 ex
86) 69	50	11	11	58	40	1.66	244	147	0.44 ex
87) 71	48	11	11	68	38	1.73	198	115	0.43 ex
88) 70	46	12	11	60	38	1.55	227	147	0.47 cc
89) 62	46	12	12	68	38	2.05	221	110	0.48 cc
90) 72	48	12	10	55	38	1.75	210	120	0.42 ex
91) 69	48	13	12	66	40	1.88	257	137	0.50 cc
92) 62	51	14	12	62	42	1.89	323	171	0.47 cc
93) 64	48	12	10	62	40	1.50	228	153	0.41 ex
94) 76	44	12	10	64	36	1.50	182	121	0.50 cc
95) 74	48	12	10	68	38	1.99	244	123	0.41 ex
96) 50	50	11	11	72	38	1.43	231	162	0.40 ex
97) 82	51	11	10	66	40	1.73	221	127	0.39 ex
98) 50	50	11	10	55	38	1.72	223	128	0.40 ex
99) 81	48	12	11	56	38	1.43	227	158	0.47 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r	
100)	85	46	12	11	60	36	1.77	227	128	0.47 cc
101)	90	44	11	11	55	38	1.37	197	143	0.50 cc
102)	69	50	11	11	64	38	1.68	245	145	0.44 ex
103)	78	50	11	10	55	40	1.59	228	144	0.40 ex
104)	59	48	12	11	70	38	1.59	244	153	0.46 cc
105)	77	50	10	10	62	38	1.82	213	111	0.40 ex
106)	58	48	12	11	60	38	1.47	244	165	0.46 cc
107)	73	52	11	10	56	40	1.72	245	142	0.38 ex
108)	67	48	12	10	62	38	1.53	228	149	0.41 ex
109)	72	47	12	10	54	38	1.66	220	132	0.42 ex
110)	64	46	11	11	72	36	1.61	212	132	0.47 cc
111)	83	48	12	12	54	38	1.54	260	160	0.50 cc
112)	75	52	11	11	58	40	1.89	245	129	0.38 ex
113)	84	50	11	11	56	40	1.70	226	132	0.44 ex
114)	52	46	12	12	66	38	1.75	242	138	0.52 cc
115)	60	48	12	12	62	40	1.72	260	135	0.50 cc
116)	72	45	12	11	56	40	1.76	216	123	0.48 cc
117)	62	46	12	12	66	38	2.14	242	113	0.52 cc
118)	73	48	12	12	64	36	1.46	164	112	0.52 cc
119)	69	45	12	11	62	38	1.98	218	111	0.50 cc
120)	63	48	10	10	58	40	1.73	198	115	0.41 ex
121)	66	46	12	11	54	38	2.0	224	112	0.48 cc
122)	72	47	11	10	62	38	1.64	191	117	0.38 ex
123)	70	44	12	11	65	40	1.73	211	122	0.50 cc
124)	67	48	11	11	62	38	1.85	207	112	0.46 cc
125)	74	48	10	10	56	38	1.78	198	111	0.41 ex
126)	68	50	12	12	64	42	1.69	278	164	0.48 cc
127)	72	48	12	11	64	40	1.67	244	146	0.48 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r	
128)	70	48	10	10	68	40	1.66	198	120	0.41 ex
129)	74	52	12	10	58	40	1.54	262	170	0.38 ex
130)	68	52	11	11	52	42	1.70	262	154	0.42 ex
131)	72	48	11	10	62	40	1.64	213	130	0.41 ex
132)	64	50	11	10	68	40	1.67	229	137	0.40 ex
133)	70	49	12	10	62	38	1.82	241	132	0.40 ex
134)	66	50	11	11	70	38	1.79	211	118	0.44 ex
135)	52	50	11	11	65	40	2.13	238	112	0.44 ex
136)	55	50	12	12	68	38	1.75	201	115	0.48 cc
137)	66	46	11	10	68	38	1.55	198	128	0.43 ex
138)	55	48	11	11	60	40	1.83	228	125	0.45 cc
139)	66	52	11	11	56	42	1.88	262	139	0.42 ex
140)	63	48	12	12	68	40	2.01	260	129	0.50 cc
141)	73	48	12	11	56	40	1.79	244	136	0.46 cc
142)	64	45	11	11	62	38	1.59	204	128	0.48 cc
143)	70	47	12	12	55	38	1.60	276	172	0.51 cc
144)	68	48	12	12	68	38	1.73	260	150	0.50 cc
145)	69	48	12	12	68	38	1.35	159	118	0.50 cc
146)	70	45	11	10	68	36	1.67	197	118	0.44 ex
147)	59	48	12	12	60	42	1.62	260	160	0.50 cc
148)	72	48	12	12	54	40	1.58	260	164	0.50 cc
149)	70	45	12	11	68	40	1.56	219	140	0.53 cc
150)	67	46	12	11	58	42	1.73	219	126	0.48 cc
151)	64	49	11	11	66	42	1.77	236	134	0.44 ex
152)	70	45	12	12	70	38	1.65	221	128	0.50 cc
153)	62	50	13	13	68	38	1.80	313	174	0.52 cc
154)	74	50	11	10	66	38	1.82	228	125	0.40 ex
155)	68	50	12	12	64	36	1.87	278	148	0.48 cc
156)	74	52	12	12	54	42	1.63	297	180	0.46 cc

Annexe 10 :**Caractéristiques de l' HVG chez les diabétiques de sexe masculin**

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
1) 70	52	11	10	68	38	1.97	245	124	0.38 ex
2) 73	52	12	13	56	40	1.98	315	159	0.50 cc
3) 68	48	13	12	58	40	1.85	276	149	0.50 cc
4) 69	50	12	13	62	40	1.77	295	167	0.52 cc
5) 71	48	11	10	68	38	1.49	213	143	0.41 ex
6) 57	47	13	13	68	38	2.04	283	138	0.55 cc
7) 51	51	13	12	58	40	1.49	305	204	0.47 cc
8) 54	48	13	12	62	36	2.09	276	132	0.50 cc
9) 60	48	10	11	65	36	1.65	213	129	0.45 cc
10) 75	50	13	12	56	40	1.79	295	165	0.48 cc
11) 64	47	11	11	68	36	1.59	205	129	0.46 cc
12) 72	51	13	12	52	40	2.11	304	144	0.47 cc
13) 68	48	11	11	68	38	1.72	228	132	0.45 cc
14) 69	45	14	13	56	38	1.79	280	156	0.57 cc
15) 78	54	12	13	60	40	2.01	335	167	0.48 cc
16) 73	52	14	13	52	40	2.04	356	174	0.50 cc
17) 63	52	13	12	47	40	1.62	279	172	0.38 ex
18) 81	48	12	12	60	38	2.01	259	129	0.50 cc
19) 83	50	12	12	53	40	1.71	290	169	0.48 cc
20) 80	48	12	11	56	36	1.90	182	126	0.60 cc
21) 73	58	10	12	54	38	1.84	316	171	0.41 ex
22) 65	48	11	11	54	38	1.55	213	137	0.41 ex
23) 50	48	11	11	66	38	1.81	228	126	0.46 cc

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r	
24)	75	49	11	12	65	40	1.78	252	142	0.49 cc
25)	73	48	12	12	60	38	2.03	260	128	0.50 cc
26)	57	45	11	11	70	36	1.45	187	129	0.44 ex
27)	55	46	12	12	56	38	1.84	236	128	0.52 cc
28)	88	48	12	11	68	36	1.85	343	185	0.45 cc
29)	72	49	11	11	65	38	1.83	236	129	0.44 ex
30)	76	54	12	11	62	40	1.93	297	154	0.40 cc
31)	69	48	12	11	62	38	1.68	243	145	0.46 cc
32)	50	52	12	10	68	38	1.89	261	138	0.38 ex
33)	64	52	11	11	68	40	1.94	261	135	0.42 ex
34)	87	54	13	12	54	40	1.97	335	170	0.44 ex
35)	61	55	12	10	68	40	1.73	288	166	0.36 ex
36)	58	53	13	11	68	40	2.06	306	148	0.41 ex
37)	55	48	13	12	68	38	2.01	276	137	0.50 cc
38)	66	55	13	12	64	42	2	346	173	0.43 ex
39)	69	50	11	11	68	40	1.94	245	126	0.44 ex
40)	65	53	11	10	58	40	1.98	253	128	0.38 ex
41)	72	52	12	10	68	38	1.97	262	133	0.38 ex
42)	70	52	13	11	60	38	2.28	297	130	0.42 ex
43)	82	55	10	10	56	38	1.87	251	134	0.36 ex
44)	90	52	13	11	56	40	1.98	297	150	0.42 ex
45)	80	52	12	10	68	40	1.81	365	201	0.38 ex
46)	78	52	13	11	65	40	1.99	296	149	0.42 ex
47)	67	52	11	11	68	38	2.04	262	128	0.42 ex

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
48) 70	48	11	11	38	40	1.87	238	127	0.45 cc
49) 73	52	11	10	60	40	1.77	245	138	0.38 ex
50) 85	48	12	13	64	40	1.90	266	140	0.55 cc
51) 70	50	14	12	58	42	2.19	331	151	0.48 cc
52) 69	48	12	11	60	38	2.09	254	126	0.45 cc
53) 70	48	11	10	65	38	1.82	228	125	0.50 cc
54) 68	52	12	11	65	42	1.78	279	157	0.42 cc
55) 70	52	13	11	68	40	1.92	297	155	0.42 ex
56) 68	48	13	12	68	42	1.95	276	142	0.50 cc
57) 68	48	12	11	68	38	1.74	219	126	0.46 cc
58) 70	46	13	12	66	38	1.77	239	135	0.55 cc
59) 74	51	10	11	62	40	1.79	240	134	0.43 ex
60) 62	52	11	11	62	40	1.78	261	147	0.42 ex
61) 56	50	12	11	58	40	1.79	261	146	0.44 ex
62) 71	48	12	10	68	40	1.56	228	146	0.41 ex
63) 70	52	11	11	58	40	1.68	245	146	0.38 ex
64) 54	53	13	13	62	42	1.87	344	184	0.49 cc
65) 60	50	12	12	68	38	2.02	253	125	0.42 ex
66) 69	52	12	11	66	40	1.75	279	159	0.42 ex
67) 60	49	12	11	68	38	1.67	214	126	0.42 ex
68) 75	52	14	14	55	44	1.75	372	213	0.53 cc
69) 67	48	12	12	70	38	1.62	259	160	0.50 cc
70) 77	48	11	10	66	36	1.43	275	192	0.45 cc
71) 78	50	11	11	56	40	1.94	244	126	0.44 ex

AGE	DVCTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
72) 75	48	12	11	68	36	1.55	244	157	0.48 cc
73) 60	46	13	12	60	38	1.70	267	156	0.53 cc
74) 69	46	12	12	58	38	1.75	227	130	0.50 cc
75) 65	52	12	12	60	40	2.09	272	130	0.46 cc
76) 68	50	11	11	62	38	1.76	224	127	0.44 ex
77) 80	52	12	12	56	40	1.92	258	134	0.46 cc
78) 66	50	13	12	62	38	1.79	257	143	0.46 cc
79) 72	45	11	10	62	38	1.40	190	136	0.44 ex
80) 65	53	12	11	55	42	1.87	288	154	0.41 ex
81) 70	52	11	10	52	40	1.68	245	146	0.38 ex
82) 72	48	10	10	62	38	1.76	228	130	0.41 ex
83) 72	48	12	12	68	38	1.98	252	127	0.50 cc
84) 68	54	12	12	56	42	1.68	316	188	0.44 ex
85) 80	52	12	12	52	42	1.95	316	162	0.44 ex
86) 72	52	12	12	60	40	1.93	297	154	0.46 cc
87) 65	48	12	12	62	40	1.97	260	132	0.47 cc
88) 70	50	13	12	68	42	2.16	295	137	0.48 cc
89) 74	48	14	13	65	38	2.10	327	156	0.54 cc
90) 69	50	12	12	62	42	2.18	278	127	0.48 cc
91) 61	52	12	11	62	40	1.79	279	156	0.42 ex
92) 62	50	12	12	62	40	1.85	278	150	0.48 cc
93) 72	50	12	12	65	42	1.72	278	162	0.48 cc
94) 58	52	10	10	65	40	1.82	228	125	0.38 ex
95) 68	51	11	11	55	42	1.94	248	128	0.43 cc
96) 50	52	11	11	56	40	2.04	262	128	0.42 ex
97) 73	50	11	11	68	38	1.80	245	136	0.44 ex

AGE	DVGTD	SIV	PP	FE	OG	S	MVG	IMVG	h/r
98) 68	48	12	10	62	40	1.74	228	131	0.41 ex
99) 76	52	14	13	56	48	1.79	353	197	0.50 cc
100) 80	50	12	12	62	40	1.83	260	142	0.50 cc
101) 74	48	12	12	62	40	1.83	260	142	0.50 cc
102) 69	48	12	11	68	42	1.94	244	126	0.46 cc
103) 65	47	12	12	70	40	1.90	240	126	0.51 cc
104) 70	48	14	12	55	40	2.14	291	136	0.50 cc
105) 50	48	13	12	64	38	1.75	276	158	0.50 cc
106) 62	48	12	12	72	38	2.14	260	121	0.50 cc
107. 70	46	11	11	64	40	1.68	212	126	0.47 cc
108. 53	48	12	12	66	40	1.95	260	133	0.50 cc
109. 75	49	11	10	66	40	1.74	221	127	0.40 ex
110. 59	48	13	11	66	42	1.68	243	144	0.41 ex