

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté de Médecine**

THÈSE

Pour l'obtention du doctorat en médecine

**Ondes de réflexion artérielles et événements  
cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète  
de type 2**

Présentée par :

**Kahina ABERKANE**

Directeur de thèse :

**Pr Abdellah SALAH MANSOUR**

Année universitaire : 2025 - 2026

## **DÉDICACE**

À ma mère,

elle a sacrifié une carrière et une vie  
pour bâtir cinq avensirs.

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude au Pr Salah Mansour Abdellah, chef de service et directeur de cette thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée. J'ai eu la chance de grandir, tant sur le plan humain que professionnel, grâce à son encadrement, qui a débuté bien avant la réalisation de ce travail. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité et la pertinence de ses conseils ont été déterminantes dans la conduite et l'aboutissement de cette thèse. Son exigence, toujours exercée avec bienveillance, a largement contribué à mon évolution scientifique et professionnelle.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du service pour leur soutien quotidien, leur disponibilité et l'esprit de collaboration qui ont permis de concilier les exigences de ce travail de recherche avec des relations humaines réconfortantes. J'adresse tout particulièrement mes remerciements au Dr Mosteghanemi, au Dr Stiti, au Dr Zaidi, au Dr Khraimech, ainsi qu'à Celia Koufi, pour leur aide, leur soutien et la qualité des échanges tout au long de ce parcours.

J'exprime une profonde reconnaissance à mes parents, tous deux orphelins de guerre, dont le parcours de vie, marqué par l'épreuve, le courage et la dignité, a profondément influencé mon cheminement. Ils nous ont transmis, par l'exemple, des valeurs essentielles telles que le sens du travail, la rigueur, la minutie et la persévérance. Ce travail est l'aboutissement de ces enseignements.

Je souhaite adresser une pensée particulière à ma mère, dont le soutien constant, la présence attentive et l'exigence bienveillante ont été déterminants à chaque étape de ma vie. Les valeurs qu'elle m'a transmises constituent le fondement même de mon engagement personnel et professionnel.

À ma sœur et à mes frères, semblables aux doigts d'une seule main, complémentaires et indissociables.

À ma grand-mère, Mama Tita, qui m'a appris à lire mes premières lettres de l'alphabet. Puisse-t-elle reposer en paix.

Enfin, je remercie ma meilleure amie, Lila Laliem, pour son soutien indéfectible, sa disponibilité et ses encouragements constants. Son écoute et sa bienveillance ont été un appui précieux tout au long de ce travail.

À toutes les personnes qui ont contribué à l'aboutissement de cette thèse, j'adresse mes remerciements les plus sincères.

# Résumé

## Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un vieillissement vasculaire accéléré et à un risque cardiovasculaire élevé. L'index d'augmentation aortique (Aix), dérivé de l'analyse de l'onde de pouls centrale, reflète la dynamique des ondes de réflexion et intègre des composantes fonctionnelles et géométriques de l'arbre artériel. Chez le diabétique, sa valeur pronostique demeure controversée. L'objectif de cette étude était d'identifier les déterminants de l'Aix corrigé pour la fréquence cardiaque (Aix@75) et d'évaluer son association avec les événements cardiovasculaires.

## Méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique à recrutement prospectif incluant 719 patients atteints de DT2, suivis en médecine interne. Les événements cardiovasculaires comprenaient la maladie coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Les paramètres hémodynamiques centraux, dont l'Aix@75, ont été mesurés par tonométrie d'aplanation (SphygmoCor). Des analyses univariées, des régressions linéaires et logistiques multivariées ainsi qu'une analyse ROC ont été réalisées.

## Résultats

La population comprenait 53,8 % de femmes, avec un âge moyen de  $61,7 \pm 11,2$  ans. Un événement cardiovasculaire était présent chez 20 % des patients. En analyse multivariée, seuls le sexe féminin, l'âge et l'hypertension artérielle restaient indépendamment associés à l'Aix@75, expliquant 18,7 % de sa variance. Les facteurs métaboliques et rénaux perdaient leur significativité après ajustement. L'Aix@75 ne différait pas entre patients avec ou sans événement cardiovasculaire et n'était pas prédictif des événements en régression logistique ni en analyse ROC. À l'inverse, l'âge et la dyslipidémie demeuraient les principaux déterminants des événements cardiovasculaires.

## Conclusion

Chez le patient diabétique de type 2, l'Aix@75 reflète principalement le vieillissement vasculaire et la charge hémodynamique centrale liées à l'âge, au sexe féminin et à l'hypertension, sans valeur prédictive indépendante vis-à-vis des événements cardiovasculaires. Il constitue un marqueur de dynamique ventriculo-artérielle plutôt qu'un marqueur de risque cardiovasculaire.

# Abstract

## Background

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with accelerated vascular aging and an increased cardiovascular risk. The aortic augmentation index (AIx), derived from central pulse wave analysis, reflects the magnitude and timing of wave reflections and integrates functional and geometric properties of the arterial tree. In patients with T2DM, its prognostic value remains controversial. The aim of this study was to identify the determinants of heart rate–corrected AIx (AIx@75) and to assess its association with cardiovascular events.

## Methods

This was a single-center, prospective case–control study including 719 patients with T2DM followed in an internal medicine department. Cardiovascular events included coronary artery disease, stroke, and peripheral arterial disease. Central hemodynamic parameters, including AIx@75, were assessed by applanation tonometry using the SphygmoCor device. Univariate analyses, multivariable linear and logistic regression models, and receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed.

## Results

The study population included 53.8% women, with a mean age of  $61.7 \pm 11.2$  years. Cardiovascular events were present in 20% of patients. In multivariable linear regression analysis, female sex, age, and hypertension remained independently associated with AIx@75, explaining 18.7% of its variance. Metabolic and renal factors lost statistical significance after adjustment. AIx@75 did not differ between patients with and without cardiovascular events and was not independently associated with events in logistic regression analysis or ROC analysis. In contrast, age and dyslipidemia remained the main independent predictors of cardiovascular events.

## Conclusion

In patients with T2DM, AIx@75 primarily reflects vascular aging and central hemodynamic load related to age, female sex, and hypertension, but does not independently predict cardiovascular events. AIx@75 should therefore be considered a marker of ventriculo-arterial dynamics rather than a marker of atherothrombotic cardiovascular risk.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; arterial stiffness; augmentation index; central blood pressure; wave reflections; cardiovascular risk; cardiovascular events.

# SOMMAIRE

Dédicace .....	i
Remerciements .....	ii
Résumé .....	iii
Abstract .....	iv
Mots-clés / Keywords.....	v
Liste des abréviations .....	vi
Liste des figures .....	vii
Liste des tableaux .....	viii
Liste des annexes.....	ix
I. Introduction générale : Contexte et justification du sujet .....	1
II. Épidémiologie et conséquences du diabète de type 2.....	3
II.1. Épidémiologie du diabète de type 2.....	3
II.2. Conséquences du diabète de type 2 .....	5
II.2.1. Complications microvasculaires .....	6
II.2.1.a. Rétinopathie diabétique .....	6
II.2.1.b. Néphropathie diabétique.....	6
II.2.1.c. Neuropathies périphériques et autonomes .....	7
II.2.2. Complications macrovasculaires.....	7
II.2.2.a. Maladie coronarienne .....	7
II.2.2.b. Accidents vasculaires cérébraux.....	7
II.2.2.c. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	7
II.2.3. Syndrome cardio-hépto-rénal et métabolique .....	8
II.2.4. Autres complications.....	8
II.3. Facteurs aggravants.....	9
II.4. Impacts fonctionnels et sociaux .....	9
III. Complications cardiovasculaires liées au diabète de type 2 .....	10
III.1. Mécanismes physiopathologiques reliant diabète et atteintes cardiovasculaires ...	10
III.2. Lien entre hyperglycémie, inflammation et athérosclérose.....	12
III.3. Poids du diabète dans la morbi-mortalité cardiovasculaire .....	15
III.4. Typologie des complications cardiovasculaires .....	16
III.4.1. Maladie coronarienne .....	16
III.4.2. Insuffisance cardiaque .....	17
III.4.3. Accidents vasculaires cérébraux .....	17
III.4.4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	18
III.5. Facteurs aggravants et prévention .....	18
IV. Estimation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.....	22
IV.1. Méthodes classiques d'évaluation du risque cardiovasculaire .....	22

IV.1.1. Scores cliniques issus de la population générale .....	22
IV.1.1.a. SCORE2 et SCORE2-Diabetes.....	22
IV.1.1.b. Score de Framingham .....	24
IV.1.2. Outils spécifiques au diabète de type 2 .....	25
IV.1.2.a. UKPDS Risk Engine .....	25
IV.1.3. Limites des scores cliniques chez le patient diabétique.....	25
IV.2. Biomarqueurs et imagerie cardiovasculaire dans l'évaluation du risque .....	26
IV.2.1. Marqueurs biochimiques du risque cardiovasculaire .....	26
IV.2.1.a. Profil lipidique .....	26
IV.2.1.b. Protéine C-réactive ultrasensible .....	27
IV.2.1.c. NT-proBNP .....	29
IV.2.1.d. Troponines cardiaques ultrasensibles .....	31
IV.2.2. Imagerie vasculaire et évaluation de l'athérosclérose infraclinique.....	33
IV.2.2.a. Épaisseur intima-média carotidienne .....	33
IV.2.2.b. Score calcique coronaire .....	34
IV.2.2.c. Élastographie et rigidité artérielle .....	36
IV.3. Spécificité du risque cardiovasculaire au cours du diabète de type 2 .....	38
IV.3.1. Influence de la durée du diabète sur le risque cardiovasculaire .....	38
IV.3.2. Insulinorésistance et risque cardiovasculaire : un mécanisme central .....	39
IV.3.3. Différences liées au sexe dans le risque cardiovasculaire diabétique.....	41
IV.3.4. Effet de l'âge et vieillissement vasculaire accéléré sur le risque cardiovasculaire .....	41
IV.3.5. Variabilité phénotypique et hétérogénéité du risque cardiovasculaire .....	42
IV.4. Limites des modèles conventionnels d'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.....	43
IV.4.1. Sous-estimation du risque cardiovasculaire.....	43
IV.4.2. Absence de paramètres hémodynamiques vasculaires directs.....	43
IV.5. Émergence du concept de risque cardiovasculaire résiduel .....	44
V. Le risque cardiovasculaire résiduel chez le patient diabétique .....	45
V.1. Définition et déterminants du risque cardiovasculaire résiduel.....	45
V.2. Implications cliniques du risque cardiovasculaire résiduel .....	46
V.2.1. Approches thérapeutiques holistiques.....	46
V.2.2. Stratégies non pharmacologiques .....	47
VI. Place de la rigidité artérielle dans l'excès de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique .....	49
VI.1. Bases physiologiques : fonction de conduction et d'amortissement des artères ....	49
VI.2. Mécanismes physiopathologiques de la rigidité artérielle dans le diabète de type 2	51
VI.2.1. Glycation non enzymatique et produits terminaux de glycation avancée .....	51
VI.2.2. Stress oxydatif, inflammation, dysfonction endothéliale et insulinorésistance	54
VI.2.4. Remodelage de la matrice extracellulaire.....	57
VI.2.5. Facteurs hémodynamiques et calcification médiale .....	59

VI.3. Corrélations cliniques et implications pronostiques.....	61
VI.3.1. Association avec les atteintes microvasculaires .....	61
VI.3.2. Rigidité artérielle et atteinte macrovasculaire .....	62
VI.3.3. Impact sur le syndrome cardio-hépatorenal et métabolique.....	64
VI.4. Facteurs déterminants de la rigidité artérielle chez le patient diabétique.....	66
VI.4.1. Âge, sexe et durée du diabète .....	66
VI.4.2. Contrôle glycémique et variabilité de la glycémie .....	68
VI.4.3. Hypertension artérielle et surcharge mécanique.....	69
VI.4.4. Dyslipidémie, obésité et inflammation systémique.....	70
VI.5. La rigidité artérielle comme marqueur du risque cardiovasculaire global .....	72
VII. Altérations des ondes de réflexion et conséquences hémodynamiques centrales dans le diabète de type 2.....	74
VII.1. Bases physiologiques des ondes de réflexion et de la pression artérielle centrale.....	74
VII.1.1. Génération et propagation de l'onde de pouls.....	74
VII.1.2. Origine des ondes de réflexion.....	75
VII.1.3. Impact de la rigidité artérielle sur la temporalité des ondes réfléchies .....	79
VII.2. Pression artérielle centrale : conséquence directe des ondes de réflexion.....	80
VII.3. Méthodes de mesure des ondes de réflexion et paramètres dérivés.....	81
VII.3.1. Analyse non invasive de l'onde de pouls .....	81
VII.3.2. Index d'augmentation.....	83
VII.3.3. Complémentarité entre index d'augmentation et vitesse de l'onde de pouls.....	84
VII.4. Déterminants des ondes de réflexion dans le diabète de type 2.....	85
VII.5. Ondes de réflexion et complications cardiovasculaires .....	86
VII.6. Valeur pronostique et intérêt clinique chez le patient diabétique .....	89
VIII. Pression artérielle centrale : marqueur hémodynamique déterminant du risque cardiovasculaire dans le DT2 .....	91
VIII.1. Pression artérielle centrale et pression périphérique : dissociation et amplification .....	91
VIII.2. Composants de la pression artérielle centrale.....	93
VIII.2.1. Pression artérielle systolique centrale .....	94
VIII.2.2. Pression artérielle diastolique centrale.....	94
VIII.2.3. Pression pulsée centrale .....	95
VIII.2.4. Pression d'augmentation.....	95
VIII.2.5. Index d'augmentation .....	95
VIII.2.6. Amplification de pression .....	96
VIII.2.7. Ratio d'approvisionnement sous-endocardique (SEVR) .....	96
VIII.2.8. Pression artérielle moyenne centrale.....	99
VIII.3. Synthèse physiopathologique .....	99
VIII.4. Intérêt clinique et pronostique de la pression artérielle centrale chez le patient diabétique de type 2.....	100
VIII.4.1. Détection d'une surcharge hémodynamique centrale non apparente.....	100

VIII.4.2. Corrélation avec les atteintes d'organes cibles .....	100
VIII.4.3. Valeur pronostique indépendante .....	101
VIII.4.4. Apport à la stratification du risque cardiovasculaire résiduel.....	101
VIII.5. Implications thérapeutiques potentielles.....	102
VIII.6. Perspectives et place dans une approche personnalisée du risque cardiovasculaire	102
IX. Problématique .....	104
X. Objectifs, hypothèses de travail et implications cliniques.....	106
X.1. Objectifs.....	106
X.2. Hypothèses de travail.....	106
X.3. Implications cliniques et perspectives .....	107
XI. Matériels et méthodes .....	109
XI.1. Type et cadre de l'étude .....	109
XI.2. Population étudiée .....	109
XI.2.1. Critères d'inclusion.....	109
XI.2.2. Critères d'exclusion.....	109
XI.2.3. Définition du diabète .....	109
XI.3. Définition des groupes.....	110
XI.3.1. Définition des cas .....	110
XI.3.2. Définition des témoins.....	110
XI.4. Définition des événements cardiovasculaires.....	110
XI.4.1. Maladie coronarienne .....	110
XI.4.2. Accident vasculaire cérébral.....	110
XI.4.3. Artériopathie des membres inférieurs.....	111
XI.5. Mesures hémodynamiques centrales .....	111
XI.6. Mesure de la pression artérielle périphérique.....	111
XI.7. Autres explorations.....	112
XI.7.1. Index de pression systolique.....	112
XI.7.2. Électrocardiogramme.....	112
XI.7.3. Mesures anthropométriques.....	112
XI.8. Analyses biologiques.....	112
XI.9. Recueil des informations .....	113
XI.10. Analyse statistique.....	113
XI.10.1. Description et gestion des données.....	113
XI.10.2. Analyse univariée .....	114
XI.10.3. Régression linéaire multivariée des déterminants de l'Aix.....	114
XI.10.4. Analyse de l'association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires	115
XI.10.5. Analyse ROC .....	115
XI.10.6. Seuil de significativité et logiciel statistique .....	115
XII. Résultats.....	116
XII.1. Description de la population étudiée.....	116
XII.1.1. Effectif global et répartition .....	116

XII.1.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée .....	117
XII.1.3. Paramètres anthropométriques .....	118
XII.1.4. Paramètres hémodynamiques périphériques et centraux de la population générale .....	119
XII.1.5. Caractéristiques biologiques et métaboliques .....	120
XII.1.6. Prévalence et typologie des événements cardiovasculaires .....	121
XII.1.7. Traitements médicamenteux de la population.....	122
XII.2. Analyse comparative entre groupes MCV+ et MCV-.....	123
XII.2.1. Caractéristiques anthropométriques et cliniques MCV+ vs MCV-.....	123
XII.2.2. Caractéristiques biologiques et métaboliques MCV+ vs MCV- .....	125
XII.2.3. Paramètres hémodynamiques périphériques MCV+ vs MCV- .....	127
XII.2.4. Paramètres hémodynamiques centraux MCV+ vs MCV- .....	127
XII.2.5. Paramètres thérapeutiques MCV+ vs MCV- .....	129
XII.2.6. Interprétation synthétique générale de l'analyse univariée .....	130
XII.2.6.a. Facteurs cliniques associés aux événements cardiovasculaires .....	130
XII.2.6.b. Paramètres biologiques et métaboliques continus .....	130
XII.2.6.c. Paramètres hémodynamiques .....	130
XII.2.6.d. Facteurs thérapeutiques .....	131
XII.2.6.e. Variables non significatives ou à l'état de tendance .....	131
XII.2.7. Variables retenues pour l'analyse multivariée .....	131
XII.2.7.a. Variables cliniques.....	131
XII.2.7.b. Variables biologiques continues .....	132
XII.2.7.c. Variables hémodynamiques .....	132
XII.2.7.d. Variables thérapeutiques.....	132
XII.3. Déterminants de l'index d'augmentation.....	134
XII.3.1. Analyse univariée.....	134
XII.3.1.a. Corrélations entre l'Aix et les paramètres cliniques.....	134
XII.3.1.b. Corrélations entre l'Aix et les paramètres biologiques .....	135
XII.3.1.c. Corrélations entre l'Aix et les paramètres hémodynamiques.....	136
XII.3.1.d. Corrélations entre sexe et index d'augmentation (Aix@75).....	138
XII.3.1.e. Hypertension artérielle et Aix@75 .....	138
XII.3.1.f. Tabagisme et Aix@75.....	138
XII.3.1.g. Dyslipidémie et Aix@75 .....	139
XII.3.1.h. Syndrome métabolique et Aix@75 .....	139
XII.3.1.i. Traitement antidiabétique non insulinique et Aix@75 .....	140
XII.3.1.j. Insulinothérapie et Aix@75 .....	140
XII.3.1.k. Traitement antihypertenseur et Aix@75 .....	141
XII.3.1.l. Traitement par statines et Aix@75.....	142
XII.3.1.m. Micro-albuminurie et Aix@75 .....	142
XII.3.1.n. Insuffisance rénale chronique et Aix@75 .....	143

XII.3.1.o. Interprétation globale des résultats univariés – Déterminants de l’Aix@75 .....	144
XII.3.2. Analyse multivariée : déterminants indépendants de l’Aix@75.....	145
XII.4. Association entre l’Aix et les événements cardiovasculaires .....	147
XII.4.1. Analyse univariée .....	147
XII.4.2. Analyse multivariée.....	148
XII.4.2.a. Qualité du modèle .....	148
XII.4.2.b. Résultats du modèle.....	149
XII.4.3. Courbe ROC de l’Aix@75 pour la prédiction des événements cardiovasculaires .....	150
XIII. Discussion .....	152
XIII.1. Synthèse intégrée des principaux résultats .....	152
XIII.2. Signification physiopathologique des déterminants de l’Aix.....	152
XIII.2.1. Le sexe féminin comme déterminant majeur .....	152
XIII.2.2. Vieillesse et hypertension : le noyau causal .....	153
XIII.3. Facteurs métaboliques et rénaux : des déterminants indirects de la charge hémodynamique centrale.....	154
XIII.4. Dissociation entre Aix et événements cardiovasculaires.....	155
XIII.5. Pourquoi la vitesse de l’onde de pouls carotide-fémorale est supérieure à l’index d’augmentation pour le pronostic cardiovasculaire.....	156
XIII.6. Interprétation globale des résultats et mise en perspective avec la littérature ...	157
XIII.6.1. Déterminants de l’Aix : forte concordance avec les grandes cohortes de vieillissement vasculaire .....	157
XIII.6.2. Diabète de type 2 : rigidité aortique augmentée mais expression hétérogène de l’Aix.....	157
XIII.6.3. Valeur pronostique : robustesse démontrée de la vitesse de l’onde de pouls et inconsistance de l’Aix .....	158
XIII.6.4. Pourquoi les études sur l’Aix divergent.....	159
XIII.7. Implications cliniques.....	159
XIII.8. Perspectives .....	160
XIV. Conclusion générale.....	161
Bibliographie	

## Liste des abréviations

AGE : Advanced Glycation End-products ; produits de glycation avancée

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

APC : Activated Protein C ; protéine C activée

ApoB : apolipoprotéine B

AVC : accident vasculaire cérébral

CETP : Cholesteryl Ester Transfer Protein ; protéine de transfert des esters de cholestérol

CHRM : syndrome cardio-hépatorenal et métabolique

CRP : C-reactive protein ; protéine C-réactive

DFG : débit de filtration glomérulaire

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EIMc : épaissement intima-média carotidien

FFA : Free Fatty Acids ; acides gras libres

FRCV : facteur de risque cardiovasculaire

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1 ; peptide de type glucagon-1

HDL : High-Density Lipoproteins ; lipoprotéines de haute densité

HDL-C : High-Density Lipoprotein Cholesterol ; cholestérol des lipoprotéines de haute densité

hs-CRP : High-Sensitivity C-Reactive Protein ; protéine C-réactive ultrasensible

HTA : hypertension artérielle

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1 ; molécule d'adhésion intercellulaire-1

IDL : Intermediate-Density Lipoproteins ; lipoprotéines de densité intermédiaire

IDF : International Diabetes Federation ; Fédération Internationale du Diabète

IDM : infarctus du myocarde

IL-6 : Interleukin-6 ; interleukine 6

IL-8 : Interleukin-8 ; interleukine 8

iSGLT2 : inhibitors of Sodium-Glucose Cotransporter-2 ; inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2

LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults ; diabète auto-immun latent de l'adulte

LDL : Low-Density Lipoproteins ; lipoprotéines de basse densité

LDL-C : Low-Density Lipoprotein Cholesterol ; cholestérol des lipoprotéines de basse densité

MACE : Major Adverse Cardiovascular Events ; événements cardiovasculaires majeurs

MASLD : Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease ; maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1 ; protéine chimio-attractrice des monocytes-1

MCV : maladies cardiovasculaires

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate ; nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NF- $\kappa$ B : Nuclear Factor kappa B ; facteur nucléaire  $\kappa$ B

NT-proBNP : N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide ; fragment N-terminal du peptide natriurétique de type B

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor ; facteur de croissance dérivé des plaquettes

PKC : Protein Kinase C ; protéine kinase C

PP : pression pulsée

RAGE : Receptor for Advanced Glycation End-products ; récepteur des produits terminaux de glycation avancée

RCV : risque cardiovasculaire

RD : rétinopathie diabétique

ROS : Reactive Oxygen Species ; espèces réactives de l'oxygène

SCC : score calcique coronaire

SGLT2 : Sodium-Glucose Cotransporter-2 ; cotransporteur sodium-glucose de type 2

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TG : triglycérides

TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor-alpha ; facteur de nécrose tumorale alpha

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1 ; molécule d'adhésion vasculaire-1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; facteur de croissance endothélial vasculaire

VLDL : Very-Low-Density Lipoproteins ; lipoprotéines de très basse densité

VOP-cf : vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale

VSMC : Vascular Smooth Muscle Cells ; cellules musculaires lisses vasculaires

WHtR : Waist-to-Height Ratio ; rapport tour de taille/taille

## Liste des figures

- Figure 1.** Nombre de personnes âgées de 20 à 79 ans vivant avec le diabète dans le monde, en Afrique et dans la région MENA en 2024, avec projection à l’horizon 2050 ..... 3
- Figure 2.** Évolution de la prévalence du diabète en Algérie entre 1990 et 2020 ..... 5
- Figure 3.** Mécanismes lésionnels et facteurs protecteurs déterminant le développement des complications vasculaires du diabète ..... 11
- Figure 4.** Modifications histopathologiques au cours du développement de l’athérosclérose, de la néphropathie et de la rétinopathie diabétique ..... 12
- Figure 5.** Rôle des produits de glycation avancée et de l’inflammation chronique dans le vieillissement artériel et l’athérosclérose au cours du diabète de type 2 ..... 13
- Figure 6.** Rôle de la dyslipidémie dans l’entretien du processus inflammatoire vasculaire et la genèse des plaques d’athérome ..... 14
- Figure 7.** Synthèse des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l’hypertension artérielle au cours du diabète ..... 15
- Figure 8.** Effets à long terme du contrôle glycémique intensif dans l’étude UKPDS ..... 19
- Figure 9.** Étude STENO-2 : incidence cumulée des décès et des événements cardiovasculaires au cours du suivi ..... 20
- Figure 10.** Classification des régions du monde selon le risque cardiovasculaire basée sur les taux de mortalité cardiovasculaire standardisés selon l’âge et le sexe ..... 23
- Figure 11.** Impact des concentrations de protéine C-réactive ultrasensible sur le risque d’événements cardiovasculaires futurs ..... 28
- Figure 12.** Incidence cumulée des événements cardiovasculaires sous canakinumab ..... 29
- Figure 13.** Incidence cumulée d’un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de peptide natriurétique de type B ..... 31
- Figure 14.** Incidence cumulée d’un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de troponine I ultrasensible .. ..... 32
- Figure 15.** Association entre l’épaisseur intima-média carotidienne et le risque d’événements vasculaires ..... 34
- Figure 16.** Survie cumulée ajustée sur le risque en fonction du score calcique coronaire ..... 35

<b>Figure 17.</b> Association entre la rigidité artérielle aortique et le risque d'événements cardiovasculaires .....	<b>37</b>
<b>Figure 18.</b> Relation entre l'insulinorésistance et l'incidence de la coronaropathie chez des sujets initialement sains .....	<b>39</b>
<b>Figure 19.</b> Altération des voies de signalisation de l'insuline et dysfonction endothéliale .....	<b>40</b>
<b>Figure 20.</b> Fonction Windkessel de l'aorte .....	<b>50</b>
<b>Figure 21.</b> Représentation schématique du rôle de la rigidité artérielle dans le maintien du débit sanguin à travers la circulation périphérique .....	<b>51</b>
<b>Figure 22.</b> Formation des produits terminaux de glycation avancée par la réaction de Maillard et leur interaction avec les récepteurs RAGE .....	<b>52</b>
<b>Figure 23.</b> Accélération des lésions aortiques diabétiques médiée par l'activation du récepteur RAGE .....	<b>53</b>
<b>Figure 24.</b> Mécanismes impliqués dans le vieillissement de la paroi vasculaire .....	<b>54</b>
<b>Figure 25.</b> Impact du vieillissement sur la fonction des cellules endothéliales .....	<b>55</b>
<b>Figure 26.</b> Stress oxydatif et inflammation dans la dysfonction artérielle liée à l'âge .....	<b>56</b>
<b>Figure 27.</b> Recrutement progressif des fibres de collagène sous étirement circonférentiel de la paroi artérielle .....	<b>58</b>
<b>Figure 28.</b> Calcification médiale artérielle (sclérose de Mönckeberg) et rigidité vasculaire liée au diabète .....	<b>60</b>
<b>Figure 29.</b> Rigidité artérielle et complications microvasculaires chez les patients diabétiques .....	<b>61</b>
<b>Figure 30.</b> Effet de la rigidité artérielle sur la réflexion des ondes de pression et la post-charge ventriculaire gauche .....	<b>63</b>
<b>Figure 31.</b> Rigidité ventriculo-artérielle et élévation des pressions de remplissage dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée .....	<b>64</b>
<b>Figure 32.</b> Valeur pronostique de la rigidité artérielle sur la mortalité globale et cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale .....	<b>65</b>
<b>Figure 33.</b> Association entre la stéatose hépatique métabolique et l'augmentation de la rigidité artérielle .....	<b>66</b>

<b>Figure 34.</b> Relation entre la rigidité artérielle et la fonction diastolique selon le sexe .....	<b>67</b>
<b>Figure 35.</b> Altérations de la fonction artérielle selon le statut du métabolisme glucidique .....	<b>69</b>
<b>Figure 36.</b> Calcul de l'impédance caractéristique aortique à partir de la relation pression-débit en systole précoce .....	<b>76</b>
<b>Figure 37.</b> Analyse des ondes de réflexion par séparation des composantes de pression artérielle .....	<b>77</b>
<b>Figure 38.</b> Relations entre indices de post-charge artérielle, anatomie vasculaire et hémodynamique aortique .....	<b>78</b>
<b>Figure 39.</b> Impact de la rigidité artérielle sur la temporalité des ondes réfléchies et la pression artérielle centrale .....	<b>79</b>
<b>Figure 40.</b> Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale .....	<b>81</b>
<b>Figure 41.</b> Index d'augmentation et contribution des ondes de réflexion à la pression artérielle centrale .....	<b>83</b>
<b>Figure 42.</b> Rigidité artérielle, ondes de réflexion et risque cardiovasculaire .....	<b>87</b>
<b>Figure 43.</b> Impédance vasculaire et rôle des ondes de réflexion dans différents territoires artériels .....	<b>88</b>
<b>Figure 44.</b> Amplification progressive de l'onde de pression artérielle de l'aorte vers les artères périphériques .....	<b>91</b>
<b>Figure 45.</b> Différence entre pression artérielle centrale et périphérique mesurée de manière invasive et non invasive .....	<b>92</b>
<b>Figure 46.</b> Discordance entre pression artérielle brachiale et pression artérielle systolique aortique .....	<b>93</b>
<b>Figure 47.</b> Paramètres hémodynamiques dérivés de l'analyse de l'onde de pression aortique centrale .....	<b>93</b>
<b>Figure 48.</b> Comparaison des ondes de pression aortique centrale chez le sujet jeune et le sujet âgé .....	<b>94</b>
<b>Figure 49.</b> Association entre pression artérielle centrale et hypertrophie ventriculaire gauche .....	<b>95</b>
<b>Figure 50.</b> Méthodes de mesure du ratio de viabilité sous-endocardique .....	<b>97</b>

<b>Figure 51.</b> Synthèse des paramètres hémodynamiques dérivés de l'analyse de l'onde de pression aortique centrale .....	<b>100</b>
<b>Figure 52.</b> Valeur pronostique de l'index d'augmentation central sur les événements cardiovasculaires et la mortalité .....	<b>101</b>
<b>Figure 53.</b> Comparaison des ondes de pression périphériques et aortiques centrales sous aténolol et amlodipine .....	<b>102</b>
<b>Figure 54.</b> Diagramme de flux de la population étudiée .....	<b>117</b>
<b>Figure 55.</b> Relation entre l'âge et l'index d'augmentation aortique normalisé à 75 bpm .....	<b>146</b>
<b>Figure 56.</b> Association entre l'index d'augmentation aortique normalisé et les événements cardiovasculaires .....	<b>148</b>
<b>Figure 57.</b> Performance diagnostique de l'index d'augmentation aortique normalisé .....	<b>151</b>
<b>Figure A1.</b> Schéma méthodologique complémentaire (Annexe) .....	<b>180</b>

## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1.</b> Calcul de la taille d'échantillon .....	p. 6
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population étudiée .....	p. 118
<b>Tableau 3.</b> Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée .....	p. 119
<b>Tableau 4.</b> Profil hémodynamique de la population étudiée .....	p. 120
<b>Tableau 5.</b> Profil biologique et métabolique de la population étudiée .....	p. 121
<b>Tableau 6.</b> Prévalence et typologie des événements cardiovasculaires dans la population étudiée .....	p. 122
<b>Tableau 7.</b> Traitements médicamenteux de la population étudiée .....	p. 123
<b>Tableau 8a.</b> Caractéristiques anthropométriques MCV+ versus MCV- .....	p. 124
<b>Tableau 8b.</b> Caractéristiques cliniques MCV+ versus MCV- .....	p. 124
<b>Tableau 9a.</b> Caractéristiques biologiques de la population étudiée MCV+ versus MCV- .....	p. 126
<b>Tableau 9b.</b> Présence de dyslipidémie, microalbuminurie et insuffisance rénale chronique MCV+ versus MCV- .....	p. 126
<b>Tableau 10.</b> Paramètres hémodynamiques périphériques MCV+ versus MCV- .....	p. 127
<b>Tableau 11.</b> Paramètres hémodynamiques centraux et rigidité artérielle MCV+ versus MCV- .....	p. 128
<b>Tableau 12.</b> Paramètres thérapeutiques MCV+ versus MCV- .....	p. 129
<b>Tableau 13.</b> Résumé de l'analyse univariée .....	p. 133
<b>Tableau 14.</b> Corrélations entre l'index d'augmentation et les paramètres cliniques .....	p. 135

**Tableau 15.** Corrélations entre l'index d'augmentation et les paramètres biologiques .....  
p. 136

**Tableau 16.** Corrélations entre l'index d'augmentation et les paramètres hémodynamiques ....  
p. 137

**Tableau 17.** AIX@75 selon le sexe  
..... p. 138

**Tableau 18.** AIX@75 selon le statut hypertensif  
..... p. 138

**Tableau 19.** AIX@75 selon le statut tabagique  
..... p. 139

**Tableau 20.** AIX@75 selon le statut lipidique  
..... p. 139

**Tableau 21.** AIX@75 selon la présence d'un syndrome métabolique  
..... p. 140

**Tableau 22.** AIX@75 selon le traitement antidiabétique non insulinique  
..... p. 140

**Tableau 23.** AIX@75 selon le traitement insulinique .....  
p. 141

**Tableau 24.** AIX@75 selon le traitement antihypertenseur .....  
p. 142

**Tableau 25.** AIX@75 selon le traitement par statines .....  
p. 142

**Tableau 26.** AIX@75 selon la microalbuminurie  
..... p. 143

**Tableau 27.** AIX@75 selon la présence d'une insuffisance rénale chronique .....  
p. 144

**Tableau 28.** Analyse univariée de l'AIX@75 selon les variables cliniques  
..... p. 145

**Tableau 29.** Analyse multivariée des déterminants de l'AIX@75 .....  
p. 146

**Tableau 30.** Association entre l'AIX@75 et les événements cardiovasculaires (analyse  
univariée) ..... p. 147

**Tableau 31.** Association entre l'AIX@75 et les événements cardiovasculaires (analyse  
multivariée) ..... p. 149

<b>Tableau 32.</b> Facteurs indépendants associés aux événements cardiovasculaires .....	p. 150
<b>Tableau A1.</b> Données complémentaires – Annexe 1 .....	p. 171
<b>Tableau A2.</b> Données complémentaires – Annexe 2 .....	p. 175
<b>Tableau A3.</b> Données complémentaires – Annexe 3 .....	p. 176
<b>Tableau A4.</b> Données complémentaires – Annexe 4 .....	p. 177
<b>Tableau A5.</b> Données complémentaires – Annexe 5 .....	p. 178
<b>Tableau A6.</b> Données complémentaires – Annexe 6 .....	p. 179

## Liste des Annexes :

Annexe 1 : Tableaux d'estimation du risque cardiovasculaire SCORE2 .....	174
Annexe 2. Tableaux d'estimation du risque cardiovasculaire selon le score de Framingham ..	178
Annexe 3 : Exemple d'évaluation du risque cardiovasculaire à l'aide de l'UKPDS Risk Engine .....	180
Annexe 4: Formulaire de consentement éclairé .....	181
Annexe 5 : Fiche de recueil d'information patient .....	183

# **I. Introduction générale : Contexte et justification du sujet**

Le diabète de type 2 (DT2) constitue aujourd'hui l'un des principaux enjeux de santé publique à l'échelle mondiale, en raison de sa prévalence croissante, de la gravité de ses complications chroniques et de son impact socio-économique considérable.

Selon les données récentes de la fédération internationale du diabète (IDF), plus de 11,1 % de la population adulte mondiale est atteinte de diabète. Ce chiffre est amené à dépasser 12,2 % en 2045, principalement du fait de l'augmentation du DT2, qui représente plus de 90 % des cas de diabète diagnostiqués (1). Cette progression s'inscrit dans un contexte global marqué par l'urbanisation rapide, la sédentarité, les modifications des habitudes alimentaires et le vieillissement démographique (2).

Le DT2 se caractérise par l'association d'une insulino-résistance périphérique et d'une altération progressive de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques, s'accompagnant de perturbations métaboliques multiples affectant le métabolisme glucidique, lipidique et protidique (3). Au-delà de l'hyperglycémie chronique, ces désordres métaboliques s'inscrivent dans un environnement vasculaire défavorable, marqué par une dysfonction endothéliale, un stress oxydatif et un état inflammatoire chronique de bas grade, qui participent au développement des complications cardiovasculaires (4).

Ainsi, le DT2 est désormais considéré non seulement comme une maladie métabolique, mais également comme une pathologie cardiovasculaire à part entière. La cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), constituent la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques (5).

Malgré les avancées thérapeutiques majeures de ces dernières années, notamment avec l'introduction des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1, le risque cardiovasculaire (RCV) des patients diabétiques demeure significativement plus élevé que celui de la population non diabétique, soulignant l'existence d'un risque résiduel insuffisamment expliqué par les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) classiques (6).

Ce niveau élevé de RCV résulte d'une interaction complexe et multifactorielle entre l'hyperglycémie chronique, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie athérogène, l'obésité viscérale et l'inflammation chronique de bas grade, à laquelle s'associent des altérations structurelles et fonctionnelles du réseau artériel (7). Dans ce contexte, la rigidité artérielle et les

anomalies hémodynamiques centrales occupent une place déterminante en raison de leur impact direct sur la charge ventriculaire gauche, la perfusion des organes cibles et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (8).

L'analyse de la fonction artérielle centrale, reposant notamment sur l'évaluation de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP-cf) et des paramètres des ondes de réflexion, constitue une approche fonctionnelle globale permettant d'identifier précocement les altérations vasculaires associées au DT2. Ces marqueurs hémodynamiques sont désormais reconnus comme des déterminants indépendants du RCV, et leur intégration aux FRCV conventionnels contribue à une stratification plus fine et plus individualisée du RCV chez le patient atteint de DT2 (9).

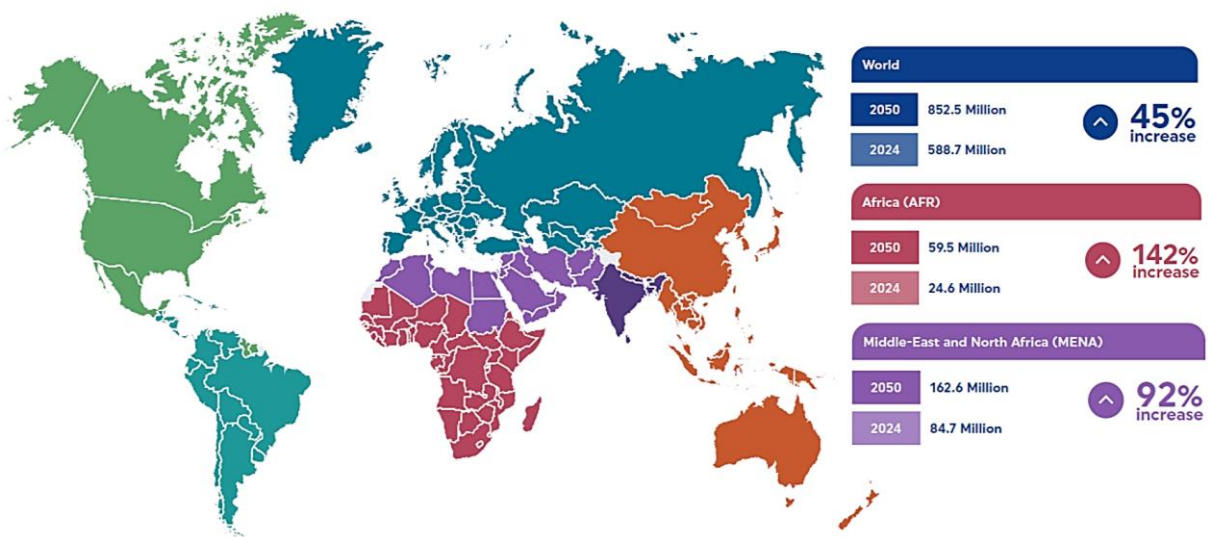
Dans ce contexte, l'analyse des ondes de réflexion, qui traduisent les phénomènes de propagation et de réflexion de l'onde de pression au sein de l'arbre artériel, apparaît comme un outil pertinent pour mieux appréhender la charge hémodynamique centrale chez le patient diabétique. Les anomalies de ces ondes de réflexion sont associées à une élévation de la pression artérielle centrale systolique, à une aggravation du stress hémodynamique ventriculaire gauche et à la progression des atteintes cardiovasculaires (10).

Ainsi, le présent travail de thèse, intitulé « Ondes de réflexion artérielles et événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 », s'inscrit dans une approche visant à mieux caractériser le rôle de la dysfonction vasculaire centrale dans la persistance du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de DT2, au-delà des désordres métaboliques classiques.

## II. Épidémiologie et conséquences du diabète de type 2

### II.1. Épidémiologie du diabète de type 2

Au cours des dernières décennies, la prévalence mondiale du DT2 a connu une augmentation rapide, résultant à la fois de la croissance démographique et des changements des modes de vie. Selon les données de l'IDF, 589 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans vivaient avec un diabète en 2024, représentant environ 11,1 % de la population adulte mondiale (1). Les projections estiment que ce nombre pourrait atteindre 852 millions d'ici 2050, soulignant l'ampleur croissante de ce problème de santé publique à l'échelle planétaire, comme cela est illustré dans la Figure 1 (1). Les données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) confirment cette tendance et mettent en évidence le rôle majeur des facteurs environnementaux et comportementaux dans cette progression (11).



**Figure 1.** Nombre de personnes (20–79 ans) vivant avec le diabète dans le monde, en Afrique et dans la région MENA en 2024 et projection 2050. Données IDF 2024 (1).

Cette progression rapide est étroitement liée à des facteurs environnementaux et socio-économiques. L'urbanisation accélérée, la sédentarité et l'obésité constituent des déterminants majeurs de la résistance à l'insuline. Par ailleurs, les modifications des habitudes alimentaires, notamment la consommation excessive d'aliments transformés riches en glucides et en graisses saturées, contribuent de manière significative au développement du DT2 (12,13).

La croissance de la prévalence est plus rapide dans les pays à revenu faible et intermédiaire, en lien avec les transitions démographiques, nutritionnelles et épidémiologiques. Ces pays sont

confrontés à une « double charge de morbidité », caractérisée par la persistance des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies chroniques non transmissibles, parmi lesquelles le DT2 occupe une place prépondérante (14-16).

On observe par ailleurs de fortes disparités régionales en termes de prévalence. Le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord figurent parmi les régions les plus touchées, avec des prévalences souvent supérieures à 20 %, atteignant plus de 30 % dans certains pays tels que le Pakistan ou le Koweït (17). L'Afrique subsaharienne, historiquement moins affectée (3-6 %), connaît une augmentation rapide de la prévalence du DT2, principalement liée à l'urbanisation et aux changements de mode de vie (18). L'Asie du Sud et l'Amérique du Nord présentent également des taux élevés de diabète, reflétant l'exposition à des facteurs de risque environnementaux et comportementaux similaires (19).

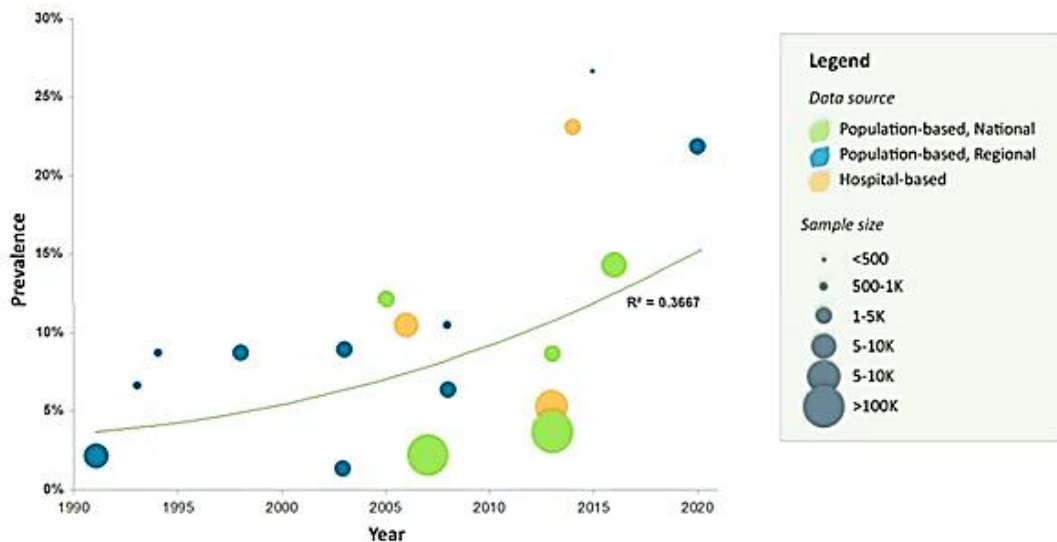
En Algérie, le DT2 s'inscrit dans cette dynamique mondiale d'augmentation rapide de la prévalence. Les données disponibles, bien que variables selon les régions et les périodes, témoignent d'une charge métabolique significative depuis plusieurs décennies. Une enquête de population menée dans la région de Sétif en 2001, a rapporté une prévalence du DT2 de 8,2 % chez les adultes âgés de 30 à 64 ans (20), tandis qu'une étude réalisée dans la région de Tlemcen en 2007, a mis en évidence une prévalence de 10,5 % du DT2 et une prévalence globale du diabète atteignant 14,2 % (21).

Des analyses plus récentes confirment la progression continue du DT2 en Algérie, comme le montre la figure 2, en lien avec la transition nutritionnelle, l'urbanisation croissante ainsi que l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité au sein de la population générale (22). Les déterminants non modifiables, tels que l'âge, les antécédents familiaux de diabète et certaines prédispositions génétiques décrites dans les populations d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, contribuent également à la vulnérabilité accrue à cette pathologie (1).

L'obésité abdominale constitue le déterminant principal du développement de l'insulinorésistance et de la défaillance progressive des cellules  $\beta$  pancréatiques (23). La faible activité physique, largement documentée dans la population adulte algérienne, représente également un facteur majeur de risque métabolique (24).

De plus, les habitudes alimentaires tendent à s'orienter vers une consommation accrue d'aliments transformés riches en graisses saturées et en glucides simples, associée à une diminution de l'apport en fibres, renforçant ainsi le risque cardio-métabolique. Le tabagisme

et, dans une moindre mesure, la consommation d'alcool constituent également des facteurs aggravants contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire global chez les patients atteints de DT2 (25).



**Figure 2.** Evolution de la prévalence du diabète en Algérie entre 1990 et 2020 (22).

Le DT2 entraîne des complications microvasculaires responsables d'une altération significative de la qualité de vie des patients, ainsi que des complications macrovasculaires, qui constituent la principale cause de mortalité prématurée associée à la maladie (26). Face à cette situation préoccupante, l'OMS classe le diabète parmi les priorités mondiales de santé publique et recommande la mise en œuvre de stratégies nationales axées sur la prévention, le dépistage précoce et l'amélioration de la prise en charge globale des patients diabétiques (27).

## II.2. Conséquences du diabète de type 2

Le DT2 entraîne de nombreuses complications cardiovasculaires et métaboliques, résultant de l'hyperglycémie prolongée, de l'insulinorésistance, de l'inflammation chronique et de la dysfonction endothéliale, responsables de lésions vasculaires progressives et de dysfonction organique. Dans le cadre du programme international *DISCOVER (Diabetes Cohort Evaluation of real-world treatment patterns and Outcome)*, la prévalence des complications liées au diabète a été évaluée chez des patients atteints de DT2 dans 38 pays. Les résultats de cette étude sont synthétisés dans le Tableau 1 (26,28).

**Tableau 1.** Prévalence des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 2 selon les régions du monde. Adapté de Khunti K, et al. Vascular complications in type 2 diabetes (*DISCOVER*) (26).

Complication	Total	Afrique	Amérique	Asie SE	Europe	Méditerranée orientale	Pacifique occidental
<b>Microangiopathie (%)</b>	<b>18,8</b>	14,5	15,1	16,5	23,5	18,3	19,7
<b>IRC</b>	<b>5,0</b>	2,5	4,5	0,7	7,4	1,4	9,0
<b>Rétinopathie</b>	<b>3,9</b>	2,7	3,4	0,9	5,7	3,2	5,7
<b>Neuropathie périphérique</b>	<b>7,7</b>	5,8	5,7	9,6	9,4	8,3	5,9
<b>Macroangiopathie (%)</b>	<b>12,7</b>	9,1	11,6	4,0	26,7	10,0	10,9
<b>Insuffisance cardiaque</b>	<b>3,3</b>	0,9	2,7	0,5	10,7	1,1	1,4
<b>Maladie coronarienne</b>	<b>8,2</b>	7,3	7,5	2,7	18,1	7,9	5,2
<b>AVC</b>	<b>2,2</b>	0,5	1,7	0,6	3,3	1,3	3,6
<b>AOMI</b>	<b>1,2</b>	0,5	0,7	0,1	3,1	0,5	1,4

**Abréviations :** Asie SE, Asie du Sud-Est ; IRC, insuffisance rénale chronique ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

## II.2.1. Complications microvasculaires

### II.2.1.a. Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique constitue l'une des complications les plus fréquentes du DT2. Selon une méta-analyse incluant plusieurs pays à revenu faible et intermédiaire, la prévalence médiane de rétinopathie diabétique au moment du diagnostic de DT2 était de 12 % (IQR 6-15 %). Ces données justifient un dépistage ophtalmologique systématique dès le diagnostic de DT2 (29).

### II.2.1.b. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la principale cause d'insuffisance rénale terminale liée au DT2. Elle débute généralement par une microalbuminurie, évoluant vers la protéinurie et la réduction progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG). La prévalence médiane d'atteinte rénale dans les pays à revenu faible ou intermédiaire est d'environ 15 % (IQR 7-35 %). Les patients

atteints présentent un risque accru de morbidité cardiovasculaire et de progression vers l'insuffisance rénale terminale (30).

### ***II.2.1.c. Neuropathies périphériques et autonomes***

La neuropathie diabétique, périphérique ou autonome, touche environ 16 % (IQR 10-25 %) des patients au moment du diagnostic (30). La neuropathie périphérique se manifeste par des troubles sensitifs (paresthésies, douleurs et hypo ou anesthésie), favorisant l'apparition d'ulcères du pied et le risque d'amputation si elle n'est pas dépistée et prise en charge (31).

## **II.2.2. Complications macrovasculaires**

Les complications macrovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients DT2. La cohorte internationale *DISCOVER* a rapporté une prévalence des complications macrovasculaires de 12,7 %, incluant coronaropathie, AVC et artériopathie périphérique, tandis que les complications microvasculaires étaient de 18,8 % (26-28).

### ***II.2.2.a. Maladie coronarienne***

Chez les patients atteints de DT2, le risque de coronaropathie est multiplié par 2 à 4 par rapport à la population générale (32). Cette coronaropathie s'inscrit dans un processus d'athérosclérose accélérée et instable, responsable d'une altération de la perfusion myocardique et d'un excès de risque cardiovasculaire global (33).

### ***II.2.2.b. Accidents vasculaires cérébraux***

Le risque d'AVC ischémique est pratiquement doublé chez les patients atteints de DT2. Les AVC sont souvent plus sévères et la récupération fonctionnelle est plus lente dans cette population (34).

### ***II.2.2.c. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs***

L'AOMI touche 10 à 20 % des patients atteints de DT2. La prévalence peut atteindre près de 30 % chez les sujets âgés ou ceux dont le diabète est ancien. Elle se manifeste par une claudication intermittente douloureuse des membres inférieurs, des ulcères chroniques et engendre un risque d'amputations (35).

### II.2.3. Syndrome cardio-hépatorenal et métabolique

Le DT2 est reconnu comme un facteur majeur du syndrome cardio-hépatorenal et métabolique (CHRM), définissant l'interaction dynamique entre le cœur, le foie, les reins et le métabolisme énergétique (36,37). L'hyperglycémie chronique, l'insulinorésistance, l'inflammation et la rigidité artérielle créent un cercle vicieux dans lequel la dysfonction d'un organe exacerbe celle des autres (38,39). Ce syndrome CHRM est caractérisé par les atteintes suivantes :

- Atteinte cardiaque (cardiomyopathie diabétique) : caractérisée par la présence d'une fibrose myocardique et une dysfonction diastolique et HFpEF (40,41).
- Atteinte hépatique : représentée par la maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique ou *Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease* (MASLD). Elle touche plus de 60 % des patients atteints de DT2, aggravant la résistance à l'insuline et favorisant la fibrose et la cirrhose hépatique (42,43).
- Atteinte rénale : elle s'exprime par une hyperfiltration initiale par activation du SRAA, puis une perte progressive de fonction rénale (44,45).
- Dysfonction métabolique systémique : le stress oxydatif, la rigidité artérielle et la dysfonction endothéliale relient les atteintes cardiaques, hépatiques et rénales (46).

### II.2.4. Autres complications

En plus des atteintes vasculaires et multi-organiques, le DT2 est associé à un risque accru d'autres complications dont les plus importantes sont :

- La dépression et les troubles de l'humeur : présents chez 20 à 30 % des patients (47).
- Le déclin cognitif et la démence dont le risque est multiplié par 1,5 à 2 chez les patients diabétiques (48).
- Les infections récidivantes, notamment urinaires et cutanées, constituent une manifestation fréquemment associée au diabète de type 2, avec des taux de prévalence rapportés respectivement à 15 % et 10 % des patients (49).
- L'altération de la qualité de vie est également une répercussion importante de la maladie. Elle est liée à l'asthénie chronique, aux contraintes thérapeutiques et aux complications (50).

### **II.3. Facteurs aggravants**

Les facteurs influençant l'évolution des complications comprennent : la durée du diabète, le contrôle glycémique insuffisant ( $HbA1c > 7\%$ ), l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie, l'obésité abdominale et le tabagisme. La présence de complications microvasculaires précoces constitue un marqueur de risque macrovasculaire futur (51-53).

### **II.4. Impacts fonctionnels et sociaux**

Les complications du DT2 sont responsables d'une perte d'autonomie progressive, d'une diminution de la capacité professionnelle et d'une charge économique considérable. Les amputations majeures concernent environ 1 à 3 % des patients, tandis que 2 à 5 % évoluent vers une insuffisance rénale terminale nécessitant un recours à la dialyse (54,55). L'ensemble de ces complications constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques. Leur physiopathologie repose sur des altérations métaboliques et vasculaires complexes, qui seront développées de manière détaillée dans le chapitre suivant.

### **III. Complications cardiovasculaires liées au diabète de type 2**

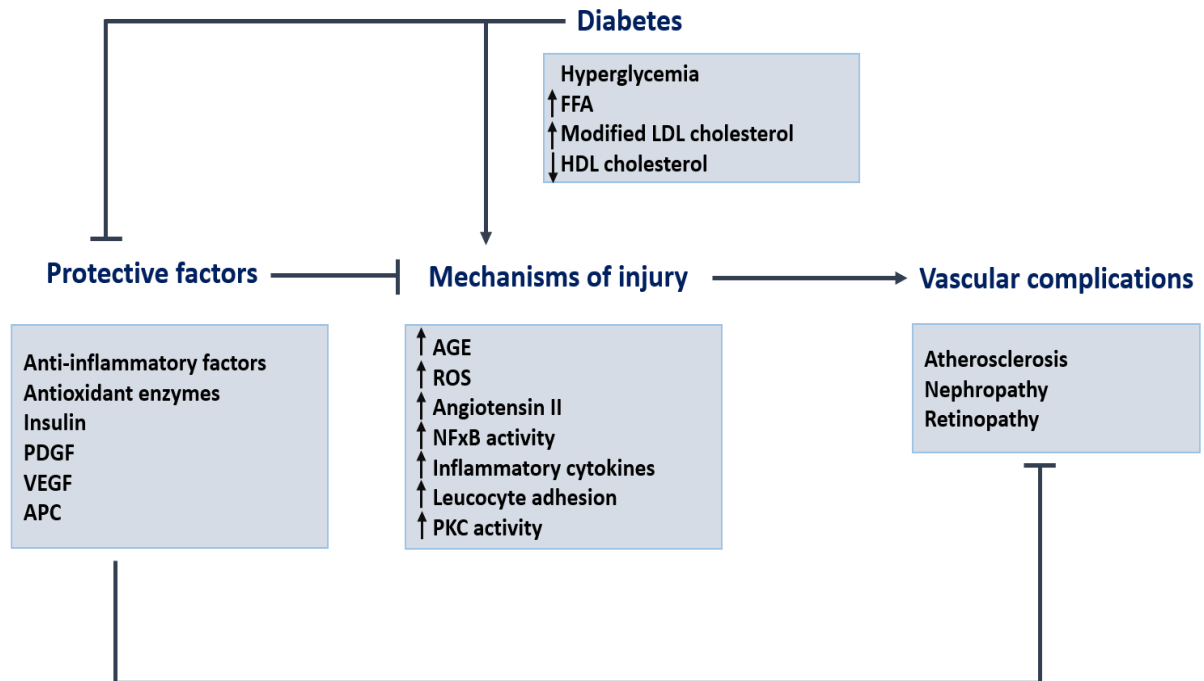
Le DT2 constitue aujourd'hui l'un des déterminants majeurs du risque cardiovasculaire. Les perturbations métaboliques à l'origine du diabète sont présentes plusieurs années avant le diagnostic clinique et induisent des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau vasculaire. L'insulinorésistance contribue à une dysrégulation du métabolisme glucidique et lipidique, favorise la lipotoxicité, augmente la libération d'acides gras libres et perturbe la signalisation insulinique dans les tissus cibles. Parallèlement, la glucotoxicité chronique altère la fonction des cellules  $\beta$  via des mécanismes de stress oxydatif, d'apoptose et de diminution de la sensibilité aux incrétines, participant à l'aggravation de l'hyperglycémie. Ces anomalies métaboliques, en s'auto-entretenant, créent un environnement propice au développement d'une dysfonction endothéliale diffuse, qui constitue le point de départ de l'athérosclérose et de ses complications cardiovasculaires (56,57).

#### **III.1. Mécanismes physiopathologiques reliant diabète et atteintes cardiovasculaires**

L'insulinorésistance représente l'un des premiers mécanismes pathogéniques détectables au cours de l'évolution naturelle du diabète. Initialement, l'hyperinsulinisme compensateur permet de maintenir la normoglycémie, mais devient progressivement insuffisant en raison d'une altération intrinsèque de la cellule  $\beta$  exacerbée par la glucotoxicité, la lipotoxicité, le stress oxydatif mitochondrial et une inflammation chronique de bas grade (58,59). Dans son travail fondateur, DeFronzo a décrit en 1988 le concept du « triumvirat » pathogénique impliquant le muscle, le foie et le pancréas (60). Ce modèle a été étendu en 2009 au concept de « *l'ominous octet* » ou « octuor menaçant », intégrant des défaillances supplémentaires au niveau de l'intestin (dysfonction des incrétines), du rein (hyper réabsorption de glucose via les SGLT2), du cerveau (résistance centrale à l'insuline) et du tissu adipeux (libération excessive d'acides gras libres) (61).

Ces perturbations métaboliques interconnectées concourent à une dysfonction endothéliale structurelle et fonctionnelle, première étape de l'athérogenèse. L'exposition prolongée des cellules endothéliales à une hyperglycémie favorise l'activité de la NADPH oxydase, la production de radicaux libres oxygénés et la réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), perturbant la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Ces altérations sont renforcées par l'action des produits de glycation avancée (AGEs) qui modifient la structure du

collagène vasculaire et interagissent avec les récepteurs des AGEs (RAGE), activant le NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) qui est un acteur clé de l'amplification de la réponse inflammatoire vasculaire, tel qu'illustré dans la figure 3 (62).



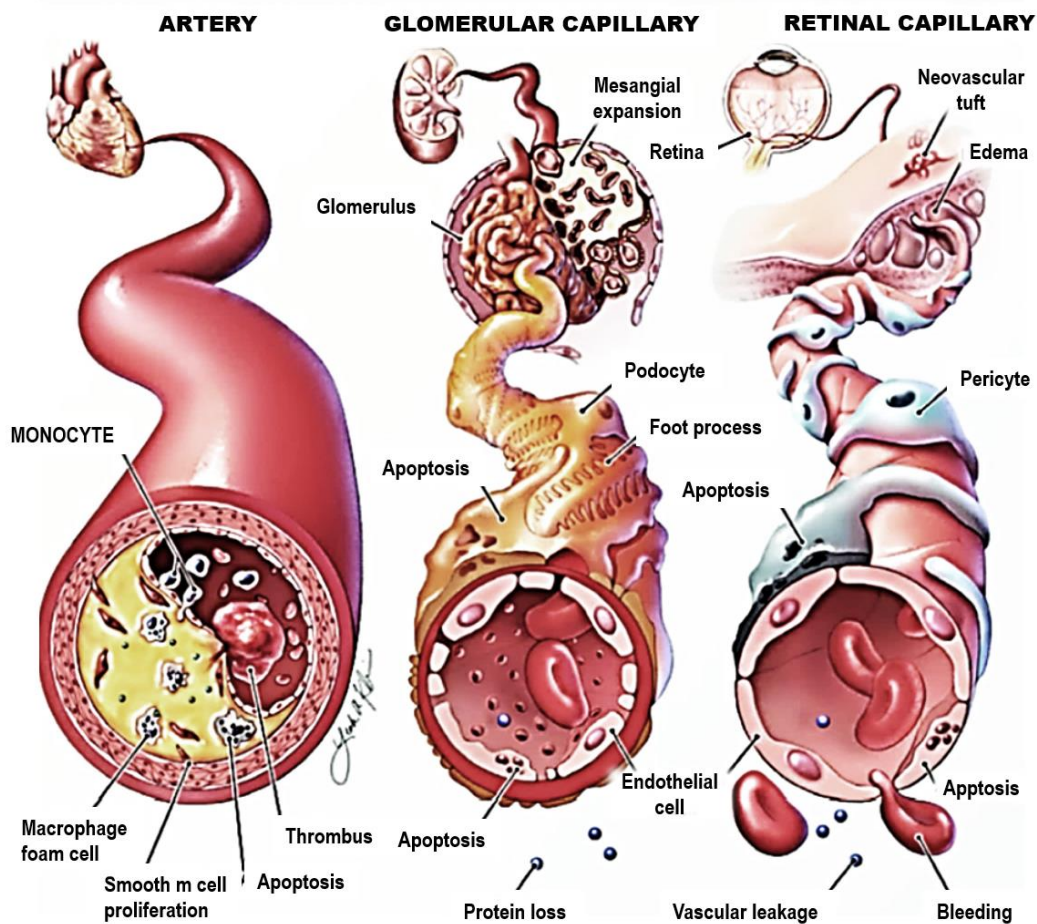
**Figure 3.** Mécanismes lésionnels et facteurs protecteurs déterminant le développement des complications vasculaires du diabète.

Ce schéma illustre qu'à l'état physiologique, les mécanismes protecteurs de la paroi vasculaire contribuent à limiter la vulnérabilité des vaisseaux sanguins et à contrebalancer les processus favorisant les lésions vasculaires. En situation de diabète, les métabolites issus du glucose et des lipides activent les mécanismes lésionnels tout en inhibant simultanément les voies protectrices, favorisant ainsi la survenue et la progression des atteintes vasculaires.

**Abréviations :** AGE, produits de glycation avancée ; APC, protéine C activée ; FFA, acides gras libres ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; LDL, lipoprotéines de basse densité ; NF- $\kappa$ B, facteur nucléaire  $\kappa$ B ; PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes ; PKC, protéine kinase C ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; VEGF, facteur de croissance endothélial vasculaire.

L'hyperinsulinisme chronique contribue par ailleurs à la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, à une augmentation de la perméabilité endothéliale et à une rétention accrue des molécules de LDL dans l'intima, faisant du diabète un modèle d'athérogenèse accélérée. Selon Rask-Madsen et King, les altérations endothéliales médiées par les voies de signalisation de l'insuline constituent un mécanisme central liant diabète, inflammation et complications vasculaires. La figure 4 est une illustration schématique (proportions représentées non mises à l'échelle) des principales altérations pathologiques observées au niveau d'une artère coronaire, ainsi que des capillaires glomérulaires et rétiens, chez les patients atteints de diabète. Au niveau coronaire, l'accumulation de macrophages chargés de lipides au sein de la plaque d'athérosclérose s'accompagne d'une apoptose macrophagique, contribuant à la progression et

à l'instabilité de la plaque. Dans les glomérules rénaux, les lésions sont caractérisées par l'apoptose des podocytes, l'épaississement de la membrane basale glomérulaire et l'altération de la barrière de filtration. Au niveau rétinien, l'apoptose des péricytes et des cellules endothéliales entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de fuites capillaires et d'hémorragies (63).



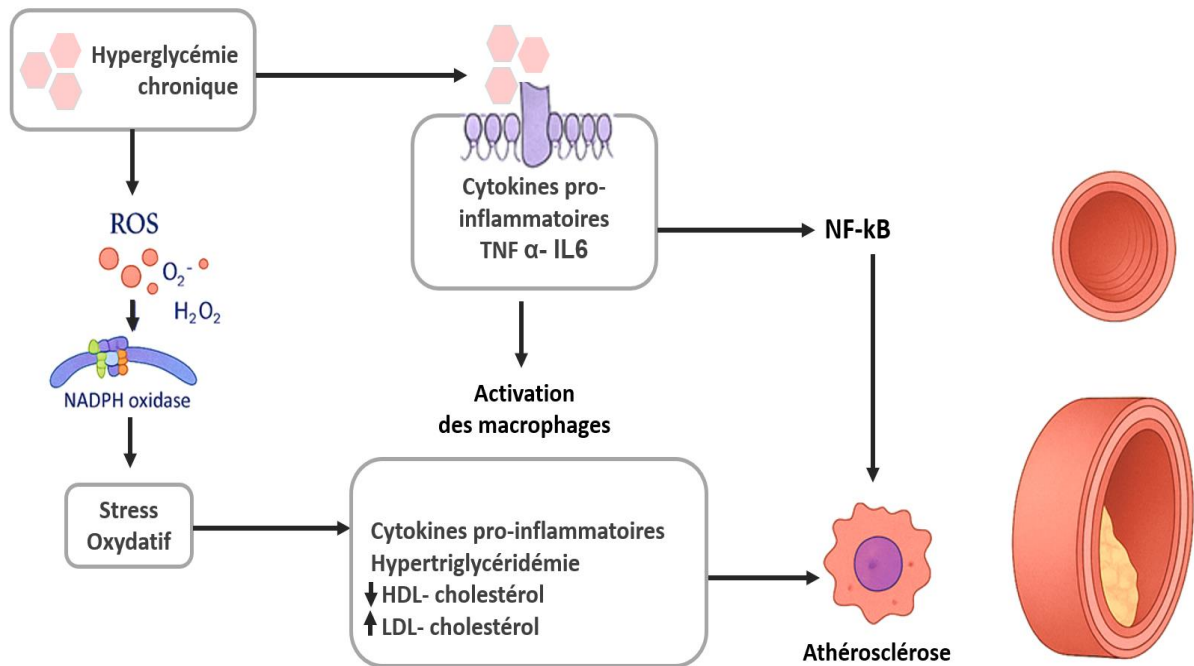
**Figure 4.** Modifications histopathologiques importantes au cours du développement de l'athérosclérose, de la néphropathie et de la rétinopathie diabétique (63).

### III.2. Lien entre hyperglycémie, inflammation et athérosclérose

L'hyperglycémie chronique constitue un facteur central de l'inflammation vasculaire et de la progression accélérée de l'athérosclérose chez les patients atteints de DT2. L'exposition prolongée des tissus vasculaires à des concentrations élevées de glucose entraîne une glycation non enzymatique des protéines circulantes et matricielles, conduisant à la formation des AGEs.

L'accumulation des AGEs au sein de la paroi artérielle contribue à l'augmentation de la rigidité vasculaire par altération des fibres de collagène et d'élastine, tout en induisant l'activation des macrophages et des cellules endothéliales via leur récepteur spécifique RAGE. Cette activation

s'accompagne d'une amplification de la réponse inflammatoire locale et systémique, caractérisée par une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6, ainsi que de la protéine C-réactive (CRP), marqueur reconnu du risque cardiovasculaire (64,65). Ces mécanismes sont illustrés dans le Figure 5.



**Figure 5.** Rôle des produits de glycation avancée et de l'inflammation chronique dans le vieillissement artériel et l'athérosclérose au cours du diabète de type 2

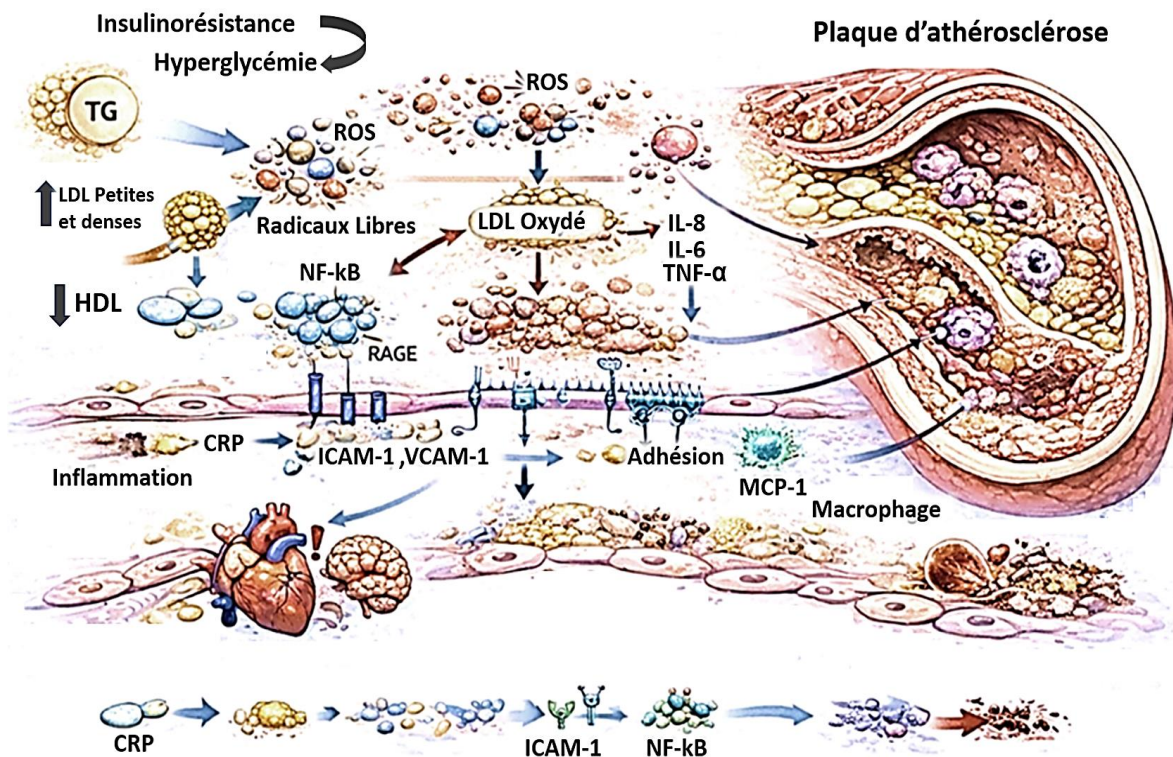
**Abréviations :** ROS, espèces réactives de l'oxygène ; TNF  $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale alpha ; IL6, Interleukine 6 ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; LDL, lipoprotéines de basse densité ; NF- $\kappa$ B, facteur nucléaire  $\kappa$ B.

Parallèlement, le profil lipidique athérogène typique du DT2 participe activement à cette dynamique inflammatoire. Il est caractérisé par une augmentation des triglycérides et des particules de LDL petites et denses, ainsi que par une diminution du HDL-cholestérol.

L'oxydation des LDL par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) favorise l'activation des voies inflammatoires, notamment via le facteur de transcription NF- $\kappa$ B et l'interaction des AGEs avec leur récepteur RAGE. Cette activation entraîne l'expression accrue de molécules d'adhésion endothéliale (ICAM-1, VCAM-1), la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) et de chimiokines telles que MCP-1, facilitant le recrutement et la différenciation des monocytes en macrophages au sein de la paroi artérielle.

Ces processus, illustrés dans la Figure 6, concourent à la formation et à la progression de la plaque d'athérosclérose (66).

Un autre mécanisme physiopathologique majeur impliqué dans l'athérosclérose diabétique est l'activation chronique du SRAA. Fréquemment observée chez les patients diabétiques, cette activation induit une vasoconstriction persistante, un stress oxydatif accru, un remodelage vasculaire pathologique ainsi qu'une fibrose artérielle.

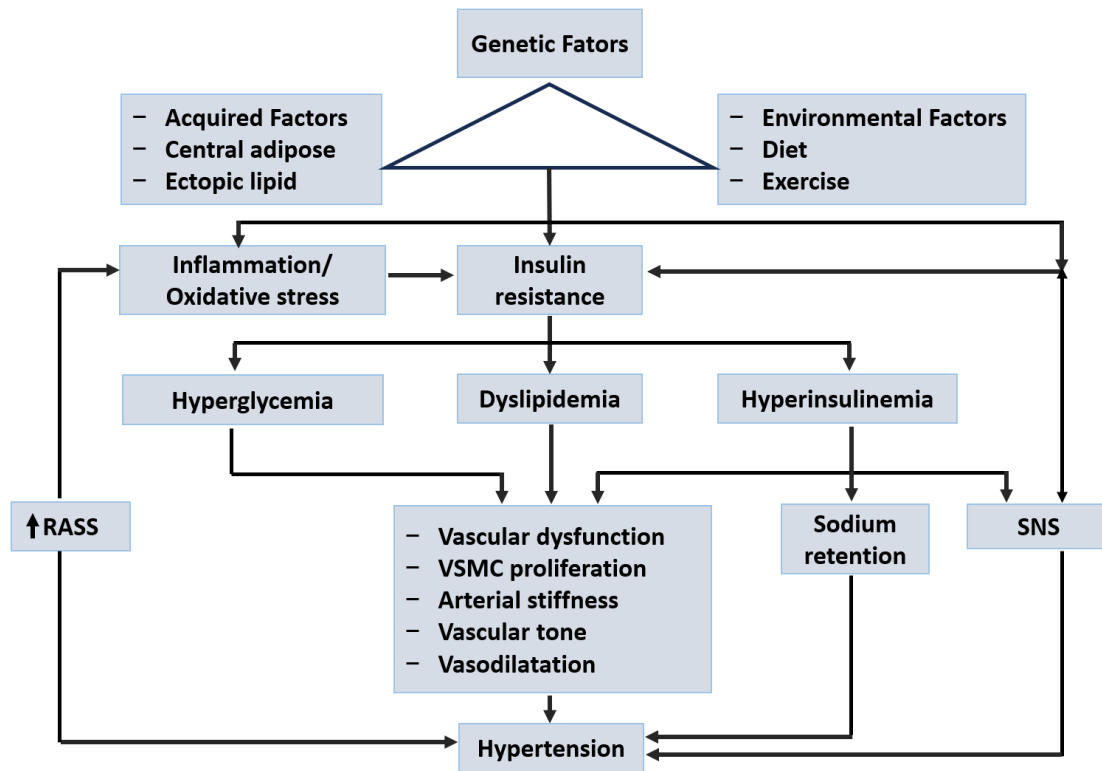


**Figure 6.** Rôle de la dyslipidémie dans l'entretien du processus inflammatoire vasculaire et la genèse des plaques s'athérome.

Adaptée de Ference BA *et al.* *Eur Heart J.* (66)

**Abréviations :** CRP, protéine C-réactive ; HDL-C, cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; ICAM-1, molécule d'adhésion intercellulaire-1 ; IL-6, interleukine 6 ; IL-8, interleukine 8 ; LDL-C, cholestérol des lipoprotéines de basse densité ; MCP-1, protéine chimio-attractrice des monocytes-1 ; NF- $\kappa$ B, facteur nucléaire  $\kappa$ B ; RAGE, récepteur des produits terminaux de glycation avancée ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; TG, triglycérides ; TNF- $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale alpha ; VCAM-1, molécule d'adhésion vasculaire-1.

L'angiotensine II exerce en outre un effet pro-inflammatoire direct en stimulant l'expression de molécules d'adhésion endothéliale et la production de cytokines, renforçant l'infiltration leucocytaire de la paroi vasculaire. Ces mécanismes, illustrés dans la Figure 7, expliquent la forte prévalence de l'HTA chez les patients diabétiques, estimée entre 60 et 80 %, et son rôle synergique dans l'accélération du risque cardiovasculaire (67).



**Figure 7.** Synthèse des principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l’hypertension artérielle au cours du diabète (67).

Cette figure illustre le rôle de l’activation du système rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA), de l’hyperactivité du système nerveux sympathique et des altérations des cellules musculaires lisses vasculaires dans la genèse de l’hypertension associée au diabète.

**Abréviations :** SRAA, système rénine–angiotensine–aldostérone ; SNS, système nerveux sympathique ; VSMC, cellules musculaires lisses vasculaires (*Vascular Smooth Muscle Cells*).

Ainsi, l’interaction étroite entre dérèglements métaboliques, activation inflammatoire chronique et anomalies hémodynamiques conduit à une athérosclérose diffuse, précoce et sévère. Le DT2 apparaît dès lors non seulement comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais comme un véritable amplificateur du processus athéroscléreux, justifiant une prise en charge précoce et globale des différents déterminants physiopathologiques (67).

### III.3. Poids du diabète dans la morbi-mortalité cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la cause de décès la plus fréquente chez les personnes atteintes de DT2. Sur le plan épidémiologique, une revue systématique portant sur plus de 4,5 millions de patients a montré que près d’un tiers des personnes diabétiques présentent une MCV avérée, et que plus de 50 % des décès dans cette population sont attribuables à une cause cardiovasculaire (68).

Le DT2 augmente significativement le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, en particulier l'infarctus du myocarde (IDM), l'AVC, l'insuffisance cardiaque et l'AOMI. Le risque de mortalité cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 chez les diabétiques par rapport aux sujets normoglycémiques, indépendamment de l'âge, du sexe et des facteurs de risque traditionnels (69). Les grandes études interventionnelles comme *ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation)* et *ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)* ont confirmé que le contrôle glycémique strict peut réduire certains événements microvasculaires, mais que son effet sur la mortalité cardiovasculaire reste limité, soulignant la complexité du lien physiopathologique entre diabète et atteintes cardiovasculaires (70,71).

Par ailleurs, l'impact du diabète dépasse la simple athérosclérose. Il affecte également la microcirculation et modifie profondément la structure et la fonction myocardique, contribuant au développement d'une insuffisance cardiaque même en l'absence de coronaropathie significative. Les altérations métaboliques (lipotoxicité, résistance myocardique à l'insuline), la fibrose interstitielle et la dysfonction endothéliale nourrissent un cercle vicieux qui accélère la dégradation cardiovasculaire. Ainsi, les patients DT2 présentent un profil de risque global largement supérieur à celui de la population générale, justifiant leur classification dans la catégorie « très haut risque » dans les recommandations européennes (72).

### **III.4. Typologie des complications cardiovasculaires**

#### **III.4.1 Maladie coronarienne**

La maladie coronarienne constitue la complication macrovasculaire prédominante chez les patients atteints de DT2, avec une prévalence mondiale estimée à environ 21 % (68). La coronaropathie diabétique se distingue par des caractéristiques cliniques et anatomiques spécifiques, notamment la prédominance d'atteintes coronaires diffuses et pluritronculaires ainsi que la fréquence élevée de l'ischémie myocardique silencieuse, principalement liée à la neuropathie autonome cardiaque. Ces particularités contribuent à un retard diagnostique et participent à la sévérité du pronostic cardiovasculaire. Après un syndrome coronaire aigu, les patients diabétiques présentent une mortalité à long terme nettement supérieure à celle observée chez les sujets non diabétiques (risque presque doublé) ainsi qu'un remodelage ventriculaire post-IDM plus marqué, témoignant d'une atteinte myocardique plus diffuse et plus sévère (33).

### **III.4.2 Insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque (IC) est une complication particulièrement redoutée du DT2. Elle concerne environ 15 % des patients diabétiques et survient souvent indépendamment de la présence d'une coronaropathie significative (68).

On parle alors de cardiomyopathie diabétique, entité reconnue depuis plusieurs décennies et caractérisée par une dysfonction diastolique précoce, une rigidité ventriculaire accrue et une altération du métabolisme énergétique myocardique.

Les mécanismes impliqués sont multiples :

- L'accumulation de lipides dans les cardiomyocytes induisant une lipotoxicité cellulaire.
- L'altération de la voie de l'insuline dans les cardiomyocytes, réduisant l'utilisation du glucose et augmentant la dépendance aux acides gras.
- Le stress oxydatif et inflammation, responsables d'un remodelage fibrosant.
- La microangiopathie coronarienne, limitant les capacités d'adaptation métaboliques du myocarde (73).

Cette physiopathologie complexe explique pourquoi le risque d'IC est multiplié par 2 à 5 chez les diabétiques, indépendamment des autres facteurs cardiovasculaires. L'arrivée récente des iSGLT2 a transformé la prise en charge de l'IC chez les diabétiques, en réduisant significativement les hospitalisations et la mortalité (74).

### **III.4.3 Accidents vasculaires cérébraux**

Les patients atteints de DT2 présentent un risque accru d'AVC ischémique, dont la prévalence mondiale est estimée à 7,6 % (68). L'hyperglycémie chronique favorise l'athérosclérose des gros troncs cervicaux et intracrâniens, tandis que la microangiopathie diabétique contribue à la maladie des petits vaisseaux cérébraux. Les patients diabétiques présentent également un risque plus élevé d'hémorragies intracérébrales en raison de la fragilité microvasculaire et de la fréquence élevée de l'hypertension artérielle associée (75).

Après un AVC, le pronostic neurologique est globalement plus défavorable :

- Le volume des lésions ischémiques est souvent plus important.
- La récupération neurologique est plus lente.
- Le risque de déclin cognitif post-AVC est deux fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non-diabétiques (76).

L'ensemble de ces éléments contribue à une morbidité élevée, justifiant un dépistage précoce et systématique des FRCV chez tous les patients atteints de DT2.

#### **III.4.4. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

L'AOMI est une complication majeure du diabète, souvent sous-diagnostiquée en raison de la présence concomitante d'une neuropathie périphérique qui masque les symptômes. Le diabète multiplie par 2 à 4 le risque d'AOMI, avec une prévalence estimée entre 15 et 20 %, pouvant atteindre 30 % chez les sujets âgés ou présentant une longue durée d'évolution du diabète (68,77).

L'AOMI diabétique se caractérise par :

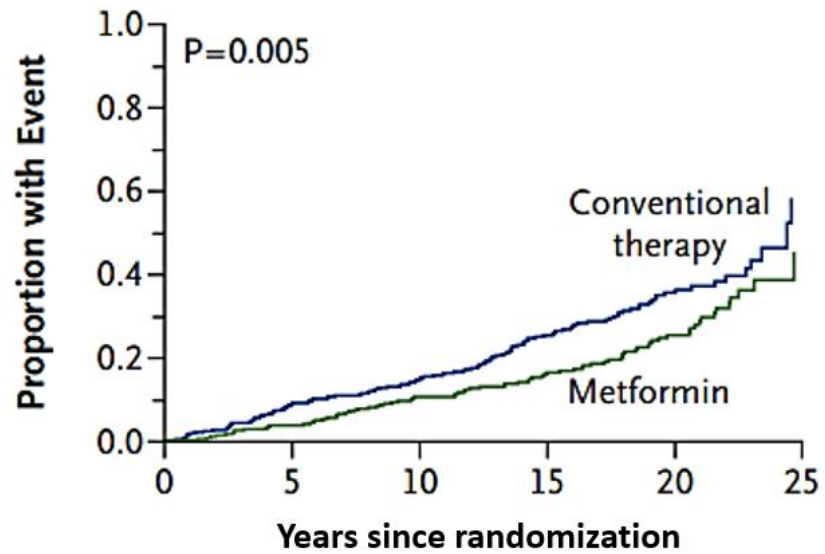
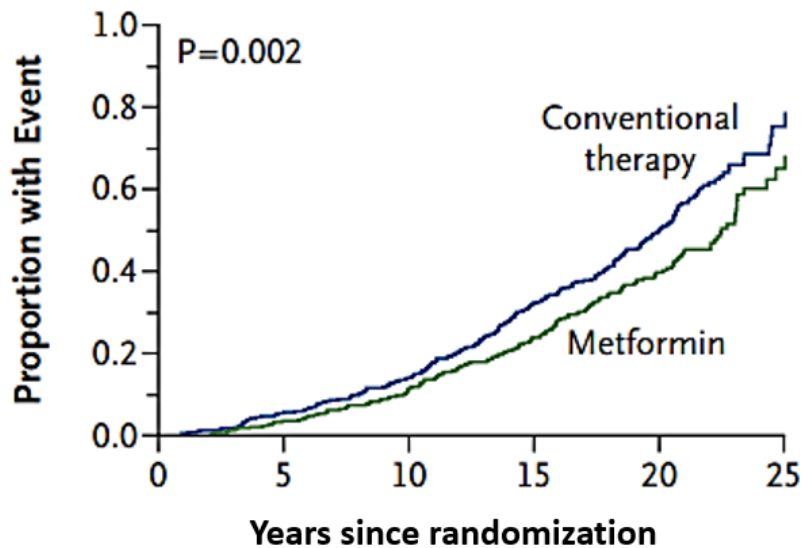
- Une atteinte préférentielle des artères distales (tibiales et pédieuses).
- Une calcification de la média rendant les artères rigides.
- Une mauvaise perfusion tissulaire aggravée par la neuropathie et la microangiopathie.

Ces mécanismes expliquent pourquoi le diabète est le principal facteur de risque d'amputation non traumatique dans le monde. Les patients atteints d'AOMI diabétique présentent également un risque cardiovasculaire très élevé, avec une mortalité dépassant 50 % à 5 ans dans les formes sévères (78).

#### **III.5. Facteurs aggravants et prévention**

Les principaux FRCV chez les patients atteints de DT2 résultent de mécanismes métaboliques complexes qui s'additionnent au cours de l'évolution de la maladie. Parmi les déterminants les plus importants figurent la durée d'évolution du diabète, l'obésité viscérale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie athérogène, le tabagisme, ainsi que les marqueurs d'atteinte rénale précoce tels que la microalbuminurie et le déclin du débit de filtration glomérulaire (79,80).

Les grandes études interventionnelles ont démontré de manière convaincante l'impact d'une stratégie de prise en charge multifactorielle sur le RCV. L'étude *UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)*, qui avait initialement établi un lien entre la réduction de l'HbA1c et la réduction des complications microangiopathiques, a démontré lors du suivi post-essai à dix ans, un lien robuste entre l'équilibre glycémique (chez les patients recevant de la Metformine) et la réduction des événements cardiovasculaires notamment l'infarctus du myocarde et la mortalité liée au diabète, comme l'illustre la Figure 8 (81).

**A****Myocardial Infarction****B****Death from Any Cause**

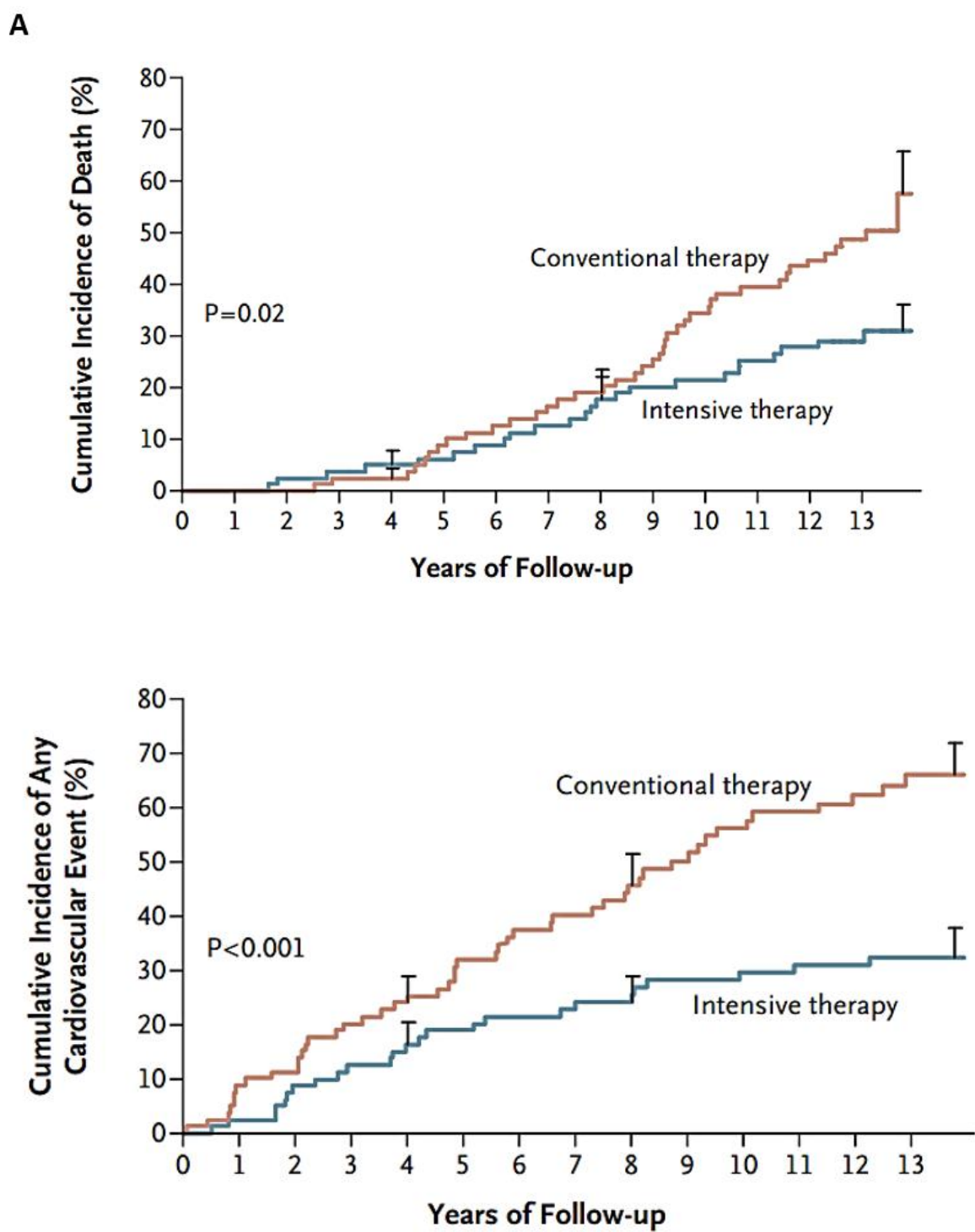
**Figure 8.** Effets à long terme du contrôle glycémique intensif dans l'étude UKPDS (suivi post-essai à 10 ans).

(A) Réduction significative de l'incidence des infarctus du myocarde dans le groupe de traitement intensif.  
 (B) Réduction significative de la mortalité toutes causes confondues dans le groupe de traitement intensif (81).

Ces résultats ont été confirmés par les essais *ADVANCE* et *ACCORD*, bien que ce dernier ait souligné la nécessité d'un contrôle glycémique individualisé pour éviter les effets délétères liés à l'hypoglycémie (72,73).

Parallèlement, la baisse de la pression artérielle (<130/80 mm Hg) et du LDL (<0,7 g/l) a démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires, comme l'a illustré

l'étude STENO-2, qui a mis en évidence une diminution de plus de 50 % de la morbi-mortalité cardiovasculaire avec une approche thérapeutique globale, comme illustré dans la Figure 9 (82).



**Figure 9.** Étude STENO-2 : incidence cumulée des décès et des événements cardiovasculaires au cours du suivi (82).

Au cours de la dernière décennie, un changement de paradigme s'est opéré dans la prise en charge pharmacologique du DT2, avec l'émergence des antidiabétiques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire indépendant de leur effet hypoglycémiant. Les inhibiteurs du SGLT2, notamment l'empagliflozine et la dapagliflozine, ont montré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux majeurs (83,84). De même, les agonistes du récepteur du GLP-1 tels que la semaglutide et la dulaglutide ont démontré une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE), incluant les IDM non fatals et les AVC (85,86). Ces agents constituent désormais un pilier de la stratégie thérapeutique moderne du diabète, particulièrement chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire établie ou un haut risque.

Ainsi, le DT2 s'inscrit comme un véritable accélérateur du RCV, par l'interaction d'anomalies métaboliques, inflammatoires et hémodynamiques. L'approche thérapeutique contemporaine repose sur un modèle holistique combinant contrôle glycémique adapté, gestion intensive des comorbidités et recours aux agents antidiabétiques cardioprotecteurs, constituant aujourd'hui la stratégie la plus efficace pour réduire la mortalité et la morbidité cardiovasculaires dans cette population.

## **IV. Estimation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique**

L'évaluation du RCV chez les patients atteints de DT2 constitue un pilier fondamental de la stratégie de prévention cardiovasculaire. Les complications macrovasculaires représentent en effet la principale cause de mortalité chez ces patients. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que le DT2 est à l'origine d'un excès de RCV majeur, comparable, voire supérieur, à celui observé chez les sujets non diabétiques ayant déjà présenté un événement coronarien, ce qui a conduit à considérer le diabète comme un équivalent de maladie coronarienne dans certaines recommandations antérieures (87).

Cependant, cette approche globale masque une hétérogénéité considérable du RCV au sein de la population diabétique. Le risque varie de manière significative selon l'âge, le sexe, la durée d'évolution du diabète et le degré de déséquilibre glycémique. D'autres paramètres influencent également le RCV notamment la présence de certaines complications microvasculaires, en particulier la néphropathie diabétique qui est un puissant marqueur de RCV ainsi que l'association à d'autres facteurs de risque tels que l'HTA, la dyslipidémie athérogène et le tabagisme (88).

Cette variabilité justifie une stratification individualisée du risque, reposant sur des outils d'évaluation cliniques validés, tout en reconnaissant leurs limites chez le patient diabétique.

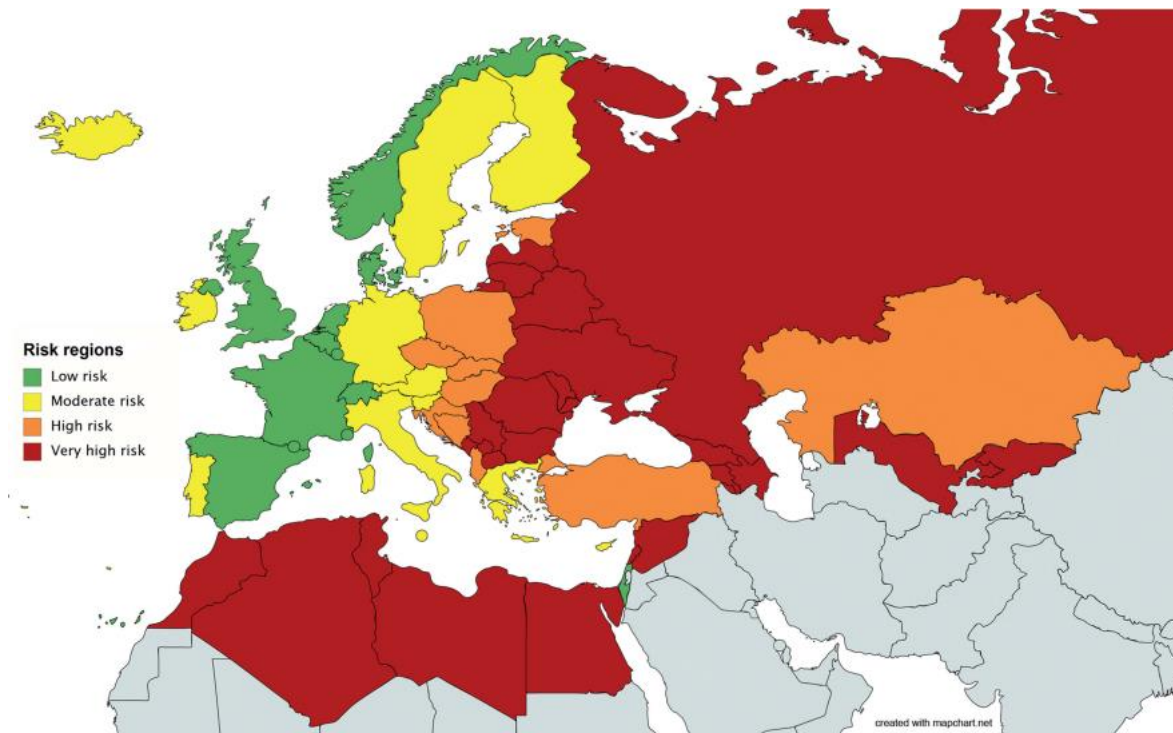
### **IV.1. Méthodes classiques d'évaluation du risque cardiovasculaire**

#### **IV.1.1. Scores cliniques issus de la population générale**

##### ***IV.1.1.a. SCORE2 et SCORE2-Diabetes***

Le score *SCORE2*, récemment introduit par la Société Européenne de Cardiologie (ESC), constitue une évolution majeure par rapport aux versions antérieures de SCORE. Il permet d'estimer le risque à 10 ans de survenue d'ECV fatals et non fatals, incluant l'IDM et l'AVC, à partir de variables cliniques simples et facilement accessibles : âge, sexe, statut tabagique, pression artérielle systolique (PAS) et cholestérol non-HDL. *SCORE2* repose sur des données contemporaines issues de larges cohortes européennes et intègre explicitement les disparités régionales de RCV, améliorant ainsi sa calibration et sa pertinence clinique à l'échelle européenne, tel qu'illustré dans la figure 10. La population nord-africaine y est considérée comme à très haut risque cardiovasculaire (89).

Les tableaux utilisés pour l'estimation du SCORE2 en fonction du niveau de risque de la population générale sont détaillés en annexe 1 (90).



**Figure 10.** Classification des régions du monde selon le risque cardiovasculaire, basée sur les taux de mortalité cardiovasculaire standardisés sur l'âge et le sexe (89).

Dans la population générale, *SCORE2* représente actuellement l'outil de référence pour l'estimation du RCV en prévention primaire. Toutefois, son application directe chez les patients diabétiques soulève plusieurs limites majeures. Le DT2 ne constitue pas un simple FRCV additionnel, mais correspond à un état pathologique complexe caractérisé par une exposition chronique à l'hyperglycémie, une inflammation de bas grade persistante, un stress oxydatif accru, une dysfonction endothéliale et un vieillissement artériel accéléré. Ces mécanismes physiopathologiques centraux, impliqués dans la genèse et la progression de l'athérosclérose diabétique, ne sont pas directement pris en considération par les variables classiques du score.

Cette limitation expose à une sous-estimation du RCV réel, en particulier chez les patients diabétiques jeunes ou d'âge intermédiaire, chez lesquels la charge athéromateuse et la rigidité artérielle peuvent être déjà avancées en l'absence de FRCV cliniques marqués. Ce décalage entre le risque estimé et l'atteinte vasculaire réelle constitue un enjeu majeur dans la prévention cardiovasculaire du diabète.

Afin de pallier ces insuffisances, une version spécifique, *SCORE2-Diabetes*, a été développée. Ce modèle conserve l'architecture générale de *SCORE2* tout en intégrant des paramètres propres au diabète, notamment la durée d'évolution de la maladie, le niveau d'HbA1c et la présence de complications microvasculaires. Ces variables permettent de mieux intégrer

l'exposition cumulative à l'hyperglycémie et son impact vasculaire à long terme. Plusieurs analyses ont montré que *SCORE2-Diabetes* améliore la discrimination du risque et la reclassification des patients diabétiques par rapport au *SCORE2* classique, notamment chez les patients présentant un diabète ancien ou mal contrôlé (89,90).

Néanmoins, malgré ces améliorations, *SCORE2-Diabetes* demeure imparfait. Des travaux suggèrent qu'il peut encore sous-estimer le RCV dans certains sous-groupes, en particulier chez les sujets diabétiques jeunes, chez lesquels l'athérosclérose subclinique, la rigidité artérielle et le vieillissement vasculaire précèdent souvent l'expression clinique de la maladie cardiovasculaire. Ces observations soulignent les limites des modèles purement cliniques et renforcent l'intérêt d'approches complémentaires intégrant des marqueurs directs de l'atteinte vasculaire (91,92).

#### ***IV.1.1.b. Score de Framingham***

Le score de Framingham constitue historiquement l'un des premiers outils de prédiction du risque cardiovasculaire en prévention primaire. Développé à partir de la cohorte éponyme nord-américaine, il estime le risque à 10 ans de survenue d'événements cardiovasculaires, principalement coronariens, à partir de facteurs de risque traditionnels incluant l'âge, le sexe, la pression artérielle, le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le tabagisme et la présence d'un diabète.

Dans ce modèle, le diabète est intégré comme une variable binaire, sans distinction selon sa durée, son niveau de contrôle glycémique ou la présence de complications micro- ou macrovasculaires associées. Cette approche simplifiée reflète une conception ancienne du diabète, considéré comme un FRCV parmi d'autres, sans prise en compte de la charge métabolique et inflammatoire cumulative propre à la maladie.

De nombreuses études ont montré que cette simplification conduit à une sous-estimation systématique du RCV chez les patients diabétiques, en particulier chez ceux présentant un diabète ancien, mal contrôlé ou compliqué. En outre, le score de Framingham a été développé dans une population majoritairement caucasienne, relativement jeune et issue d'un contexte de prévention antérieur aux stratégies thérapeutiques modernes, limitant ainsi sa validité externe dans les populations contemporaines de patients diabétiques.

Ainsi, bien que le score de Framingham conserve un intérêt historique et pédagogique, son utilisation chez le patient diabétique de type 2 apparaît aujourd'hui largement dépassée et

insuffisamment adaptée aux spécificités physiopathologiques de cette population. Les tableaux utilisés pour l'estimation du score de Framingham sont détaillés en annexe 2 (93).

## **IV.1.2. Outils spécifiques au diabète de type 2**

### ***IV.1.2.a. UKPDS Risk Engine***

Le *UKPDS Risk Engine* représente une avancée importante dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique. Il s'agit de l'un des rares scores spécifiquement développés à partir d'une cohorte exclusivement composée de patients atteints de DT2. Issu des données de l'*UKPDS*, il permet d'estimer le risque à 10 ans d'événements coronariens et d'AVC.

Contrairement aux scores issus de la population générale, le *UKPDS Risk Engine* intègre des paramètres propres au diabète, notamment la durée de la maladie, l'HbA1c, la PAS, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, le tabagisme et l'âge. Cette intégration permet une meilleure prise en compte de l'exposition chronique à l'hyperglycémie et de son impact vasculaire cumulatif, rendant ce score a priori plus pertinent sur le plan physiopathologique (92).

Cependant, plusieurs limites majeures doivent être soulignées. Les données du *UKPDS Risk Engine* reposent sur une cohorte recrutée à une époque où la prise en charge du diabète différait profondément des standards actuels, notamment en l'absence des thérapeutiques ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire majeur, telles que les iSGLT2 et les aGLP-1. En conséquence, le *UKPDS Risk Engine* tend à surestimer le RCV absolu dans certaines populations contemporaines, tout en restant insuffisamment sensible à la détection de l'athérosclérose infraclinique (93).

Par ailleurs, ce score ne prend pas en compte des mécanismes centraux du diabète moderne, tels que l'inflammation chronique de bas grade, le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et le vieillissement artériel accéléré, limitant sa capacité à refléter fidèlement la complexité du risque cardiovasculaire diabétique.

### **IV.1.3. Limites des scores cliniques chez le patient diabétique**

Pris dans leur ensemble, les scores cliniques d'évaluation du RCV reposent majoritairement sur des FRCV traditionnels et statiques. Ils intègrent insuffisamment les mécanismes inflammatoires, métaboliques et vasculaires spécifiques du DT2, alors même que ceux-ci jouent un rôle déterminant dans l'athérosclérose accélérée et le vieillissement artériel observés chez ces patients (63).

Cette inadéquation explique la discordance fréquemment observée entre le risque cardiovasculaire estimé par les scores et la charge athéromateuse réelle mise en évidence par l'imagerie ou l'évaluation de la rigidité artérielle. Elle justifie le recours croissant à des marqueurs d'atteinte vasculaire infraclinique, tels que l'épaississement intima-média carotidien (EIMc), la présence de plaques athéromateuses asymptomatiques, la rigidité artérielle ou le score calcique coronaire (SCC), qui offrent une valeur pronostique additive majeure chez le patient diabétique (94).

En conclusion, si les scores cliniques demeurent des outils indispensables pour une première estimation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique, leur utilisation isolée apparaît insuffisante pour appréhender la complexité du risque réel. L'intégration progressive de marqueurs du vieillissement artériel et de l'athérosclérose subclinique s'impose comme une évolution nécessaire vers une stratification plus fine et plus personnalisée du RCV chez le patient atteint de DT2.

## **IV.2. Biomarqueurs et imagerie cardiovasculaire dans l'évaluation du risque**

Les limites des scores cliniques traditionnels dans l'évaluation du RCV chez le patient atteint de DT2 ont conduit à un intérêt croissant pour l'utilisation de biomarqueurs et d'outils d'imagerie vasculaire. Contrairement aux modèles probabilistes fondés sur des FRCV statiques, ces marqueurs permettent une appréciation plus directe des processus physiopathologiques sous-jacents, notamment l'inflammation chronique, la dysfonction endothéliale, l'atteinte myocardique infraclinique et le vieillissement artériel accéléré caractéristiques du diabète.

Chez le patient diabétique, l'athérosclérose est souvent diffuse, précoce et silencieuse, expliquant la discordance fréquente entre le RCV estimé par les scores cliniques et la charge athéromateuse réelle. Dans ce contexte, les biomarqueurs circulants et l'imagerie vasculaire offrent une valeur pronostique additive, permettant une stratification plus fine du RCV, en particulier chez les patients classés à risque intermédiaire.

### **IV.2.1. Marqueurs biochimiques du risque cardiovasculaire**

#### ***IV.2.1.a. Profil lipidique***

Le profil lipidique constitue un déterminant central du RCV chez le patient atteint de DT2. La dyslipidémie diabétique se caractérise classiquement par une hypertriglycémie, une diminution du HDL-cholestérol et une prédominance de particules LDL petites et denses, particulièrement athérogènes. Ces anomalies lipidiques favorisent l'oxydation des LDL, leur

pénétration accrue dans l'intima artérielle et leur captation par les macrophages via les récepteurs *scavengers*, conduisant à la formation de cellules spumeuses et à la progression des plaques athéromateuses, ces mécanismes ont déjà été décrits et illustrés dans la figure 6.

Sur le plan physiopathologique, cette dyslipidémie est étroitement liée à l'insulinorésistance, qui altère le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides, favorise l'échange lipidique via la CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) et contribue à l'appauvrissement du HDL en cholestérol. Il en résulte une augmentation de la charge athérogène globale, souvent insuffisamment reflétée par la seule mesure du LDL-cholestérol.

Ainsi, au-delà du LDL-cholestérol, plusieurs travaux ont démontré que le cholestérol non-HDL et l'apolipoprotéine B (ApoB) constituent des marqueurs plus pertinents de la charge athérogène totale, en particulier chez le patient diabétique. Ces paramètres reflètent l'ensemble des lipoprotéines athérogènes circulantes, incluant les VLDL, IDL et LDL, et sont étroitement associés au risque d'ECV majeurs, indépendamment du contrôle glycémique. Leur valeur pronostique supérieure justifie leur place croissante dans les stratégies modernes de prévention cardiovasculaire et dans les recommandations récentes, notamment chez les patients diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire (95,96).

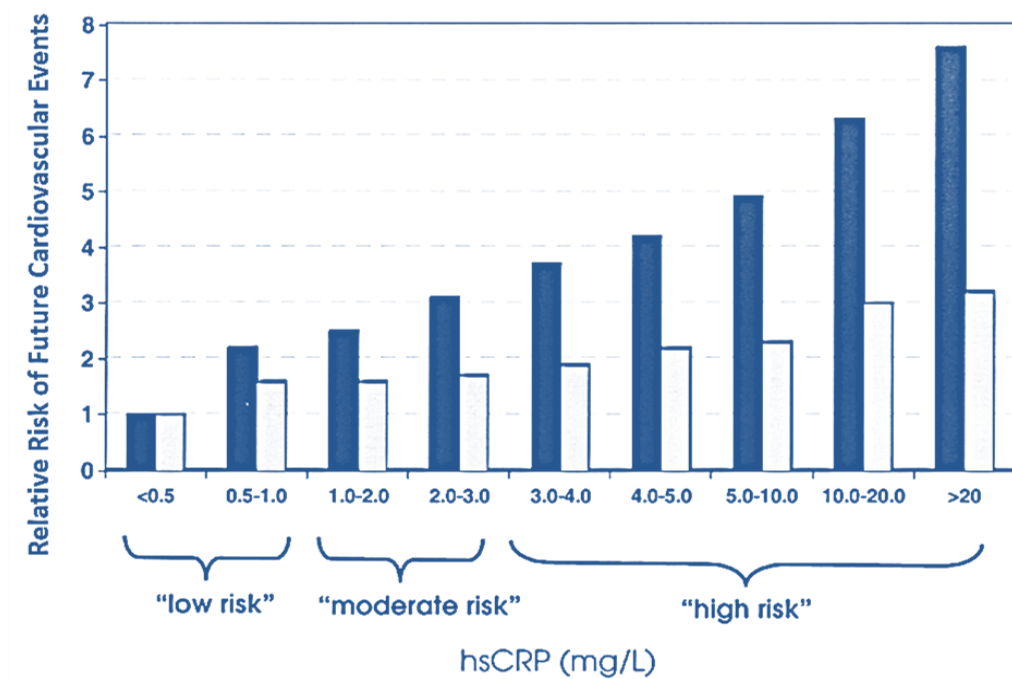
#### ***IV.2.1.b. Protéine C-réactive ultrasensible***

La protéine C-réactive ultrasensible (hs-CRP) constitue un marqueur central de l'inflammation systémique de bas grade, processus clé de la physiopathologie de l'athérosclérose, en particulier dans le contexte du DT2. Chez ces patients, des concentrations élevées de hs-CRP sont fréquemment observées et reflètent un état inflammatoire chronique persistant, étroitement lié à l'insulinorésistance, à l'hyperglycémie chronique et à l'accumulation des AGEs.

La hs-CRP ne constitue pas uniquement un marqueur passif de l'inflammation, mais reflète un environnement biologique propice à l'athérogenèse et à l'instabilité des plaques. Ces mécanismes ont déjà été décrits et illustrés dans la figure 6.

De nombreuses études prospectives ont démontré que la hs-CRP est associée de manière indépendante au risque d'événements cardiovasculaires majeurs, tant dans la population générale que chez les patients atteints de DT2, et ce après ajustement aux facteurs de risque traditionnels, au profil lipidique et aux paramètres glycémiques. Chez le patient diabétique, cette association revêt une importance particulière, la hs-CRP apparaissant comme un marqueur global du RCV résiduel, persistant malgré un contrôle optimal du LDL-cholestérol, de la pression artérielle et de l'HbA1c.

Dans ce contexte, la hs-CRP permet d'identifier un sous-groupe de patients atteints de DT2 présentant un risque cardiovasculaire élevé, souvent non mis en évidence par les scores cliniques conventionnels (97).

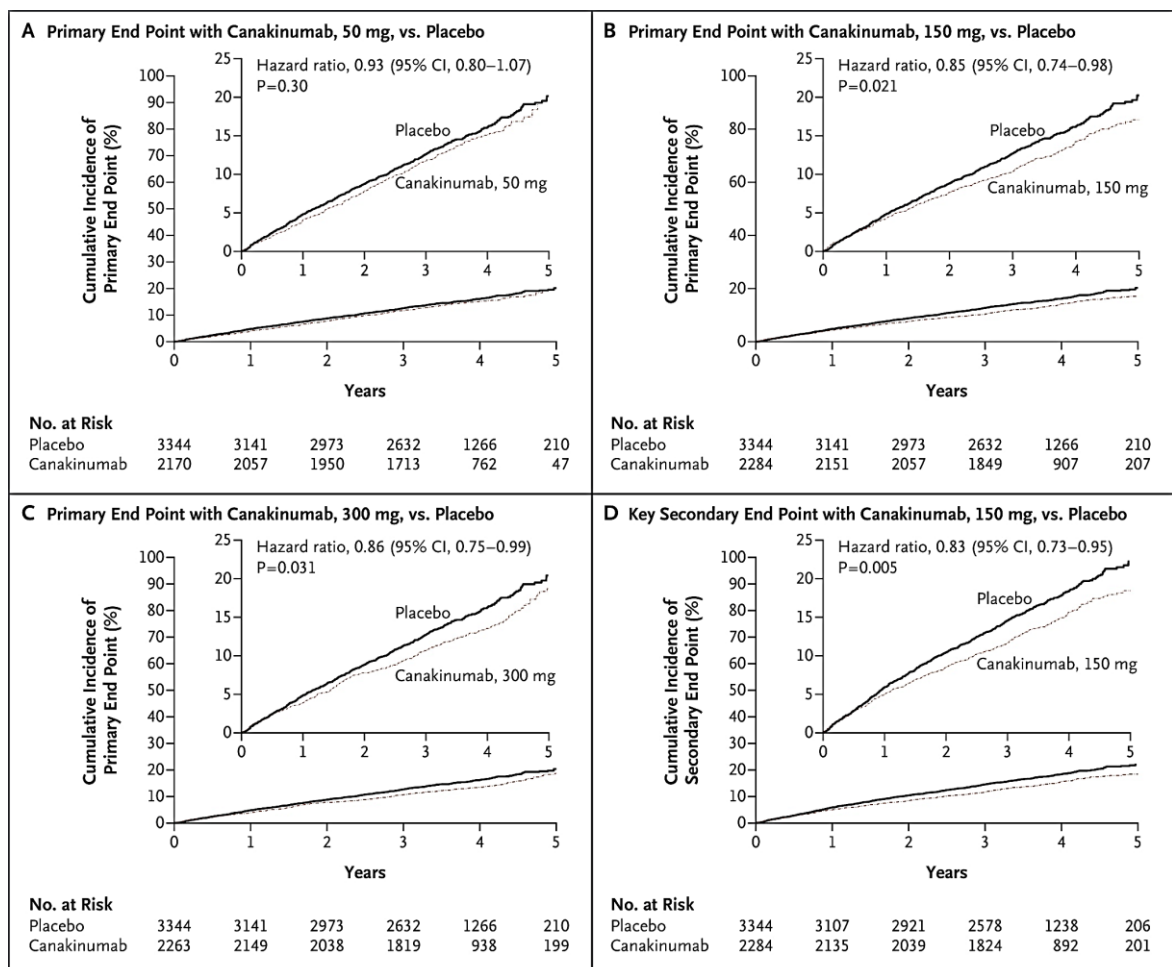


**Figure 11.** Impact des concentrations de hs-CRP sur le risque d'événements cardiovasculaires futurs.

Cette figure illustre le risque relatif d'événements cardiovasculaires futurs en fonction de l'ensemble des valeurs cliniquement pertinentes de la CRP ultra-sensible (hs-CRP). Les barres bleues correspondent aux risques relatifs bruts, tandis que les barres blanches représentent les risques ajustés sur le score de risque de Framingham, mettant en évidence la valeur pronostique indépendante de la hs-CRP au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels (97).

Cette observation est étayée par les résultats d'essais d'intervention anti-inflammatoires, notamment ceux évaluant un antagoniste de l'interleukine-1 $\beta$  (canakinumab), qui ont démontré qu'une réduction ciblée de l'inflammation, indépendante de toute modification du profil lipidique, s'accompagne d'une diminution significative des ECV. La figure 11 illustre les principaux résultats de cette étude (98).

Ces données confirment le rôle causal de l'inflammation dans le développement de l'athérosclérose et confèrent à la hs-CRP une valeur pronostique et conceptuelle majeure dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique (97,98).



**Figure 12.** Incidence cumulée des événements cardiovasculaires sous Canakinumab.

L'incidence cumulée du critère de jugement principal (infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou décès cardiovasculaire) est présentée pour le groupe placebo et pour les différents groupes recevant le canakinumab (panneaux A à C). La valeur seuil de  $p$  pour le critère principal était de 0,02115 dans le groupe recevant 150 mg de canakinumab et de 0,01058 dans le groupe recevant 300 mg. Le groupe traité par canakinumab 150 mg a atteint le seuil de significativité statistique ajusté pour la multiplicité, prédéfini pour le critère de jugement cardiovasculaire principal ainsi que pour le critère secondaire clé, incluant en plus l'hospitalisation pour angor instable ayant conduit à une revascularisation urgente (panneau D). La valeur seuil de  $p$  pour ce critère secondaire clé dans le groupe 150 mg était de 0,00529 (98).

#### IV.2.1.c. NT-proBNP

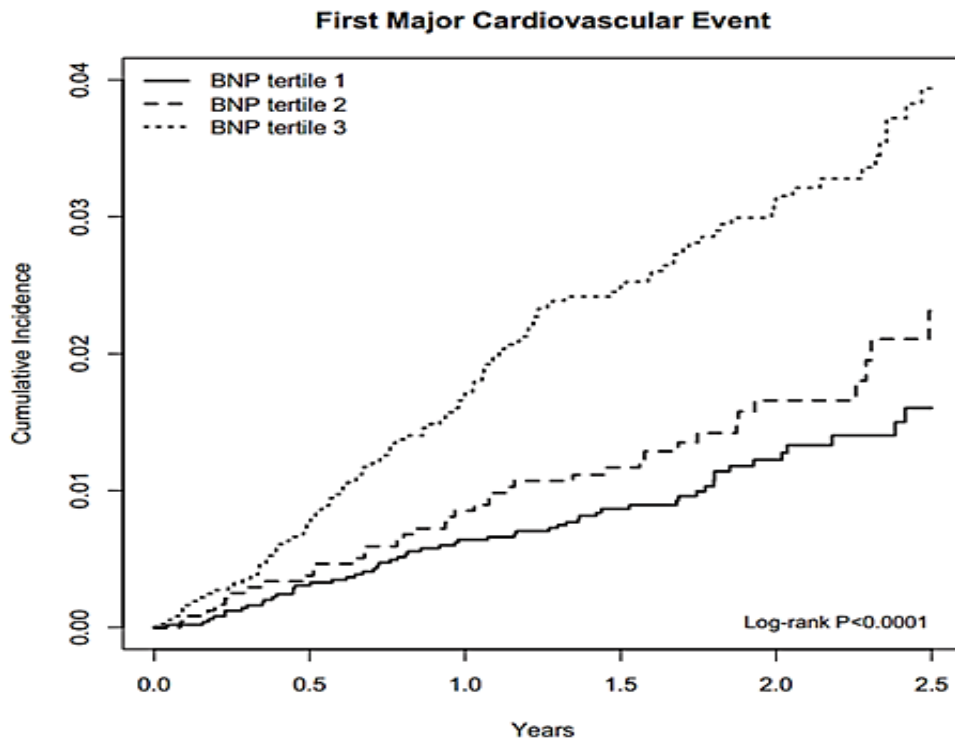
Le NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), initialement développé et validé comme biomarqueur diagnostique et pronostique de l'insuffisance cardiaque, s'est progressivement imposé comme un puissant prédicteur du RCV global, au-delà du seul cadre de la dysfonction cardiaque clinique. Chez le patient atteint de diabète DT2, des concentrations élevées de NT-proBNP sont fréquemment observées et sont associées à une augmentation significative du risque d'ECV majeurs, incluant l'IDM, l'AVC et la mortalité cardiovasculaire, indépendamment de la présence d'une insuffisance cardiaque manifeste.

Sur le plan physiopathologique, le NT-proBNP reflète l'activation chronique du système natriurétique en réponse à une contrainte hémodynamique persistante, à l'augmentation des pressions de remplissage et au remodelage myocardique. Chez le patient diabétique, ces phénomènes sont favorisés par l'interaction entre HTA, rigidité artérielle accrue, dysfonction diastolique et atteinte microvasculaire myocardique. Le NT-proBNP apparaît ainsi comme un marqueur sensible de la souffrance myocardique infraclinique, souvent présente avant l'apparition de signes cliniques d'insuffisance cardiaque (99).

Par ailleurs, plusieurs données suggèrent que le NT-proBNP ne reflète pas uniquement l'atteinte cardiaque, mais constitue également un indicateur indirect de l'atteinte vasculaire diffuse caractéristique du DT2. Son élévation est associée à la rigidité artérielle, à la dysfonction endothéliale et au vieillissement vasculaire accéléré, renforçant son intérêt comme biomarqueur du risque cardiovasculaire global. Cette dimension vasculaire explique en partie sa forte valeur pronostique chez des patients diabétiques ne présentant pas d'insuffisance cardiaque clinique (100).

De nombreuses études prospectives ont montré que le NT-proBNP conserve une valeur prédictive indépendante après ajustement sur les FRCV traditionnels, le contrôle glycémique et le profil lipidique, comme l'illustre la figure 13. Chez le patient diabétique, il permet ainsi d'identifier un sous-groupe de patients à très haut RCV, y compris parmi ceux classés à risque intermédiaire par les scores cliniques conventionnels. Cette capacité de reclassification du risque confère au NT-proBNP un intérêt particulier dans une approche moderne et personnalisée de la prévention cardiovasculaire (100,101).

Ainsi, le NT-proBNP s'impose comme un biomarqueur clé dans l'évaluation du RCV chez le patient diabétique, en intégrant les dimensions hémodynamiques, myocardiques et vasculaires du vieillissement cardiovasculaire accéléré. Son utilisation pourrait contribuer à une meilleure stratification du risque et à l'optimisation des stratégies de prévention, en complément des outils d'évaluation traditionnels (99-101).



**Figure 13.** Incidence cumulée d'un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de BNP.

Cette figure illustre l'incidence cumulée d'un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de peptide natriurétique de type B. Le premier événement cardiovasculaire majeur correspond au critère de jugement principal de l'essai JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), incluant l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal, l'hospitalisation pour angor instable, la revascularisation artérielle ou le décès d'origine cardiovasculaire (101).

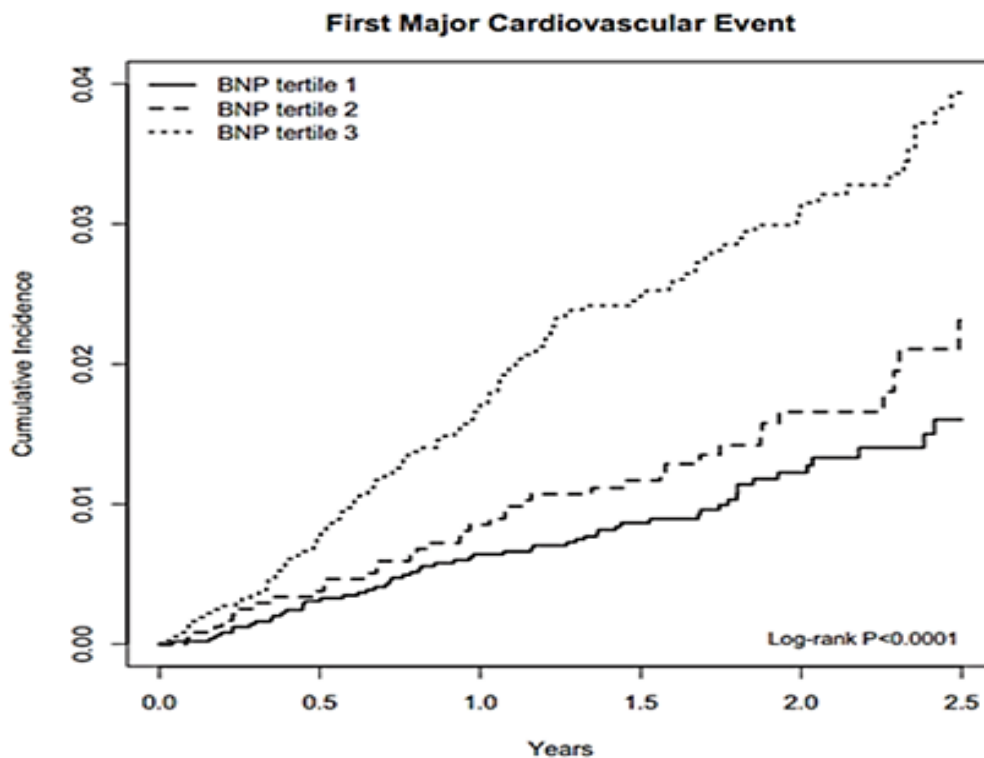
#### ***IV.2.1.d. Troponines cardiaques ultrasensibles***

Les troponines cardiaques ou *high sensitivity troponin* (hs-Tn) sont désormais reconnues comme des marqueurs précoces de souffrance myocardique chronique et comme de puissants prédicteurs du RCV à long terme, y compris en dehors de tout contexte de syndrome coronarien aigu. Leur utilisation a profondément modifié la compréhension du continuum entre atteinte myocardique infraclinique et ECV majeurs, en particulier chez les patients atteints de DT2.

Chez ces patients, des élévations faibles mais persistantes de hs-Tn sont fréquemment observées, même en l'absence de symptômes cardiaques ou d'anomalies électrocardiographiques. Ces élévations traduisent une atteinte myocardique infraclinique chronique, résultant de mécanismes physiopathologiques multiples et intriqués. Parmi ceux-ci figurent l'ischémie myocardique silencieuse, liée à l'athérosclérose coronaire diffuse et à la microangiopathie diabétique, la dysfonction microvasculaire coronaire, ainsi que le remodelage myocardique progressif induit par l'HTA, la rigidité artérielle accrue et la surcharge hémodynamique chronique.

Sur le plan physiopathologique, l'élévation chronique des hs-Tn reflète une augmentation du turnover des cardiomyocytes, associée à des phénomènes d'apoptose, de souffrance cellulaire et de fibrose myocardique.

De nombreuses études prospectives ont démontré que les concentrations de hs-Tn sont associées de manière indépendante au risque d'ECV majeurs, incluant l'IDM, l'insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire, après ajustement aux facteurs de risque traditionnels, au contrôle glycémique et au profil lipidique, comme l'illustre la figure 14. Chez le patient diabétique, cette valeur pronostique est particulièrement marquée, les hs-Tn permettant d'identifier des patients à haut ou très haut RCV, souvent non détectés par les scores cliniques conventionnels.



**Figure 14.** Incidence cumulée d'un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de hs-troponine I.

Cette figure illustre l'incidence cumulée d'un premier événement cardiovasculaire majeur selon les tertiles initiaux de troponine cardiaque I ultrasensible (hsTnI). Le premier événement cardiovasculaire majeur correspond au critère de jugement principal de l'essai JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention : An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), incluant l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal, l'hospitalisation pour angor instable, la revascularisation artérielle ou le décès d'origine cardiovasculaire (101).

L'intégration des hs-Tn dans l'évaluation du RCV permet ainsi une stratification pronostique plus fine et plus individualisée, en complément des scores cliniques et des autres biomarqueurs biologiques tels que la hs-CRP ou le NT-proBNP. Leur utilisation s'inscrit dans une approche moderne de la prévention cardiovasculaire, visant à détecter précocement l'atteinte myocardique infraclinique et à optimiser les stratégies de prise en charge chez les patients diabétiques à risque élevé (100,101).

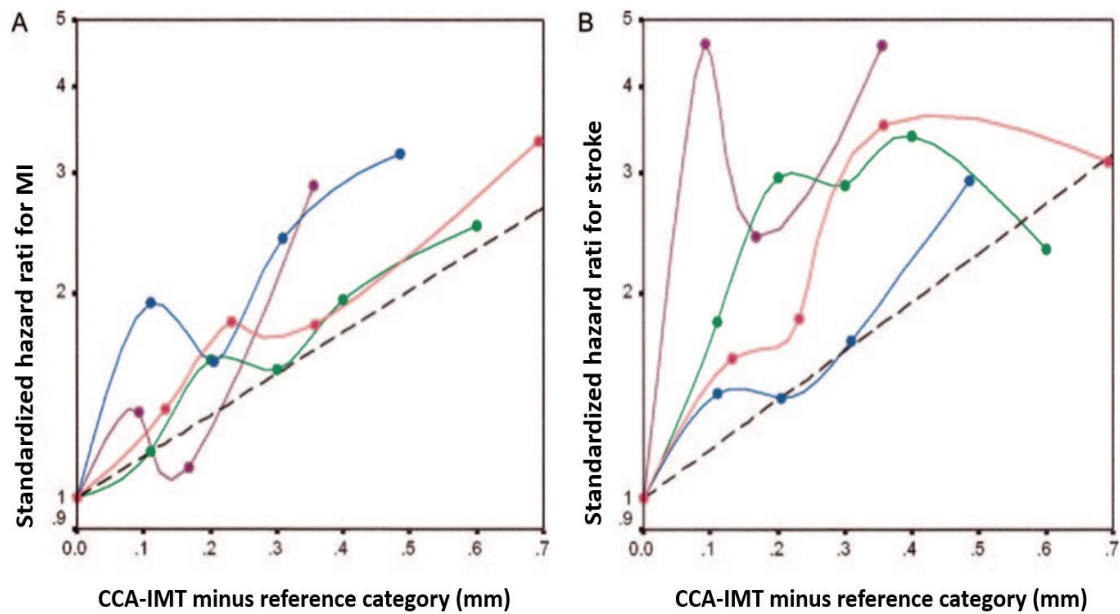
## **IV.2.2. Imagerie vasculaire et évaluation de l'athérosclérose infraclinique**

### ***IV.2.2.a. Épaisseur intima-média carotidienne***

L'épaisseur intima-média carotidienne (EIM), mesurée par échographie de haute résolution, constitue un marqueur non invasif du vieillissement artériel et un indicateur largement utilisé de l'athérosclérose infraclinique. Elle reflète les modifications structurelles précoces de la paroi artérielle. Chez le patient atteint de DT2, une augmentation de l'EIM est fréquemment observée, parfois dès les phases précoces de la maladie, traduisant un vieillissement vasculaire accéléré et une atteinte artérielle diffuse.

Sur le plan physiopathologique, l'augmentation de l'EIM résulte d'une hypertrophie de l'intima et de la média, liée à la prolifération des cellules musculaires lisses, à l'accumulation de matrice extracellulaire et à la dysfonction endothéliale chronique. Plusieurs études prospectives ont montré que l'augmentation de l'EIM est associée à un risque accru d'ECV majeurs, indépendamment des FRCV traditionnels, confirmant sa valeur pronostique chez les patients diabétiques, comme l'illustre la figure 15.

Toutefois, les données les plus récentes suggèrent que la présence de plaques carotidiennes constitue un marqueur plus pertinent de l'athérosclérose infraclinique que l'EIM isolée. Contrairement à l'EIM, qui reflète un remodelage artériel diffus, les plaques carotidiennes traduisent une atteinte athéromateuse focale et plus avancée, associée à une charge athéroscléreuse accrue et à un RCV significativement plus élevé. Leur détection permet ainsi une meilleure discrimination et une reclassification plus fine du RCV, en particulier chez les patients diabétiques asymptomatiques initialement classés à risque intermédiaire par les scores cliniques conventionnels.



**Figure 15.** Association entre l'épaisseur intima-média carotidienne et le risque d'événements vasculaires.

Cette figure illustre la relation entre l'épaisseur intima-média carotidienne de la carotide commune (CCA-IMT) et le risque d'événements vasculaires, exprimé en hazard ratios (HR) et ajusté à l'âge et au sexe. Le panneau A présente les HR pour l'infarctus du myocarde et le panneau B les HR pour l'accident vasculaire cérébral. Les courbes correspondent aux différentes études de cohorte. La ligne noire en pointillés représente la relation linéaire commune standardisée entre la CCA-IMT et le risque d'événements vasculaires (102).

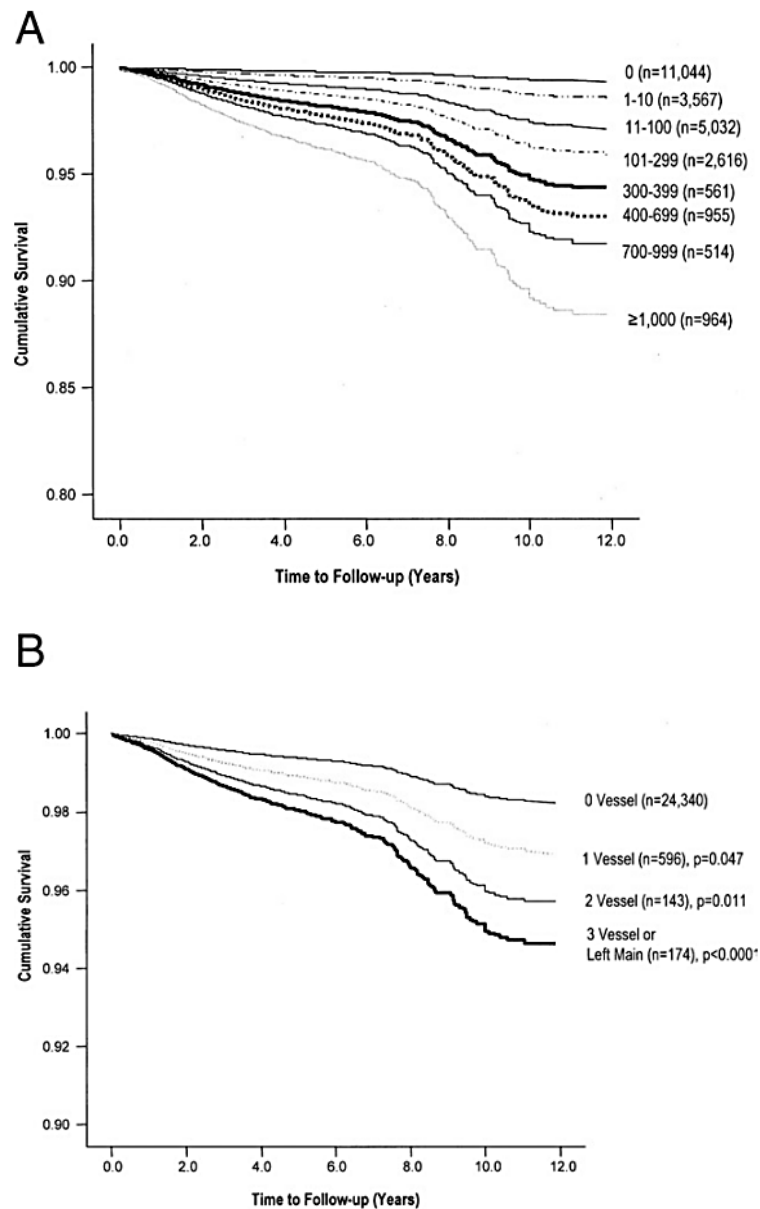
Dans cette perspective, l'échographie carotidienne, intégrant l'évaluation conjointe de l'EIM et la recherche systématique de plaques, s'impose comme un outil de choix pour affiner l'évaluation du RCV chez le patient diabétique. Elle permet d'identifier précocement les sujets à haut risque, d'objectiver le vieillissement vasculaire accéléré et de guider les stratégies de prévention personnalisée, en complément des biomarqueurs biologiques et des outils d'imagerie plus avancés (102).

#### ***IV.2.2.b. Score calcique coronaire***

Le score calcique coronaire ou *coronary artery calcium* (CAC) score, évalué par tomodensitométrie cardiaque sans injection de produit de contraste, permet une quantification directe et objective de la charge athéroscléreuse coronaire. Il repose sur la détection et la quantification des dépôts calciques au sein de la paroi des artères coronaires, constituant ainsi un marqueur morphologique de l'athérosclérose infraclinique. Contrairement aux scores cliniques probabilistes, le score calcique offre une appréciation directe de la maladie athéromateuse et s'impose aujourd'hui comme l'un des outils les plus robustes pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Chez le patient atteint de DT2, le CAC présente une valeur pronostique particulièrement élevée.

Le diabète est associé à une athérosclérose coronaire diffuse et souvent silencieuse, expliquant la fréquence élevée de calcifications coronaires même en l'absence de symptômes cliniques. De nombreuses études ont montré qu'un CAC élevé est associé à une augmentation marquée du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, incluant l'IDM et la mortalité cardiovasculaire, indépendamment des facteurs de risque traditionnels, du contrôle glycémique et des scores cliniques conventionnels, comme l'illustre la figure 16.



**Figure 16.** Survie cumulée ajustée sur le risque en fonction du score calcique coronaire.

La survie cumulée est présentée selon le score calcique coronaire (CAC), après ajustement sur l'âge, l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabagisme, l'hypertension artérielle et les antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée. (A) Survie selon les catégories de score CAC (0 à  $\geq 1\ 000$ ), montrant une diminution progressive de la survie avec l'augmentation du score calcique.

(B) Survie en fonction de l'étendue des calcifications coronaires, définie par le nombre de territoires vasculaires atteints (score CAC  $\geq 100$ ) (103).

Cette capacité prédictive indépendante confère au score calcique une place centrale dans la stratification du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (103).

À l'inverse, la présence d'un CAC nul est associée à un faible risque cardiovasculaire à court et moyen terme, y compris chez les patients atteints de DT2. Cette observation suggère que l'absence de calcifications coronaires permet d'identifier un sous-groupe de patients diabétiques présentant une charge athéroscléreuse limitée et un risque cardiovasculaire transitoirement faible, malgré la présence de facteurs de risque métabolique associés. Cette information est particulièrement utile pour affiner la stratification du risque chez des patients classés à risque intermédiaire par les scores cliniques et pour éviter une intensification thérapeutique disproportionnée.

Ainsi, le CAC s'impose comme un marqueur clé de l'athérosclérose infraclinique et du RCV chez le patient diabétique, offrant une information pronostique complémentaire aux biomarqueurs biologiques et aux outils d'imagerie vasculaire périphérique. Son intégration dans l'évaluation du risque cardiovasculaire contribue à une approche plus personnalisée et plus précise de la prévention cardiovasculaire dans le DT2 (103,104).

#### *IV.2.2.c. Élastographie et rigidité artérielle*

L'évaluation de la rigidité artérielle, notamment par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls ou par des techniques d'élastographie vasculaire, constitue un marqueur direct du vieillissement artériel. Contrairement aux paramètres cliniques traditionnels, la rigidité artérielle reflète l'état structurel et fonctionnel réel de la paroi vasculaire, intégrant l'effet cumulatif des agressions métaboliques, inflammatoires et hémodynamiques au cours du temps. Elle représente ainsi un indicateur privilégié de l'atteinte vasculaire infraclinique.

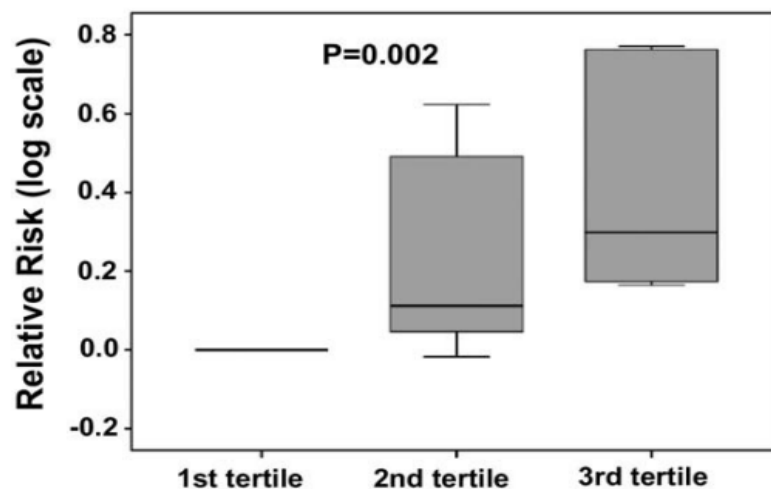
Dans le DT2, une rigidification artérielle précoce est fréquemment observée, parfois dès les stades initiaux de la maladie, indépendamment de l'âge chronologique. Cette rigidification résulte de mécanismes physiopathologiques multiples et interdépendants, incluant l'accumulation des AGEs au sein de la matrice extracellulaire, la fibrose vasculaire, la fragmentation de l'élastine et la prédominance relative du collagène, ainsi que la perte progressive de la compliance artérielle. Ces altérations structurelles sont renforcées par l'inflammation chronique de bas grade, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale associés à l'insulinorésistance.

Sur le plan hémodynamique, l'augmentation de la rigidité artérielle entraîne une accélération de la propagation de l'onde de pouls, une élévation de la pression artérielle systolique centrale

et de la pression pulsée (PP), ainsi qu'une diminution relative de la pression diastolique (PAD). Ces modifications altèrent la perfusion coronaire, augmentent la post-charge ventriculaire gauche et favorisent le remodelage myocardique, contribuant à la survenue d'ECV majeurs. Dans le contexte du diabète, ces effets sont amplifiés par la coexistence fréquente d'une HTA et d'une athérosclérose diffuse.

De nombreuses études prospectives ont montré qu'une rigidité artérielle accrue constitue un puissant prédicteur indépendant d'ECV et de mortalité, tant dans la population générale que chez les patients atteints de diabète, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels. Cette relation est illustrée dans la figure 17, qui met en évidence l'augmentation progressive du risque d'événements cardiovasculaires en fonction du degré de rigidité artérielle.

Au-delà de sa valeur propre, la rigidité artérielle apporte une information pronostique complémentaire à celle fournie par les biomarqueurs biologiques, tels que la hs-CRP, le NT-proBNP ou les hs-Tn, ainsi qu'aux outils d'imagerie morphologique comme l'échographie carotidienne et le score calcique coronaire. Ainsi, l'intégration de la rigidité artérielle dans l'évaluation du RCV chez le patient diabétique s'inscrit dans une approche centrée sur la détection précoce du vieillissement vasculaire accéléré. En tant que marqueur global de l'atteinte vasculaire, la rigidité artérielle apparaît comme un outil particulièrement pertinent pour affiner la stratification du RCV, identifier les patients à haut risque résiduel et guider l'intensité des stratégies de prévention cardiovasculaire (105,94).



**Figure 17.** Association entre la rigidité artérielle aortique et le risque d'événements cardiovasculaires (105).

Cette figure illustre la relation entre la rigidité artérielle, évaluée par la vitesse de l'onde de pouls aortique (PWV), et le risque relatif d'événements cardiovasculaires. Les risques sont présentés selon les tertiles de PWV, montrant une augmentation progressive et significative du risque cardiovasculaire avec l'élévation de la rigidité artérielle. Les résultats sont issus de plusieurs cohortes prospectives et confirment une relation dose-effet robuste et reproductible entre l'augmentation de la rigidité artérielle et la survenue d'événements cardiovasculaires.

### **IV.3. Spécificité du risque cardiovasculaire au cours du diabète de type 2**

La compréhension fine des spécificités du risque cardiovasculaire dans le DT2 impose une analyse holistique tenant compte de la durée de la maladie, du degré d'insulinorésistance, de l'âge, du sexe, ainsi que du phénotype métabolique global.

#### **IV.3.1. Influence de la durée du diabète sur le risque cardiovasculaire**

La durée d'évolution du diabète constitue l'un des déterminants les plus robustes, les plus constants et les mieux documentés du RCV chez les patients atteints de DT2. De nombreuses études longitudinales et analyses de cohortes de grande ampleur ont mis en évidence une relation étroite entre la durée du diabète et l'incidence des ECV majeurs, incluant l'IDM, l'AVC et la mortalité cardiovasculaire. Cette association persiste après ajustement à l'âge, au sexe et aux FRCV traditionnels, soulignant le rôle propre de la chronicité du diabète dans la genèse du RCV.

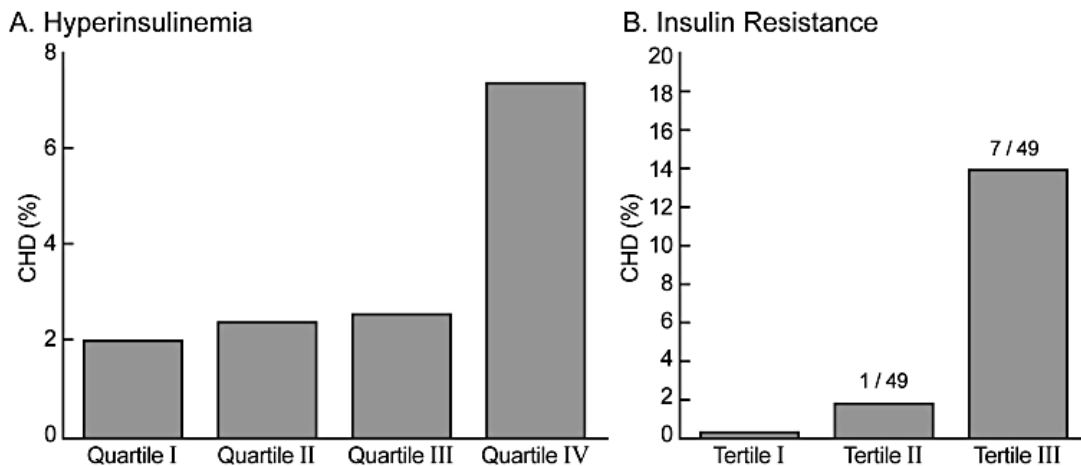
La durée du diabète peut ainsi être considérée comme un marqueur indirect de la charge glycémique cumulée, intégrant l'exposition prolongée à l'hyperglycémie, la variabilité glycémique et les périodes de contrôle métabolique insuffisant survenues au cours de l'histoire de la maladie. Cette charge cumulative est étroitement associée à la progression d'une athérosclérose diffuse et souvent silencieuse, expliquant la survenue d'événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques parfois asymptomatiques, indépendamment du niveau actuel de contrôle glycémique.

Par ailleurs, la durée d'évolution du diabète est fortement corrélée à la survenue et à la sévérité des complications microvasculaires, en particulier la néphropathie diabétique, qui constitue un puissant marqueur pronostique cardiovasculaire et reflète une atteinte vasculaire systémique. Les données issues des études d'intervention ont également mis en évidence le concept de « mémoire métabolique », selon lequel les expositions glycémiques précoces exercent des effets vasculaires délétères durables, persistant malgré une amélioration ultérieure du contrôle glycémique.

Ces éléments soulignent l'importance d'une prise en charge précoce et durable du DT2, ainsi que la nécessité d'intégrer systématiquement la durée d'évolution du diabète dans l'évaluation du RCV, en complément des scores cliniques, des biomarqueurs biologiques et des outils d'imagerie vasculaire, afin d'optimiser la stratification du risque et les stratégies de prévention cardiovasculaire (88,106).

### IV.3.2. Insulinorésistance et risque cardiovasculaire : un mécanisme central

L'insulinorésistance constitue le mécanisme physiopathologique central du DT2 et représente un déterminant majeur du risque cardiovasculaire, indépendamment du degré d'hyperglycémie. Présente souvent plusieurs années avant le diabète clinique, elle s'inscrit au cœur du syndrome cardio-métabolique et doit être considérée comme un véritable facteur de risque cardiovasculaire systémique, comme l'illustre la figure 18.



**Figure 18.** Relation entre l'insulinorésistance et l'incidence de la coronaropathie chez des sujets initialement sains.

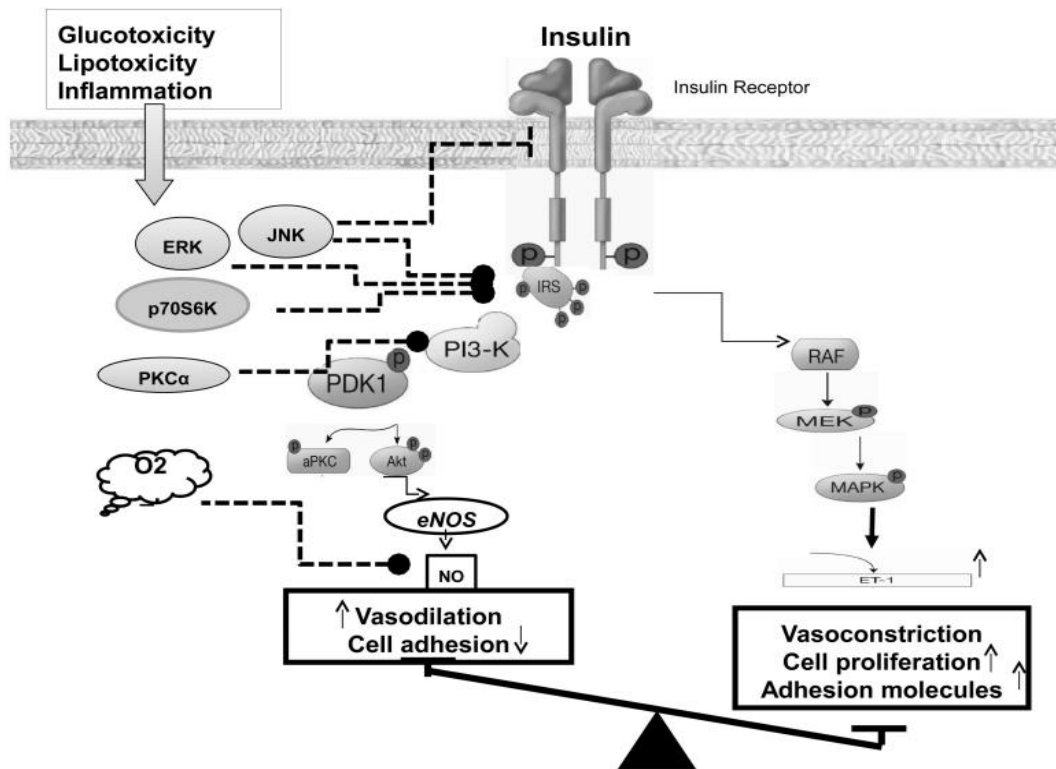
**(A)** Incidence de la maladie coronarienne chez des sujets apparemment sains en fonction du degré initial d'insulinorésistance, estimé par l'amplitude de la réponse insulémique plasmatique à une charge orale en glucose. L'incidence était plus élevée chez les sujets du quartile IV comparativement aux quartiles I, II et III.

**(B)** Incidence de la maladie coronarienne chez des sujets apparemment sains en fonction du degré initial d'insulinorésistance, évalué par le test de suppression de l'insuline. Une incidence plus élevée était observée chez les sujets du tertile III comparativement aux tertiles I et II (107).

Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance s'accompagne classiquement d'une dyslipidémie athérogène, d'une activation inappropriée du SRAA, d'une élévation de la pression artérielle et d'une stimulation des voies pro-inflammatoires et pro-oxydantes, contribuant à un environnement pro-athérogène largement indépendant du contrôle glycémique.

Sur le plan vasculaire, elle est associée à une dysfonction endothéliale précoce, un remodelage vasculaire et une rigidification artérielle progressive, favorisant la perte de la compliance artérielle, l'augmentation de la pression pulsée et la surcharge hémodynamique ventriculaire gauche. Ces altérations peuvent être détectées précocement, parfois avant l'apparition d'une hyperglycémie franche, soulignant le rôle initiateur de l'insulinorésistance dans le vieillissement vasculaire accéléré.

Par ailleurs, l'insulinorésistance est étroitement liée à une inflammation systémique de bas grade, qui entretient la dysfonction endothéliale et accélère la progression de l'athérosclérose, comme l'illustre la figure 19.



**Figure 19.** Altération spécifique des voies de signalisation de l'insuline et dysfonction endothéliale.

La voie PI3K/Akt de la signalisation insulinaire régule la production de monoxyde d'azote (NO) et la vasodilatation endothéliale, tandis que la voie MAPK contrôle la sécrétion d'endothéline-1 (ET-1) et l'expression des molécules d'adhésion. La glucotoxicité, la lipotoxicité et les cytokines pro-inflammatoires inhibent préférentiellement la voie PI3K/Akt, entraînant une dysfonction endothéliale et un déséquilibre vasomoteur.

Abréviations : eNOS, NO-synthase endothéliale ; IRS, substrat du récepteur de l'insuline ; MEK, MAPK kinase ; MAPK, mitogen-activated protein kinase ; PDK, phosphoinositide-dependent protein kinase ; PKC, protéine kinase C ; ERK, extracellular signal-regulated kinase ; JNK, c-Jun N-terminal kinase ; p70S6K, protéine ribosomale S6 kinase p70 ; AP-1, activator protein-1 ; NO, monoxyde d'azote ; ET-1, endothéline-1 (108).

De nombreuses études ont montré qu'elle est associée à une augmentation significative du RCV, y compris chez des sujets normoglycémiques, confirmant son rôle indépendant et précoce dans la pathogenèse des ECV.

L'insulinorésistance apparaît comme un pivot reliant les perturbations métaboliques au vieillissement vasculaire accéléré et à l'excès de RCV observé chez le patient diabétique. Sa prise en compte est essentielle pour une évaluation globale et précoce du RCV et justifie des stratégies de prévention ciblant non seulement la glycémie, mais également les mécanismes sous-jacents de l'insulinorésistance et de la dysfonction vasculaire (107,108).

### **IV.3.3. Différences liées au sexe dans le risque cardiovasculaire diabétique**

Le sexe constitue un modulateur majeur du RCV dans le DT2 et représente un déterminant encore insuffisamment pris en compte dans l'évaluation du risque. En population générale, les femmes présentent un RCV inférieur à celui des hommes avant la ménopause, avantage classiquement attribué aux effets vasoprotecteurs des œstrogènes. Toutefois, cet avantage est largement atténué, voire aboli, chez les femmes atteintes de DT2, qui présentent un RCV comparable, voire supérieur, à celui des hommes diabétiques (109).

De nombreuses méta-analyses ont montré que le diabète confère un excès relatif de RCV plus important chez les femmes que chez les hommes, en particulier pour les événements coronariens et la mortalité cardiovasculaire. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette vulnérabilité accrue, incluant un profil de FRCV plus défavorable au moment du diagnostic, un diagnostic souvent plus tardif, ainsi qu'une altération des effets vasoprotecteurs des œstrogènes en contexte d'insulinorésistance et d'inflammation chronique.

Par ailleurs, des différences liées au sexe dans la réponse inflammatoire, avec des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires chez les femmes diabétiques, ainsi que des inégalités potentielles dans la prise en charge des FRCV, pourraient contribuer à cet excès de risque.

Ainsi, le sexe féminin apparaît comme un déterminant critique du RCV dans le DT2, justifiant une approche sensible au sexe dans l'évaluation du risque et la mise en œuvre des stratégies de prévention cardiovasculaire, afin de réduire l'excès de morbi-mortalité observé chez les femmes diabétiques (109,110).

### **IV.3.4. Effet de l'âge et vieillissement vasculaire accéléré sur le risque cardiovasculaire**

L'âge demeure un déterminant majeur du RCV, mais son interaction avec le DT2 revêt des caractéristiques spécifiques. Chez les patients diabétiques, le vieillissement chronologique s'accompagne d'un vieillissement vasculaire prématuré, caractérisé par une rigidité artérielle accrue, une calcification vasculaire accélérée et une dysfonction endothéliale précoce.

Chez les sujets jeunes atteints de DT2, cette discordance entre âge chronologique et âge vasculaire peut conduire à une sous-estimation importante du RCV par les scores traditionnels. À l'inverse, chez les sujets âgés, le diabète potentialise les effets du vieillissement vasculaire physiologique, augmentant le risque d'ECV, mais aussi les risques liés à la fragilité et aux comorbidités. Ces éléments soulignent l'intérêt croissant pour la notion d'âge vasculaire dans l'évaluation du RCV du patient diabétique (111,112).

### **IV.3.5. Variabilité phénotypique et hétérogénéité du risque cardiovasculaire**

Le diabète de DT2 ne constitue pas une entité homogène, mais représente un ensemble hétérogène de phénotypes métaboliques distincts, résultant de combinaisons variables d'insulinorésistance, de déficit insuliniq ue relatif, d'obésité viscérale, d'inflammation systémique et d'atteinte vasculaire. Cette diversité physiopathologique se traduit par une variabilité interindividuelle marquée du RCV, qui ne peut être correctement appréhendée par une approche uniforme fondée uniquement sur les paramètres glycémiques ou les FRCV traditionnels.

Sur le plan métabolique, certains patients présentent une insulinorésistance prédominante associée à une obésité viscérale marquée et à une inflammation chronique de bas grade, tandis que d'autres développent un diabète caractérisé par un déficit insuliniq ue plus important, une moindre adiposité mais une progression rapide des complications vasculaires. Ces différences phénotypiques influencent profondément la nature et la vitesse de progression de l'athérosclérose, ainsi que le degré de vieillissement vasculaire accéléré observé chez les patients diabétiques.

Des approches récentes de classification du diabète en sous-groupes phénotypiques, fondées sur des analyses de clustering intégrant des variables métaboliques, cliniques et biologiques, ont permis d'identifier des profils distincts de patients diabétiques présentant des trajectoires évolutives et des RCV différents. Ces travaux ont mis en évidence l'existence de sous-groupes à très haut RCV, indépendamment du niveau d'hyperglycémie, notamment chez les patients présentant une insulinorésistance sévère, une obésité viscérale importante ou une atteinte rénale précoce. Chez ces patients, le RCV apparaît davantage lié à l'inflammation, à la dysfonction endothéliale et à la rigidité artérielle qu'au contrôle glycémique isolé.

Par ailleurs, certaines catégories phénotypiques se caractérisent par une progression plus rapide des complications macrovasculaires, alors même que les paramètres glycémiques restent relativement bien contrôlés. Ces observations remettent en question la vision traditionnelle d'une relation linéaire entre hyperglycémie et RCV et soulignent l'importance des facteurs non glycémiques dans la pathogenèse cardiovasculaire du DT2.

Cette hétérogénéité phénotypique a des implications cliniques majeures. Elle plaide en faveur d'une stratification personnalisée du RCV, intégrant les caractéristiques phénotypiques individuelles, les biomarqueurs biologiques, les marqueurs d'atteinte vasculaire infraclinique et les indicateurs du vieillissement vasculaire. Une telle approche permettrait d'identifier plus

précocement les patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire et d'adapter les stratégies thérapeutiques de manière plus ciblée, tant sur le plan pharmacologique que non pharmacologique (113,114).

#### **IV.4. Limites des modèles conventionnels d'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique**

##### **IV.4.1. Sous-estimation du risque cardiovasculaire**

Les modèles conventionnels d'évaluation du RCV ont été initialement conçus pour la prévention primaire en population générale, à partir de FRCV cliniques simples et facilement mesurables. Bien qu'ils aient contribué de manière majeure à la structuration de la prévention cardiovasculaire, leur application chez les patients atteints de DT2 se heurte à des limites conceptuelles, méthodologiques et physiopathologiques importantes, le diabète ne constituant pas un facteur de risque isolé mais un état pathologique systémique complexe.

L'une des limites majeures de ces modèles réside dans leur tendance à sous-estimer le RCV réel chez les patients diabétiques. Cette sous-estimation est particulièrement marquée chez les patients diabétiques jeunes ou d'âge intermédiaire, chez lesquels le poids excessif accordé à l'âge chronologique conduit à une évaluation artificiellement faible du risque à court terme, malgré la présence fréquente d'athérosclérose infraclinique, de rigidité artérielle accrue et d'un vieillissement vasculaire accéléré. Elle est également observée chez les patients présentant un diabète ancien, chez lesquels la charge athéromateuse cumulée et le phénomène de mémoire métabolique jouent un rôle déterminant, sans être intégrés par des modèles fondés sur des facteurs de risque mesurés à un instant donné (90,94).

##### **IV.4.2. Absence de paramètres hémodynamiques vasculaires directs**

Une autre limite structurelle majeure des modèles conventionnels est l'absence quasi totale de paramètres hémodynamiques et vasculaires directs. Ces scores reposent essentiellement sur des FRCV indirects, tels que la pression artérielle ponctuelle, le profil lipidique standard ou le tabagisme, sans tenir compte de l'état structurel et fonctionnel réel de la paroi vasculaire. En l'absence d'indicateurs tels que la rigidité artérielle, l'âge vasculaire ou la charge athéromateuse infraclinique, ils ne parviennent pas à refléter fidèlement l'atteinte vasculaire cumulative caractéristique du diabète. Il en résulte une discordance fréquente entre le risque cardiovasculaire estimé par les scores traditionnels et l'athérosclérose infraclinique objectivée par l'imagerie vasculaire, notamment chez des patients diabétiques classés à risque faible ou intermédiaire (105,115).

#### **IV.5. Emergence du concept de risque cardiovasculaire résiduel**

Ces limites ont conduit à l'émergence du concept de risque cardiovasculaire résiduel, défini comme le risque persistant d'ECV majeurs malgré un contrôle optimal des FRCV traditionnels (glycémie, pression artérielle et LDL-cholestérol).

Chez le patient diabétique, ce risque résiduel apparaît particulièrement élevé et cliniquement pertinent, résultant de l'activation persistante de mécanismes physiopathologiques complexes, insuffisamment pris en compte par les modèles conventionnels (82).

La reconnaissance du RCV résiduel a des implications majeures tant sur le plan conceptuel que clinique. Elle impose une révision des approches d'évaluation du RCV, intégrant des dimensions jusque-là négligées, telles que l'atteinte vasculaire infraclinique, le vieillissement artériel et des biomarqueurs biologiques pertinents. Elle justifie également le développement de nouveaux outils de stratification combinant biomarqueurs inflammatoires (hs-CRP), marqueurs de souffrance myocardique (NT-proBNP, troponines ultrasensibles), paramètres hémodynamiques (rigidité artérielle) et imagerie vasculaire. Par ailleurs, ce concept ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes ciblant spécifiquement les mécanismes inflammatoires, métaboliques et vasculaires impliqués dans l'athérosclérose diabétique, en complément des traitements conventionnels (88,105,117).

## **V. Le risque cardiovasculaire résiduel chez le patient diabétique**

### **V.1. Définition et déterminants du risque cardiovasculaire résiduel**

Le risque cardiovasculaire résiduel correspond à la fraction du risque qui persiste en dépit d'une prise en charge multifactorielle optimale. Il traduit les limites des stratégies conventionnelles centrées sur des cibles biologiques isolées et reflète l'impact de mécanismes physiopathologiques persistants, souvent présents dès les phases précoces du diabète. Ces mécanismes incluent principalement l'insulinorésistance persistante, la variabilité glycémique, le risque lipidique résiduel, l'inflammation chronique de bas grade, la dysfonction endothéliale et le vieillissement vasculaire accéléré.

Les facteurs métaboliques persistants jouent un rôle central dans ce risque résiduel. Des excursions glycémiques postprandiales répétées et une variabilité glycémique accrue peuvent persister malgré un contrôle satisfaisant de l'HbA1c, favorisant le stress oxydatif et l'activation des voies inflammatoires. L'insulinorésistance agit comme un amplificateur du RCV, en favorisant une dyslipidémie athérogène, une activation neuro-hormonale chronique et une altération durable de la fonction endothéliale. Ces mécanismes s'inscrivent dans le cadre du concept de mémoire métabolique, expliquant la persistance d'un excès de risque cardiovasculaire malgré une amélioration secondaire du contrôle glycémique (59,82).

Le risque lipidique résiduel constitue une autre composante majeure du RCV. Il est caractérisé par la persistance d'une hypertriglycéridémie, d'un excès de lipoprotéines riches en triglycérides et de particules LDL petites et denses, malgré l'atteinte des objectifs de LDL-cholestérol. Ce risque lipidique est étroitement intriqué avec une inflammation vasculaire chronique, qui joue un rôle clé dans la progression et l'instabilité des plaques athéromateuses. Les données issues des essais cliniques ont confirmé que la réduction ciblée de l'inflammation, indépendamment de la baisse des lipides, s'accompagne d'une diminution significative des événements cardiovasculaires, apportant une preuve du rôle causal de l'inflammation dans l'athérosclérose (64,96).

Enfin, les déterminants vasculaires et hémodynamiques occupent une place centrale dans le RCV résiduel du patient diabétique. La dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle accrue, la calcification vasculaire et le remodelage artériel pathologique altèrent profondément l'hémodynamique centrale et la perfusion des organes cibles. Ces anomalies, souvent présentes de manière infraclinique, contribuent à la survenue d'ECV indépendamment des FRCV

traditionnels et expliquent en grande partie la persistance d'un risque élevé malgré une prise en charge optimale des paramètres métaboliques et lipidiques (105,115).

## **V.2. Implications cliniques du risque cardiovasculaire résiduel**

La reconnaissance du RCV résiduel a profondément modifié les paradigmes de la prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique. Elle souligne la nécessité d'une approche globale, holistique et personnalisée, dépassant le contrôle des seuls FRCV traditionnels. Sur le plan clinique, cette évolution justifie l'intégration de biomarqueurs biologiques, de marqueurs de l'atteinte vasculaire subclinique et de paramètres hémodynamiques dans l'évaluation du RCV, afin d'améliorer la stratification du risque et d'adapter plus finement les stratégies préventives.

Par ailleurs, le concept de RCV résiduel ouvre la voie au développement de stratégies thérapeutiques innovantes ciblant spécifiquement les mécanismes métaboliques, inflammatoires et vasculaires impliqués dans l'athérosclérose diabétique. Cette approche s'inscrit dans une transition vers une médecine de précision en diabétologie cardiovasculaire, visant à réduire durablement la morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de DT2 (117).

### **V.2.1. Approches thérapeutiques holistiques**

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du RCV résiduel chez le patient atteint de DT2 repose désormais sur des approches holistiques, combinant l'optimisation rigoureuse des FRCV traditionnels à l'utilisation de traitements ciblant spécifiquement les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'athérosclérose diabétique. Cette stratégie reflète la reconnaissance du caractère multifactoriel du risque résiduel et la nécessité de dépasser une approche strictement centrée sur les cibles métaboliques classiques (82).

Parmi les avancées thérapeutiques majeures, les iSGLT2 et aGLP-1 ont démontré des bénéfices cardiovasculaires robustes et reproductibles, largement indépendants de leur effet hypoglycémiant. Les données issues de grands essais cardiovasculaires ont mis en évidence une réduction significative des ECV majeurs, de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de la mortalité cardiovasculaire, suggérant des mécanismes d'action pluriels. Ces effets incluent une amélioration de la fonction endothéliale, une réduction de l'inflammation systémique, une modulation favorable de l'hémodynamique cardiovasculaire, ainsi qu'une diminution de la rigidité artérielle et de la surcharge volumique (83-86).

En parallèle, l'émergence de stratégies ciblant le risque lipidique résiduel représente un axe thérapeutique majeur dans la réduction du RCV. La prise en charge des lipoprotéines riches en triglycérides, des remnants lipidiques et de l'hypertriglycéridémie, insuffisamment corrigées par les statines seules, permet d'adresser une composante essentielle de l'athérogenèse persistante chez le patient diabétique. Ces approches complètent le contrôle du LDL-cholestérol et contribuent à une réduction plus globale de la charge athérogène (89).

Par ailleurs, la reconnaissance du rôle central de l'inflammation vasculaire chronique dans la pathogenèse de l'athérosclérose diabétique a ouvert la voie à des approches thérapeutiques ciblant spécifiquement les voies inflammatoires (98).

Ainsi, la prise en charge thérapeutique du RCV résiduel chez le patient diabétique s'inscrit aujourd'hui dans une approche globale, intégrée et personnalisée, associant traitements cardioprotecteurs à bénéfice démontré, stratégies ciblant le risque lipidique et inflammatoire résiduel, et optimisation continue des FRCV traditionnels. Cette évolution thérapeutique marque une étape essentielle vers une prévention cardiovasculaire plus efficace et plus adaptée à la complexité physiopathologique du DT2 (89,117).

## **V.2.2. Stratégies non pharmacologiques**

Les stratégies non pharmacologiques constituent un pilier fondamental et incontournable de la réduction du RCV résiduel chez le patient atteint de DT2. Leur importance repose sur leur capacité à agir simultanément sur plusieurs mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'athérosclérose diabétique, en complément et en synergie avec les traitements pharmacologiques.

L'activité physique régulière joue un rôle central dans cette approche globale. Elle améliore la sensibilité à l'insuline, favorise une meilleure utilisation périphérique du glucose et contribue à la réduction de l'insulinorésistance, mécanisme clé du risque cardiovasculaire résiduel. Par ailleurs, l'exercice physique est associé à une diminution de l'inflammation systémique de bas grade, avec une réduction des concentrations de cytokines pro-inflammatoires et des marqueurs inflammatoires circulants. Sur le plan vasculaire, l'activité physique améliore la fonction endothéliale, augmente la biodisponibilité du monoxyde d'azote et contribue à une amélioration de la compliance artérielle, limitant ainsi la progression de la rigidité artérielle et du vieillissement vasculaire accéléré.

Les interventions nutritionnelles adaptées constituent un autre levier majeur de la réduction du RCV résiduel. Une alimentation équilibrée, visant à réduire l'apport en sucres simples, en

acides gras saturés et en aliments ultra-transformés, tout en favorisant les acides gras insaturés, les fibres et les micronutriments, contribue à une amélioration du profil métabolique, lipidique et inflammatoire. Ces interventions nutritionnelles ont également démontré des effets bénéfiques sur la pression artérielle, le contrôle glycémique et la fonction vasculaire, renforçant leur rôle dans la prévention cardiovasculaire globale.

La perte de poids, en particulier chez les patients présentant une obésité viscérale, est associée à des bénéfices cardiovasculaires significatifs. La réduction de la masse grasse viscérale entraîne une diminution de l'inflammation systémique, une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires d'origine adipocytaire. Sur le plan vasculaire, la perte de poids est associée à une réduction de la rigidité artérielle, une amélioration des propriétés mécaniques de la paroi vasculaire et une diminution de la surcharge hémodynamique.

Ces stratégies non pharmacologiques doivent être intégrées de manière systématique, durable et individualisée aux approches thérapeutiques pharmacologiques, afin d'optimiser la réduction du RCV résiduel. Leur efficacité repose sur une mise en œuvre précoce, une adhésion à long terme et une adaptation aux caractéristiques individuelles du patient, incluant son profil métabolique, son niveau de RCV et ses contraintes socio-environnementales. Dans cette perspective, les interventions non pharmacologiques constituent un élément clé d'une stratégie globale et personnalisée de prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique (118).

En conclusion, plusieurs déterminants du RCV résiduel doivent être pris en compte afin d'optimiser la prise en charge cardiovasculaire des patients atteints de DT2. Parmi eux, la rigidité artérielle se distingue par sa capacité à refléter l'atteinte vasculaire cumulative et par sa forte valeur pronostique indépendante. Elle traduit l'impact prolongé des agressions métaboliques et inflammatoires chroniques propres au diabète et permet une évaluation directe du vieillissement vasculaire, souvent infraclinique. À ce titre, la rigidité artérielle s'impose comme un marqueur central du RCV résiduel chez le patient diabétique (119,120).

## **VI. Place de la rigidité artérielle dans l'excès de risque cardiovasculaire chez le patient diabétique**

La rigidité artérielle occupe une place centrale dans la compréhension de l'excès de RCV observé chez le patient atteint de DT2. Elle constitue à la fois un mécanisme physiopathologique, un marqueur de vieillissement vasculaire et un puissant prédicteur pronostique indépendant des ECV. Dans le diabète, la rigidité artérielle résulte de l'interaction complexe entre agressions métaboliques chroniques, inflammation vasculaire, dysfonction endothéliale et contraintes hémodynamiques, expliquant son rôle clé dans la genèse des complications macro- et microvasculaires (121).

### **VI.1. Bases physiologiques : fonction de conduction et d'amortissement des artères**

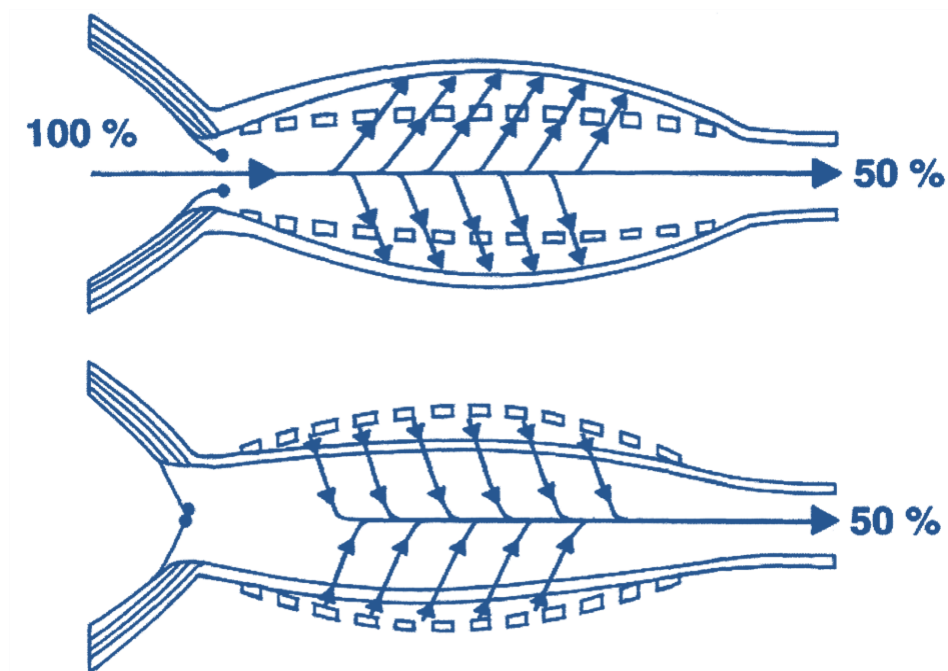
Dans des conditions physiologiques normales, les artères de gros calibre, en particulier l'aorte et ses principales branches élastiques, jouent un rôle central dans l'hémodynamique cardiovasculaire en assurant une double fonction complémentaire et indissociable : une fonction de conduction et une fonction d'amortissement.

La fonction de conduction permet le transport rapide et efficace du sang éjecté par le ventricule gauche vers les organes périphériques. Cette fonction repose sur l'intégrité structurelle de la paroi artérielle et sur un calibre artériel adapté, garantissant une distribution homogène du débit sanguin aux différents territoires vasculaires en fonction de leurs besoins métaboliques. Elle conditionne ainsi l'oxygénation tissulaire et le maintien de la perfusion des organes vitaux (121).

La fonction d'amortissement, également désignée sous le terme d'effet Windkessel, constitue une propriété essentielle des artères élastiques et est illustrée dans la figure 20. Lors de la systole, une partie de l'énergie générée par l'éjection ventriculaire est stockée sous forme d'énergie potentielle dans la paroi artérielle grâce à sa compliance. Cette énergie est ensuite restituée progressivement durant la diastole, permettant de transformer un flux sanguin pulsatile en un flux plus continu au niveau de la microcirculation. Ce mécanisme joue un rôle clé dans la stabilisation du débit sanguin et la protection des réseaux microvasculaires contre les variations excessives de pression.

La compliance artérielle permet ainsi d'atténuer les variations de pression systolo-diastolique, de limiter l'élévation de la pression systolique centrale et de réduire la post-charge ventriculaire gauche, contribuant à l'efficacité énergétique du cœur. Par ailleurs, le maintien d'une pression

diastolique adéquate est essentiel à la perfusion coronaire, qui s'effectue majoritairement durant la diastole, ainsi qu'à la perfusion cérébrale et rénale (122).



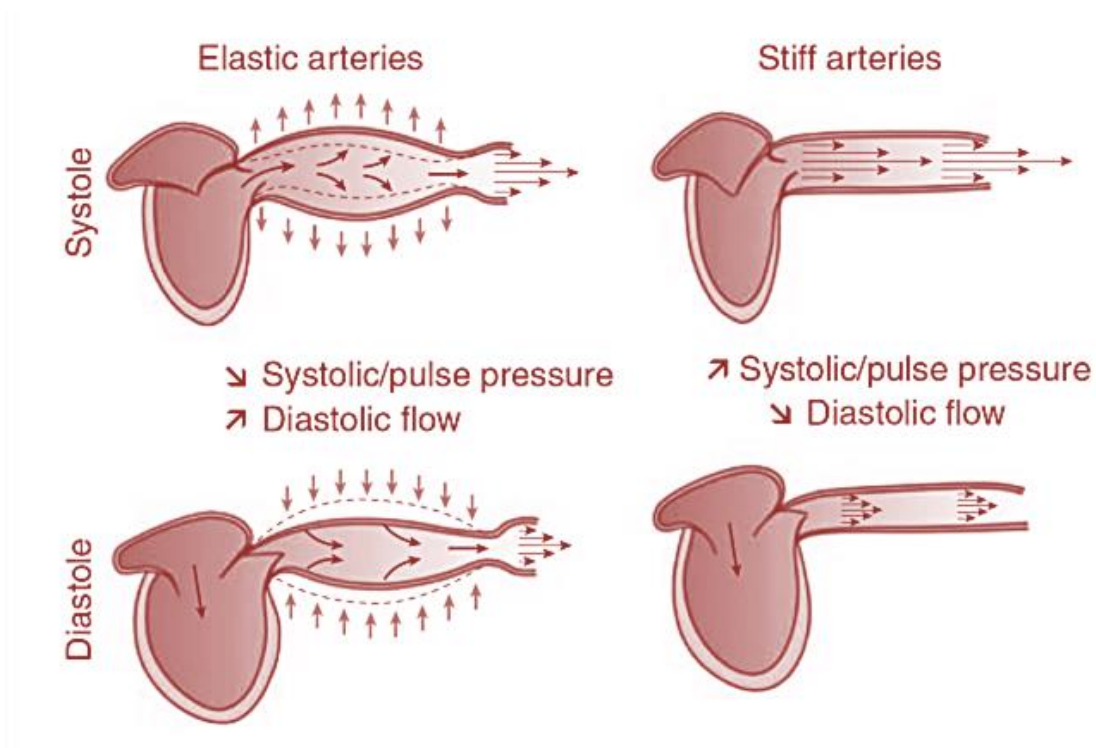
**Figure 20.** Fonction Windkessel de l'aorte

La compliance aortique permet le stockage systolique d'une partie du volume d'éjection et sa restitution diastolique, transformant un flux pulsatile en un flux périphérique quasi continu (effet Windkessel) (122).

La perte progressive de la fonction d'amortissement, caractéristique de la rigidité artérielle, altère profondément cet équilibre hémodynamique. Elle se traduit par une augmentation de la pression systolique centrale, une diminution de la pression diastolique et une majoration de la pression pulsée, comme l'illustre la figure 21. Ces modifications créent un environnement hémodynamique délétère, marqué par une surcharge ventriculaire gauche accrue, une réduction de la perfusion coronaire diastolique et une transmission excessive de la pression pulsatile aux lits microvasculaires.

À long terme, cet environnement favorise le remodelage cardiaque, l'ischémie myocardique silencieuse, ainsi que l'atteinte des organes cibles à haute perfusion et faible résistance, en particulier le cerveau et les reins. Ainsi, l'intégrité des fonctions de conduction et d'amortissement des artères de gros calibre apparaît comme un déterminant fondamental de l'homéostasie cardiovasculaire et de la protection des organes vitaux, tandis que leur altération

constitue un mécanisme clé du vieillissement vasculaire et du RCV accru observé dans des contextes pathologiques tels que le DT2 (121,122).



**Figure 21.** Représentation schématique du rôle de la rigidité artérielle dans le maintien du débit sanguin à travers la circulation périphérique (121).

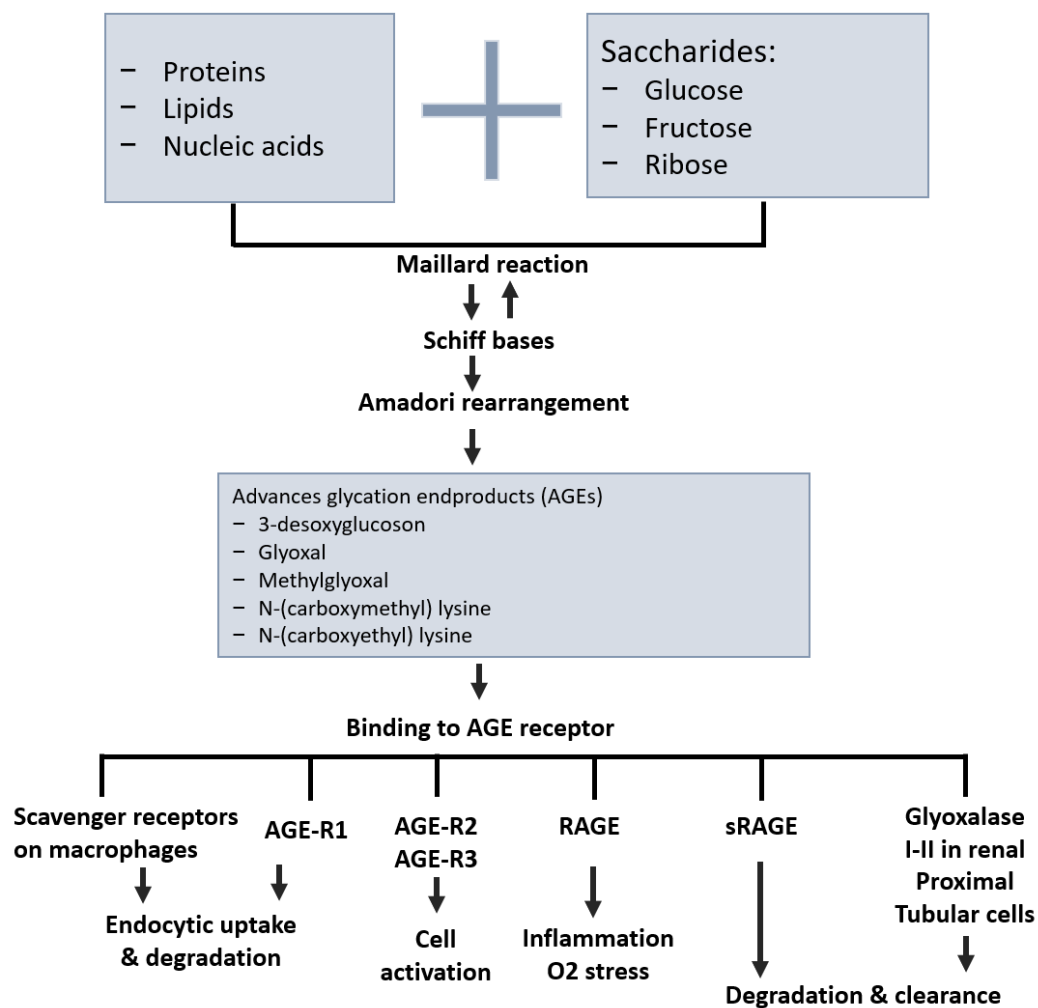
## VI.2. Mécanismes physiopathologiques de la rigidité artérielle dans le diabète de type 2

La rigidité artérielle observée chez le patient diabétique résulte d'un ensemble de mécanismes interdépendants, impliquant des altérations structurelles et fonctionnelles de la paroi vasculaire.

### VI.2.1. Glycation non enzymatique et produits terminaux de glycation avancée

L'hyperglycémie chronique, caractéristique du DT2, favorise la glycation non enzymatique des protéines, lipides et acides nucléiques, processus lent mais cumulatif connu sous le nom de réaction de Maillard, comme l'illustre la figure 22. Au niveau vasculaire, ce phénomène, concerne principalement les protéines de la matrice extracellulaire, en particulier le collagène et l'élastine, dont le renouvellement est lent, rendant leurs modifications structurelles durables, voire irréversibles. Ces réactions aboutissent à la formation des AGEs, qui s'accumulent progressivement au sein de la paroi artérielle au cours du temps.

Sur le plan structurel, les AGEs induisent la formation de pontages covalents irréversibles entre les fibres de collagène, modifiant profondément les propriétés biomécaniques de la paroi artérielle. Ces liaisons croisées augmentent la rigidité du réseau collagénique, réduisent l'élasticité artérielle et altèrent la capacité des artères de gros calibre à assurer leur fonction d'amortissement (effet Windkessel). Par ailleurs, la glycation de l'élastine compromet ses propriétés élastiques intrinsèques, contribuant à une perte progressive de la compliance artérielle. L'ensemble de ces modifications structurelles participe directement à l'augmentation de la rigidité artérielle observée dans le DT2 (123).

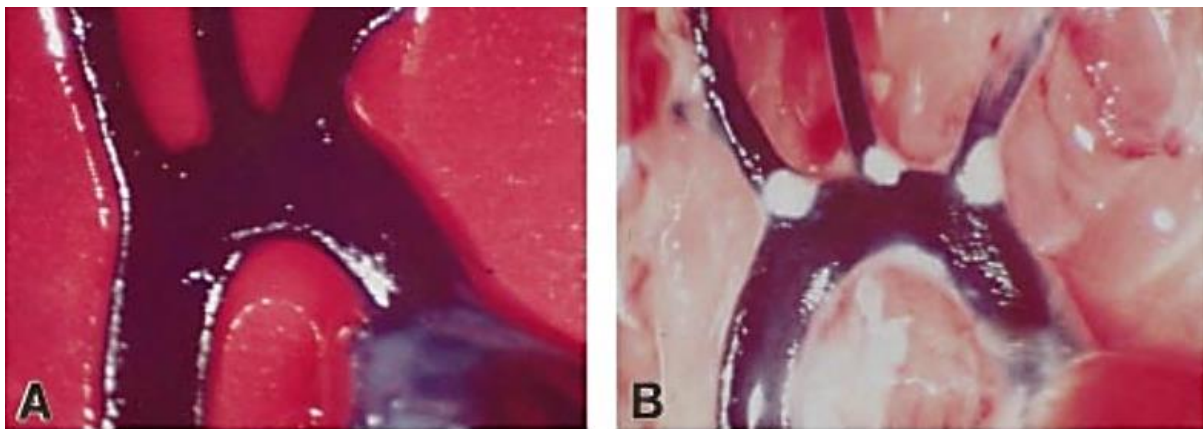


**Figure 22.** Formation des produits terminaux de glycation avancée (AGEs) par la réaction de Maillard et leur devenir après liaison aux différents récepteurs des AGEs.

**Abréviations :** AGE-R1, R2 et R3, récepteurs des produits terminaux de glycation avancée de type R1, R2 et R3 ; RAGE, récepteur des produits terminaux de glycation avancée ; sRAGE, forme soluble du récepteur des produits terminaux de glycation avancée (123).

Au-delà de leurs effets mécaniques, les AGEs exercent un rôle biologique actif via leur interaction avec des récepteurs spécifiques, principalement le RAGE, exprimé à la surface des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses vasculaires et des macrophages. La liaison AGEs–RAGE déclenche l’activation de voies de signalisation intracellulaires pro-inflammatoires et pro-oxydantes, notamment la voie NF- $\kappa$ B, entraînant une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, de molécules d’adhésion et d’espèces réactives de l’oxygène.

Cette activation chronique favorise la dysfonction endothéliale, caractérisée par une diminution de la biodisponibilité du NO, une augmentation du stress oxydatif et une perte des propriétés vasoprotectrices de l’endothélium. Elle stimule également la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires, ainsi que la synthèse excessive de matrice extracellulaire, contribuant au remodelage vasculaire pathologique et à l’épaississement pariétal. Ainsi, les AGEs exercent un double effet délétère, à la fois structurel et inflammatoire, sur la paroi artérielle. La figure 23 illustre un modèle murin d’athérosclérose diabétique médiée par l’activation du RAGE (124).



**Figure 23.** Accélération des lésions aortiques diabétiques médiée par l’activation du récepteur RAGE

Cette figure illustre des aortes représentatives de souris apoE déficientes normoglycémiques (panneau A) et de souris apoE déficientes avec diabète induit par la streptozotocine (panneau B). Le diabète est induit à 6 semaines et les animaux sont euthanasiés à 14 semaines. Les aortes, colorées au bleu de méthylène, montrent des lésions athéromateuses apparaissant comme des zones non colorées occupant l’espace vasculaire. Dans ce modèle, l’accumulation de produits de glycation avancée et l’activation soutenue de leur récepteur favorisent une aggravation des lésions vasculaires indépendamment des variations lipidiques et glycémiques (124).

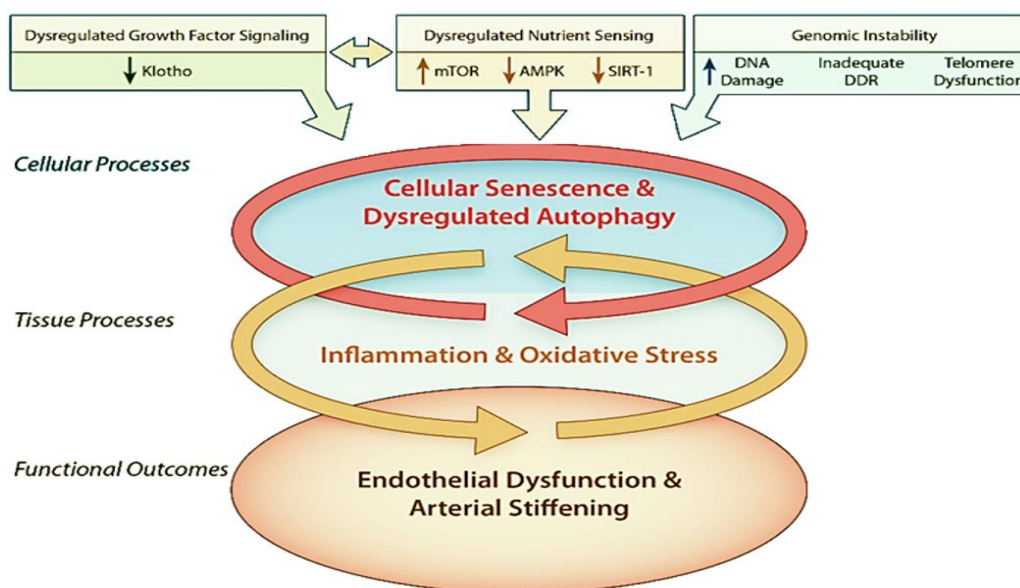
Ces mécanismes confèrent aux AGEs un rôle central dans le vieillissement artériel accéléré observé chez le patient diabétique. Leur accumulation progressive, favorisée par la durée d’exposition à l’hyperglycémie et par le phénomène de mémoire métabolique, explique en partie la persistance de la rigidité artérielle et du RCV résiduel, même après l’amélioration

secondaire du contrôle glycémique. Les AGEs constituent ainsi un lien physiopathologique majeur entre l'hyperglycémie chronique, l'inflammation vasculaire, la rigidité artérielle et l'excès de RCV dans le DT2 (124).

### VI.2.2. Stress oxydatif, inflammation, dysfonction endothéliale et insulino-résistance

L'hyperglycémie chronique, l'insulino-résistance et l'activation de voies métaboliques délétères favorisent une augmentation soutenue de la production d'espèces réactives de l'oxygène au sein de la paroi vasculaire, dépassant les capacités antioxydantes endogènes et initiant une cascade de dysfonction vasculaire entraînant un vieillissement vasculaire prématuré.

Le vieillissement vasculaire résulte d'une convergence de mécanismes moléculaires et cellulaires incluant l'instabilité génomique, la dysfonction de la réponse aux dommages de l'ADN et la dérégulation de voies de signalisation clés impliquées dans la croissance cellulaire, la détection des nutriments et le métabolisme énergétique. Ces altérations favorisent la sénescence cellulaire et la dysrégulation de l'autophagie, entraînant une amplification du stress oxydatif et de l'inflammation, responsables du phénotype artériel lié à l'âge, caractérisé par une dysfonction endothéliale et une rigidité artérielle accrue, comme l'illustre la figure 24 (125).

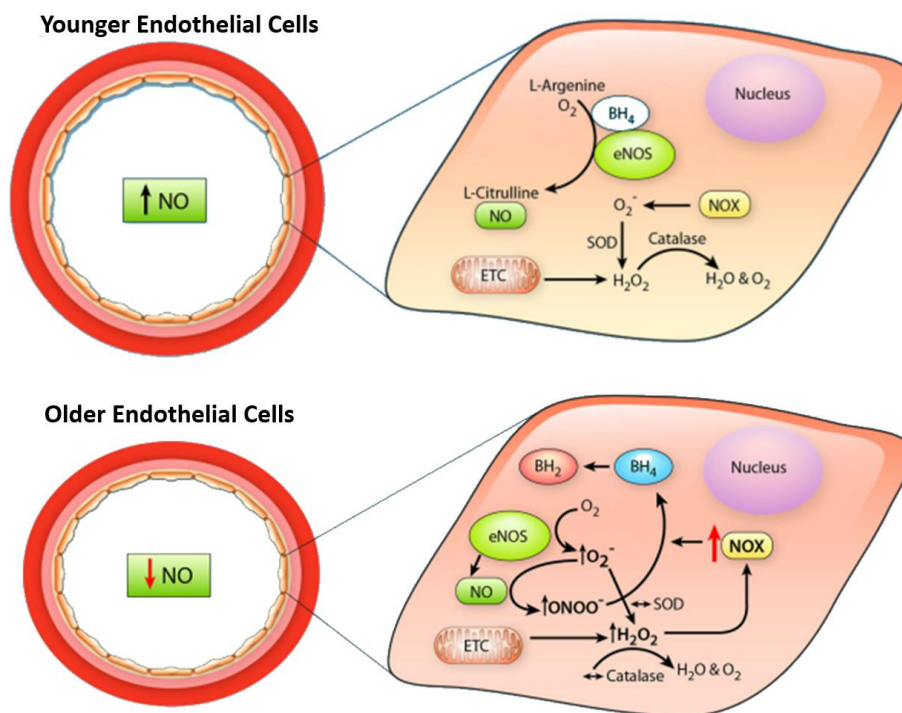


**Figure 24.** Mécanismes impliqués dans le vieillissement de la paroi vasculaire

Le vieillissement vasculaire résulte de l'instabilité génomique, de la dysfonction de la réponse aux dommages de l'ADN et de la dérégulation de voies de signalisation clés impliquées dans la croissance cellulaire, la détection des nutriments et le métabolisme énergétique. Ces altérations favorisent la sénescence cellulaire et la dysrégulation de l'autophagie, entraînant un stress oxydatif et une inflammation accrue, responsables du phénotype artériel lié à l'âge, caractérisé par une dysfonction endothéliale et une rigidité artérielle.

**Abréviations :** ADN, acide désoxyribonucléique ; AMPK, protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate ; DDR, réponse aux dommages de l'ADN ; mTOR, cible mécanistique de la rapamycine ; SIRT-1, sirtuine-1 (125).

L'excès d'espèces réactives de l'oxygène altère profondément la biodisponibilité du NO, molécule clé de l'homéostasie vasculaire. Cette altération résulte à la fois de mécanismes de neutralisation directe du NO et du découplage de la NO-synthase endothéliale, liés notamment à une diminution de la disponibilité de ses cofacteurs. La réduction du NO entraîne une perte des propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques de l'endothélium, favorisant un état vasculaire pro-constrictif et pro-athérogène. Cette dysfonction endothéliale est illustrée dans la figure 25 (125).



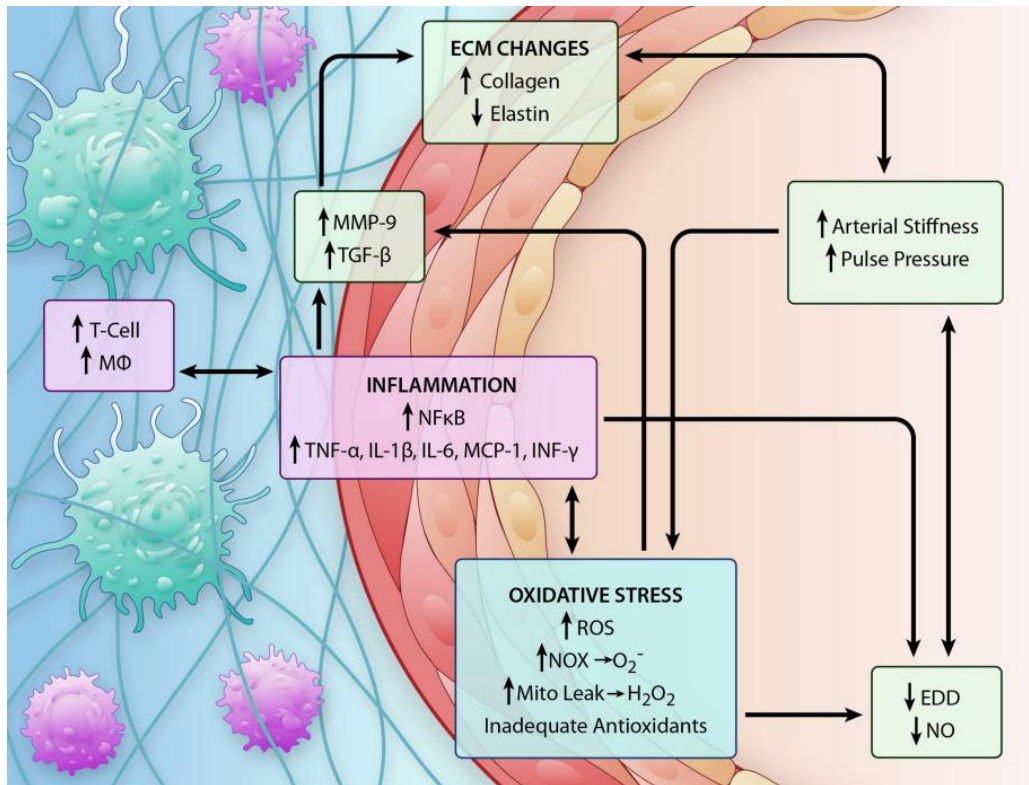
**Figure 25.** Impact du vieillissement sur la fonction des cellules endothéliales

Dans les cellules endothéliales jeunes (panneau supérieur), la NO-synthase endothéliale produit efficacement le monoxyde d'azote grâce à une disponibilité adéquate de ses cofacteurs et à des systèmes antioxydants fonctionnels. Dans les cellules endothéliales âgées (panneau inférieur), l'augmentation du stress oxydatif réduit la biodisponibilité du monoxyde d'azote par sa conversion en peroxynitrite et par le découplage de la NO-synthase endothéliale, conduisant à un phénotype endothélial pro-oxydant.

**Abréviations :** BH4, tétrahydrobioptérine ; ETC, chaîne de transport des électrons mitochondriale ; eNOS, NO-synthase endothéliale ; H2O2, peroxyde d'hydrogène ; NO, monoxyde d'azote ; NOX, NADPH oxydase ; O2-, anion superoxyde ; ONOO-, peroxynitrite ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; SOD, superoxyde dismutase (125).

La dysfonction endothéliale constitue ainsi une étape précoce, déterminante et centrale du processus de rigidification artérielle dans le DT2. Elle représente l'une des premières manifestations de l'atteinte vasculaire diabétique et précède fréquemment l'apparition des lésions structurelles irréversibles de la paroi artérielle. Sur le plan physiopathologique, l'insulinorésistance altère sélectivement la signalisation endothéliale dépendante de l'insuline.

Alors que la voie PI3K–Akt, responsable de l’activation de la NO-synthase endothéliale et de la production de NO, est inhibée, la voie MAPK, impliquée dans les effets vasoconstricteurs, mitogènes et pro-inflammatoires, demeure relativement préservée. Ce déséquilibre fonctionnel favorise une activation inflammatoire locale, une augmentation du tonus vasculaire et une altération précoce des propriétés mécaniques des artères, comme illustré dans la figure 26 (126).



**Figure 26.** Stress oxydatif et inflammation dans la dysfonction artérielle liée à l’âge

Le vieillissement vasculaire se caractérise par une augmentation de la rigidité artérielle et une diminution de la vasodilatation dépendante de l’endothélium, liées à une réduction de la biodisponibilité du monoxyde d’azote. Le stress oxydatif et l’inflammation, étroitement interconnectés, favorisent l’activation de voies pro-inflammatoires et le remodelage de la matrice extracellulaire, s’auto-entretenant au sein d’un cercle vicieux contribuant à la progression de la dysfonction artérielle.

**Abréviations :** EDD, vasodilatation dépendante de l’endothélium ; ECM, matrice extracellulaire ; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroxyde d’hydrogène ; IL, interleukine ; MCP-1, protéine chimio-attractante des monocytes-1 ; MMP-9, métalloprotéinase matricielle-9 ; Mφ, macrophages ; NF-κB, facteur nucléaire kappa B ; NO, monoxyde d’azote ; NOX, NADPH oxydase ; O<sub>2</sub><sup>-</sup>, anion superoxyde ; ROS, espèces réactives de l’oxygène ; TGF-β, facteur de croissance transformant bêta ; TNF-α, facteur de nécrose tumorale alpha ; INF-γ, interféron gamma (125).

Ces médiateurs stimulent la prolifération, la migration et le changement phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires vers un profil synthétique, favorisant une production accrue de composants de la matrice extracellulaire. Cette réponse inflammatoire chronique conduit à une augmentation de la synthèse de collagène, à un épaississement pariétal progressif et à une altération profonde des propriétés biomécaniques de la paroi artérielle. L’accumulation

excessive de collagène, associée à la fragmentation de l'élastine, se traduit par une rigidification artérielle et une perte de la capacité d'amortissement des artères de gros calibre.

L'ensemble de ces mécanismes contribue à une progression de la rigidité artérielle indépendamment de l'âge chronologique, soulignant le rôle déterminant des agressions métaboliques et inflammatoires propres au DT2. Ainsi, le stress oxydatif, l'inflammation vasculaire chronique et la dysfonction endothéliale apparaissent comme des déterminants clés et interdépendants du vieillissement vasculaire accéléré, reliant l'environnement métabolique diabétique à l'excès de risque cardiovasculaire observé dans cette population (64, 125, 126).

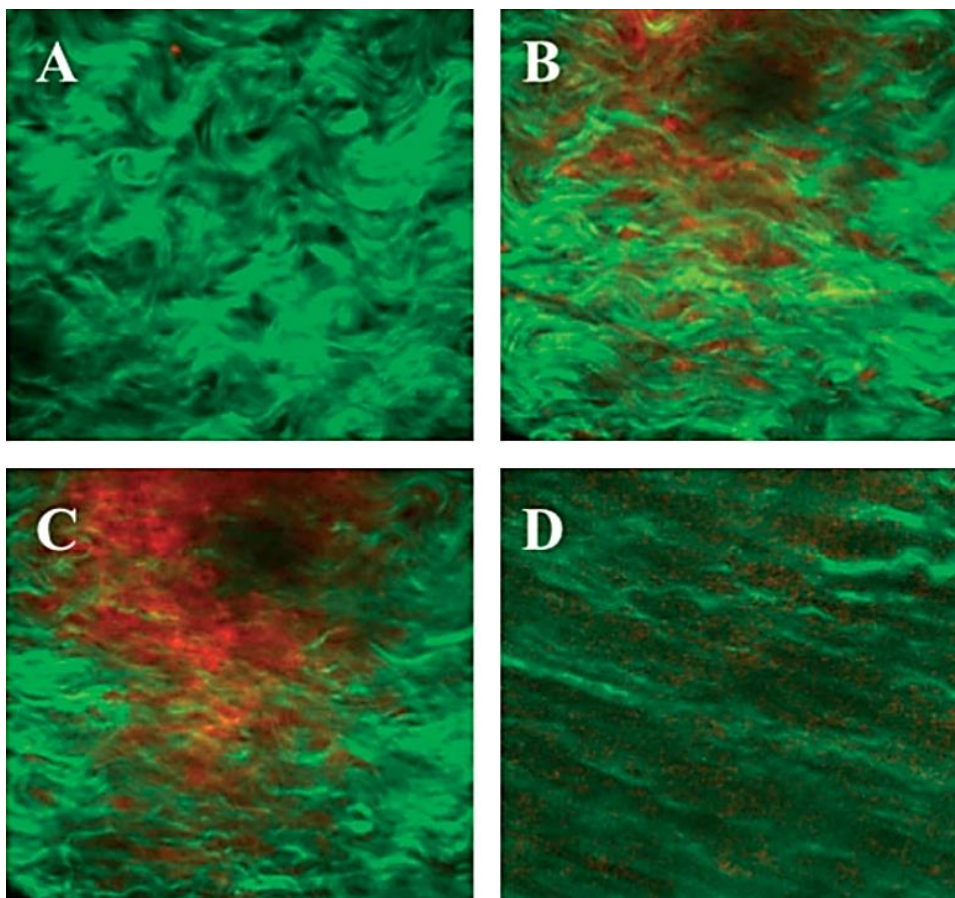
#### **VI.2.4. Remodelage de la matrice extracellulaire**

Le remodelage de la matrice extracellulaire constitue un déterminant structurel majeur et tardif de la rigidité artérielle et joue un rôle central dans le vieillissement vasculaire accéléré observé chez le patient atteint de DT2. La matrice extracellulaire de la paroi artérielle, composée principalement de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines, confère aux artères leurs propriétés mécaniques essentielles, en particulier leur élasticité et leur capacité d'adaptation aux contraintes hémodynamiques.

Dans le diabète, l'équilibre physiologique entre la synthèse et la dégradation des composants matriciels est profondément altéré sous l'effet combiné de l'hyperglycémie chronique, de l'insulinorésistance, de l'inflammation vasculaire et du stress oxydatif. Ces perturbations favorisent une augmentation de la synthèse de collagène, en particulier des collagènes de type I et III, au détriment de l'élastine, conduisant à un déséquilibre structurel au sein de la paroi artérielle. Parallèlement, la glycation non enzymatique des protéines matricielles et l'accumulation des produits terminaux de glycation avancée renforcent la rigidité du réseau collagénique par la formation de liaisons croisées irréversibles.

La fragmentation de l'élastine, processus clé du vieillissement vasculaire diabétique, est amplifiée par l'activation chronique des métalloprotéinases matricielles (MMP), dont l'expression et l'activité sont augmentées en contexte inflammatoire et oxydatif. La dégradation de l'élastine compromet durablement la capacité des artères de gros calibre à se distendre lors de la systole et à restituer l'énergie emmagasinée durant la diastole, entraînant une perte progressive de la fonction d'amortissement artériel. Cette altération est d'autant plus délétère que l'élastine présente un renouvellement extrêmement limité à l'âge adulte, rendant ces lésions largement irréversibles.

Le remodelage matriciel s'accompagne également d'une augmentation de l'épaisseur pariétale, d'une hypertrophie de la média et d'une rigidification globale de la paroi artérielle. Ces modifications structurelles réduisent la capacité adaptative des artères face aux variations de pression pulsatile et contribuent à l'augmentation de la rigidité artérielle et de la pression systolique centrale. Elles participent ainsi à la surcharge hémodynamique ventriculaire gauche et à l'altération de la perfusion des organes cibles. La figure 27 illustre le recrutement progressif des fibres de collagène de la paroi artérielle en réponse à l'augmentation de l'étirement circonférentiel, mécanisme clé par lequel les altérations de la matrice extracellulaire contribuent à la perte de compliance et à la rigidification artérielle.



**Figure 27.** Recrutement progressif des fibres de collagène sous étirement circonférentiel de la paroi artérielle

L'adventice interne de l'artère carotide du rat est visualisée par microscopie à fluorescence, permettant l'identification des fibres de collagène (vert) et de la lame élastique externe sous-jacente (rouge). À faible étirement circonférentiel, les fibres de collagène conservent une organisation ondulée et contribuent peu à la rigidité pariétale, la compliance artérielle étant principalement assurée par l'élastine. Avec l'augmentation progressive de l'étirement (0 %, 20 %, 30 % et 40 % pour les panneaux A à D), les faisceaux de collagène se déploient, s'alignent et deviennent progressivement porteurs de la contrainte mécanique, limitant la distension de la paroi. Ce recrutement progressif du collagène illustre un mécanisme central de la rigidification artérielle, amplifié au cours du vieillissement vasculaire et du diabète par l'augmentation du contenu collagénique et la perte de l'élasticité élastinique (127).

Le remodelage matriciel est un processus lent, progressif et cumulatif, qui s'installe au fil des années d'exposition aux agressions métaboliques et inflammatoires propres au diabète. À un stade avancé, il devient partiellement ou totalement irréversible, expliquant la persistance de la rigidité artérielle malgré un contrôle métabolique ultérieur jugé satisfaisant. Cette irréversibilité structurelle illustre le concept de mémoire métabolique vasculaire et souligne l'importance d'une prise en charge précoce des facteurs métaboliques et vasculaires afin de prévenir l'installation durable des altérations mécaniques de la paroi artérielle (126,127).

#### **VI.2.5. Facteurs hémodynamiques et calcification médiale**

L'HTA, fréquemment associée au DT2, exerce une contrainte mécanique chronique sur la paroi artérielle et constitue un facteur aggravant majeur de la rigidification vasculaire. L'élévation prolongée de la pression artérielle expose les artères de gros calibre à des cycles répétés de distension et de contraction, induisant des phénomènes de fatigue mécanique et stimulant des réponses adaptatives de la paroi vasculaire. Ces contraintes hémodynamiques favorisent un remodelage artériel adaptatif, caractérisé par un épaississement de la média, une augmentation du contenu en collagène et une réduction relative de l'élastine, contribuant à une perte progressive de la compliance artérielle.

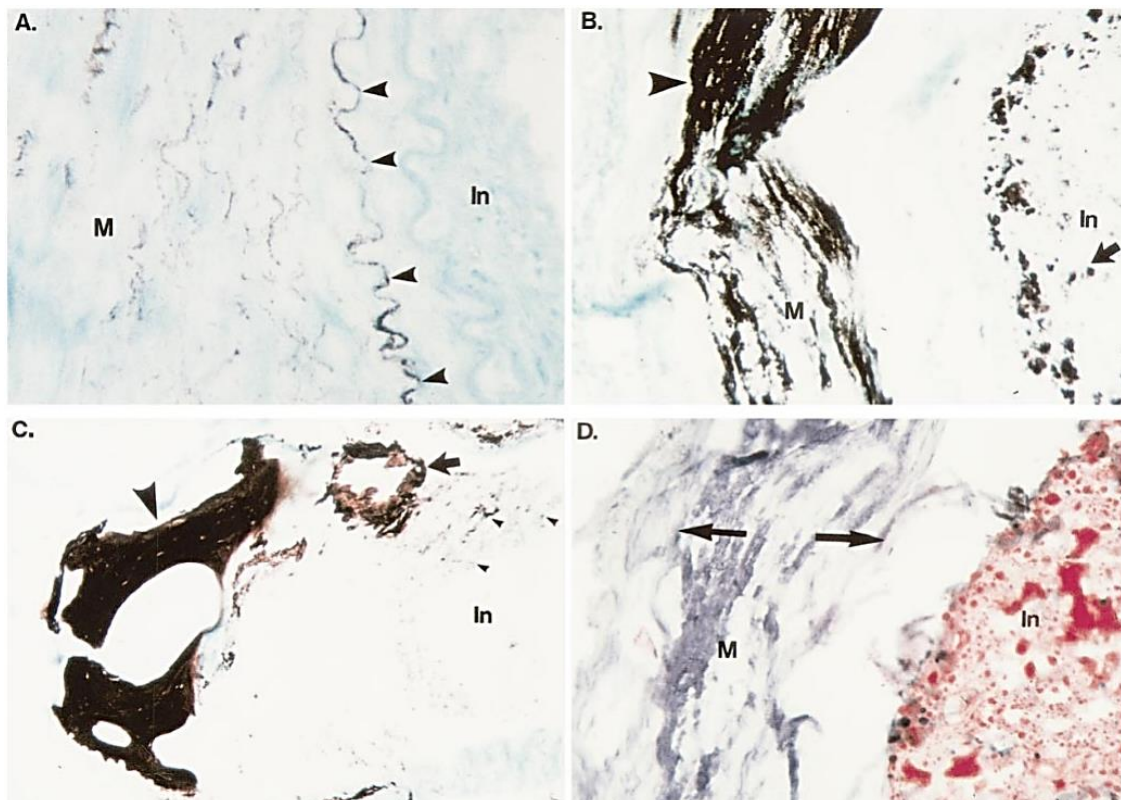
Dans le contexte du diabète, les effets délétères de l'HTA sont amplifiés par l'environnement métabolique et inflammatoire. Cette interaction étroite entre hypertension et diabète explique en partie la précocité et la sévérité des altérations hémodynamiques observées dans cette population.

Par ailleurs, le DT2 favorise le développement d'une calcification médiale, également appelée sclérose de Mönckeberg, illustrée dans la figure 28, caractérisée par des dépôts calciques au sein de la média artérielle, distincts des plaques athéromateuses intima-médiales classiques. Longtemps considérée comme un processus dégénératif passif, la calcification médiale est aujourd'hui reconnue comme un phénomène actif et régulé, impliquant une différenciation ostéogénique des cellules musculaires lisses vasculaires sous l'influence de l'hyperglycémie, du stress oxydatif et de l'inflammation chronique.

Cette calcification médiale altère profondément les propriétés biomécaniques de la paroi artérielle en réduisant sa capacité de distension et en augmentant sa rigidité intrinsèque. Elle contribue de manière significative à l'augmentation de la rigidité artérielle et à l'élévation de la pression pulsée, entraînant une majoration de la post-charge ventriculaire gauche et une transmission excessive de la pression pulsatile aux lits microvasculaires. Ces perturbations

hémodynamiques jouent un rôle central dans la survenue des complications cardiovasculaires et rénales, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et la progression de la néphropathie diabétique.

Ainsi, l'association de l'HTA et de la calcification médiale constitue un déterminant clé de la rigidité artérielle et de l'excès de RCV et rénal observé chez le patient diabétique. Ces mécanismes soulignent l'importance d'une prise en charge précoce des facteurs hémodynamiques et métaboliques afin de limiter l'installation durable des altérations structurelles de la paroi artérielle et de réduire le RCV résiduel (128,129).



**Figure 28.** Calcification médiale artérielle (sclérose de Mönckeberg) et rigidité vasculaire liée au diabète

(A) Artère présentant une sclérose de Mönckeberg (MS) modérée. La coloration brunâtre par la méthode de Von Kossa se localise au niveau des fibres élastiques et de la lame élastique interne (têtes de flèche).

(B) Artère présentant une sclérose de Mönckeberg avancée (tête de flèche) associée à une calcification intimale (flèche).

(C) Artère montrant une calcification médiale amorphe (flèche) et une zone de formation osseuse (grande tête de flèche). À noter la présence d'ostéocytes, visibles sous forme de petites lacunes non colorées au sein du tissu osseux, ainsi qu'une calcification intimale (petites têtes des flèches).

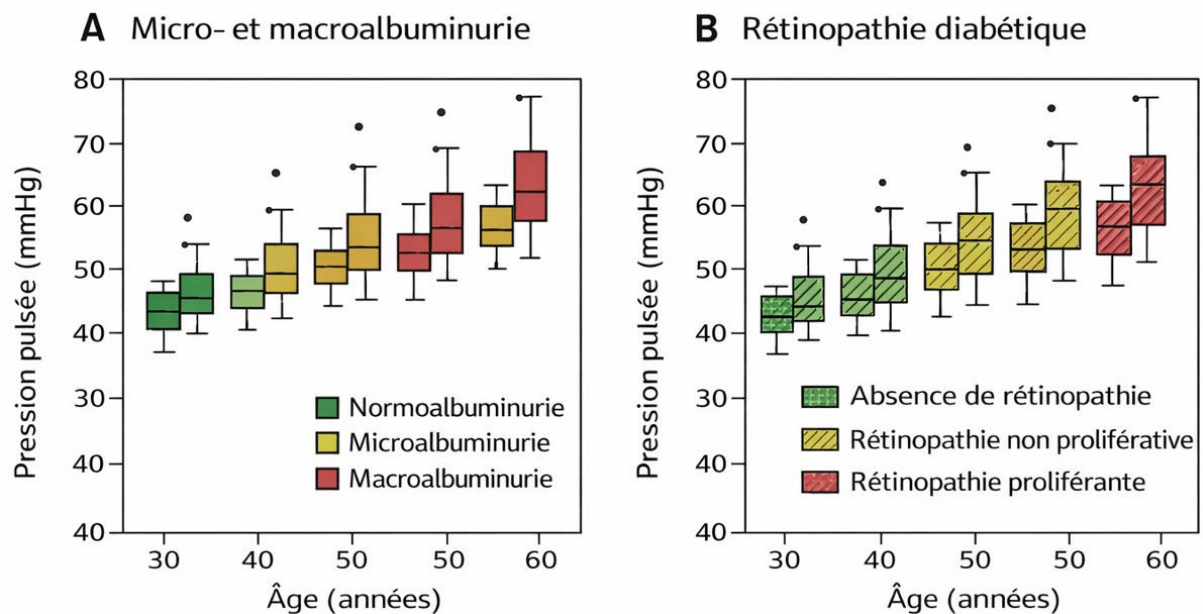
(D) Coloration à l'huile rouge O (Oil Red O) de l'artère illustrée en B, montrant une accumulation lipidique exclusivement localisée dans l'intima.

**Abréviations :** In, intima ; M, média ; MS, sclérose de Mönckeberg ; Oil Red O, coloration à l'huile rouge O ; Von Kossa, coloration histochimique de Von Kossa.

## VI.3. Corrélations cliniques et implications pronostiques

### VI.3.1. Association avec les atteintes microvasculaires

La rigidité artérielle est étroitement et de manière indépendante associée aux complications microvasculaires du diabète, notamment la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie diabétiques. Ces associations ont été mises en évidence dans de nombreuses études observationnelles et longitudinales, suggérant que la rigidité artérielle ne constitue pas uniquement un marqueur de l'atteinte macrovasculaire, mais également un déterminant clé de la souffrance microcirculatoire, comme l'illustre la figure 29.



**Figure 29.** Rigidité artérielle et complications microvasculaires chez les patients diabétiques.

Relation entre la pression pulsée, marqueur indirect de la rigidité artérielle, et l'âge selon la présence de complications microvasculaires. Les boîtes représentent la médiane et l'intervalle interquartile.

(A) Augmentation plus marquée de la pression pulsée chez les patients présentant une micro- ou macroalbuminurie par rapport aux sujets normoalbuminuriques.

(B) Élévation progressive de la pression pulsée avec la sévérité de la rétinopathie diabétique, maximale aux stades prolifératifs. Adaptée de Schram et al., *EURODIAB Prospective Complications Study*.

Sur le plan physiopathologique, l'augmentation de la rigidité des artères de gros calibre entraîne une élévation de la pression pulsée et une transmission excessive de l'énergie pulsatile vers les lits microvasculaires, normalement protégés par la fonction d'amortissement des artères élastiques. Dans le contexte diabétique, cette perte de protection expose les capillaires à des contraintes mécaniques anormales, favorisant des lésions structurelles et fonctionnelles précoces au niveau des organes cibles.

Au niveau rénal, l'augmentation de la pression pulsatile transmise aux glomérules contribue à une hyperpression intraglomérulaire, favorisant l'apparition et la progression de la

microalbuminurie et de la néphropathie diabétique. De manière similaire, au niveau cérébral et rétinien, l'exposition chronique à des variations excessives de pression pulsatile favorise les lésions de la microcirculation, contribuant au développement de la rétinopathie diabétique et des atteintes cérébrales silencieuses.

La neuropathie diabétique apparaît également associée à une rigidité artérielle accrue, possiblement en lien avec une altération de la perfusion endoneurale et une dysfonction microvasculaire chronique. Ces mécanismes suggèrent que la rigidité artérielle participe à une hypoperfusion relative des tissus nerveux, favorisant la souffrance axonale et la progression des symptômes neuropathiques.

Ainsi, les liens étroits observés entre rigidité artérielle et complications microvasculaires suggèrent l'existence de mécanismes physiopathologiques communs reliant les atteintes macro- et microvasculaires du diabète. La rigidité artérielle apparaît comme un point de convergence entre les agressions métaboliques chroniques et leurs conséquences vasculaires diffuses, renforçant son intérêt en tant que marqueur intégratif du risque cardiovasculaire et rénal global chez le patient diabétique. Ces données soulignent également la pertinence d'une évaluation précoce de la rigidité artérielle pour identifier les patients à risque élevé de complications microvasculaires et guider des stratégies de prévention ciblées (130).

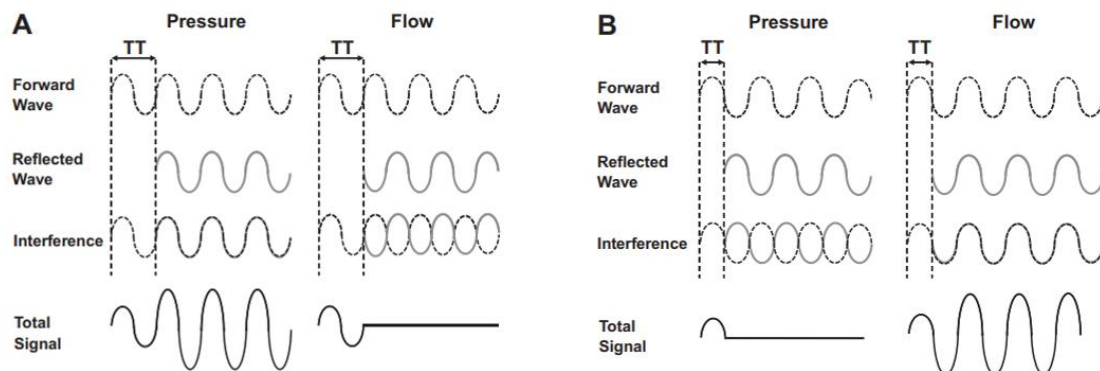
### **VI.3.2. Rigidité artérielle et atteinte macrovasculaire**

Sur le plan macrovasculaire, une rigidité artérielle accrue est étroitement associée à une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs, incluant les événements coronariens, cérébrovasculaires et l'insuffisance cardiaque. De nombreuses études épidémiologiques et longitudinales ont démontré que la rigidité artérielle, évaluée notamment par la vitesse de l'onde de pouls, constitue un prédicteur puissant et indépendant de la morbi-mortalité cardiovasculaire, y compris chez les patients atteints de DT2.

La perte de la fonction d'amortissement artériel (effet Windkessel) entraîne des conséquences hémodynamiques majeures. L'augmentation de la rigidité des artères de gros calibre conduit à une propagation plus rapide de l'onde de pouls et à un retour prématuré des ondes réfléchies vers l'aorte ascendante durant la systole, comme l'illustre la figure 30.

Ce phénomène se traduit par une élévation de la pression systolique centrale et de la pression pulsée, augmentant de manière significative la post-charge ventriculaire gauche. Cette surcharge hémodynamique chronique favorise le développement d'une hypertrophie

ventriculaire gauche, un remodelage myocardique pathologique et une altération progressive de la fonction diastolique.



**Figure 30.** Effet de la rigidité artérielle sur la réflexion des ondes de pression et la post-charge ventriculaire gauche.

Cette figure illustre l'effet du positionnement des sites de réflexion des ondes de pression sur l'hémodynamique centrale. **(A)** Lorsque l'onde réfléchie revient précocement et en phase avec l'onde incidente, les deux ondes s'additionnent en systole, augmentant la pression systolique centrale et la post-charge ventriculaire gauche.

**(B)** Lorsque l'onde réfléchie est retardée et déphasée, son retour en diastole limite l'élévation de la pression systolique et favorise la perfusion coronaire.

L'augmentation de la rigidité artérielle accélère la propagation de l'onde de pouls et favorise un retour systolique précoce des ondes réfléchies, mécanisme clé des complications cardiovasculaires chez le patient diabétique (131/132)

Parallèlement, la diminution de la pression diastolique centrale, conséquence directe de la rigidité artérielle, altère la perfusion coronaire diastolique, en particulier chez les patients présentant une athérosclérose coronaire diffuse ou une microangiopathie diabétique. Cette altération de la perfusion myocardique contribue à l'ischémie silencieuse, à la souffrance myocardique chronique et à la survenue d'événements coronariens, indépendamment de la présence de sténoses coronaires significatives.

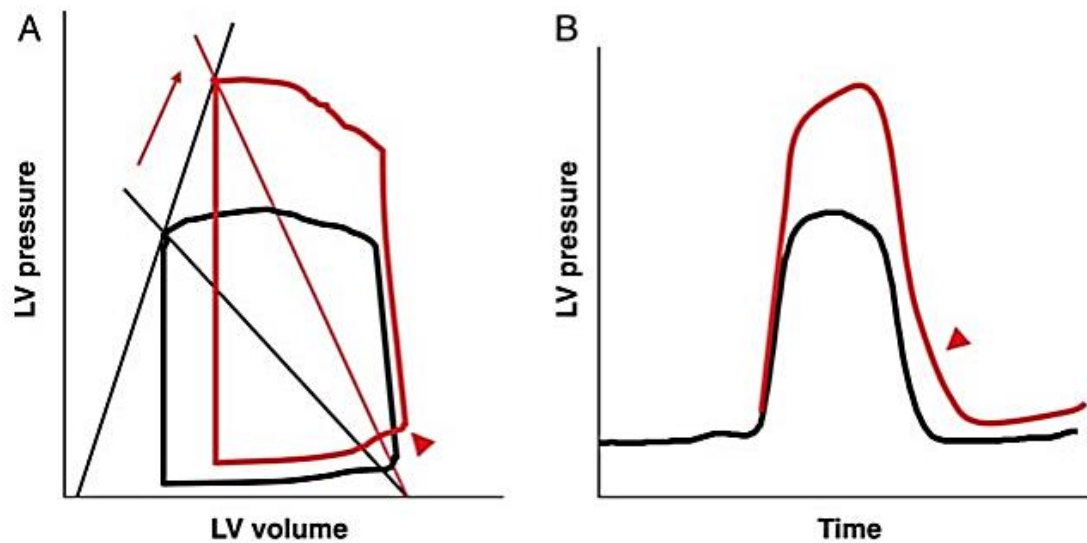
Au niveau cérébrovasculaire, l'augmentation de la rigidité artérielle favorise la transmission excessive de la pression pulsatile vers la circulation cérébrale, contribuant à la survenue d'AVC, de lésions cérébrales silencieuses et de troubles cognitifs. Ces mécanismes sont particulièrement délétères chez le patient diabétique, chez lequel la microcirculation cérébrale est déjà fragilisée par l'hyperglycémie chronique et l'inflammation vasculaire.

Enfin, la rigidité artérielle joue un rôle central dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque, en particulier à fraction d'éjection préservée. L'association d'une post-charge ventriculaire gauche accrue, d'une altération de la compliance myocardique et d'une dysfonction microvasculaire favorise la progression vers l'insuffisance cardiaque, même en l'absence de cardiopathie ischémique manifeste (131-133).

### VI.3.3. Impact sur le syndrome cardio-hépto-rénal et métabolique

La rigidité artérielle joue un rôle central dans le développement et la progression du syndrome CHRM qui constitue un déterminant capable d'amplifier simultanément les dysfonctions de plusieurs organes cibles et de contribuer à l'aggravation progressive du RCV global.

Les altérations hémodynamiques qu'entraîne la rigidité artérielle sont à l'origine de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, comme l'illustre la figure 31 (132,133).

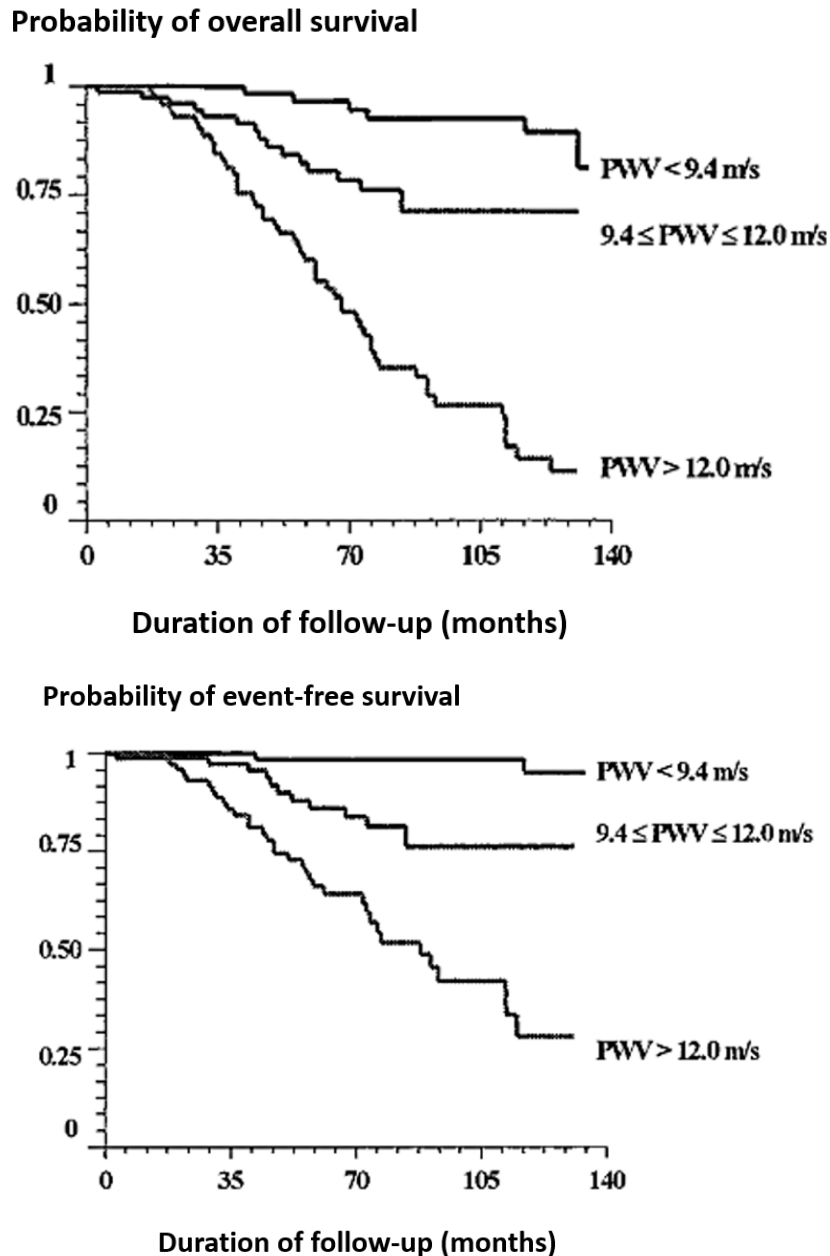


**Figure 31.** Rigidité ventriculo-artérielle et élévation des pressions de remplissage dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

(A) L'association d'une rigidité ventriculaire et artérielle accrue dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée peut entraîner des élévations marquées de la pression artérielle lors d'une augmentation de la post-charge (flèche rouge). Cette élévation rétroagit en augmentant les pressions télédiastoliques du ventricule gauche (tête de flèche), par modification de la pente ou de la position de la relation pression-volume diastolique.

(B) Cette augmentation des pressions télédiastoliques peut également résulter d'un ralentissement de la décroissance de la pression ventriculaire gauche pendant la phase de relaxation isovolumétrique (tête de flèche).

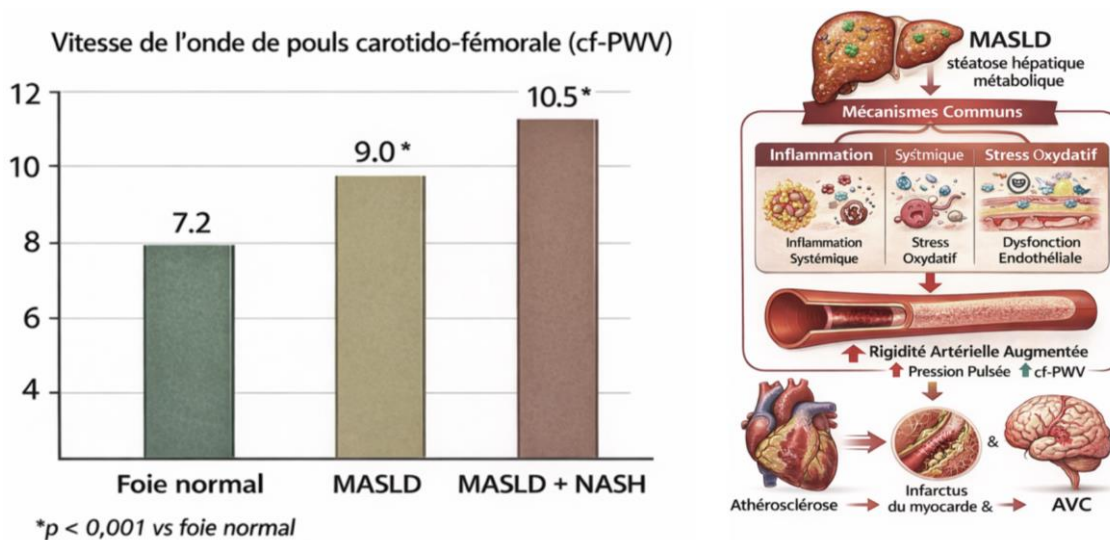
Les altérations hémodynamiques secondaires à la rigidité artérielle sont également à l'origine de la progression de la néphropathie diabétique, tandis que l'atteinte rénale renforce en retour la rigidité artérielle, illustrant un cercle vicieux cardio-rénal bien établi. La figure 32 illustre la valeur pronostique de la rigidité artérielle dans une population en insuffisance rénale terminale (134,135).



**Figure 32.** Valeur pronostique de la rigidité artérielle sur la mortalité globale et cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale

Probabilités de survie globale (A) et de survie sans événement cardiovasculaire (mortalité cardiovasculaire, B) dans la population étudiée, en fonction du niveau de rigidité artérielle évalué par la vitesse de l'onde de pouls, répartie en tertiles. Les comparaisons entre les courbes de survie sont hautement significatives ( $\chi^2 = 47,04$  pour la mortalité cardiovasculaire et 67,23 pour la mortalité globale ;  $p < 0,0001$  pour les deux). PWV, Vitesse de l'onde de pouls (135).

La rigidité artérielle est également impliquée dans l'atteinte hépatique métabolique, en contribuant à la dysfonction microvasculaire et à la progression de la MASLD, comme l'illustre la figure 33. Cette atteinte hépatique s'accompagne d'une majoration de l'inflammation systémique et de l'insulinorésistance, renforçant l'excès de RCV (136,137).



**Figure 33.** Association entre la stéatose hépatique métabolique (MASLD) et l'augmentation de la rigidité artérielle.

La figure montre une augmentation progressive de la rigidité artérielle, évaluée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, en fonction de la sévérité de la stéatose hépatique métabolique. Les patients atteints de MASLD, en particulier en cas de stéato-hépatite associée, présentent des valeurs significativement plus élevées comparativement aux sujets à foie normal. Cette relation s'explique par des mécanismes communs, incluant l'inflammation systémique, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale, contribuant à l'excès de risque cardiovasculaire.

*Adapté de Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF. Int J Mol Sci. 2016.*

Ainsi, la rigidité artérielle apparaît comme un élément structurant du syndrome CHRM, reliant les atteintes d'organes cibles dans une dynamique systémique. Elle représente à la fois un marqueur synthétique du risque global et un acteur physiopathologique majeur de l'aggravation du pronostic cardiovasculaire chez le patient diabétique, justifiant une approche globale, personnalisée et précoce de la prévention cardiovasculaire (134-138).

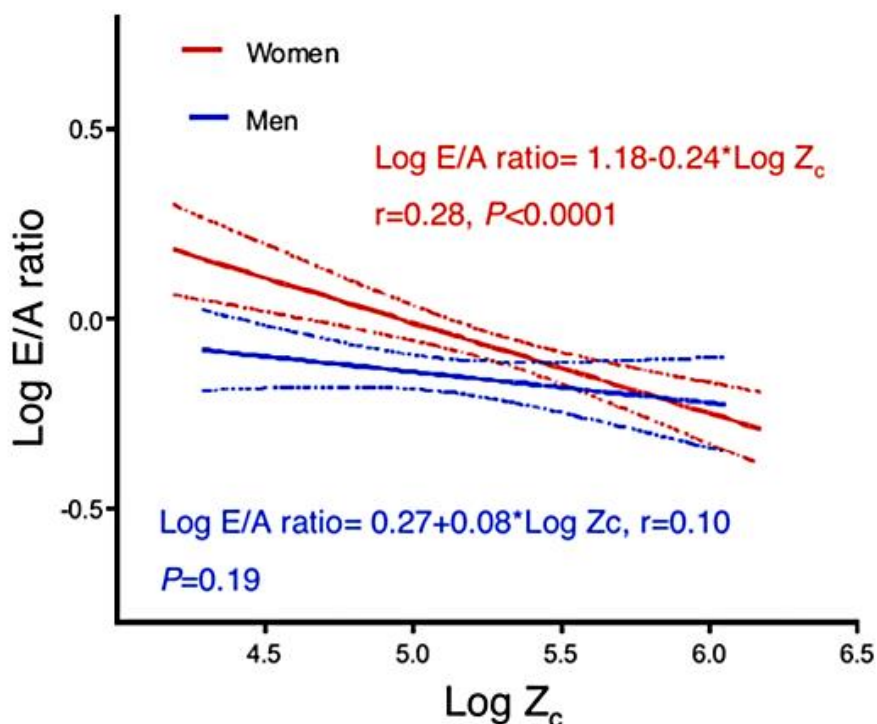
## VI.4. Facteurs déterminants de la rigidité artérielle chez le patient diabétique

### VI.4.1. Âge, sexe et durée du diabète

L'âge chronologique constitue un déterminant majeur et universel de la rigidité artérielle, reflétant les processus physiologiques de vieillissement vasculaire tels que la fragmentation de l'élastine, l'accumulation de collagène et la calcification progressive de la paroi artérielle. Toutefois, chez les patients atteints de DT2, ces phénomènes sont précocement accentués, traduisant un vieillissement vasculaire prématuré par rapport aux sujets non diabétiques du même âge. De nombreuses études ont montré que, à âge égal, les patients diabétiques présentent une rigidité artérielle significativement plus élevée, soulignant l'effet délétère propre de l'environnement métabolique diabétique sur la paroi vasculaire (139,140).

La durée d'évolution du diabète apparaît comme un déterminant particulièrement robuste de la rigidité artérielle, indépendamment de l'âge chronologique. Elle reflète l'exposition cumulative et prolongée aux agressions métaboliques et inflammatoires. Plusieurs études longitudinales ont mis en évidence une relation entre la durée du diabète et l'augmentation de la rigidité artérielle, suggérant que la rigidification vasculaire résulte davantage de la charge glycémique cumulée que du niveau glycémique ponctuel. Cette observation s'inscrit pleinement dans le concept de mémoire métabolique, par lequel les expositions métaboliques précoces exercent des effets vasculaires durables, parfois irréversibles, même après amélioration ultérieure du contrôle glycémique.

Des différences liées au sexe ont également été rapportées dans la relation entre diabète et rigidité artérielle. En population générale, les femmes présentent une rigidité artérielle plus faible que les hommes avant la ménopause, en partie grâce aux effets vasoprotecteurs des œstrogènes. Cependant, chez les femmes atteintes de DT2, cet avantage relatif est largement atténué, voire perdu, comme l'illustre la figure 34 (141).



**Figure 34.** Relation entre la rigidité artérielle et la fonction diastolique selon le sexe.

Relation entre l'impédance caractéristique aortique (Log Z<sub>c</sub>), marqueur de la rigidité artérielle proximale, et le ratio E/A (Log E/A) selon le sexe. Une association inverse significative est observée chez les femmes, mais pas chez les hommes, suggérant une vulnérabilité cardiovasculaire féminine accrue face au vieillissement artériel.

**Abréviations :** Z<sub>c</sub>, impédance caractéristique aortique ; E/A, ratio des vitesses de remplissage ventriculaire gauche précoce (E) et tardive (A) ; LV, ventricule gauche ; Log, transformation logarithmique.

Adaptée de Coutinho et al., *Journal of the American College of Cardiology* (141).

Ainsi, l'âge, le sexe et la durée du diabète interagissent de manière complexe pour déterminer le degré de rigidité artérielle chez le patient diabétique. La rigidité artérielle apparaît comme un marqueur global du vieillissement vasculaire biologique, intégrant à la fois le temps chronologique et l'histoire métabolique individuelle. Ces éléments soulignent l'importance d'une évaluation précoce et répétée de la rigidité artérielle, en particulier chez les patients présentant un diabète ancien ou chez les femmes diabétiques après la ménopause, afin d'identifier les profils à haut risque cardiovasculaire et d'adapter les stratégies de prévention de manière personnalisée (140).

#### **VI.4.2. Contrôle glycémique et variabilité de la glycémie**

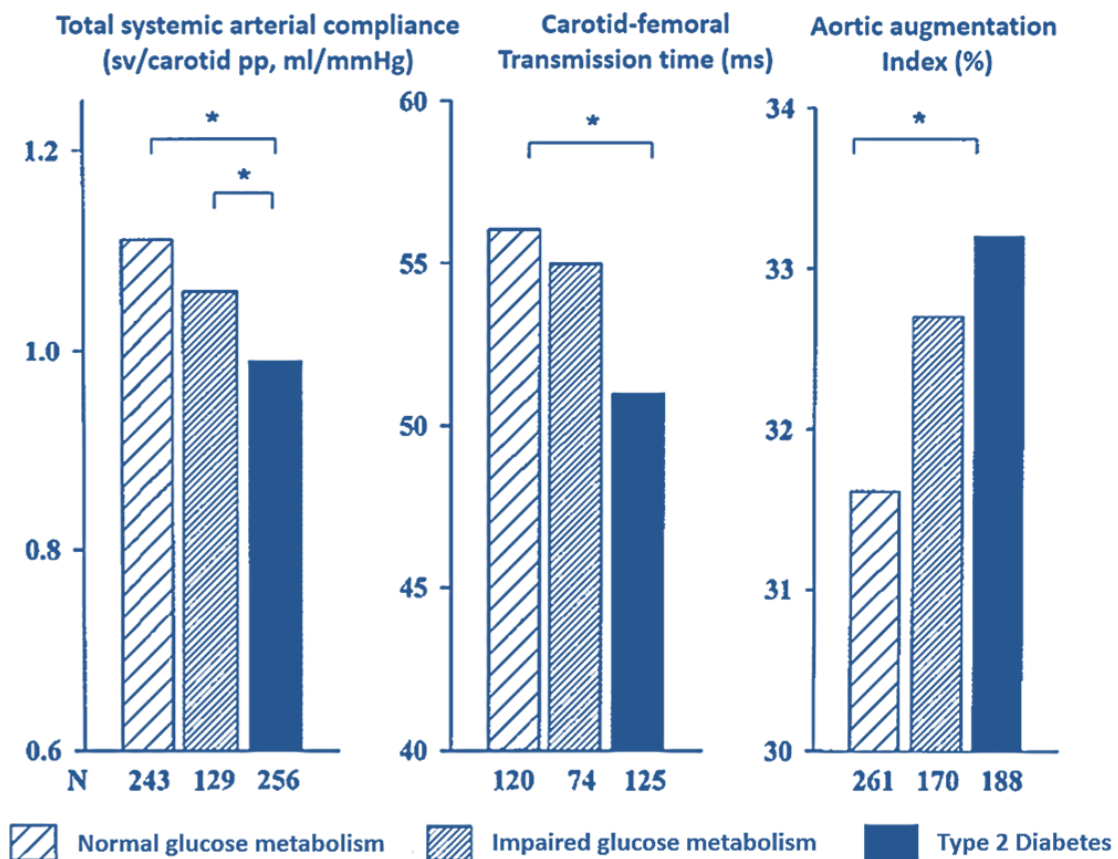
Le contrôle glycémique constitue un déterminant majeur de l'atteinte vasculaire au cours du DT2. De nombreuses données ont montré une association étroite entre l'hyperglycémie chronique et l'augmentation de la rigidité artérielle, indépendamment des autres FRCV, soulignant le rôle central de la dysglycémie dans le vieillissement vasculaire accéléré caractéristique du diabète.

Toutefois, au-delà de la glycémie moyenne évaluée par l'HbA1c, la variabilité glycémique est aujourd'hui reconnue comme un déterminant indépendant de l'atteinte vasculaire. Des excursions glycémiques répétées, en particulier en période postprandiale, peuvent persister malgré un contrôle glycémique jugé satisfaisant sur la base de l'HbA1c et contribuer à une agression vasculaire continue. Plusieurs travaux ont montré que ces fluctuations glycémiques sont associées à une dysfonction endothéliale et à une augmentation de la rigidité artérielle, indépendamment de la glycémie moyenne, comme l'illustre la figure 35.

Chez le patient diabétique, la variabilité glycémique apparaît ainsi comme un facteur explicatif majeur de la persistance d'anomalies vasculaires et d'un risque cardiovasculaire résiduel, y compris chez des patients atteignant les objectifs glycémiques conventionnels. Elle contribue à expliquer la discordance fréquemment observée entre un bon contrôle métabolique apparent et la présence d'une atteinte vasculaire infraclinique.

Dans ce contexte, la rigidité artérielle constitue un marqueur pertinent de l'impact cumulatif de la dysglycémie, intégrant à la fois la charge glycémique chronique et les fluctuations glycémiques au cours du temps. Elle permet ainsi d'appréhender les effets à long terme du contrôle glycémique au-delà de la seule mesure de l'HbA1c et d'identifier des patients exposés à un vieillissement vasculaire accéléré.

Ainsi, l'optimisation du contrôle glycémique dans une perspective de prévention cardiovasculaire ne peut se limiter à la réduction de l'HbA1c, mais doit également viser la limitation de la variabilité glycémique. Cette approche globale apparaît essentielle pour ralentir la progression de la rigidité artérielle et atténuer le RCV résiduel chez le patient diabétique (142).



**Figure 35.** Altérations de la fonction artérielle selon le statut du métabolisme glucidique.

Comparaison des paramètres de fonction artérielle centrale incluant la compli-ance artérielle systémique totale, le temps de transit carotido-fémoral et l'index d'augmentation aortique en fonction du statut du métabolisme glucidique. Les moyennes estimées ont été ajustées pour le sexe, l'âge, la fréquence cardiaque, la taille, l'indice de masse corporelle et la pression artérielle moyenne. Une différence statistiquement significative est indiquée par \* $P < 0,05$ . La compli-ance artérielle systémique totale est exprimée en SV/PP (mL/mmHg), le temps de transit carotido-fémoral en millisecondes (ms) et l'Aix en pourcentage (%).

**Abréviations :** Aix, aortic augmentation index ; CF, carotid-femoral ; PP, pulse pressure ; SV, stroke volume (142).

### VI.4.3. Hypertension artérielle et surcharge mécanique

L'HTA exerce une contrainte mécanique chronique sur la paroi artérielle et constitue l'un des déterminants majeurs de la rigidification vasculaire. L'élévation prolongée de la pression artérielle expose les artères de gros calibre à des cycles répétés de distension systolique et de rétraction diastolique, induisant des phénomènes de fatigue mécanique et stimulant des réponses adaptatives de la paroi vasculaire. Ces contraintes favorisent un remodelage artériel

structurel, caractérisé par un épaississement de la média, une augmentation du contenu en collagène et une réduction relative de l'élastine, conduisant à une perte progressive de la compliance artérielle.

Dans le DT2, l'impact délétère de l'HTA sur la paroi artérielle est amplifié par l'environnement métabolique et inflammatoire. L'insulinorésistance, l'hyperglycémie chronique, le stress oxydatif et la dysfonction endothéliale potentialisent les effets de la surcharge mécanique induite par l'HTA, accélérant la rigidification artérielle au-delà de ce qui est observé dans l'hypertension isolée. Cette synergie explique la fréquence particulièrement élevée d'une rigidité artérielle sévère chez les patients présentant l'association DT2- HTA.

Sur le plan hémodynamique, l'HTA contribue à une élévation de la pression systolique centrale et de la pression pulsée, augmentant la post-charge ventriculaire gauche et favorisant le retour précoce des ondes réfléchies vers l'aorte ascendante. Ces mécanismes renforcent le cercle vicieux de la rigidité artérielle, dans lequel l'augmentation de la rigidité favorise à son tour l'aggravation de l'HTA, créant une interaction bidirectionnelle délétère entre surcharge mécanique et altérations structurelles de la paroi vasculaire.

Par ailleurs, l'HTA stimule l'activation des voies neuro-hormonales, notamment le SRAA, qui favorise l'inflammation vasculaire, la fibrose pariétale et le remodelage de la matrice extracellulaire. Dans le diabète, cette activation est souvent exacerbée, contribuant à une progression accélérée de la rigidité artérielle et à une perte plus rapide de la fonction d'amortissement artériel.

Ainsi, l'association de l'HTA et du DT2 constitue un facteur déterminant du vieillissement vasculaire accéléré, expliquant la prévalence élevée d'une rigidité artérielle marquée dans cette population. Ces données soulignent l'importance d'un contrôle tensionnel précoce, strict et durable, non seulement pour réduire la pression artérielle périphérique, mais également pour limiter la progression de la rigidité artérielle et du RCV résiduel chez le patient diabétique (142).

#### **VI.4.4. Dyslipidémie, obésité et inflammation systémique**

La dyslipidémie athérogène, l'obésité viscérale et l'inflammation systémique chronique de bas grade constituent des déterminants majeurs et étroitement intriqués de la rigidité artérielle chez le patient atteint de DT2. Ces facteurs agissent de manière synergique et cumulative sur la paroi vasculaire, contribuant au remodelage artériel pathologique, à la perte de la compliance artérielle et à l'aggravation du vieillissement vasculaire accéléré.

La dyslipidémie associée au DT2 se caractérise par une hypertriglycémie, une diminution du HDL-cholestérol et une prédominance de particules LDL petites et denses, particulièrement athérogènes. Au-delà de leur rôle dans l'athérosclérose, ces anomalies lipidiques favorisent l'inflammation vasculaire, le stress oxydatif et l'activation des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires. L'accumulation de lipides oxydés au sein de la paroi artérielle stimule la production de cytokines pro-inflammatoires et de métalloprotéinases matricielles, contribuant à la dégradation de l'élastine et à l'augmentation du contenu en collagène, éléments clés de la rigidification artérielle.

L'obésité viscérale joue un rôle central dans cette cascade physiopathologique. Le tissu adipeux viscéral constitue un organe endocrinien actif, sécrétant des adipokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, résistine) et une quantité réduite d'adiponectine, aux propriétés vasculoprotectrices. Cette dysrégulation adipocytaire favorise une inflammation systémique chronique, une insulino-résistance accrue et une dysfonction endothéliale, créant un environnement vasculaire propice au remodelage artériel et à l'augmentation de la rigidité artérielle.

L'inflammation systémique chronique de bas grade, marqueur central du DT2 et de l'obésité, agit comme un amplificateur du vieillissement vasculaire. Elle stimule la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires, favorise la synthèse excessive de matrice extracellulaire et entretient un état pro-oxydant et pro-fibrotique au sein de la paroi artérielle. Ces mécanismes participent à l'épaississement pariétal, à la perte de l'élasticité artérielle et à l'augmentation progressive de la rigidité artérielle, indépendamment de la pression artérielle ou du contrôle glycémique.

L'interaction entre dyslipidémie, obésité viscérale et inflammation systémique contribue ainsi à un phénotype vasculaire particulièrement défavorable, caractérisé par une rigidité artérielle accrue et une altération précoce des propriétés hémodynamiques centrales. Ces facteurs renforcent l'excès de risque cardiovasculaire observé chez le patient diabétique et participent au risque cardiovasculaire résiduel, même en présence d'un contrôle optimal des paramètres traditionnels.

Ainsi, la prise en compte conjointe de la dyslipidémie athérogène, de l'obésité viscérale et de l'inflammation systémique apparaît essentielle pour comprendre la progression de la rigidité artérielle et orienter des stratégies de prévention cardiovasculaire plus globales et personnalisées chez le patient diabétique (143-146).

## **VI.5. La rigidité artérielle comme marqueur du risque cardiovasculaire global**

En synthèse, la rigidité artérielle s'impose comme un marqueur intégré, dynamique et transversal du RCV global chez le patient atteint de DT2, comme déjà illustré dans la figure 15. Contrairement aux FRCV traditionnels, qui reposent sur des mesures ponctuelles et souvent indirectes, la rigidité artérielle reflète l'exposition cumulative de la paroi vasculaire aux agressions métaboliques, inflammatoires et hémodynamiques sur l'ensemble du parcours de la maladie. Elle constitue ainsi une expression directe du vieillissement vasculaire réel, fréquemment dissocié de l'âge chronologique chez les patients diabétiques.

Sur le plan physiopathologique, la rigidité artérielle intègre les effets conjoints de l'hyperglycémie chronique, de l'insulinorésistance, du stress oxydatif, de l'inflammation systémique de bas grade, du remodelage de la matrice extracellulaire et des contraintes mécaniques liées à l'hypertension artérielle. Elle synthétise ces mécanismes complexes en un phénotype vasculaire mesurable, traduisant l'altération progressive des propriétés mécaniques des artères de gros calibre. Cette capacité intégrative confère à la rigidité artérielle une valeur explicative unique dans la compréhension de l'excès de RCV observé dans le DT2 (147).

D'un point de vue clinique et pronostique, la rigidité artérielle, évaluée notamment par cf-PWV, s'est imposée comme un prédicteur indépendant et puissant des ECV majeurs et de la mortalité, au-delà des facteurs de risque traditionnels et des scores cliniques. Chez le patient diabétique, elle permet d'identifier des profils à haut risque cardiovasculaire, y compris parmi des patients classés à risque modéré selon les modèles conventionnels, soulignant sa capacité à révéler une atteinte vasculaire subclinique avancée.

L'intégration de la rigidité artérielle dans la stratification du RCV représente ainsi une évolution majeure vers une approche physiopathologique, globale et personnalisée de la prévention cardiovasculaire. Elle permet de dépasser une vision strictement probabiliste du risque pour s'ancrer dans l'évaluation directe de l'état vasculaire, en cohérence avec le concept de risque cardiovasculaire résiduel. En ce sens, la rigidité artérielle apparaît non seulement comme un marqueur, mais également comme un véritable pivot conceptuel, reliant les déterminants métaboliques, vasculaires et cliniques du risque cardiovasculaire.

Dans le cadre du DT2, la rigidité artérielle constitue ainsi un outil central pour comprendre, évaluer et prévenir l'excès de RCV. Son positionnement au cœur de cette thèse reflète son importance croissante dans la recherche cardiovasculaire moderne et souligne son potentiel

pour orienter des stratégies de prévention plus précoces, plus ciblées et plus individualisées, visant non seulement à contrôler les facteurs de risque, mais à ralentir le vieillissement vasculaire accéléré propre au diabète (105,119,147).

## **VII. Altérations des ondes de réflexion et conséquences hémodynamiques centrales dans le diabète de type 2**

L'analyse des ondes de réflexion artérielles constitue aujourd'hui un outil majeur pour l'exploration des interactions ventriculo-artérielles et de la charge hémodynamique centrale. Chez le patient atteint de DT2, le vieillissement vasculaire est accéléré et la rigidité artérielle est précoce. Les ondes de réflexion apparaissent comme un mécanisme clé reliant rigidité artérielle, surcharge ventriculaire et ECV (148).

Contrairement aux paramètres tensionnels périphériques, les ondes de réflexion permettent une approche fonctionnelle et dynamique de la circulation artérielle, intégrant à la fois les propriétés mécaniques de la paroi vasculaire et les résistances périphériques. Leur étude s'inscrit ainsi dans une approche physiopathologique approfondie du RCV résiduel chez le patient diabétique (107).

### **VII.1. Bases physiologiques des ondes de réflexion et de la pression artérielle centrale**

#### **VII.1.1. Génération et propagation de l'onde de pouls**

À chaque systole, l'éjection du sang par le ventricule gauche engendre une onde de pression incidente qui se propage le long de l'arbre artériel. Cette onde ne correspond pas au déplacement du volume sanguin lui-même, mais à la propagation d'une déformation mécanique de la paroi artérielle, induite par l'augmentation brutale de pression lors de l'éjection ventriculaire. Cette distinction est essentielle pour comprendre la dynamique ondulatoire de la circulation artérielle.

La vitesse de propagation de l'onde de pouls dépend principalement des propriétés mécaniques de la paroi artérielle, en particulier de sa rigidité, et peut être décrite par la relation de Moens-Korteweg, qui établit un lien direct entre la VOP, le module d'élasticité de la paroi, l'épaisseur pariétale et le rayon du vaisseau. Ainsi, plus la paroi artérielle est rigide, plus la vitesse de propagation de l'onde de pouls est élevée. Cette relation confère à l'onde de pouls une valeur de marqueur indirect mais sensible de la rigidité artérielle.

L'arbre artériel doit être considéré comme un réseau complexe de transmission d'ondes, constitué de segments vasculaires aux propriétés mécaniques et géométriques hétérogènes. La compliance artérielle, définie comme la capacité de la paroi à se distendre en réponse à une variation de pression, joue un rôle central dans l'amortissement de l'onde incidente et dans la transformation de l'éjection ventriculaire pulsatile en un flux plus continu au niveau de la

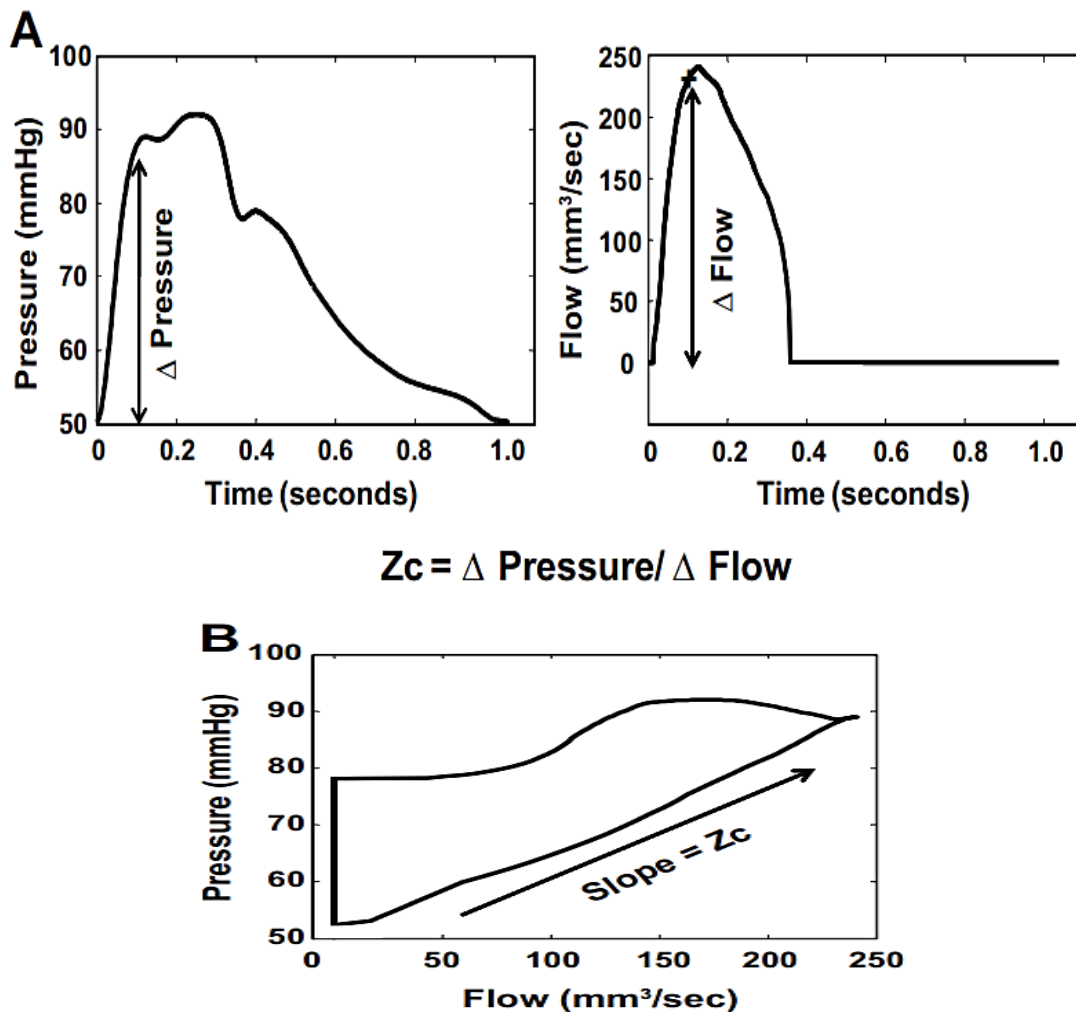
microcirculation. Les artères de gros calibre, riches en fibres élastiques, assurent principalement cette fonction d'amortissement, tandis que les artères musculaires et les artérioles modulent davantage la résistance périphérique.

La géométrie vasculaire, incluant le diamètre des vaisseaux, leur longueur, leur tortuosité et la présence de bifurcations, influence également la propagation de l'onde de pouls. À chaque discontinuité géométrique ou mécanique, une partie de l'énergie de l'onde incidente est transmise vers l'aval, tandis qu'une autre est réfléchi vers l'amont, donnant naissance aux ondes de réflexion. Ainsi, la propagation de l'onde de pouls résulte d'un équilibre dynamique entre transmission, réflexion et amortissement, conditionné par l'état structurel et fonctionnel de la paroi artérielle.

Dans le contexte du DT2, les altérations précoces de la paroi artérielle incluant la glycation des protéines de la matrice extracellulaire, la perte de l'élasticité pariétale et l'augmentation du contenu en collagène modifient profondément les propriétés de propagation de l'onde de pouls. Ces modifications se traduisent par une accélération de la vitesse de propagation, une réduction de la capacité d'amortissement de l'onde incidente et une majoration des phénomènes de réflexion, constituant ainsi le substrat hémodynamique du vieillissement vasculaire accéléré observé chez le patient diabétique (149).

### **VII.1.2. Origine des ondes de réflexion**

Les ondes de réflexion trouvent leur origine dans les discontinuités d'impédance rencontrées par l'onde de pression incidente lors de sa propagation le long de l'arbre artériel. L'impédance vasculaire correspond à la résistance globale qu'oppose un segment artériel à la propagation de l'onde de pression et résulte de la combinaison des propriétés mécaniques de la paroi (rigidité, compliance), de la géométrie vasculaire (diamètre, longueur) et des conditions hémodynamiques locales. Toute variation brutale de ces paramètres constitue un site potentiel de réflexion de l'onde incidente. La figure 36 illustre comment est calculée l'impédance caractéristique aortique ( $Z_c$ ) à partir des relations pression-débit en début de systole (avant l'influence des ondes de réflexion).



**Figure 36.** Calcul de l'impédance caractéristique aortique ( $Z_c$ ) à partir de la relation pression-débit en systole précoce.

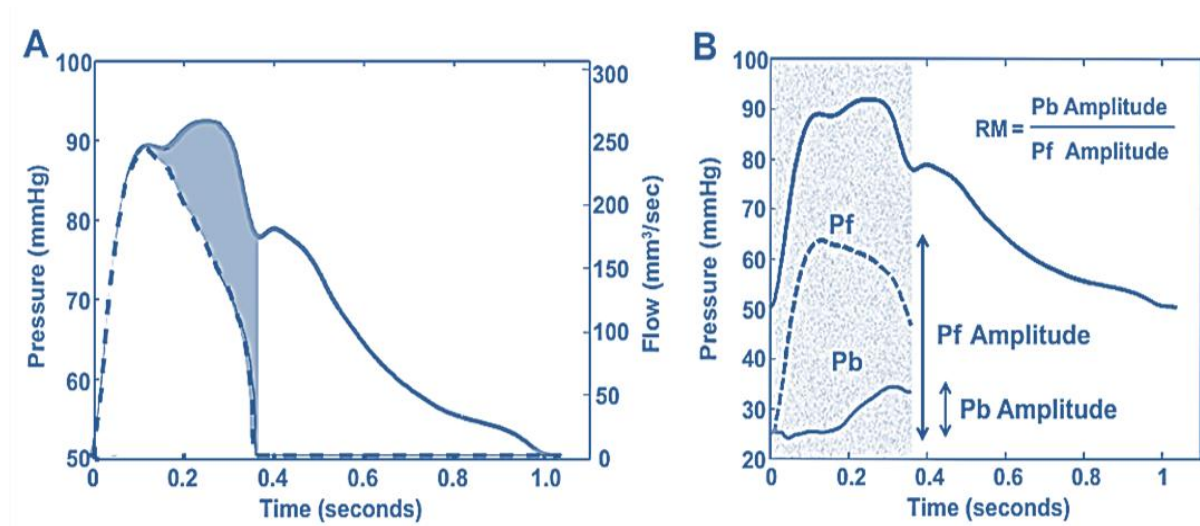
(A) Variation temporelle de la pression aortique et du débit aortique en début de systole, permettant l'estimation de  $Z_c$  à partir des variations de pression ( $\Delta$ Pressure) et de débit ( $\Delta$ Flow) avant l'influence des ondes de réflexion.

(B) Relation pression-débit en systole précoce, dont la pente correspond à l'impédance caractéristique aortique ( $Z_c$ ), reflet des propriétés mécaniques de l'aorte proximale.

**Abréviations :**  $Z_c$ , impédance caractéristique aortique ;  $\Delta$  Pressure, variation de pression ;  $\Delta$  Flow, variation de débit (149).

Les principaux sites anatomiques de génération des ondes de réflexion sont les bifurcations artérielles, les changements de calibre vasculaire et, surtout, les territoires artériolaires résistifs, où la résistance périphérique est maximale. À ces niveaux, l'onde incidente subit une discontinuité d'impédance, entraînant une réflexion partielle de l'énergie de l'onde vers l'amont, tandis que le reste de l'énergie est transmis vers l'aval. L'importance de cette réflexion est quantifiée par le coefficient de réflexion, défini comme le rapport entre l'amplitude de l'onde réfléchie et celle de l'onde incidente. Ce coefficient dépend directement du contraste d'impédance entre les segments artériels adjacents : lorsque la différence d'impédance est faible, l'onde est majoritairement transmise, alors qu'une augmentation du contraste

d'impédance s'accompagne d'une amplification de l'onde réfléchie et d'une transmission réduite de l'énergie vers l'aval. La Figure 37 illustre l'analyse des ondes de réflexion par séparation de la pression artérielle centrale en composantes antérograde et rétrograde.



**Figure 37.** Analyse des ondes de réflexion par séparation des composantes de pression artérielle

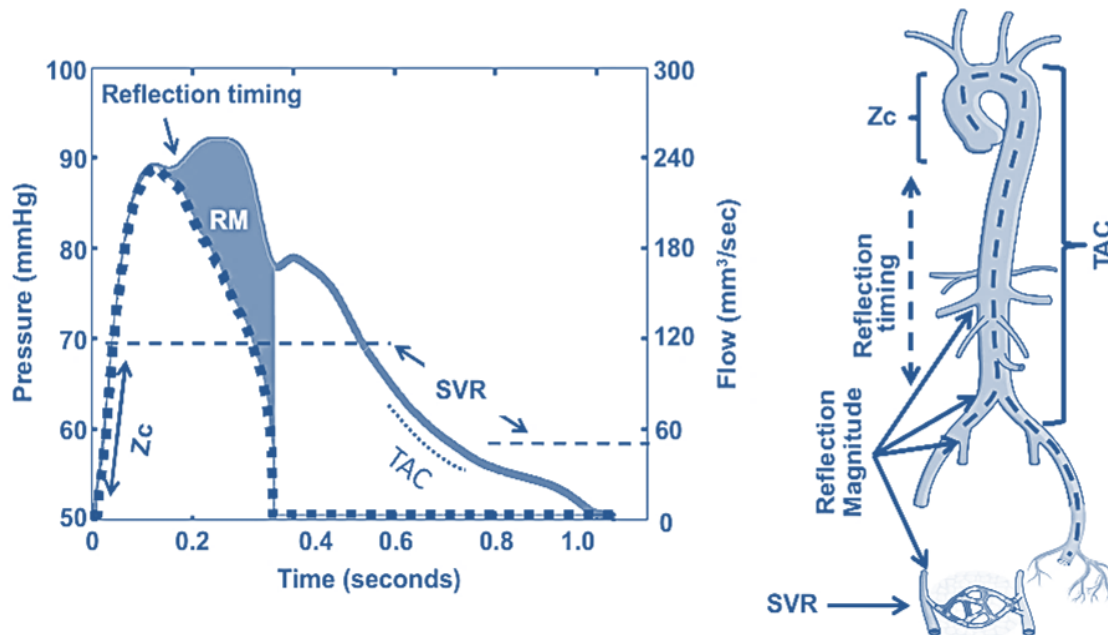
(A) Mise à l'échelle des ondes de pression et de débit après détermination de l'impédance caractéristique aortique ( $Z_c$ ), permettant d'identifier la composante de pression liée aux ondes de réflexion (zone grisée). (B) Décomposition de la pression artérielle centrale en composantes antérograde (Pf) et rétrograde (Pb), la magnitude des ondes de réflexion étant définie par le rapport  $Pb/Pf$ .

**Abréviations :** Pf, pression antérograde ; Pb, pression rétrograde ; RM, magnitude des ondes de réflexion ;  $Z_c$ , impédance caractéristique aortique (149).

L'amplitude des ondes de réflexion est ainsi étroitement liée à la résistance périphérique et au tonus vasculaire, en particulier au niveau des artérioles. Les modifications du tonus artériolaire, influencées par l'activité neuro-hormonale, la fonction endothéliale et les facteurs métaboliques, modulent directement l'intensité des ondes réfléchies. Par conséquent, les ondes de réflexion ne sont pas uniquement déterminées par la structure de l'arbre artériel, mais également par son état fonctionnel dynamique. La figure 38 illustre la relation entre les indices de post-charge artérielle,

La temporalité du retour des ondes réfléchies constitue un élément déterminant de leur impact hémodynamique. Elle dépend principalement de la vitesse de propagation de l'onde de pouls, elle-même conditionnée par la rigidité artérielle. Lorsque la rigidité artérielle est faible, la propagation de l'onde est relativement lente et les ondes réfléchies reviennent tardivement, généralement durant la diastole. À l'inverse, en cas de rigidité artérielle accrue, la vitesse de propagation augmente, entraînant un retour plus précoce des ondes réfléchies, souvent en systole, avec des conséquences hémodynamiques défavorables.

Il est important de souligner que les ondes de réflexion ne proviennent pas d'un site unique, mais résultent de la superposition de multiples ondes réfléchies issues de différents segments de l'arbre artériel. L'onde réfléchie observée au niveau de l'aorte proximale correspond ainsi à la somme vectorielle de ces composantes rétrogrades, dont l'amplitude et la phase varient en fonction de la distance aux sites de réflexion et des propriétés mécaniques des segments intermédiaires.



**Figure 38.** Relations entre les indices de post-charge artérielle, l'anatomie vasculaire et l'hémodynamique aortique. Corrélats anatomiques et fonctionnels des principaux indices de post-charge ventriculaire et leurs effets sur la pression et le débit aortiques dans le domaine temporel. Les lignes horizontales en pointillés correspondent à la pression moyenne et au débit moyen. Dans le panneau droit, les lignes en pointillés illustrent les deux déterminants du temps d'arrivée des ondes de réflexion, à savoir la longueur du trajet de l'onde et la vitesse de l'onde de pouls, soulignant leur rôle dans la modulation de la charge hémodynamique centrale (149).

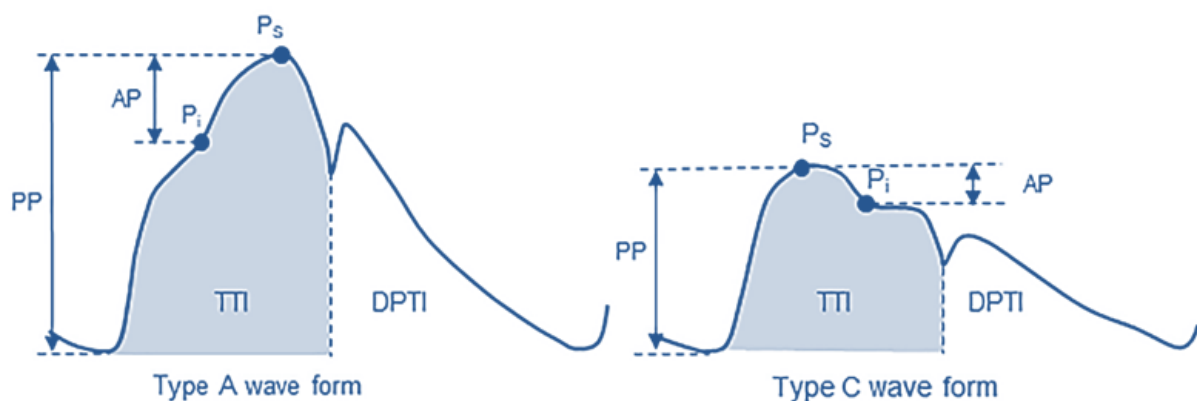
**Abréviations :**  $Z_c$ , impédance caractéristique aortique ; RM, magnitude des ondes de réflexion ; SVR, résistance vasculaire systémique (Systemic Vascular Resistance) ; TAC, compliance artérielle totale (Total Arterial Compliance) (149).

Dans le contexte du DT2, plusieurs mécanismes concourent à accentuer les ondes de réflexion. La rigidification artérielle accélérée, la dysfonction endothéliale, l'augmentation de la résistance périphérique et les altérations microvasculaires modifient profondément l'impédance vasculaire, entraînant un déplacement des sites de réflexion vers l'amont et une amplification des ondes réfléchies. Ces phénomènes contribuent à un retour systolique précoce des ondes de réflexion et à une augmentation de la charge hémodynamique centrale, participant ainsi au cercle vicieux du vieillissement vasculaire accéléré observé chez le patient diabétique (149).

### VII.1.3. Impact de la rigidité artérielle sur la temporalité des ondes réfléchies

Dans des conditions physiologiques normales, caractérisées par une bonne compli-ance des artères de gros calibre, la propagation de l'onde de pouls est relativement lente et les ondes réfléchies reviennent vers l'aorte proximale tardivement, durant la phase diastolique du cycle cardiaque. Ce retour diastolique exerce un effet hémodynamique favorable en contribuant au maintien de la pression diastolique centrale et en améliorant la perfusion coronaire, qui dépend principalement du gradient de pression diastolique aortique. Ce mécanisme participe pleinement à la fonction d'amortissement artérielle et à l'efficacité du couplage ventriculo-artériel.

En revanche, lorsque la rigidité artérielle augmente, la vitesse de propagation de l'onde de pouls s'accélère de manière significative, selon les relations établies par la physiologie ondulatoire. Cette accélération entraîne un raccourcissement du temps de transit de l'onde incidente et, par conséquent, un retour plus précoce des ondes réfléchies vers l'aorte ascendante. Dans ce contexte, les ondes réfléchies se superposent à l'onde incidente en fin de systole ou en systole moyenne, modifiant profondément le profil de pression centrale. Ce mécanisme est illustré dans la figure 39, qui montre l'impact de la rigidité artérielle sur la vitesse de propagation de l'onde de pouls et le temps de retour des ondes réfléchies.



**Figure 39.** Impact de la rigidité artérielle sur la temporalité des ondes réfléchies et la pression artérielle centrale.

La courbe de type A traduit un retour systolique précoce des ondes réfléchies, responsable d'une pression d'augmentation positive élevée, d'une majoration de la pression systolique centrale et d'une réduction relative de la pression diastolique centrale. La courbe de type C correspond à un retour tardif des ondes réfléchies, survenant principalement en diastole, caractéristique d'artères complaisantes et associé à une pression d'augmentation faible ou négative (121).

Cette superposition systolique des ondes réfléchies a plusieurs conséquences hémodynamiques délétères. Elle induit une augmentation de la pression systolique centrale, majorant la post-charge ventriculaire gauche et augmentant le travail myocardique. Cette surcharge systolique chronique favorise l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène et la survenue d'une ischémie myocardique, en particulier dans des contextes de maladie coronarienne sous-jacente ou de microangiopathie coronaire.

Parallèlement, le retour systolique précoce des ondes réfléchies s'accompagne d'une diminution relative de la pression diastolique centrale, liée à une perte de l'effet bénéfique des ondes réfléchies tardives. Cette baisse de la pression diastolique compromet la perfusion coronaire, qui survient principalement durant la diastole, et contribue à une altération de la réserve coronaire. Cette combinaison d'une surcharge systolique accrue et d'une perfusion diastolique réduite crée un environnement hémodynamique particulièrement défavorable pour le myocarde.

Dans le DT2, la rigidité artérielle est fréquemment augmentée de manière précoce, du fait de l'accumulation des produits terminaux de glycation avancée, du remodelage de la matrice extracellulaire, de l'inflammation chronique et de la calcification vasculaire. Ces altérations structurelles accélèrent la propagation de l'onde de pouls et favorisent un retour systolique précoce des ondes réfléchies, même chez des patients présentant une pression artérielle périphérique modérément élevée ou apparemment contrôlée. Cette dissociation entre pression périphérique et charge hémodynamique centrale explique en partie l'excès de risque cardiovasculaire observé chez les patients diabétiques.

Ainsi, l'impact de la rigidité artérielle sur la temporalité des ondes réfléchies constitue un mécanisme physiopathologique central reliant vieillissement vasculaire, surcharge ventriculaire et complications cardiovasculaires. Il confère aux ondes de réflexion une valeur explicative majeure dans la compréhension de la genèse des ECV chez le patient diabétique et justifie pleinement leur intégration dans l'évaluation du RCV global (121,149,150).

## **VII.2. Pression artérielle centrale : conséquence directe des ondes de réflexion**

La pression artérielle centrale, mesurée au niveau de l'aorte ascendante, reflète plus fidèlement que la pression périphérique la charge hémodynamique réellement imposée au ventricule gauche et aux principaux organes cibles. Elle intègre l'effet combiné de la rigidité artérielle, des ondes de réflexion et des interactions ventriculo-artérielles, offrant une évaluation globale

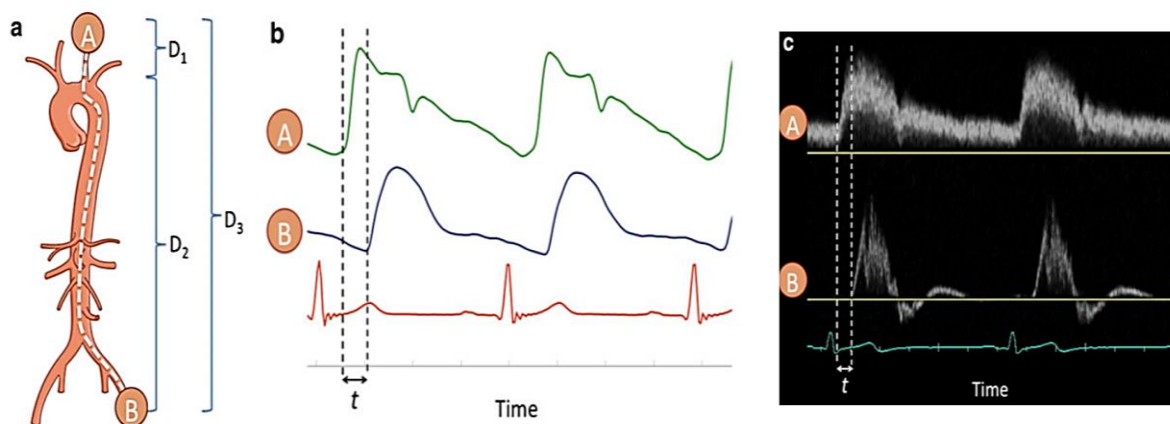
de l'environnement hémodynamique central, qui sera développé dans le chapitre suivant (150,151).

### VII.3. Méthodes de mesure des ondes de réflexion et paramètres dérivés

#### VII.3.1. Analyse non invasive de l'onde de pouls

L'analyse non invasive de l'onde de pouls constitue le socle méthodologique de l'évaluation des ondes de réflexion et de la pression artérielle centrale en pratique clinique et en recherche cardiovasculaire. Les progrès technologiques récents ont permis le développement de techniques fiables, reproductibles et applicables à large échelle, rendant possible l'étude des interactions ventriculo-artérielles chez des populations spécifiques, notamment les patients atteints de DT2.

Parmi ces techniques, la tonométrie d'aplanation, illustrée dans la figure 40, est historiquement la méthode de référence. Elle consiste à appliquer un capteur de pression sur une artère superficielle, le plus souvent l'artère radiale ou carotidienne, afin d'enregistrer l'onde de pouls périphérique avec une haute résolution temporelle (150,151).



**Figure 40.** Mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (PWV)

(a) Sites d'enregistrement carotidien (A) et fémoral (B). La PWV est déterminée à partir du délai d'arrivée de l'onde de pouls entre les deux sites et de la distance qui les sépare.

Le délai temporel ( $t$ ) peut être mesuré à partir d'enregistrements de pression (b) ou de débit (c), obtenus de manière séquentielle à l'aide d'un repère ECG. La distance peut être mesurée directement ( $D_3$ ) ou corrigée par soustraction ( $D_2 - D_1$ ), tenant compte de la propagation simultanée de l'onde depuis la crosse aortique.

Lorsque l'artère est correctement aplatie contre un plan osseux, la pression mesurée reflète fidèlement la pression intra-artérielle. L'onde périphérique obtenue peut ensuite être transformée, à l'aide de fonctions de transfert généralisées, en une estimation de l'onde de pression aortique centrale. Cette approche repose sur des modèles mathématiques validés,

dérivés de mesures invasives comparatives, et a montré une bonne concordance avec les pressions centrales mesurées directement (150,151).

L'oscillométrie brachiale représente une alternative de plus en plus utilisée, notamment en raison de sa facilité d'emploi et de son intégration dans des dispositifs automatisés proches de la pratique clinique courante. Cette technique analyse les oscillations de pression enregistrées lors du gonflage et du dégonflage du brassard brachial, permettant de reconstruire l'onde de pouls périphérique et d'en déduire, par des algorithmes propriétaires validés, les paramètres hémodynamiques centraux. Bien que la résolution temporelle soit généralement inférieure à celle de la tonométrie, l'oscillométrie présente l'avantage d'une meilleure standardisation opérateur-indépendante, ce qui la rend particulièrement adaptée aux études épidémiologiques et aux cohortes de grande taille, y compris chez les patients diabétiques.

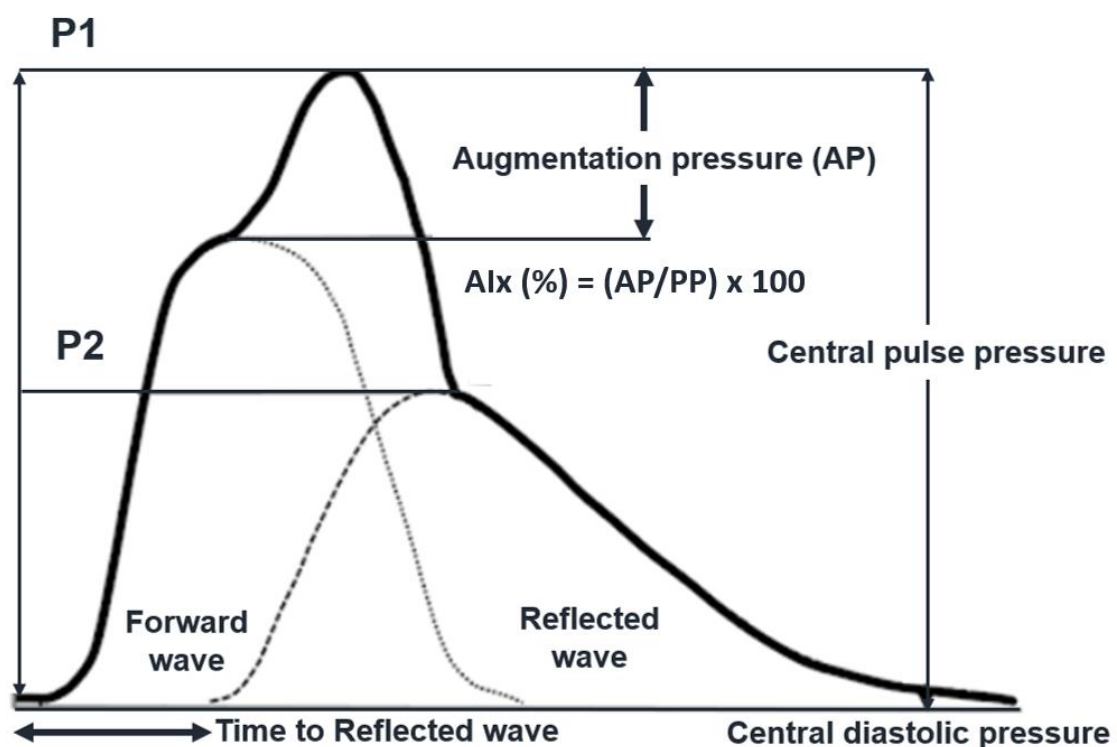
La reconstruction de l'onde aortique centrale à partir des signaux périphériques repose sur l'utilisation de fonctions de transfert, qui modélisent la relation entre l'onde mesurée en périphérie et l'onde centrale. Ces fonctions intègrent les propriétés moyennes de propagation et de réflexion des ondes dans l'arbre artériel. Leur validité a été démontrée dans de nombreuses études comparant les estimations non invasives aux mesures invasives réalisées par cathétérisme. Bien que certaines variations individuelles puissent exister, notamment en fonction de l'âge, du sexe ou de la rigidité artérielle, ces méthodes sont considérées comme suffisamment robustes pour une utilisation clinique et de recherche.

Chez le patient diabétique de type 2, l'analyse non invasive de l'onde de pouls revêt un intérêt particulier. Elle permet d'explorer des altérations hémodynamiques centrales souvent présentes à un stade précoce de la maladie, parfois en l'absence d'élévation marquée de la pression artérielle périphérique. La bonne reproductibilité intra- et inter-observateur de ces techniques, ainsi que leur caractère non invasif, autorisent des mesures répétées au cours du temps, ouvrant la voie à une évaluation longitudinale du vieillissement vasculaire et de l'impact des interventions thérapeutiques.

Ainsi, la tonométrie d'aplanation, l'oscillométrie et la reconstruction de l'onde aortique centrale constituent des outils méthodologiques complémentaires, permettant une caractérisation fine et intégrée des ondes de réflexion et de la pression artérielle centrale. Leur utilisation s'inscrit pleinement dans une approche moderne et physiopathologique de l'évaluation du risque cardiovasculaire, particulièrement pertinente chez le patient diabétique, chez lequel les atteintes vasculaires sont diffuses, précoces et souvent silencieuses (120,150).

### VII.3.2. Index d'augmentation

L'index d'augmentation ou *augmentation index* (AIx) constitue l'un des paramètres les plus utilisés pour quantifier l'impact hémodynamique des ondes de réflexion sur la pression artérielle centrale. Il correspond à la proportion de la pression systolique centrale attribuable à la superposition de l'onde réfléchie sur l'onde incidente et est généralement exprimé en pourcentage de la pression pulsée centrale, comme l'illustre la figure 41. L'AIx offre ainsi une mesure intégrative de la charge systolique centrale supplémentaire induite par les ondes réfléchies.



**Figure 41.** Index d'augmentation et contribution des ondes de réflexion à la pression artérielle centrale.

Représentation schématique de l'onde de pression aortique centrale montrant la composante antérograde (onde incidente) et la composante rétrograde (onde réfléchie). Le premier pic systolique (P1) correspond à l'onde incidente, tandis que le second pic systolique (P2) reflète la superposition de l'onde réfléchie. La pression d'augmentation (AP) est définie comme la différence entre P2 et P1 et, rapportée à la pression pulsée centrale, permet le calcul de l'index d'augmentation. Le délai de retour de l'onde réfléchie conditionne son impact systolique ou diastolique sur la pression centrale.

**Abréviations :** P1, premier pic systolique de l'onde de pression aortique ; P2, second pic systolique correspondant à la contribution des ondes réfléchies ; AP, pression d'augmentation (Augmentation Pressure) ; Forward wave, onde incidente ; Reflected wave, onde réfléchie.

Adaptée de Roman MJ, et al. Central vs brachial pressure (150)

Sur le plan physiopathologique, l'AIx est influencé par plusieurs déterminants interdépendants. La rigidité artérielle joue un rôle central en accélérant la propagation de l'onde de pouls et en favorisant le retour systolique précoce des ondes réfléchies. Le tonus vasculaire périphérique,

en particulier au niveau des artérioles résistives, conditionne l'amplitude des ondes réfléchies en modulant le degré de désadaptation d'impédance. La fréquence cardiaque influence la temporalité de la systole et de la diastole, un ralentissement du rythme cardiaque favorisant un retour plus tardif des ondes réfléchies et une diminution relative de l'Aix. Enfin, la distance aux sites de réflexion, déterminée par la géométrie vasculaire et la longueur de l'arbre artériel, module également la chronologie et l'amplitude de l'onde réfléchie.

Chez le patient diabétique de type 2, un Aix élevé est fréquemment observé, traduisant un phénotype hémodynamique défavorable caractérisé par une rigidité artérielle accrue, une dysfonction endothéliale et une augmentation de la résistance périphérique. Ces altérations favorisent un retour précoce et amplifié des ondes réfléchies, contribuant à une majoration de la pression systolique centrale et de la post-charge ventriculaire gauche, parfois indépendamment de la pression artérielle périphérique. L'Aix apparaît ainsi comme un marqueur sensible des perturbations fonctionnelles de l'arbre artériel dans le diabète, souvent détectables à un stade précoce de la maladie.

Il convient toutefois de souligner que l'Aix est un paramètre dynamique, influencé par des facteurs physiologiques transitoires tels que la fréquence cardiaque, l'activité sympathique ou la prise de certains traitements vasoactifs. Cette sensibilité confère à l'Aix un intérêt particulier pour l'étude des mécanismes fonctionnels des ondes de réflexion, mais impose également une interprétation prudente et contextualisée, notamment dans les études comparatives ou longitudinales (152).

### **VII.3.3. Complémentarité entre inde d'augmentation et vitesse de l'onde de pouls**

Bien que l'Aix et la cf-PWV soient étroitement liés, ces deux paramètres ne sont pas redondants et reflètent des dimensions distinctes mais complémentaires du vieillissement vasculaire. La PWV est considérée comme le gold standard de l'évaluation de la rigidité artérielle et reflète principalement les propriétés structurelles de la paroi artérielle.

À l'inverse, l'Aix intègre une dimension plus fonctionnelle et dynamique, dépendant non seulement de la rigidité artérielle, mais également du tonus vasculaire périphérique, de la géométrie de l'arbre artériel et de la fréquence cardiaque. Il reflète ainsi l'interaction entre les propriétés structurelles de la paroi et l'état fonctionnel du lit vasculaire distal, fournissant une information complémentaire à celle apportée par la PWV.

Chez le patient diabétique, cette complémentarité est particulièrement pertinente. Des anomalies fonctionnelles de l'Aix peuvent être observées avant l'augmentation marquée de la

PWV, traduisant une dysfonction endothéliale et une altération du tonus vasculaire précoces. À l'inverse, dans les stades plus avancés de la maladie, une PWV élevée témoigne d'altérations structurelles irréversibles de la paroi artérielle, tandis que l'AIX permet d'apprécier l'impact hémodynamique réel de ces altérations sur la charge systolique centrale.

L'analyse conjointe de l'AIX et de la PWV permet ainsi une caractérisation plus complète et plus nuancée du vieillissement vasculaire diabétique, en distinguant les composantes fonctionnelles et structurelles de la rigidité artérielle. Cette approche intégrative améliore la compréhension des mécanismes reliant vieillissement vasculaire, surcharge hémodynamique et événements cardiovasculaires, et renforce la pertinence de l'utilisation combinée de ces paramètres dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique (153,154).

#### **VII.4. Déterminants des ondes de réflexion dans le diabète de type 2**

Les ondes de réflexion résultent de l'interaction complexe entre les propriétés structurelles de l'arbre artériel, les conditions hémodynamiques et l'état fonctionnel du lit vasculaire distal. Chez le patient atteint de DT2, ces déterminants sont profondément modifiés par un ensemble de facteurs métaboliques, inflammatoires et hormonaux, expliquant l'amplification et le retour systolique précoce des ondes réfléchies observés dans cette population.

Parmi les déterminants non spécifiques, l'âge constitue un facteur majeur d'augmentation des ondes de réflexion, via son effet direct sur la rigidité artérielle et la vitesse de propagation de l'onde de pouls. Le sexe influence également l'intensité des ondes réfléchies, l'index d'augmentation étant généralement plus élevé chez les femmes, en particulier après la ménopause, situation fréquemment associée à une aggravation du phénotype vasculaire diabétique. La pression artérielle, et plus spécifiquement la pression systolique centrale, module l'amplitude des ondes réfléchies en augmentant la contrainte pariétale et le degré de désadaptation d'impédance le long de l'arbre artériel.

Dans le DT2, ces déterminants classiques sont amplifiés par des facteurs métaboliques spécifiques. L'hyperglycémie chronique favorise la glycation non enzymatique des protéines de la paroi artérielle et la formation des AGEs, conduisant à une rigidification de la paroi et à une accélération de la propagation de l'onde de pouls. Ce phénomène contribue directement à un retour plus précoce des ondes réfléchies vers l'aorte proximale.

La variabilité glycémique, indépendamment du niveau moyen d'HbA1c, joue également un rôle déterminant. Les fluctuations glycémiques répétées induisent un stress oxydatif intermittent et une activation transitoire mais répétée des voies inflammatoires, altérant la fonction

endothéliale et le contrôle du tonus vasculaire. Ces altérations favorisent une augmentation de la résistance artériolaire et modifient les sites de réflexion, amplifiant l'amplitude des ondes réfléchies.

L'inflammation systémique chronique de bas grade, caractéristique du DT2, constitue un autre déterminant majeur. Elle est médiée par des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, qui altèrent la biodisponibilité du NO, favorisent la vasoconstriction et stimulent le remodelage vasculaire. Ces mécanismes contribuent à une augmentation de l'impédance périphérique et à une accentuation des phénomènes de réflexion des ondes de pression.

L'insulinorésistance, mécanisme physiopathologique central du DT2, agit à la fois sur les artères de conduction et sur le lit artériolaire. Elle altère la signalisation endothéliale dépendante de l'insuline, réduisant les effets vasodilatateurs médiés par le monoxyde d'azote et favorisant un état vasoconstricteur. Cette dysrégulation du tonus vasculaire périphérique augmente le degré de désadaptation d'impédance entre artères de conduction et artéioles résistives, entraînant une amplification des ondes réfléchies. L'ensemble de ces facteurs concourt au phénotype hémodynamique spécifique du DT2, déjà décrit.

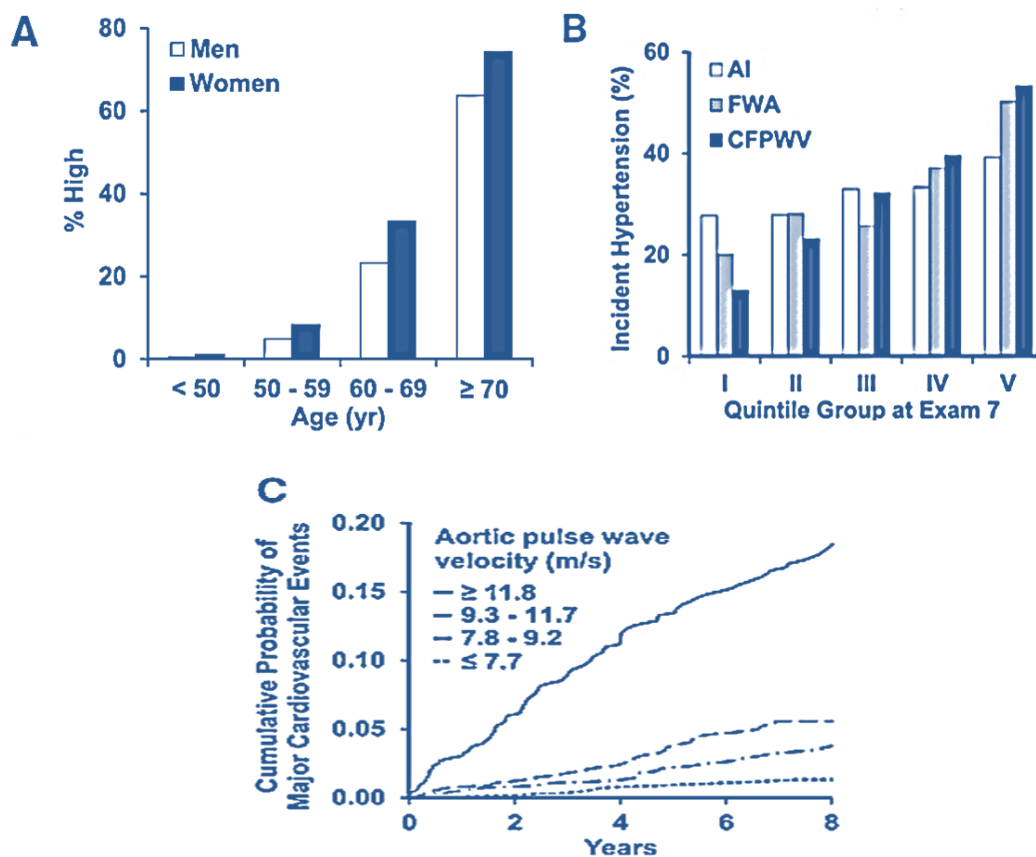
Ainsi, les ondes de réflexion constituent un carrefour physiopathologique intégrant les effets de la rigidité artérielle, des perturbations métaboliques, de l'inflammation systémique et de la dysfonction endothéliale. Leur analyse permet d'appréhender de manière fine l'impact cumulatif du DT2 sur l'arbre artériel et renforce leur pertinence comme outil d'évaluation du RCV résiduel dans cette population (120,140,149).

## **VII.5. Ondes de réflexion et complications cardiovasculaires**

Les ondes de réflexion jouent un rôle déterminant dans la physiopathologie des complications cardiovasculaires observées chez le patient atteint de DT2, en agissant comme un vecteur hémodynamique majeur de surcharge ventriculaire et de dysfonction microvasculaire. Leur impact dépasse celui d'un simple marqueur de rigidité artérielle, en participant activement aux mécanismes conduisant aux atteintes cardiaques, cérébrales et rénales. La figure 42 illustre le lien entre la rigidité artérielle, les ondes de réflexion et le risque cardiovasculaire (155-157).

Au niveau cardiaque, la surcharge mécanique chronique imposée au ventricule gauche par le retour systolique précoce des ondes de réflexion, favorise le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), adaptation initialement compensatrice mais rapidement délétère. L'HVG s'accompagne d'une augmentation de la consommation myocardique en oxygène,

d'une altération de la relaxation diastolique et d'une fibrose interstitielle progressive, créant un terrain propice à l'insuffisance cardiaque (158).



**Figure 42.** Rigidité artérielle, ondes de réflexion et risque cardiovasculaire.

Cette figure illustre l'association entre la rigidité artérielle, évaluée par la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale, les paramètres des ondes de réflexion et le risque cardiovasculaire. L'augmentation marquée de la VOPcf avec l'âge (A) s'accompagne d'un risque croissant d'hypertension incidente (B) et d'une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires majeurs (C). Ces données soulignent le rôle central de la rigidité artérielle et des ondes de réflexion comme déterminants précoces du risque cardiovasculaire global (157).

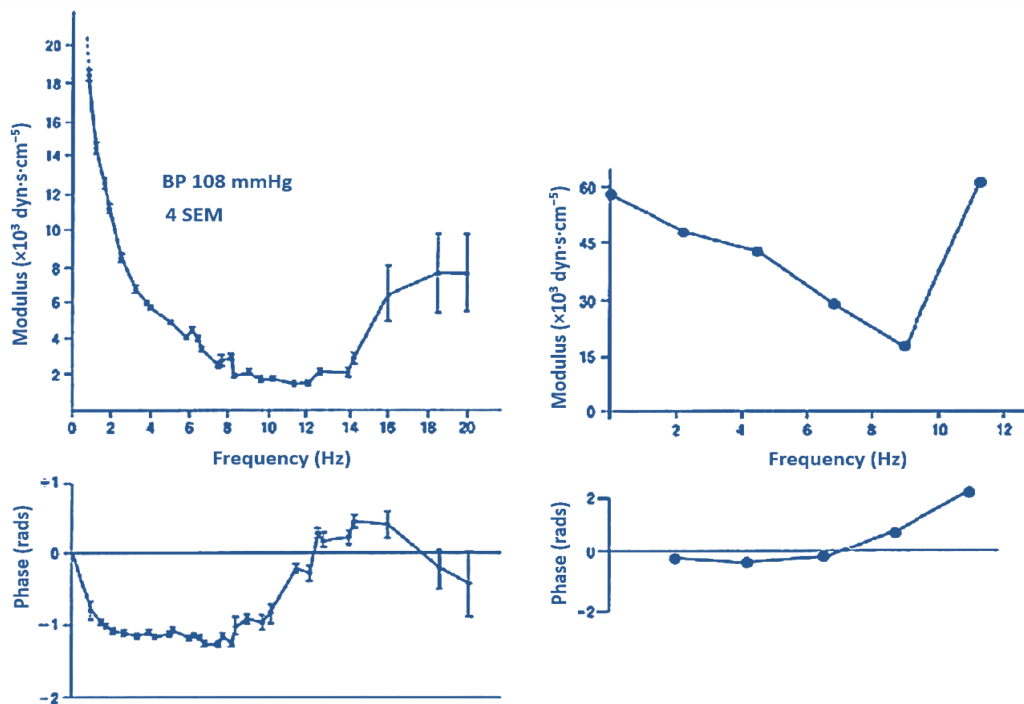
Parallèlement, la diminution relative de la pression diastolique centrale, conséquence de la perte de l'effet bénéfique des ondes réfléchies tardives, compromet la perfusion coronaire, qui dépend essentiellement de la pression diastolique aortique. Chez le patient diabétique, souvent porteur d'une microangiopathie coronaire et d'une dysfonction endothéliale, cette altération de la perfusion favorise la survenue d'une ischémie myocardique silencieuse, fréquemment sous-diagnostiquée mais associée à un pronostic défavorable. Ces mécanismes expliquent en grande partie la forte prévalence de l'ischémie silencieuse et des atteintes myocardiques subcliniques dans cette population.

Les ondes de réflexion jouent également un rôle central dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. L'association d'une rigidité artérielle

accrue, d'un retour systolique précoce des ondes réfléchies et d'une altération du couplage ventriculo-artériel conduit à une augmentation des pressions de remplissage ventriculaires et à une intolérance à l'effort. Ces mécanismes hémodynamiques contribuent au phénotype clinique de l'ICFEP diabétique, caractérisé par une dysfonction diastolique prédominante et une limitation fonctionnelle marquée.

Au-delà du cœur, les ondes de réflexion participent à la transmission excessive de la pression pulsée vers la microcirculation des organes cibles, en particulier le cerveau et les reins.

La figure 43 illustre de manière schématique les différences majeures d'impédance vasculaire et d'ondes de réflexion entre un territoire artériel résistif et un territoire à faible résistance, mettant en évidence le rôle clé de l'impédance caractéristique dans la transmission de la pression pulsée vers la microcirculation (158).



**Figure 43.** Impédance vasculaire et rôle des ondes de réflexion dans différents territoires artériels.

Comparaison de l'impédance vasculaire dans l'artère fémorale (gauche), territoire fortement résistif, et l'artère rénale (droite), territoire à faible résistance, chez le chien en conditions basales. Le lit fémoral se caractérise par un module de l'impédance à fréquence nulle largement supérieur à l'impédance caractéristique, traduisant une résistance périphérique élevée et des ondes de réflexion marquées. À l'inverse, dans l'artère rénale, le module de l'impédance est proche de l'impédance caractéristique, avec de faibles variations du module et de la phase, témoignant d'une transmission directe de la pression pulsée vers la microcirculation (158).

Ainsi, les ondes de réflexion constituent un chaînon physiopathologique essentiel reliant la rigidité artérielle aux complications macro- et microvasculaires du DT2. Leur impact hémodynamique sur la charge ventriculaire, la perfusion des organes cibles et la transmission

de la pression pulsée explique leur forte association avec les événements cardiovasculaires et la mortalité. Ces données renforcent l'intérêt de l'analyse des ondes de réflexion comme outil d'évaluation du RCV et comme cible potentielle de stratégies de prévention visant à réduire le fardeau cardiovasculaire chez le patient diabétique (155–158).

## **VII.6. Valeur pronostique et intérêt clinique chez le patient diabétique**

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études longitudinales et cohortes prospectives ont mis en évidence l'intérêt des paramètres issus de l'analyse de l'hémodynamique centrale et des ondes de réflexion dans la prédiction des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité toutes causes confondues. Ces travaux ont montré que les paramètres centraux apportent une information complémentaire aux mesures tensionnelles périphériques, permettant une évaluation plus fine du risque cardiovasculaire global (105,115,156,159).

Chez le patient atteint de diabète de type 2, cet intérêt apparaît particulièrement pertinent. Le diabète s'accompagne d'un vieillissement vasculaire accéléré, d'une rigidité artérielle précoce et d'une amplification des ondes de réflexion, souvent insuffisamment détectées par la mesure de la pression artérielle brachiale. Dans ce contexte, l'analyse de l'hémodynamique centrale permet d'identifier une surcharge hémodynamique centrale excessive, y compris chez des patients présentant des valeurs tensionnelles périphériques apparemment contrôlées (140,148,156).

Plusieurs études ont suggéré que l'intégration des paramètres hémodynamiques centraux, tels que l'index d'augmentation et la pression artérielle centrale, améliore la reclassification du risque cardiovasculaire, notamment chez les patients initialement classés à risque intermédiaire par les scores cliniques traditionnels. Cette amélioration repose sur la capacité de ces marqueurs à révéler des anomalies hémodynamiques subcliniques, témoignant d'un remodelage vasculaire avancé non pris en compte par les modèles fondés exclusivement sur des facteurs de risque statiques (112,115,156).

Toutefois, la valeur pronostique de l'index d'augmentation demeure controversée. Bien que l'Aix soit fortement corrélé à l'âge et au vieillissement artériel, plusieurs études ont montré qu'il ne présente pas toujours de valeur pronostique indépendante vis-à-vis des événements cardiovasculaires après ajustement sur les principaux facteurs confondants. Dans la cohorte MESA, l'Aix n'apporte qu'une amélioration marginale de la reclassification et de la discrimination du risque cardiovasculaire, et ne prédit pas de manière indépendante l'incidence

de l'insuffisance cardiaque, contrairement à d'autres marqueurs des ondes de réflexion, suggérant qu'il reflète davantage un marqueur du vieillissement artériel fonctionnel qu'un déterminant direct du risque événementiel (156). De façon concordante, les méta-analyses consacrées à la rigidité artérielle soulignent une robustesse pronostique nettement supérieure pour les marqueurs structurels, tels que la vitesse de l'onde de pouls, par rapport à l'AIX, dont les associations avec les événements cardiovasculaires apparaissent plus hétérogènes (105,154).

L'intérêt clinique des paramètres hémodynamiques centraux réside également dans leur potentiel de suivi longitudinal. Leur caractère non invasif permet des évaluations répétées, offrant la possibilité de suivre l'évolution du phénotype hémodynamique et d'apprécier l'impact des interventions thérapeutiques, qu'elles soient pharmacologiques ou non pharmacologiques. Certaines stratégies thérapeutiques, notamment les traitements antihypertenseurs influençant la rigidité artérielle et la charge systolique centrale, peuvent moduler l'AIX et la pression artérielle centrale, renforçant leur intérêt comme marqueurs intermédiaires de réponse au traitement (115,159).

Enfin, parmi les différents paramètres hémodynamiques centraux issus de l'analyse des ondes de réflexion, la pression artérielle centrale occupe une place particulière en raison de sa signification physiopathologique directe et de sa pertinence clinique démontrée. En tant que reflet plus fidèle de la charge hémodynamique réellement imposée au ventricule gauche et aux organes cibles, elle constitue un marqueur intégratif du vieillissement vasculaire et du risque cardiovasculaire résiduel chez le patient diabétique, justifiant une analyse dédiée dans le chapitre suivant (105,156,159).

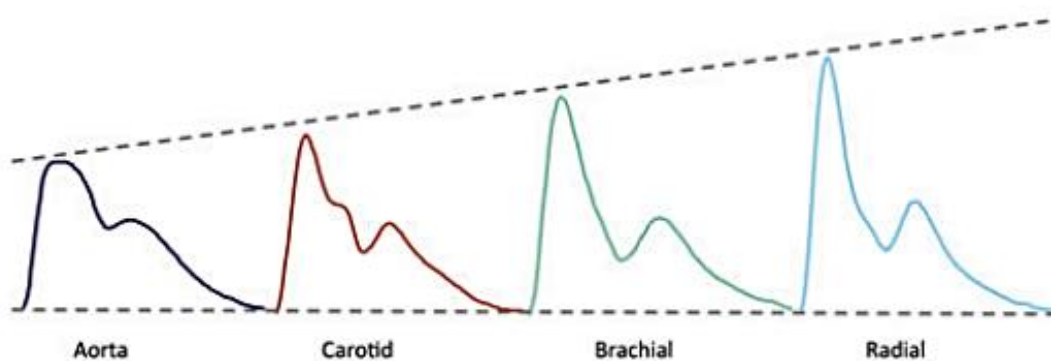
## VIII. Pression artérielle centrale : marqueur hémodynamique déterminant du risque cardiovasculaire dans le DT2

La pression artérielle centrale correspond à la pression exercée au niveau de l'aorte ascendante et des gros troncs artériels proximaux. Elle représente la charge hémodynamique réelle à laquelle sont exposés le ventricule gauche et les principaux organes cibles, notamment le cœur, le cerveau et les reins. Contrairement à la pression artérielle périphérique, mesurée classiquement au niveau brachial, la pression centrale intègre directement les effets combinés de la rigidité artérielle, de la propagation de l'onde de pouls et des ondes de réflexion, conférant à ce paramètre une valeur physiopathologique particulière (160).

Dans le prolongement direct des mécanismes décrits au chapitre précédent, la pression artérielle centrale apparaît comme la conséquence hémodynamique de la superposition temporelle de l'onde incidente générée par l'éjection ventriculaire et des ondes réfléchies issues de l'arbre artériel distal (161). Sa valeur et sa morphologie dépendent étroitement de la rigidité artérielle et de la temporalité du retour des ondes réfléchies, éléments profondément altérés dans le DT2, caractérisé par un vieillissement vasculaire accéléré (162).

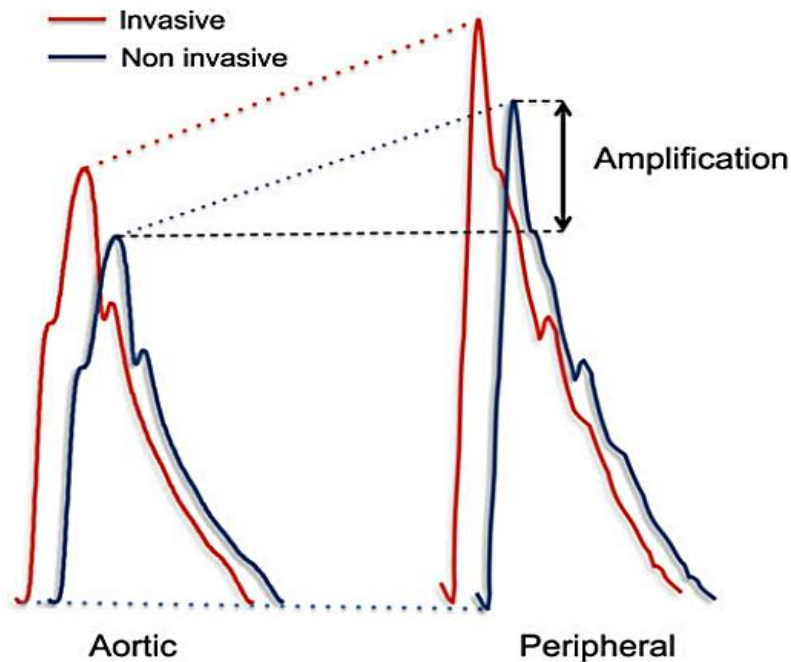
### VIII.1. Pression artérielle centrale et pression périphérique : dissociation et amplification

La différence entre pression artérielle centrale et pression artérielle périphérique résulte principalement des phénomènes d'amplification de l'onde de pouls au cours de sa propagation vers la périphérie. Ce phénomène dépend des propriétés mécaniques de l'arbre artériel, de la rigidité croissante des artères distales et de l'influence des ondes de réflexion, comme l'illustre la figure 44 (160).



**Figure 44.** Amplification progressive de l'onde de pression artérielle de l'aorte vers les artères périphériques (160).

Chez les sujets jeunes présentant une bonne compliabilité artérielle, l'amplification périphérique est importante, conduisant à des valeurs de pression systolique brachiale supérieures à la pression systolique centrale, comme l'illustre la figure 45 (163).

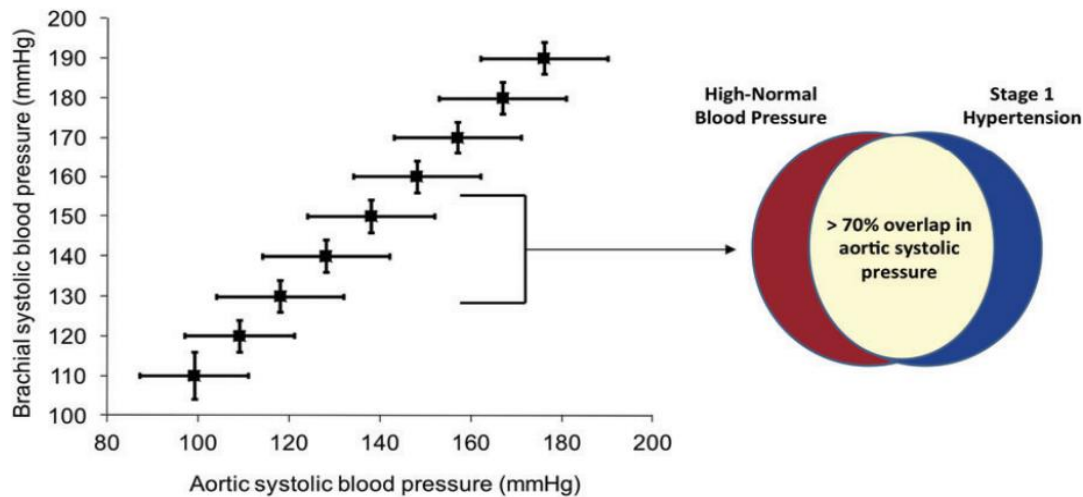


**Figure 45.** Illustration de la différence entre la pression artérielle centrale et la pression artérielle périphérique, mesurée soit de manière invasive (onde rouge), soit de manière non invasive (onde noire) (163).

Avec l'âge et l'augmentation de la rigidité artérielle, cette amplification diminue progressivement. Dans le DT2, la rigidité artérielle précoce et l'accentuation des ondes de réflexion entraînent une réduction marquée de l'amplification de pression (162,163).

Il peut en résulter une situation dans laquelle la pression artérielle brachiale sous-estime la charge systolique centrale réellement imposée au ventricule gauche, comme le montre la figure 46. Chez des sujets sains ( $n = 5648$ ), plus de 70 % des individus à pression artérielle normale-haute présentent des valeurs de pression systolique aortique comparables à celles observées chez les sujets hypertendus de stade 1, illustrant la discordance entre pression artérielle périphérique et charge hémodynamique centrale (160).

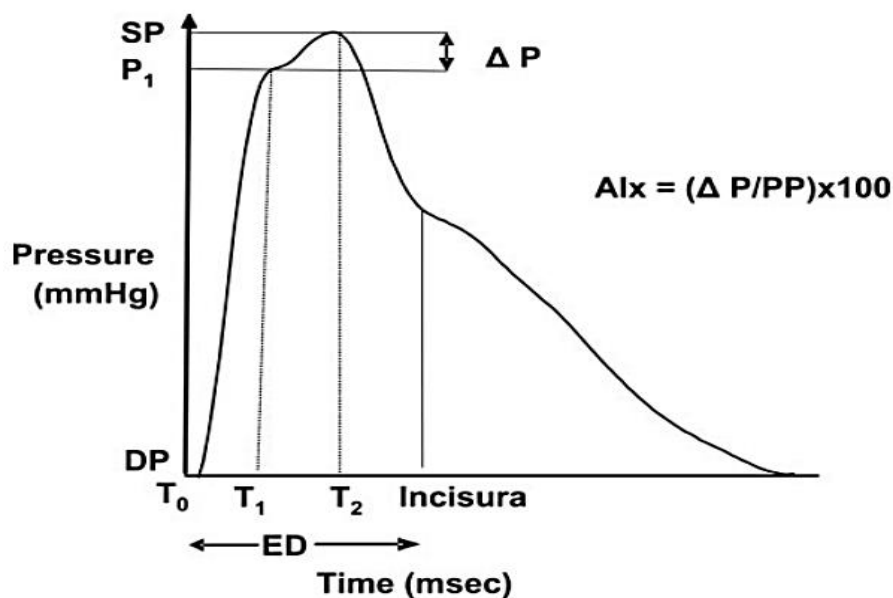
Cette dissociation explique en partie le RCV résiduel observé chez des patients diabétiques présentant une pression artérielle périphérique apparemment bien contrôlée (151).



**Figure 46.** Discordance entre pression artérielle brachiale et pression artérielle systolique aortique : implications pour la classification tensionnelle (160).

## VIII.2. Composants de la pression artérielle centrale

La pression artérielle centrale ne constitue pas un paramètre unique, mais résulte de plusieurs composantes hémodynamiques distinctes, chacune traduisant un aspect spécifique de la charge cardiovasculaire. Ces composants sont détaillés dans la figure 47 (161).



**Figure 47.** Paramètres hémodynamiques dérivés de l'analyse de l'onde de pression aortique centrale.

T0 correspond au temps de début de l'onde ; T1 à la durée entre le début de l'onde et le premier pic/épaulement (onde de pression incidente) ; T2 à la durée entre le début de l'onde et le second pic/épaulement (onde de pression réfléchie) ; ED à la durée d'éjection, définie comme l'intervalle entre le début de l'onde et la fermeture de la valve aortique (incisure) ; SP à la pression systolique aortique centrale ; DP à la pression diastolique aortique centrale ; P1 à la hauteur de P1, correspondant à la différence entre la pression minimale et la pression au niveau du premier pic/épaulement (T1) ; l'augmentation de pression (P) à la différence entre la pression maximale (pression systolique aortique centrale) et la pression au niveau du premier pic/épaulement (hauteur de P1) ; PP à la pression pulsée ; et Aix à l'index d'augmentation (161).

L'analyse de ces composantes permet une interprétation fine du couplage ventriculo-artériel et de la perfusion des organes cibles (160).

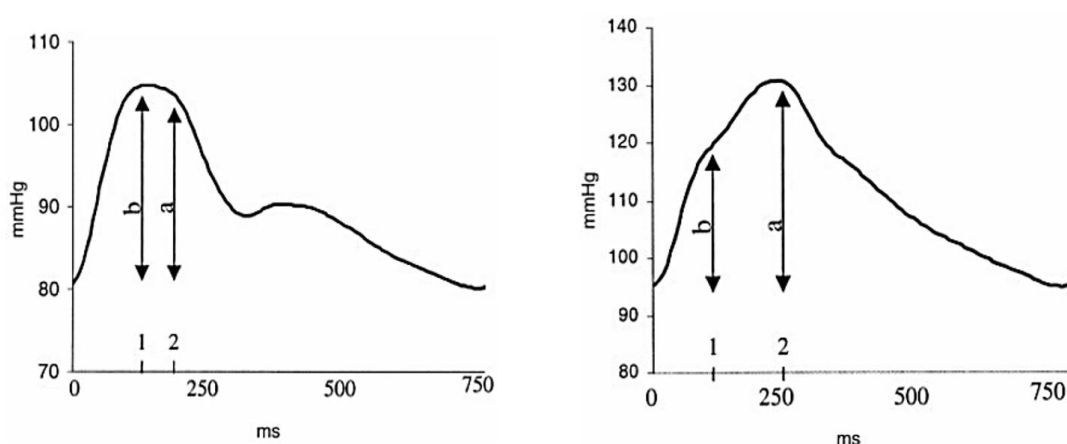
### VIII.2.1. Pression artérielle systolique centrale

La pression artérielle systolique centrale correspond au pic de pression atteint dans l'aorte ascendante au cours de la systole. Elle reflète directement la post-charge ventriculaire gauche et le travail myocardique. Son niveau dépend à la fois de la rigidité aortique proximale, via l'impédance caractéristique, et de la superposition systolique des ondes réfléchies sur l'onde incidente (160-164).

### VIII.2.2. Pression artérielle diastolique centrale

La pression artérielle diastolique centrale correspond à la pression minimale mesurée dans l'aorte en fin de diastole. Elle constitue un déterminant essentiel de la perfusion coronaire, qui dépend principalement du gradient de pression diastolique aortique (160,162).

Chez le sujet jeune, le retour tardif des ondes réfléchies en diastole contribue au maintien de la pression diastolique centrale et favorise la perfusion myocardique. En revanche, chez le sujet âgé, les ondes réfléchies reviennent précocement en systole, cet effet bénéfique disparaît, entraînant une diminution relative de la pression diastolique centrale, comme l'illustre la figure 48. Chez le patient diabétique, souvent porteur d'une microangiopathie coronaire et d'une dysfonction endothéliale, cette diminution compromet la réserve coronaire et favorise l'ischémie myocardique silencieuse (160,162).



**Figure 48.** Comparaison des ondes de pression aortique centrale chez le sujet jeune et le sujet âgé (162).

Cette figure illustre les différences de morphologie de l'onde de pression aortique centrale entre un sujet jeune (à gauche) et un sujet âgé (à droite). Chez le sujet jeune, le retour tardif de l'onde réfléchie survient principalement en diastole, limitant l'augmentation de la pression systolique centrale. À l'inverse, chez le sujet âgé, l'augmentation de la rigidité artérielle accélère la vitesse de propagation de l'onde de pouls, entraînant un retour systolique précoce de l'onde réfléchie, responsable d'une majoration de la pression systolique aortique et de l'index d'augmentation. (162)

### VIII.2.3. Pression pulsée centrale

La pression pulsée centrale correspond à la différence entre pression systolique centrale et pression diastolique centrale. Elle représente la composante pulsatile de la charge hémodynamique centrale et reflète l'énergie transmise par l'éjection ventriculaire au système artériel (160).

Une augmentation de la pression pulsée centrale est étroitement associée aux atteintes d'organes cibles, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche, comme le montre la méta-analyse illustrée dans la figure 49. Elle favorise également les lésions microvasculaires cérébrales et la progression de la néphropathie diabétique (160,162,164).

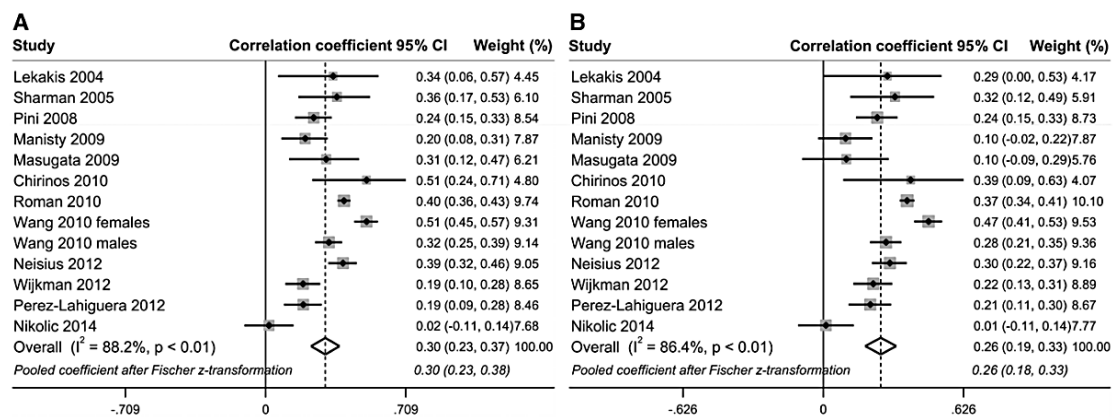


Figure 49. Association entre pression artérielle centrale et hypertrophie ventriculaire gauche.

Méta-analyse montrant une corrélation plus étroite entre la pression systolique centrale (et la pression pulsée centrale) et l'indice de masse ventriculaire gauche comparativement à la pression brachiale, soulignant la pertinence de la charge hémodynamique centrale dans le remodelage cardiaque (164).

### VIII.2.4. Pression d'augmentation

La pression d'augmentation correspond à la composante additionnelle de la pression systolique centrale induite par la superposition de l'onde réfléchie sur l'onde incidente au cours de la systole. Elle représente, en valeur absolue, l'élévation de pression liée au retour systolique des ondes réfléchies et constitue une mesure directe de leur impact hémodynamique (161,162).

### VIII.2.5. Index d'augmentation (AIx)

L'index d'augmentation, déjà détaillé dans le chapitre précédent, exprime la pression d'augmentation en proportion de la pression pulsée centrale. Il constitue un indicateur relatif de l'impact hémodynamique des ondes de réflexion et permet de comparer l'intensité de ces phénomènes entre individus, indépendamment des niveaux absolus de pression (160,162).

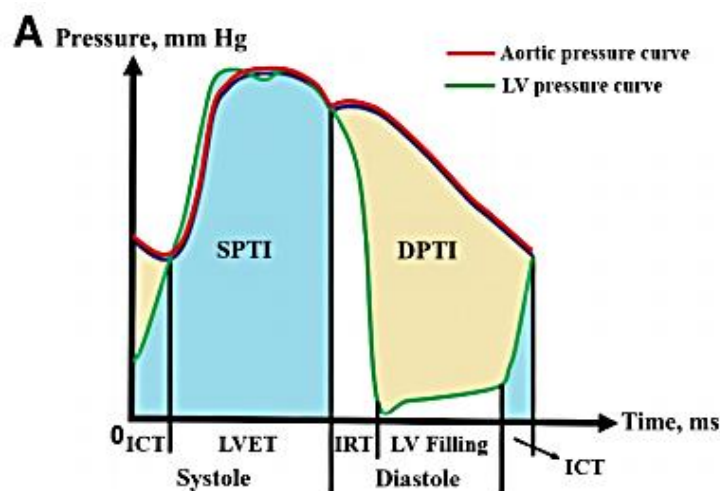
### VIII.2.6. Amplification de pression

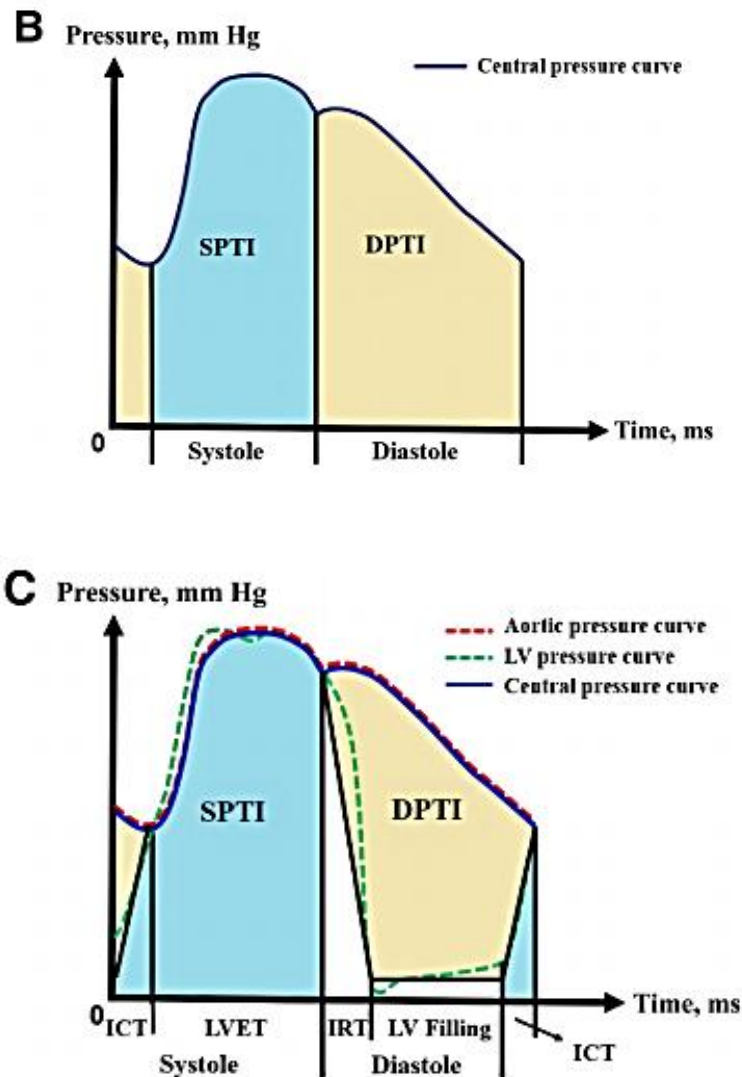
L'amplification de pression correspond à l'augmentation progressive de l'amplitude de l'onde de pression entre l'aorte centrale et les artères périphériques. Elle est généralement évaluée par la différence ou le ratio entre la pression systolique brachiale et la pression systolique centrale (163).

Chez le sujet jeune et compliant, l'amplification périphérique est importante. Avec l'augmentation de la rigidité artérielle, cette amplification diminue progressivement. Dans le diabète de type 2, la réduction précoce de l'amplification de pression reflète une altération des propriétés d'amortissement de l'arbre artériel et explique la sous-estimation fréquente de la charge hémodynamique centrale par les mesures périphériques conventionnelles (162,163).

### VIII.2.7. Ratio d'approvisionnement sous-endocardique (SEVR)

Le ratio de viabilité sous-endocardique ou *Subendocardial Viability Ratio* (SEVR) constitue un paramètre hémodynamique central intégratif, dérivé de l'analyse de l'onde de pression aortique, permettant d'évaluer l'équilibre entre la demande myocardique en oxygène et son apport coronaire, en particulier au niveau du territoire sous-endocardique. Il est défini comme le rapport entre l'indice pression-temps diastolique (DPTI), reflet de la perfusion coronaire, et l'indice tension-temps systolique (TTI), reflet de la charge systolique et du travail myocardique tel que l'illustre la figure 50 (162).





**Figure 50.** Trois méthodes de mesure du ratio de viabilité sous-endocardique (SEVR).

Le SEVR est défini comme le rapport entre l'indice pression-temps diastolique (DPTI) et l'indice pression-temps systolique (SPTI) :  $SEVR = DPTI / SPTI$ . Les indices DPTI et SPTI correspondent respectivement aux surfaces bleue et jaune représentées sur la figure. A. Méthode invasive. Le DPTI correspond à la surface comprise entre la courbe de pression aortique diastolique et la courbe de pression ventriculaire gauche (VG), tandis que le SPTI correspond à la surface sous la courbe de pression systolique du ventricule gauche. B. Méthode non invasive traditionnelle. Le DPTI correspond à la surface sous la courbe de pression artérielle centrale en diastole, et le SPTI à la surface sous la courbe de pression artérielle centrale en systole. C. Nouvelle méthode non invasive. Le DPTI correspond à la surface sous la courbe de pression artérielle centrale en diastole, diminuée de la pression ventriculaire gauche estimée pendant la contraction isovolumique, la relaxation isovolumique et la phase de remplissage ventriculaire. Le SPTI correspond à la surface sous la courbe de pression artérielle centrale pendant la systole et la contraction isovolumique.

**Abréviations :** ICT indique le temps de contraction isovolumique ; IRT, le temps de relaxation isovolumique ; et LVET, le temps d'éjection ventriculaire gauche.

Sur le plan physiologique, le SEVR fournit ainsi une estimation indirecte de la réserve de perfusion sous-endocardique, territoire particulièrement vulnérable à l'ischémie en raison de sa localisation anatomique, de la compression intramyocardique systolique et de sa dépendance quasi exclusive à la perfusion diastolique. Une diminution du SEVR traduit un déséquilibre en

défaveur de l'apport en oxygène par rapport à la demande myocardique, constituant un marqueur précoce d'ischémie myocardique potentielle, parfois silencieuse.

Chez les patients atteints de DT2, plusieurs les altérations hémodynamiques centrales décrites plus haut concourent à une réduction du SEVR, même en l'absence de coronaropathie obstructive documentée (162).

L'augmentation de la demande myocardique et la réduction de l'apport diastolique est particulièrement délétère dans le contexte du DT2, caractérisé par une microangiopathie coronaire, une dysfonction endothéliale et une altération de l'autorégulation coronaire. Dans ce cadre, une baisse du SEVR peut survenir précocement et contribuer à expliquer la fréquence élevée de l'ischémie myocardique silencieuse observée chez les patients diabétiques, souvent indépendante de sténoses coronaires significatives (165).

Des études cliniques ont montré que le SEVR est significativement plus bas chez les patients diabétiques comparativement aux sujets non diabétiques, et qu'il est associé à la durée d'évolution du diabète, au niveau de rigidité artérielle et à la présence de complications microvasculaires. Cette association suggère que le SEVR constitue un marqueur du couplage cardio-vasculaire, reliant les altérations hémodynamiques centrales à la perfusion myocardique effective (165).

Au-delà de sa valeur physiopathologique, le SEVR présente un intérêt clinique potentiel chez le patient diabétique. En tant que paramètre non invasif, il permet d'identifier des situations de vulnérabilité myocardique subclinique, susceptibles de précéder la survenue d'ECV. Il pourrait également constituer un outil de suivi longitudinal, permettant d'apprécier l'impact de stratégies thérapeutiques visant à réduire la charge systolique centrale, améliorer la compliance artérielle ou optimiser la perfusion coronaire (165).

Ainsi, dans le DT2, le SEVR s'inscrit comme un indicateur hémodynamique central pertinent, à l'interface entre rigidité artérielle, ondes de réflexion et perfusion myocardique. Son étude contribue à une compréhension plus fine du RCV résiduel et complète l'analyse des paramètres classiques de pression artérielle centrale et d'ondes de réflexion, en apportant une dimension fonctionnelle directement liée à la viabilité myocardique (162,165).

Une diminution du SEVR traduit une situation hémodynamique défavorable, caractérisée par une augmentation du travail myocardique associée à une réduction de la perfusion diastolique. Dans le DT2, la baisse du SEVR est particulièrement pertinente en raison de la rigidité artérielle,

du retour systolique précoce des ondes réfléchies et de la vulnérabilité microvasculaire myocardique (162,165).

### **VIII.2.8. Pression artérielle moyenne centrale**

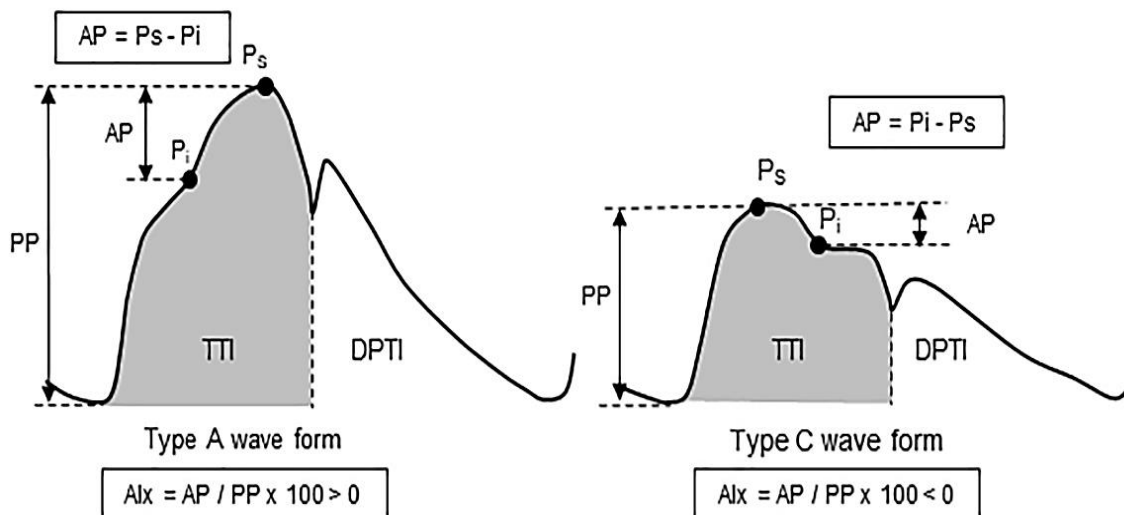
La pression artérielle moyenne centrale correspond à la composante stationnaire de la pression artérielle et dépend principalement du débit cardiaque et des résistances périphériques totales. Elle est relativement peu influencée par les phénomènes ondulatoires comparativement aux composantes systolique et pulsatile. La pression artérielle moyenne est la même au niveau central et périphérique.

Cette distinction souligne que les ondes de réflexion et la rigidité artérielle modifient essentiellement la charge pulsatile et la pression systolique centrale, sans nécessairement entraîner une élévation parallèle de la pression moyenne (160).

### **VIII.3. Synthèse physiopathologique**

L'analyse globale des composantes de la pression artérielle centrale permet une caractérisation fine du phénotype hémodynamique central chez le patient diabétique de type 2. Elle relie directement les altérations structurelles et fonctionnelles de l'arbre artériel aux conséquences cliniques sur la charge ventriculaire, la perfusion coronaire et la transmission de la pulsatilité vers les organes cibles. La figure 51 synthétise les paramètres hémodynamiques dérivés de l'analyse de l'onde de pression aortique centrale ainsi que les types d'onde de pression aortiques en fonction du retour précoce ou tardif des ondes de réflexion.

Ainsi, la pression artérielle centrale apparaît comme un marqueur hémodynamique intégratif, situé au carrefour des ondes de réflexion, de la rigidité artérielle et du vieillissement vasculaire accéléré, justifiant pleinement sa place dans une approche moderne et personnalisée de l'évaluation du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique (160).



**Figure 51.** Synthèse des paramètres hémodynamiques dérivés de l'analyse de l'onde de pression aortique centrale.

Le schéma illustre la pression d'augmentation (AP), définie comme la pression additionnelle induite par le retour de l'onde réfléchie sur l'onde incidente, et l'index d'augmentation (AIx), exprimé en pourcentage de la pression pulsée. L'incisure dicrote (DN), correspondant à la fermeture de la valve aortique, est utilisée pour le calcul de la durée d'éjection. Les indices tension-temps aortique (TTI) et pression-temps diastolique (DPTI) reflètent respectivement la demande myocardique en oxygène et l'apport sanguin myocardique, et sont calculés comme les surfaces sous la courbe de pression aortique en systole et en diastole ; leur rapport définit le ratio de viabilité sous-endocardique (SEVR). Selon la morphologie de la courbe de pression aortique centrale, on distingue classiquement une courbe de type C, caractérisée par une pression d'augmentation faible ou négative, traduisant un retour tardif des ondes réfléchies principalement en diastole, et une courbe de type A, caractérisée par une pression d'augmentation positive élevée, témoignant d'un retour systolique précoce des ondes réfléchies et d'une contribution accrue à la pression systolique centrale (160).

## VIII.4. Intérêt clinique et pronostique de la pression artérielle centrale chez le patient diabétique de type 2

L'évaluation de la pression artérielle centrale présente un intérêt clinique majeur chez le patient atteint de DT2, population caractérisée par une forte prévalence d'atteintes cardiovasculaires subcliniques et par un risque cardiovasculaire résiduel élevé, malgré un contrôle apparent des facteurs de risque traditionnels (164).

### VIII.4.1. Détection d'une surcharge hémodynamique centrale non apparente

Chez de nombreux patients diabétiques, la pression artérielle périphérique peut être modérément élevée, voire contrôlée, alors que la pression systolique centrale demeure significativement augmentée (162,163).

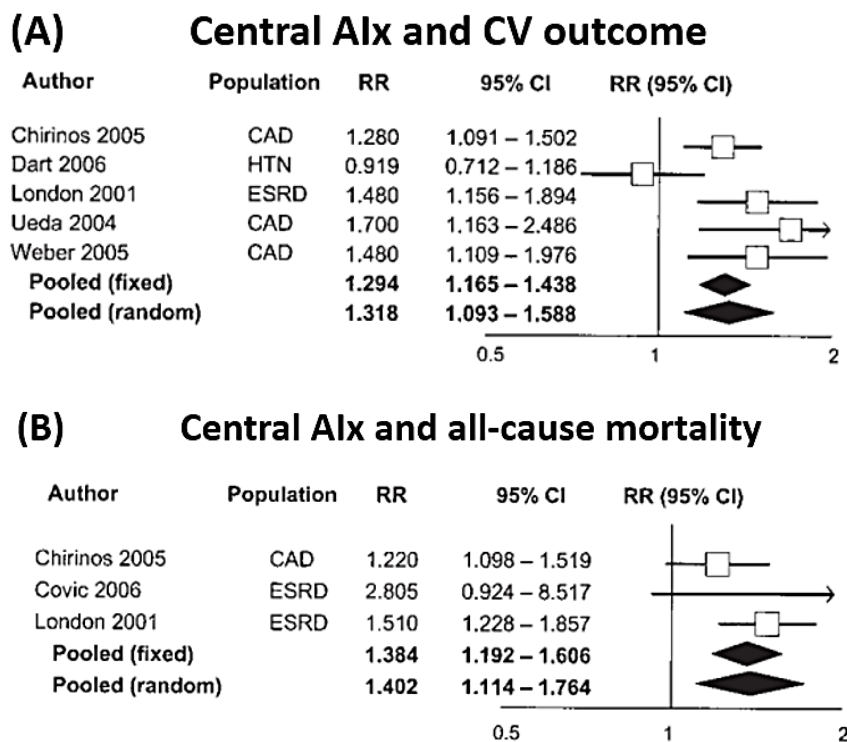
### VIII.4.2. Corrélation avec les atteintes d'organes cibles

La pression artérielle centrale et ses composantes, en particulier la pression systolique centrale et la pression pulsée centrale, présentent une corrélation étroite avec les atteintes d'organes

cibles. Elles sont associées à l'HVG, à l'EIM carotidienne, à l'augmentation de la rigidité artérielle et aux lésions microvasculaires cérébrales et rénales (162-164).

### VIII.4.3. Valeur pronostique indépendante

De nombreuses études ont démontré que la pression artérielle centrale, la pression pulsée centrale et l'index d'augmentation sont des prédicteurs indépendants des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité, au-delà des facteurs de risque traditionnels et de la pression artérielle périphérique, comme illustré dans la figure 52 (166).



**Figure 52.** Valeur pronostique de l'index d'augmentation central sur les événements cardiovasculaires et la mortalité.

Cette figure présente le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % associés à une augmentation absolue de 10 % de l'index d'augmentation central (AIX) pour les événements cardiovasculaires totaux (A) et la mortalité toutes causes (B). Les carrés représentent les RR des études individuelles, les lignes leurs IC à 95 %, et les losanges le RR global combiné et son IC à 95 %.

**Abréviations :** AIX, index d'augmentation (Augmentation Index) ; RR, risque relatif (Relative Risk) ; IC, intervalle de confiance (Confidence Interval) ; CV, cardiovasculaire ; CAD, maladie coronarienne (Coronary Artery Disease) ; ESRD, insuffisance rénale terminale (End-Stage Renal Disease) ; HTN, hypertension artérielle (Hypertension) (166).

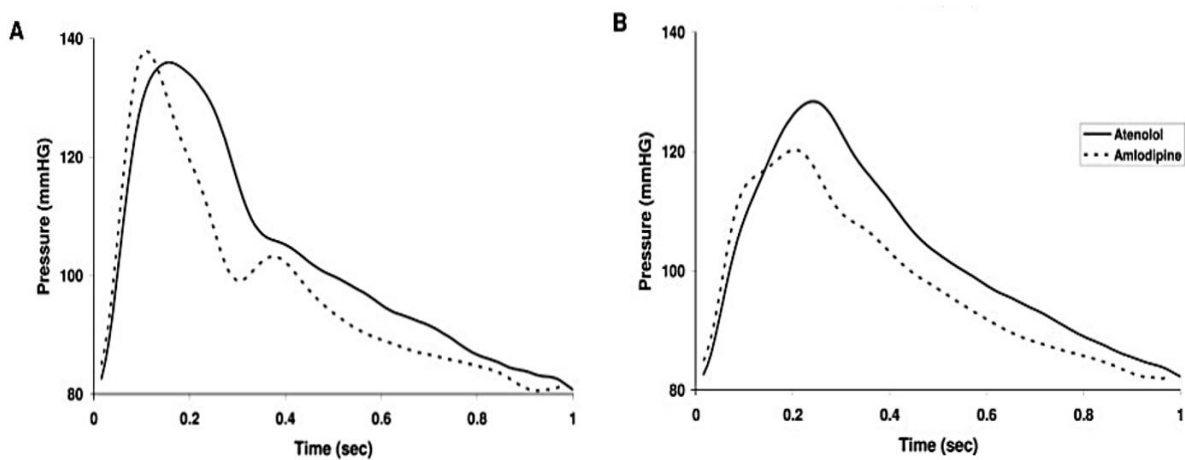
### VIII.4.4. Apport à la stratification du risque cardiovasculaire résiduel

En tant que marqueur hémodynamique précis, la pression artérielle centrale permet d'appréhender le RCV résiduel en mettant en évidence une surcharge systolique centrale persistante, une pression pulsée élevée ou une altération du SEVR, témoignant d'un

déséquilibre entre charge myocardique et perfusion coronaire, insuffisamment capté par les modèles probabilistes classiques (151,166).

### VIII.5. Implications thérapeutiques potentielles

L'analyse de la pression artérielle centrale ouvre des perspectives thérapeutiques importantes chez le patient diabétique de type 2. Certaines interventions pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent modifier préférentiellement la pression centrale et les ondes de réflexion, indépendamment de leur effet sur la pression artérielle périphérique, comme l'illustre la figure 53 (161).



**Figure 53.** Comparaison des ondes de pression périphériques et aortiques centrales sous aténolol et amlodipine

Cette figure illustre des exemples d'ondes de pression périphériques (A) et des ondes de pression aortiques centrales dérivées (B) chez des patients du même âge traités en monothérapie par aténolol ou amlodipine. Bien que les pressions artérielles brachiales soient comparables, les profils d'onde aortique centrale diffèrent selon le traitement, traduisant des effets distincts des classes thérapeutiques sur l'hémodynamique centrale et les ondes de réflexion (161).

Chez le patient diabétique, l'intérêt de la pression centrale réside également dans sa capacité à servir de marqueur intermédiaire de réponse au traitement, permettant d'évaluer l'impact réel des interventions sur la charge hémodynamique centrale et le vieillissement vasculaire.

### VIII.6. Perspectives et place dans une approche personnalisée du risque cardiovasculaire

La pression artérielle centrale apparaît comme un paramètre clé dans une approche moderne et personnalisée de la prévention cardiovasculaire chez le patient diabétique de type 2. En intégrant les effets des ondes de réflexion, de la rigidité artérielle et de la pulsatilité, elle permet une évaluation directe de l'environnement hémodynamique central, au plus près des mécanismes causaux du dommage d'organe.

À terme, l'intégration de la pression artérielle centrale et de ses composantes dans la pratique clinique pourrait contribuer à affiner la stratification du risque, à individualiser les objectifs thérapeutiques et à mieux cibler les patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge plus intensive, visant non seulement le contrôle des facteurs de risque traditionnels, mais également le ralentissement du vieillissement vasculaire accéléré propre au diabète (167).

## IX. Problématique

Le DT2 est associé à une surmortalité cardiovasculaire majeure, les maladies cardiovasculaires représentant près de 50 à 70 % des décès dans cette population. Ce sur-risque concerne l'ensemble du spectre cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque et artériopathie des membres inférieurs) et persiste après ajustement sur les facteurs de risque traditionnels, consacrant le DT2 comme un FRCV indépendant à part entière (88).

Cette situation met en évidence les limites de l'approche conventionnelle fondée sur le contrôle des facteurs métaboliques et tensionnels. En effet, malgré une réduction démontrée des complications microvasculaires, les grandes études interventionnelles (UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT) ont montré que le contrôle glycémique intensif a un impact limité sur les événements cardiovasculaires majeurs, conduisant au concept de risque cardiovasculaire résiduel. Celui-ci repose sur un ensemble de mécanismes intriqués incluant l'insulinorésistance, l'inflammation chronique de bas grade, la dysfonction endothéliale, le stress oxydant et la formation de produits avancés de glycation, qui convergent vers une altération diffuse et accélérée de la paroi artérielle (70,71,81).

Parmi ces mécanismes, le vieillissement vasculaire accéléré et l'augmentation de la rigidité artérielle jouent un rôle central. L'augmentation de la rigidité aortique modifie la propagation de l'onde de pouls et entraîne un retour plus précoce des ondes de réflexion, responsable d'une élévation de la pression systolique centrale, d'une majoration de la post-charge ventriculaire gauche et d'une réduction de la perfusion coronarienne diastolique. Ces altérations hémodynamiques contribuent au développement de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de la dysfonction diastolique et de la cardiomyopathie diabétique, expliquant la fréquence élevée de l'insuffisance cardiaque et des ECV chez le patient diabétique (148-150).

La vitesse de cf-PWV, marqueur de la rigidité aortique, est aujourd'hui un prédicteur pronostique solidement établi des événements cardiovasculaires et de la mortalité (105,115). En revanche, la place des ondes de réflexion, quantifiées par l'Aix, demeure controversée. Sur le plan physiopathologique, l'Aix reflète directement la surcharge systolique centrale et la charge ventriculaire gauche, ce qui devrait en faire un marqueur majeur du risque cardiovasculaire. Pourtant, les études cliniques rapportent des résultats profondément hétérogènes : certaines montrent une association indépendante entre Aix élevé et événements cardiovasculaires, tandis que d'autres, après ajustement pour l'âge, la pression artérielle, la

fréquence cardiaque et la cf-PWV, ne retrouvent aucune valeur pronostique propre de l'Aix (156,159).

Ce contraste crée un véritable nœud conceptuel : comment un paramètre aussi étroitement lié à la pression centrale et à la charge ventriculaire peut-il être physiopathologiquement pertinent mais cliniquement inconstant, contrairement à la cf-PWV dont la valeur pronostique est robuste et reproductible ?

Chez le patient diabétique de type 2, ce paradoxe est encore amplifié par l'influence majeure de l'âge, du sexe, de la taille et de l'hypertension sur l'Aix. Il devient alors essentiel de déterminer si l'Aix représente un véritable déterminant du risque cardiovasculaire ou s'il ne constitue qu'un marqueur dérivé du vieillissement vasculaire et de la charge hémodynamique.

C'est précisément cette incertitude que le présent travail se propose d'explorer, en évaluant, dans une large cohorte de patients diabétiques de type 2, la relation entre les ondes de réflexion et la survenue des événements cardiovasculaires, afin de clarifier la place réelle de l'Aix dans la stratification du risque cardiovasculaire.

## **X. Objectifs, hypothèses de travail et implications cliniques**

### **X.1. Objectifs**

Le DT2 est associé à un excès majeur de risque cardiovasculaire, qui n'est que partiellement expliqué par les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels et reste imparfaitement appréhendé par les scores de stratification conventionnels. Cette discordance suggère l'existence d'un risque cardiovasculaire résiduel, en grande partie lié à des altérations spécifiques de la paroi artérielle et du vieillissement vasculaire accéléré propre au diabète.

Dans ce contexte, l'étude des ondes de réflexion artérielles, à travers l'Aix, constitue une approche hémodynamique intégrative permettant d'évaluer la rigidité artérielle fonctionnelle et la charge pulsatile réellement transmise au cœur et aux organes cibles.

L'objectif général de cette étude est d'évaluer la valeur de l'Aix, reflet des ondes de réflexion artérielles, dans la survenue des ECV chez les patients atteints de DT2, en tant que marqueur du vieillissement vasculaire accéléré et du RCV résiduel.

Les objectifs spécifiques sont :

1. Identifier les déterminants cliniques, biologiques et hémodynamiques de l'élévation de l'Aix, en tant que reflet du vieillissement artériel et de la charge pulsatile centrale.
2. Évaluer l'association entre l'Aix et la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

### **X.2. Hypothèses de travail**

Sur la base des données physiopathologiques et épidémiologiques disponibles, cette étude repose sur deux hypothèses principales.

#### **1. Altération précoce des ondes de réflexion dans le diabète de type 2**

Les patients atteints de diabète de type 2 présentent une altération précoce des ondes de réflexion artérielles, caractérisée par une élévation de l'Aix, traduisant une rigidification artérielle fonctionnelle et un vieillissement vasculaire accéléré.

Cette anomalie peut être observée dès les phases précoces de la maladie, indépendamment de la présence d'une hypertension artérielle périphérique ou d'antécédents cardiovasculaires, et reflète une atteinte diffuse des artères de gros calibre.

Elle résulte de mécanismes propres au diabète : hyperglycémie chronique, glycation non enzymatique des protéines de la paroi artérielle, stress oxydatif, inflammation de bas grade et dysfonction endothéliale, conduisant à une perte de compliance artérielle et à une réflexion prématurée des ondes de pression.

## **2. Valeur pronostique indépendante de l'index d'augmentation**

L'élévation de l'Aix constitue un déterminant indépendant du risque cardiovasculaire, au-delà de la pression artérielle brachiale et des facteurs de risque traditionnels.

Un Aix élevé reflète une augmentation de la charge pulsatile centrale, responsable d'une majoration de la post-charge ventriculaire gauche, d'une diminution de la perfusion coronaire diastolique et d'une exposition accrue des organes cibles aux contraintes hémodynamiques, favorisant ainsi la survenue d'événements cardiovasculaires.

L'Aix permettrait ainsi d'identifier un risque cardiovasculaire résiduel chez les patients diabétiques, persistant malgré un contrôle glycémique et tensionnel satisfaisant, et d'améliorer la stratification individuelle du risque.

## **X.3. Implications cliniques et perspectives**

La confirmation de ces hypothèses conférerait à l'Aix une place centrale dans l'évaluation du RCV chez les patients atteints de DT2. L'analyse des ondes de réflexion artérielles pourrait alors devenir un outil complémentaire aux scores conventionnels pour mieux détecter les patients à haut risque cardiovasculaire réel, lié au vieillissement vasculaire accéléré.

Sur le plan thérapeutique, l'identification des déterminants de l'élévation de l'Aix ouvrirait la voie à des stratégies de prévention personnalisées, ciblant non seulement la pression artérielle périphérique, mais aussi la charge pulsatile et la rigidité artérielle, via des choix thérapeutiques optimisés et une intensification précoce de la prise en charge chez les patients à haut risque.

À plus long terme, l'intégration de l'Aix dans les algorithmes de stratification du risque cardiovasculaire pourrait contribuer à une médecine de précision en diabétologie cardiovasculaire, fondée sur la physiopathologie du vieillissement vasculaire, permettant de réduire plus efficacement la morbi-mortalité cardiovasculaire associée au DT2.

À l'inverse, si l'étude ne confirmait pas une valeur pronostique indépendante de l'Aix, cela suggérerait que les anomalies des ondes de réflexion, bien que fréquemment altérées chez les patients diabétiques, constituent avant tout un marqueur du vieillissement vasculaire et de la charge hémodynamique, plutôt qu'un véritable déterminant du RCV clinique.

Dans ce cas, l'Aix conserverait néanmoins un intérêt important comme outil physiopathologique et phénotypique, permettant de mieux caractériser l'atteinte vasculaire du diabétique, d'identifier des sous-groupes de patients à profil artériel défavorable et de mieux comprendre les mécanismes du risque cardiovasculaire résiduel, même en l'absence d'impact direct sur la prédiction des événements.

Ainsi, quelle que soit l'issue, cette étude contribuerait à affiner la compréhension du vieillissement vasculaire dans le DT2 et à mieux positionner l'Aix soit comme biomarqueur pronostique, soit comme marqueur intégratif de la charge vasculaire, utile pour une approche plus mécanistique et personnalisée du risque cardiovasculaire.

## **XI. Matériels et méthodes**

### **XI.1. Type et cadre de l'étude**

Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique à recrutement prospectif, conduite au service de Médecine Interne du Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou. L'étude a été réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki. Tous les participants ont fourni un consentement éclairé écrit. Le formulaire de consentement éclairé est détaillé en annexe 4.

### **XI. 2. Population étudiée**

#### **XI. 2.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus les patients :

- Âgés de  $\geq 18$  ans,
- Atteints de diabète de type 2,
- Suivis en consultation ou hospitalisés en médecine interne,
- Ayant accepté de participer à l'étude.

#### **XI. 2.2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus :

- Les patients en décompensation aiguë du diabète,
- Les patients présentant une néoplasie évolutive,
- Les patients recevant une corticothérapie systémique,
- Les patients en insuffisance rénale terminale (DFGe  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dialysés ou transplantés rénaux),
- Les patients chez qui il était impossible de réaliser les mesures hémodynamiques centrales.

#### **XI. 2.3. Définition du diabète**

Le diabète était défini par :

- Une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL), ou
- Une glycémie à 2 heures  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) après HGPO 75 g, ou
- Une glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL), ou par la prise d'un traitement antidiabétique.

Le DT2 a été retenu sur la base du contexte clinique (âge, obésité, insulino-résistance, antécédents familiaux de DT2) (1).

### **XI. 3. Définition des groupes**

Les patients ont été répartis en deux groupes : les cas (patients avec ECV), et les témoins (patients sans ECV).

#### **XI. 3.1. Définition des Cas**

Patients atteints de DT2 présentant au moins un évènement cardiovasculaire documenté :

- Maladie coronarienne,
- Accident vasculaire cérébral,
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

#### **XI. 3.2. Définition des Témoins**

Patients atteints de DT2 sans antécédent cardiovasculaire connu.

L'effectif prévu était de 620 patients répartis en 124 cas et 496 témoins. Il a été calculé par la formule  $n = \frac{[2P(1-P)(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2]}{(P1-P0)^2}$  avec  $P1 = \frac{(P0 \times OR)}{[1 + P0(OR-1)]}$  et  $P = \frac{(P1 + P0)}{2}$  pour détecter un Odds-Ratio minimal de 2 avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%.

### **XI. 4. Définition des événements cardiovasculaires**

#### **XI. 4.1. Maladie coronarienne**

Était définie par au moins l'un des critères suivants :

- Syndrome coronarien aigu documenté,
- Ischémie myocardique documentée par test d'effort ou imagerie,
- Revascularisation coronaire,
- Sténose  $\geq 50\%$  à l'imagerie coronaire (169,170).

#### **XI. 4.2. Accident vasculaire cérébral**

Était Défini par au moins l'un des critères suivants :

- AVC ischémique documenté à l'imagerie,
- Ou AIT : déficit neurologique focal transitoire sans lésion ischémique (171).

### **XI. 4.3. Artériopathie des membres inférieurs**

Était Définie par au moins l'un des critères suivants :

- IPS < 0,90,
- Sténose  $\geq 50\%$  à l'imagerie,
- Ou revascularisation périphérique (172).

### **XI. 5. Mesures hémodynamiques centrales**

L'analyse de l'onde de pouls a été réalisée par tonométrie d'aplanation radiale à l'aide du système SphygmoCor® (AtCor Medical, Australie) (173).

L'onde de pouls radiale était enregistrée, puis une fonction de transfert validée permettait d'obtenir l'onde de pression aortique.

Les paramètres suivants ont été extraits :

- Pression aortique systolique,
- Pression aortique diastolique,
- Pression aortique moyenne,
- Pression pulsée centrale.

L'index d'augmentation (AIx) était calculé selon la formule :

$$AIx = \frac{P2 - P1}{PP} \times 100 \quad AIx = \frac{P2 - P1}{PP} \times 100$$

L'AIx corrigé pour une fréquence cardiaque de 75 bpm était calculé selon les formules :

$$AIx@75 = AIx + (FC - 75) \times 0,39. \quad (152).$$

Toutes les mesures ont été effectuées le matin, en position décubitus dorsale, dans un environnement calme et à une température ambiante de 22°C. Les patients étaient astreints à ne pas fumer, prendre du café ou des aliments cinq heures avant l'examen et de l'alcool 12 heures avant.

### **XI. 6. Mesure de la pression artérielle périphérique**

Mesurée le matin, à jeun à l'aide d'un tensiomètre automatique (*OMRON 705 CP II IT; Omron Healthcare Co., Ltd, Kyoto, Japan*), muni d'un brassard adapté à la corpulence du patient. Trois mesures successives à deux minutes d'intervalle seront réalisées en position couchée sur le bras droit et la moyenne des deux dernières mesures sera prise en compte. La pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée par le logiciel SphygmoCor® comme  $PAD + [(PAS - PAD)/3]$ .

## **XI. 7. Autres explorations**

### **XI.7.1 Index de pression systolique**

L'index de pression systolique cheville bras (IPS) a été mesuré et interprété selon les recommandations de l'ADA. Un IPS était normal s'il était compris entre 1 et 1.3, un IPS < 0.90 définissait une artériopathie des membres inférieurs, un IPS entre 0.90 et 1 nécessitait un test de sensibilisation et un IPS >1.30 définissait la médiacalose (172).

### **XI.7.2. Electrocardiogramme**

L'enregistrement du trace électrique cardiaque a été réalisé sur 12 dérivations (*Electrocardiograph COMEN CM 1200A*).

### **XI.7.3. Mesures anthropométriques**

Le tour de taille sera mesuré à mi-distance entre la côte la plus basse et la crête iliaque à l'aide d'un ruban flexible.

Le poids sera pris chez un patient légèrement vêtu et déchaussé à l'aide d'un pèse personne automatique (*OMRON pèse personne BF 214*). L'indice de masse corporelle sera calculé automatiquement.

La taille était mesurée à l'aide d'une toise murale.

L'indice TT/Taille était calculé automatiquement.

## **XI. 8. Analyses biologiques**

Les prélèvements sanguins veineux ont été recueillis le matin à jeun. Le cholestérol total et les triglycérides ont été déterminés à l'aide d'un test Technicon Chem (Technicon Instruments), et le cholestérol HDL a été mesuré dans le surnageant après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B avec du chlorure d'héparine-manganèse. Le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) a été calculé selon la formule de Friedewald pour les patients dont les concentrations sériques de triglycérides étaient <4,0mmol/L. Le non HDLc a été calculé comme : (cholestérol total) – (HDLc).

La créatinémie a été mesurée par la méthode enzymatique (*Hitachi 912 ; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*) de même que la créatinurie.

L'HbA1c a été mesurée par chromatographie en phase liquide de haute performance (*Variant ; Bio-Rad Laboratories, Munich, Allemagne*).

La glycémie a été mesurée par la méthode enzymatique de glucose oxydase.

Le syndrome métabolique est défini par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants :

- PAS >130 mm Hg et/ou PAD > 85 mm Hg ou malades sous traitement antihypertenseur
- Tour de taille >102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme
- Triglycéridémie >150 mg/dl (1.69 mmol/l)
- HDL-cholestérol < 40 mg/dl (1.04 mmol/l) chez l'homme et < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) chez la femme
- Glycémie à jeun > 110 mg/dl (6.1 mmol/l) (174).

Le rapport albuminurie sur créatinurie (RAC) a été mesuré à partir d'un échantillon aléatoire d'urine stérile par technique enzymatique. Les patients seront stratifiés en normoalbuminuriques si, deux sur trois mesures consécutives présentent un RAC < 30 mg/g et seront considérés comme microalbuminuriques ou macroalbuminuriques si le RAC est respectivement entre 30 et 300 mg/g ou > 300 mg/g (175).

L'estimation du débit de filtration glomérulaire a été calculée par la formule (*CKD-EPI*) *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation* (176).

## **XI.9. Recueil des informations**

Toutes les informations ont été consignées sur un questionnaire standardisé détaillé en annexe 5. Ce cahier d'observation comprenait les caractéristiques des patients, les informations concernant le diabète et les maladies cardiovasculaires.

## **XI.10. Analyse statistique**

### **XI.10.1. Description et gestion des données**

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. La normalité des distributions a été évaluée par inspection graphique (histogrammes et diagrammes Q-Q) et par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et en pourcentages.

Les données manquantes étaient rares (< 5 % pour l'ensemble des variables) et ont été traitées par une analyse en cas complets, sans imputation, compte tenu de leur faible proportion et de leur distribution supposée aléatoire.

### **XI.10.2. Analyse univariée**

Les comparaisons de l'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIX@75) entre deux groupes ont été réalisées à l'aide du test *t* de Student pour échantillons indépendants lorsque l'homogénéité des variances était vérifiée (test de Levene), et du test de Welch en cas d'hétérogénéité des variances. Les associations entre l'AIX@75 et les variables quantitatives ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson. L'intensité des corrélations a été interprétée selon les seuils suivants : faible (< 0,3), modérée (0,3–0,5) et forte (> 0,5).

La taille de l'effet pour les comparaisons entre groupes a été estimée par le *d* de Cohen (0,2 = faible, 0,5 = modérée, 0,8 = forte), afin de compléter l'interprétation clinique au-delà de la seule significativité statistique.

### **XI.10.3. Régression linéaire multivariée des déterminants de l'AIX**

Une régression linéaire multiple a été réalisée avec l'AIX@75 comme variable dépendante continue. Les variables candidates ont été sélectionnées sur la base des résultats de l'analyse univariée ( $p < 0,10$ ) et de leur plausibilité physiopathologique.

Les variables thérapeutiques fortement colinéaires avec les variables cliniques sous-jacentes (hypertension artérielle, dyslipidémie, ancienneté du diabète) ont été exclues du modèle afin d'éviter l'instabilité des coefficients.

La colinéarité a été évaluée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF), avec un seuil de 5 pour définir une colinéarité problématique. Les résidus du modèle ont été analysés afin de vérifier l'homoscedasticité, la normalité et l'absence de valeurs aberrantes influentes.

Les résultats ont été exprimés sous forme de coefficients non standardisés (B), de coefficients standardisés ( $\beta$ ), d'intervalles de confiance à 95 % et de valeurs de *p*.

#### **XI.10.4. Analyse de l'association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires**

L'association entre l'Aix@75 et la survenue d'événements cardiovasculaires a d'abord été explorée par la comparaison des moyennes et l'estimation de la taille de l'effet entre les groupes avec et sans événement.

Une régression logistique multivariée a ensuite été réalisée, avec la présence d'un événement cardiovasculaire comme variable dépendante binaire. Les covariables incluses dans le modèle étaient l'Aix@75, l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le syndrome métabolique, la dyslipidémie et l'insuffisance rénale chronique.

Les résultats ont été exprimés en odds ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

La qualité du modèle a été évaluée à l'aide : du test global du modèle ( $\chi^2$ ), du test d'adéquation de Hosmer–Lemeshow, et du coefficient de détermination de Nagelkerke.

#### **XI.10.5. Analyse ROC**

Une courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) a été construite afin d'évaluer la capacité discriminante de l'Aix@75 pour la prédiction des événements cardiovasculaires. L'aire sous la courbe (AUC) a été interprétée selon les standards usuels : 0,5 = absence de discrimination ; 0,7–0,8 = discrimination acceptable ; > 0,8 = bonne discrimination.

#### **XI.10.6. Seuil de significativité et logiciel statistique**

Toutes les analyses étaient bilatérales. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (version 21.0).

## **XII. Résultats**

Selon le protocole de l'étude, le schéma retenu était une étude cas-témoins avec :

- Un ratio cas/témoins de 1:4
- Un effectif total minimal estimé à 620 patients, comprenant :
  - 124 cas
  - 496 témoins

Cet effectif avait été calculé pour détecter un Odds ratio minimal de 2 avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 5 %.

Au terme de la période de recrutement, 719 patients diabétiques de type 2 ont été inclus dans l'analyse finale, répartis comme suit :

- 144 cas (patients présentant au moins un événement cardiovasculaire),
- 575 témoins (patients sans événements cardiovasculaires).

Le ratio réel cas/témoins était donc :  $575 / 144 \approx 0,25$  (soit environ 1:4)

L'effectif réellement inclus ( $n = 719$ ) dépasse l'effectif minimal requis par le calcul de taille d'échantillon ( $n = 620$ ), tout en respectant le ratio cas/témoins prévu dans le protocole.

Cette augmentation de la taille de l'échantillon renforce la puissance statistique de l'étude, améliore la précision des estimations et n'introduit aucun biais méthodologique, puisque la structure cas/témoins a été conservée.

Ainsi, la population analysée est pleinement conforme au protocole initial et confère à l'étude une robustesse statistique accrue.

### **XII.1. Description de la population étudiée**

#### **XII.1. Effectif global et répartition**

##### ***XII.1.1. Population***

Un total de 809 patients diabétiques ont été évalué en consultation et en hospitalisation au niveau du service de Médecine Interne du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou durant la période de l'étude (15 Mars 2023 – 31 Octobre 2025).

Les détails du recrutement : nombre total de patients évalués, patients non inclus, patients exclus secondairement, patients retenus pour l'analyse statistique, ainsi que les cas (MCV+) et les témoins (MCV-) sont détaillés dans la figure 54.

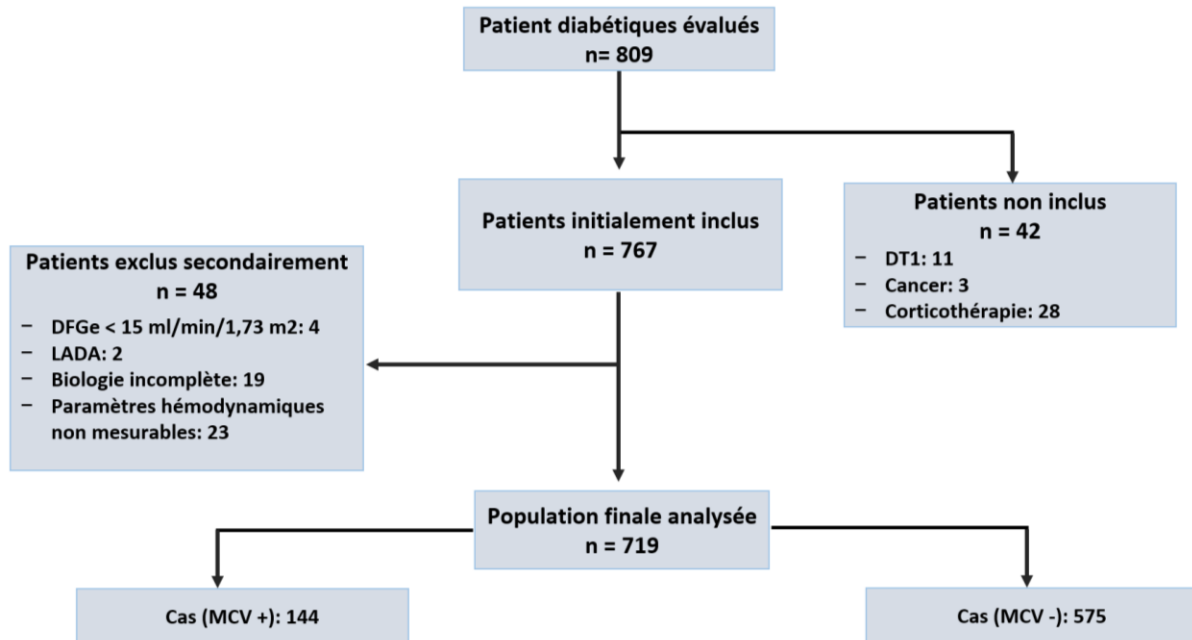


Figure 54. Diagramme de flux de la population étudiée.

**Abréviations :** DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; DT1, diabète de type 1 ; DT2, diabète de type 2 ; LADA, *Latent Auto-immune Diabètes in Adults* (diabète auto-immun latent de l'adulte) ; MCV, maladies cardiovasculaires.

### XII.1.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée

La population analysée comprenait 719 patients atteints de diabète de type 2, dont 387 femmes (53,8 %) et 332 hommes (46,2 %), correspondant à un sex-ratio (H/F) de 0,86.

L'âge moyen des patients était de  $61,7 \pm 11,2$  ans, et l'ancienneté moyenne du diabète de  $10,8 \pm 8,8$  ans.

Une HTA était présente chez 555 patients (77,2 %), avec une durée moyenne d'évolution de  $6,5 \pm 8,4$  ans. Le tabagisme concernait 220 patients (30,6 %), exclusivement de sexe masculin, représentant 66,3 % des hommes de la population étudiée.

L'ensemble des caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population est présenté dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population étudiée.

Caractéristique	Population totale (n = 719)
Âge, ans (moyenne $\pm$ SD)	61,7 $\pm$ 11,2
Sexe, n (%)	
– Femmes	387 (53,8 %)
– Hommes	332 (46,2 %)
Ancienneté du diabète, ans (moyenne $\pm$ SD)	10,8 $\pm$ 8,8
Hypertension artérielle, n (%)	555 (77,2 %)
Ancienneté de l’HTA, ans (moyenne $\pm$ SD)	6,5 $\pm$ 8,4
Tabagisme, n (%)	
– Jamais	499 (69,4 %)
– Ancien ou actuel*	220 (30,6 %)

\* Tous les patients tabagiques étaient de sexe masculin

### **XII.1.3. Paramètres anthropométriques**

La population étudiée (n = 719) présentait un poids moyen de 80,4  $\pm$  15,4 kg (extrêmes : 44 à 153,8 kg) et une taille moyenne de 163,3  $\pm$  9,7 cm (extrêmes : 135 à 193 cm).

L’indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 30,2  $\pm$  5,6 kg/m<sup>2</sup>, correspondant globalement à une population en situation de surpoids ou d’obésité.

Le tour de taille moyen était de 102,2  $\pm$  12,5 cm, traduisant une prévalence élevée de l’obésité abdominale. Le rapport tour de taille/taille était en moyenne de 0,63  $\pm$  0,09, indiquant une répartition préférentiellement viscérale de l’adiposité.

Ces paramètres décrivent une population de patients atteints de diabète de type 2 caractérisée par une surcharge pondérale marquée, en particulier de type abdominal.

Les caractéristiques anthropométriques de la population sont résumées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée.

Paramètre	Minimum	Maximum	Moyenne $\pm$ SD
Poids (kg)	44,0	153,8	80,4 $\pm$ 15,4
Taille (cm)	135	193	163,3 $\pm$ 9,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,1	58,7	30,2 $\pm$ 5,6
Tour de taille (cm)	68	154	102,2 $\pm$ 12,5
Rapport tour de taille / taille	0,38	1,00	0,63 $\pm$ 0,09

#### **XII.1.4. Paramètres hémodynamiques périphériques et centraux de la population générale**

La population étudiée présentait des paramètres hémodynamiques périphériques et centraux reflétant une altération des propriétés mécaniques artérielles.

La pression artérielle périphérique moyenne était de 149,0  $\pm$  22,1 mmHg pour la pression systolique (PAS) et de 76,8  $\pm$  9,7 mmHg pour la pression diastolique (PAD). La pression pulsée périphérique était de 72,2  $\pm$  19,5 mmHg, tandis que la pression artérielle moyenne (PAM) s'élevait à 102,2  $\pm$  13,5 mmHg.

Au niveau central, la pression systolique aortique était de 134,5  $\pm$  20,8 mmHg, la pression diastolique aortique de 78,1  $\pm$  10,0 mmHg, et la pression pulsée aortique de 56,5  $\pm$  18,0 mmHg, traduisant une différence de pression entre les territoires central et périphérique.

La fréquence cardiaque moyenne était de 74,3  $\pm$  11,7 battements par minute.

Les paramètres des ondes de réflexion comprenaient une pression d'augmentation (AP) de 15,9  $\pm$  9,5 mmHg, un index d'augmentation (AIx) de 26,6  $\pm$  10,6 %, et un AIx ajusté à 75 battements par minute (AIx@75) de 26,3  $\pm$  9,8 %.

La vitesse de l'onde de pouls (PWV), mesurée chez 692 patients, était en moyenne de 10,7  $\pm$  3,4 m/s.

L'ensemble de ces paramètres décrit le profil hémodynamique de la population étudiée et sont résumés dans le tableau 4.

**Tableau 4.** Profil hémodynamique de la population étudiée.

Paramètre	Minimum	Maximum	Moyenne ± SD
PAS périphérique (mmHg)	91	228	149,0 ± 22,1
PAD périphérique (mmHg)	47	121	76,8 ± 9,7
Pression pulsée périphérique (mmHg)	28	141	72,2 ± 19,5
PAM (mmHg)	60	153	102,2 ± 13,5
PAS aortique (mmHg)	76	211	134,5 ± 20,8
PAD aortique (mmHg)	48	125	78,1 ± 10,0
Pression pulsée aortique (mmHg)	16	125	56,5 ± 18,0
Fréquence cardiaque (bpm)	47	110	74,3 ± 11,7
Augmentation de pression (mmHg)	-6	76	15,9 ± 9,5
Index d'augmentation (AIx, %)	-21	63	26,6 ± 10,6
AIx ajusté à 75 bpm (AIx@75, %)	-10	61	26,3 ± 9,8
Vitesse de l'onde de pouls (m/s)	5,4	38,4	10,7 ± 3,4

#### **XII.1.5. Caractéristiques biologiques et métaboliques**

La population étudiée présentait un profil biologique et métabolique caractérisé par des anomalies fréquentes des paramètres glycémiques, lipidiques et rénaux.

La glycémie à jeun moyenne était de  $1,44 \pm 0,53$  g/L et l'HbA1c moyenne de  $7,47 \pm 1,73$  %, traduisant un contrôle glycémique variable au sein de la population étudiée.

Le profil lipidique montrait un cholestérol total moyen de  $1,59 \pm 0,43$  g/L, un LDL-cholestérol de  $0,91 \pm 0,37$  g/L, un HDL-cholestérol de  $0,42 \pm 0,12$  g/L et des triglycérides de  $1,31 \pm 0,77$  g/L. Le cholestérol non-HDL était en moyenne de  $1,17 \pm 0,46$  g/L. Une dyslipidémie était observée chez 63,6 % des patients.

La fonction rénale était hétérogène, avec une créatininémie moyenne de  $8,91 \pm 3,08$  mg/L et un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de  $82,8 \pm 21,9$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le rapport albuminurie/créatininurie (RAC) était de  $63,6 \pm 216,8$  mg/g.

Le syndrome métabolique était présent chez 88,5 % des patients (636/718 données exploitables).

L'ensemble de ces paramètres décrit le profil biologique et métabolique de la population étudiée et est résumé dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Profil biologique et métabolique de la population étudiée.

Paramètre	Minimum	Maximum	Moyenne ± SD / n (%)
Glycémie à jeun (g/L)	0,58	4,01	1,44 ± 0,53
HbA1c (%)	4,40	16,60	7,47 ± 1,73
Cholestérol total (g/L)	0,67	3,08	1,59 ± 0,43
LDL (g/L)	0,08	2,28	0,91 ± 0,37
HDL (g/L)	0,12	0,98	0,42 ± 0,12
Triglycérides (g/L)	0,26	6,97	1,31 ± 0,77
Non-HDL cholesterol (g/L)	0,30	6,50	1,17 ± 0,46
Créatinine sanguine (mg/L)	4,00	29,80	8,91 ± 3,08
DFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	16,16	138,35	82,8 ± 21,9
Albumine/créatinine urinaire (mg/g)	0,11	2713,90	63,6 ± 216,8
Dyslipidémie, n (%)	–	–	457 (63,6 %)
Syndrome métabolique, n (%)	–	–	636 (88,5 %)

### XII.1.6. Prévalence et typologie des événements cardiovasculaires

Dans la population globale de 719 patients diabétiques de type 2, 144 patients (20,0 %) présentaient au moins un événement cardiovasculaire documenté (groupe MCV+), tandis que 575 patients (80,0 %) n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire (groupe MCV-).

La maladie coronarienne était la manifestation cardiovasculaire la plus fréquente, observée chez 87 patients (12,1 %), contre 632 patients (87,9 %) sans atteinte coronaire. Les AVC/AIT concernaient 33 patients (4,6 %), alors que 686 patients (95,4 %) n'avaient aucun antécédent neurovasculaire.

L'AOMI était identifiée chez 45 patients (6,5 % de la population valide). Chez les 680 patients pour lesquels l'IPS a été réalisé, l'IPS moyen était de 1,08 ± 0,15, indiquant globalement l'absence d'ischémie périphérique significative dans la majorité de la cohorte.

Dans l'ensemble, un patient diabétique sur cinq présentait une complication cardiovasculaire. La coronaropathie représentait la principale expression clinique, suivie par l'AOMI et les événements cérébro-vasculaires. La répartition des événements cardiovasculaires au sein de la population étudiée est présentée dans le Tableau 6.

**Tableau 6.** Prévalence et typologie des événements cardiovasculaires dans la population étudiée.

Événement cardiovasculaire	N valides	Oui, n (%)	Non, n (%)
<b>Tout événement cardiovasculaire</b>	719	144 (20,0)	575 (80,0)
<b>Maladie coronarienne</b>	719	87 (12,1)	632 (87,9)
<b>AVC / AIT</b>	719	33 (4,6)	686 (95,4)
<b>Artériopathie des membres inférieurs</b>	697	45 (6,5)	652 (93,5)
<b>IPS (moyenne ± SD)</b>	680	1,08 ± 0,15	–

### XII.1.7. Traitements médicamenteux de la population

La majorité des patients inclus dans l'étude bénéficiait d'un traitement pharmacologique du diabète et/ou des facteurs de risque cardiovasculaire.

Un traitement antidiabétique non insulinique était prescrit chez 655 patients (91,1 %), tandis que 64 patients (8,9 %) ne recevaient pas d'antidiabétiques oraux. Une insulinothérapie était utilisée chez 222 patients (30,9 %), alors que 497 patients (69,1 %) n'en recevaient pas.

Concernant la prise en charge cardiovasculaire, 422 patients (58,7 %) étaient traités par antihypertenseurs, tandis que 297 patients (41,3 %) n'en recevaient pas. Un traitement par statines était prescrit chez 369 patients (51,3 %), contre 350 patients (48,7 %) non traités par hypolipémiants.

La répartition des traitements antidiabétiques et cardiovasculaires au sein de la population étudiée est présentée dans la Figure 7.

**Tableau 7 :** Traitements médicamenteux de la population étudiée.

Traitement	Oui, n (%)	Non, n (%)
Thérapie antidiabétique non insulinique	655 (91,1)	64 (8,9)
Insulinothérapie	222 (30,9)	497 (69,1)
Antihypertenseurs	422 (58,7)	297 (41,3)
Statines	369 (51,3)	350 (48,7)

## **X.2. Analyse comparative entre groupes MCV+ et MCV-**

### **XII.2.1 Caractéristiques anthropométriques et cliniques MCV+ VS MCV-**

Les patients du groupe MCV+ étaient plus âgés et présentaient une ancienneté plus élevée du diabète ainsi que de l'hypertension artérielle que les patients du groupe MCV-, avec des différences statistiquement significatives pour l'ensemble de ces comparaisons ( $p < 0,05$ ).

Le sexe masculin était plus fréquemment représenté chez les patients MCV+ (56,2 %) que chez les patients MCV- (43,8 %), cette différence étant statistiquement significative ( $p = 0,007$ ).

La prévalence de l'hypertension artérielle était également plus élevée dans le groupe MCV+ (85,4 %) comparativement au groupe MCV- (75,1 %), avec une différence significative ( $p = 0,009$ ).

Le tabagisme était plus fréquent chez les patients MCV+ (38,9 %) que chez les patients MCV- (28,5 %), avec une différence statistiquement significative ( $p = 0,016$ ). Dans cette cohorte, le tabagisme étant exclusivement observé chez les hommes, cette association reflète une distribution conjointe du sexe masculin et de l'exposition tabagique.

Le syndrome métabolique était légèrement plus fréquent chez les patients MCV+ (93,0 %) que chez les patients MCV- (87,5 %), sans atteindre le seuil de significativité statistique ( $p = 0,063$ ).

En revanche, les paramètres anthropométriques, incluant le poids, la taille, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et le rapport tour de taille/taille, ne différaient pas significativement entre les deux groupes.

L'ensemble des comparaisons cliniques et anthropométriques entre les groupes MCV+ et MCV- est présenté dans les tableaux 8a et 8b.

**Tableau 8a :** Caractéristiques anthropométriques MCV+ VS MCV-.

Variable	MCV- Moy ± SD	MCV+ Moy ± SD	Différence Moy	p- value	Taille d'effet (d de Cohen)
<b>Âge (ans)</b>	61,7 ± 11,1	65,9 ± 10,8	-4,19	0,000	-0,38
<b>Poids (kg)</b>	80,5 ± 15,4	80,0 ± 15,5	-0,59	0,681	-0,04
<b>Taille (cm)</b>	163,5 ± 9,7	162,3 ± 9,8	-1,13	0,210	-0,12
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30,2 ± 5,6	30,4 ± 5,7	0,19	0,722	0,03
<b>Tour de taille (cm)</b>	102,1 ± 12,4	103,0 ± 12,5	-0,97	0,402	-0,08
<b>Rapport tour de taille/taille</b>	0,63 ± 0,09	0,63 ± 0,09	-0,002	0,794	-0,02
<b>Ancienneté diabète (ans)</b>	10,1 ± 8,4	13,0 ± 9,1	-2,90	0,001	-0,33
<b>Ancienneté HTA (ans)</b>	6,5 ± 8,3	8,5 ± 9,0	-2,02	0,010	-0,24

**Tableau 8b.** Caractéristiques cliniques MCV+ VS MCV-

Variable	Catégorie	MCV-	MCV+	P (Khi <sup>2</sup> )	Interprétation
<b>Sexe</b>	<b>Femme</b>	324	63	0,007	Hommes plus à risque
	<b>Homme</b>	251	81		
<b>Hypertension</b>	<b>Non</b>	143	21	0,009	HTA associée aux ECV
	<b>Oui</b>	432	123		
<b>Tabagisme</b>	<b>Non</b>	411	88	0,016	Les fumeurs ont plus d'ECV
	<b>Oui</b>	164	56		
<b>Syndrome métabolique</b>	<b>Non</b>	72	10	0,063	Tendance non significative
	<b>Oui</b>	503	133		

### **XII.2.2. Caractéristiques anthropométriques et cliniques MCV+ VS MCV-**

La dyslipidémie était plus fréquente chez les patients du groupe MCV+ (78,5 %) que chez ceux du groupe MCV- (59,8 %), avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

La microalbuminurie, définie par un rapport albuminurie/créatininurie  $\geq 30$  mg/g, était observée plus fréquemment chez les patients MCV+ (33,3 %) que chez les patients MCV- (25,1 %), sans que cette différence n'atteigne le seuil de significativité statistique ( $p = 0,066$ ).

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique était comparable entre les deux groupes, concernant 17,4 % des patients MCV+ et 15,5 % des patients MCV- ( $p = 0,580$ ).

En revanche, l'analyse quantitative des paramètres rénaux montrait des différences significatives entre les groupes. Les patients MCV+ présentaient une créatininémie plus élevée, un débit de filtration glomérulaire estimé plus bas et un rapport albuminurie/créatininurie plus élevé que les patients MCV- ( $p < 0,05$  pour l'ensemble des comparaisons).

Le profil lipidique différait également entre les deux groupes, avec des concentrations significativement plus élevées de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de cholestérol non-HDL, ainsi qu'un HDL-cholestérol plus bas élevé chez les patients MCV+.

En revanche, aucune différence significative n'était observée entre les groupes concernant la glycémie à jeun et l'HbA1c.

Les comparaisons des paramètres biologiques et rénaux entre les groupes MCV+ et MCV- sont présentées dans les tableaux 9a. Le tableau 9b illustre la présence d'une dyslipidémie, insuffisance rénale et protéinurie.

**Tableau 9a.** Caractéristiques biologiques de la population étudiée MCV+ *VS* MCV-.

Variable	MCV- Moy ± SD	MCV+ Moy ± SD	Différence Moy	p- value	Taille d'effet (d de Cohen)
<b>Créatinine (mg/L)</b>	8,91 ± 3,08	9,69 ± 3,27	-0,78	0,006	-0,26
<b>DFGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	83 ± 21,9	77 ± 20,7	5,26	0,010	0,24
<b>RAC (mg/g)</b>	63,6 ± 216,8	113 ± 286	-49,4	0,024	-0,23
<b>Glycémie à jeun (g/L)</b>	1,44 ± 0,53	1,46 ± 0,56	0,02	0,753	0,03
<b>HbA1c (%)</b>	7,47 ± 1,73	7,31 ± 1,71	-0,17	0,302	-0,10
<b>Cholestérol total (g/L)</b>	1,59 ± 0,43	1,78 ± 0,47	0,19	0,000	0,45
<b>LDL (g/L)</b>	0,91 ± 0,36	1,04 ± 0,41	0,13	0,000	0,37
<b>HDL (g/L)</b>	0,42 ± 0,12	0,45 ± 0,12	0,033	0,005	0,12
<b>Triglycérides (g/L)</b>	1,31 ± 0,77	1,38 ± 0,75	0,065	0,361	0,08
<b>Non-HDL cholestérol (g/L)</b>	1,17 ± 0,46	1,33 ± 0,50	0,16	0,000	0,36

**Tableau 9b.** Présence de dyslipidémie, microalbuminurie et IRC MCV+ *VS* MCV-.

Variable	Catégorie	MCV-	MCV+	P (K $\chi^2$ )	Interprétation
<b>Dyslipidémie</b>	Non	231	31	0,000	Dyslipidémie significative
	Oui	344	113		
<b>Microalbuminurie (ACR)</b>	Non	388	80	0,066	Tendance non significative
	Oui	130	40		
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	Non	486	119	0,580	Non significatif
	Oui	89	25		

### XII.2.3. Paramètres hémodynamiques périphériques MCV+ VS MCV-

Les patients du groupe MCV+ présentait des valeurs de pression artérielle systolique périphérique et de pression pulsée périphérique significativement plus élevées que celles observées chez les patients du groupe MCV- ( $p < 0,05$ ), tel qu'illustré dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Paramètres hémodynamiques périphériques MCV+ VS MCV-

Variable	MCV- Moy $\pm$ SD	MCV+ Moy $\pm$ SD	Différence Moy	p- value	Taille d'effet (d de Cohen)
<b>PA systolique (mmHg)</b>	148,7 $\pm$ 22,0	154,3 $\pm$ 22,3	-5,58	0,007	-0,25
<b>PA diastolique (mmHg)</b>	76,8 $\pm$ 9,6	77,6 $\pm$ 9,9	0,82	0,365	0,08
<b>Pression pulsée périphérique (mmHg)</b>	71,8 $\pm$ 19,4	78,2 $\pm$ 19,8	-6,40	0,000	-0,33

### XII.2.4. Paramètres hémodynamiques centraux MCV+ VS MCV-

De façon concordante, la pression systolique aortique et la pression pulsée aortique étaient plus élevées chez les patients du groupe MCV+, avec des différences statistiquement significatives.

En revanche, les marqueurs des ondes de réflexion, incluant l'index d'augmentation (AIx) et l'AIx ajusté à 75 battements par minute (AIx@75), ne différaient pas significativement entre les deux groupes en analyse univariée, bien qu'une tendance à des valeurs plus élevées ait été observée chez les patients MCV+.

De même, la fréquence cardiaque et la vitesse de l'onde de pouls ne présentaient pas de différence statistiquement significative entre les groupes, comme l'illustre le tableau 11.

**Tableau 11.** Paramètres hémodynamiques centraux et rigidité artérielle MCV+ *VS* MCV-

Variable	MCV- Moy ± SD	MCV+ Moy ± SD	Différence Moy	p- value	Taille d'effet (d de Cohen)
<b>PAS aortique (mmHg)</b>	134,2 ± 20,7	139,5 ± 21,0	-5,29	0,006	-0,26
<b>PAD aortique (mmHg)</b>	78,1 ± 10,0	77,0 ± 10,2	1,06	0,257	0,11
<b>Pression pulsée aortique (mmHg)</b>	56,5 ± 18,0	62,6 ± 18,1	-6,13	0,000	-0,34
<b>Augmentation pression (mmHg)</b>	15,9 ± 9,5	18,1 ± 9,6	-2,23	0,012	-0,24
<b>AIx (%)</b>	26,5 ± 10,6	27,8 ± 10,8	-1,25	0,206	-0,12
<b>AIx@75 (%)</b>	26,3 ± 9,8	26,8 ± 9,9	-0,51	0,579	-0,05
<b>FC (bpm)</b>	74,2 ± 11,7	75,7 ± 11,7	1,52	0,163	0,13
<b>PWV (m/s)</b>	10,7 ± 3,38	11,3 ± 3,5	-0,59	0,077	-0,17

### XII.2.5. Paramètres thérapeutiques MCV+ VS MCV-

L'analyse univariée des traitements met en évidence des différences significatives entre les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire (MCV+) et ceux indemnes d'événement cardiovasculaire (MCV-).

L'utilisation d'un traitement antidiabétique non insulinique était significativement plus fréquente chez les patients MCV- que chez les patients MCV+ (92,7 % vs 84,7 %,  $p = 0,003$ ).

À l'inverse, l'insulinothérapie était significativement plus souvent observée chez les patients MCV+ comparativement aux patients MCV- (43,8 % vs 27,7 %,  $p < 0,001$ ).

Concernant les traitements cardiovasculaires, un traitement antihypertenseur était prescrit chez 79,2 % des patients MCV+ contre 53,6 % des patients MCV- ( $p < 0,001$ ).

De même, l'utilisation des statines était significativement plus fréquente dans le groupe MCV+ que dans le groupe MCV- (72,2 % vs 46,1 %,  $p < 0,001$ ).

Dans l'ensemble, l'insulinothérapie ainsi que les traitements cardiovasculaires étaient significativement plus fréquents chez les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire, justifiant leur prise en compte dans les analyses multivariées, comme l'illustre le tableau 12.

**Tableau 12.** Paramètres thérapeutiques et rigidité artérielle MCV+ VS MCV-

Variable	Catégorie	MCV-	MCV+	P (Khi <sup>2</sup> )	Interprétation
<b>Non-Insulin Antidiabetic Therapy</b>	Non	42	22	0,003	Patients sous non-insuline plus à risque
	Oui	533	122		
<b>Insulin Therapy</b>	Non	416	81	0,000	Insulinothérapie associée à moins d'événements (inversement)
	Oui	159	63		
<b>Antihypertensive Therapy</b>	Non	267	30	0,000	Traitement lié aux patients à risque élevé
	Oui	308	114		
<b>Statin Therapy</b>	Non	310	40	0,000	Traitement indicatif du risque élevé
	Oui	265	104		

### **XII.2.6. Interprétation synthétique générale de l'analyse univariée**

L'analyse univariée met en évidence un profil cardiovasculaire globalement plus défavorable chez les patients diabétiques de type 2 ayant présenté un événement cardiovasculaire (MCV+), reposant sur l'association de facteurs cliniques, biologiques, hémodynamiques et thérapeutiques.

#### ***XII.2.6.a. Facteurs cliniques associés aux événements cardiovasculaires***

Les patients du groupe MCV+ présentaient significativement plus fréquemment des facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Le sexe masculin était plus représenté ( $p = 0,007$ ), de même que l'hypertension artérielle ( $p = 0,009$ ), le tabagisme ( $p = 0,016$ ) et la dyslipidémie ( $p < 0,001$ ).

Par ailleurs, les patients MCV+ étaient plus âgés et présentaient une ancienneté plus élevée du diabète ainsi qu'une durée d'évolution plus longue de l'hypertension artérielle ( $p < 0,05$  pour chacune de ces variables). L'ensemble de ces facteurs constitue le socle du risque cardiovasculaire traditionnel dans cette population.

#### ***XII.2.6.b. Paramètres biologiques et métaboliques continus***

Sur le plan biologique, les patients MCV+ présentaient une atteinte rénale plus marquée, caractérisée par une créatininémie plus élevée, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) plus bas et un rapport albuminurie/créatininurie (RAC) plus élevé ( $p < 0,05$  pour tous).

Le profil lipidique était également significativement plus athérogène chez les patients MCV+, avec des taux plus élevés de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de cholestérol non-HDL, ainsi qu'un HDL-cholestérol plus bas ( $p < 0,05$  pour l'ensemble de ces paramètres).

En revanche, la glycémie à jeun et l'HbA1c n'étaient pas significativement associées à la survenue d'événements cardiovasculaires en analyse univariée.

#### ***XII.2.6.c. Paramètres hémodynamiques***

Les patients MCV+ présentaient des pressions artérielles périphériques et centrales plus élevées, incluant une pression artérielle systolique périphérique, une pression pulsée périphérique, une pression systolique aortique et une pression pulsée aortique significativement augmentées ( $p < 0,05$  pour toutes).

À l'inverse, les paramètres liés à la rigidité artérielle et aux ondes de réflexion, incluant l'index d'augmentation (AIx), l'AIx normalisé à 75 battements par minute (AIx@75) et la vitesse de l'onde de pouls (PWV), n'étaient pas significativement différents entre les groupes en analyse univariée, malgré une tendance à des valeurs plus élevées chez les patients MCV+.

#### ***XII.2.6.d. Facteurs thérapeutiques***

Sur le plan thérapeutique, les patients MCV+ étaient significativement plus souvent traités par insuline, antihypertenseurs et statines ( $p < 0,001$  pour chacun), tandis que l'utilisation d'un traitement antidiabétique non insulinique était plus fréquente chez les patients MCV- ( $p = 0,003$ ). Ces différences traduisent un contexte de prévention secondaire et une sévérité métabolique et cardiovasculaire plus importante chez les patients ayant présenté un événement.

#### ***XII.2.6.e. Variables non significatives ou à l'état de tendance***

Certaines variables ne franchissaient pas le seuil de significativité statistique en analyse univariée, notamment le syndrome métabolique ( $p = 0,063$ ), la micro-albuminurie définie de manière catégorielle ( $p = 0,066$ ) et l'insuffisance rénale chronique définie par un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,580$ ). Ces paramètres peuvent toutefois intervenir comme facteurs modificateurs dans les analyses multivariées ultérieures.

### **XII.2.7. Variables retenues pour l'analyse multivariée**

Sur la base de la significativité statistique ( $p < 0,05$ ) et de la pertinence physiopathologique, les variables suivantes doivent être intégrées dans les modèles multivariés :

#### ***XII.2.7.a. Variables cliniques***

Les variables cliniques retenues pour l'analyse multivariée sont :

- L'âge
- Le sexe
- L'hypertension artérielle
- L'ancienneté de l'HTA
- L'ancienneté du diabète
- Le tabagisme
- La dyslipidémie

#### ***XII.2.7.b. Variables biologiques continues***

- Créatinine
- DFGe
- Rapport albuminurie/créatinine
- LDL-cholestérol
- Cholestérol non-HDL
- HDL-cholestérol

#### ***XII.2.7.c. Variables hémodynamiques***

- PAS périphérique
- Pression pulsée périphérique
- PAS aortique
- Pression pulsée aortique
- AIX@75 (variable d'intérêt principale)

#### ***XII.2.7.d. Variables thérapeutiques***

- Insulinothérapie
- Traitement antihypertenseur
- Statines
- Traitement non-insulinique

Le tableau 13 résume toute l'analyse univariée.

**Tableau 13.** Résumé de l'analyse univariée

Variable	MCV- (n=575)	MCV+ (n=144)	p-value
<b>Paramètres démographiques et cliniques</b>			
Age (years)*	61.7 ± 11.1	65.9 ± 10.8	<0.001
Sexe masculin, n (%) *	251 (43.8)	81 (56.2)	0.007
Durée du diabète (années)*	10.1 ± 8.4	13.0 ± 9.1	0.001
Hypertension artérielle, n (%) *	432 (75.1)	123 (85.4)	0.009
Durée de l'HTA (année)*	6.5 ± 8.3	8.5 ± 9.0	0.010
Tabagisme, n (%) *	164 (28.5)	56 (38.9)	0.016
Syndrome métabolique, n (%)	503 (87.5)	133 (93.0)	0.063
Poids (kg)	80.5 ± 15.4	80.0 ± 15.5	0.681
Taille (cm)	163.5 ± 9.7	162.3 ± 9.8	0.210
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.2 ± 5.6	30.4 ± 5.7	0.722
Tour de taille (cm)	102.1 ± 12.4	103.0 ± 12.5	0.402
Tour de taille/taille	0.63 ± 0.09	0.63 ± 0.09	0.794
<b>Paramètres biologiques</b>			
Glycémie (g/L)	1.44 ± 0.53	1.46 ± 0.56	0.753
HbA1c (%)	7.47 ± 1.73	7.31 ± 1.71	0.302
Cholestérol total (g/L) *	1.59 ± 0.43	1.78 ± 0.47	<0.001
LDL (g/L) *	0.91 ± 0.36	1.04 ± 0.41	<0.001
HDL (g/L) *	0.42 ± 0.12	0.45 ± 0.12	0.005
Triglycérides (g/L)	1.31 ± 0.77	1.38 ± 0.75	0.361
Non-HDL cholestérol (g/L) *	1.17 ± 0.46	1.33 ± 0.50	<0.001
Dyslipidémie, n (%) *	344 (59.8)	113 (78.5)	<0.001
Créatininémie (mg/L) *	8.91 ± 3.08	9.69 ± 3.27	0.006
DFGe (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *	83.0 ± 21.9	77.0 ± 20.7	0.010
RAC (mg/g) *	63.6 ± 216.8	113 ± 286	0.024
Microalbuminurie, n (%)	130 (25.1)	40 (33.3)	0.066
MRC, n (%)	89 (15.5)	25 (17.4)	0.580
<b>Paramètres hémodynamiques périphériques</b>			
PAS (mmHg)*	148.7 ± 22.0	154.3 ± 22.3	0.007
PAD (mmHg)	76.8 ± 9.6	77.6 ± 9.9	0.365
Pression pulsée (mmHg)*	71.8 ± 19.4	78.2 ± 19.8	<0.001
<b>Paramètres hémodynamiques centraux</b>			
PAS aortique (mmHg)*	134.2 ± 20.7	139.5 ± 21.0	0.006
PAD (mmHg)	78.1 ± 10.0	77.0 ± 10.2	0.257
Pression pulsée aortique (mmHg)*	56.5 ± 18.0	62.6 ± 18.1	<0.001
Augmentation de pression (mmHg)*	15.9 ± 9.5	18.1 ± 9.6	0.012
Index d'augmentation (%)	26.5 ± 10.6	27.8 ± 10.8	0.206
AIx@75 (%)	26.3 ± 9.8	26.8 ± 9.9	0.579
Fréquence cardiaques (bpm)	74.2 ± 11.7	75.7 ± 11.7	0.163
cf-PWV (m/s)	10.7 ± 3.38	11.3 ± 3.50	0.077
<b>Traitements</b>			
Antidiabétiques non-insuliniques, n (%) *	533 (92.7)	122 (84.7)	0.003
Insulinothérapie, n (%) *	159 (27.7)	63 (43.8)	<0.001
Traitement anti HTA, n (%) *	308 (53.6)	114 (79.2)	<0.001
Traitement par statines, n (%) *	265 (46.1)	104 (72.2)	<0.001

\*Valeur statistiquement significative (P<0,05)

L'analyse univariée met en évidence un phénotype cardiovasculaire à très haut risque, associant facteurs traditionnels, dysfonction rénale, charge hémodynamique accrue et intensification thérapeutique.

Les ondes de réflexion (Aix), bien que non significatives en analyse brute, doivent être évaluées en analyse multivariée, où leur rôle indépendant pourra être révélé après ajustement sur les facteurs confondants.

## **XII.3. Déterminants de l'index d'augmentation**

### **XII.3.1. Analyse univariée**

#### *XII.3.1.a. Corrélations entre l'Aix et les paramètres cliniques*

L'analyse des corrélations entre l'Aix et les paramètres cliniques et anthropométriques met en évidence plusieurs déterminants significativement associés. Elle est résumée dans le tableau 14.

L'âge était positivement corrélé à l'Aix ( $r = 0,268$  ;  $p < 0,001$ ), traduisant une augmentation progressive des ondes de réflexion avec l'avancée en âge. L'ancienneté du diabète ( $r = 0,121$  ;  $p = 0,001$ ) et l'ancienneté de l'hypertension artérielle ( $r = 0,106$  ;  $p = 0,004$ ) étaient également associées à une élévation de l'Aix, bien que ces corrélations soient de faible intensité.

À l'inverse, le poids ( $r = -0,210$  ;  $p < 0,001$ ) et la taille ( $r = -0,377$  ;  $p < 0,001$ ) étaient négativement corrélés à l'Aix, indiquant des ondes de réflexion plus marquées chez les sujets de plus petite stature. Parmi les paramètres anthropométriques étudiés, la taille apparaissait comme l'un des déterminants les plus fortement associés à l'Aix.

Le rapport tour de taille/taille (WHtR) était positivement corrélé à l'Aix ( $r = 0,152$  ;  $p < 0,001$ ), suggérant qu'une adiposité abdominale proportionnellement plus importante s'accompagnait d'une augmentation des ondes de réflexion.

En revanche, l'indice de masse corporelle (IMC) ( $r = 0,020$  ;  $p = 0,590$ ) et le tour de taille considéré isolément ( $r = -0,013$  ;  $p = 0,718$ ) n'étaient pas significativement associés à l'Aix.

**Tableau 14.** Corrélations entre l'Aix et les paramètres cliniques

Variable	r (Pearson)	p	Sens
Âge (années) *	+0,268	<0,001	↑ Aix avec l'âge
Ancienneté du diabète (années) *	+0,121	0,001	↑ Aix (faible)
Ancienneté HTA (années) *	+0,106	0,004	↑ Aix (faible)
Poids (kg) *	-0,210	<0,001	↓ Aix
Taille (cm) *	-0,377	<0,001	↓ Aix (association forte)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *	+0,020	0,590	NS
Tour de taille (cm) *	-0,013	0,718	NS
Ratio taille/taille (WHtR) *	+0,152	<0,001	↑ Aix (faible-moderé)

\*Valeur statistiquement significative (P<0,05)

### *XII.3.1.b Corrélations entre l'index d'augmentation (Aix) et les paramètres biologiques*

L'analyse des corrélations entre l'Aix et les paramètres biologiques et métaboliques met en évidence plusieurs déterminants significatifs, essentiellement liés à la fonction rénale et au métabolisme lipidique, comme l'illustre le tableau 15.

La fonction rénale, évaluée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe, CKD-EPI), était inversement et significativement corrélée à l'Aix ( $r = -0,123$ ,  $p = 0,001$ ), indiquant une augmentation des ondes de réflexion lorsque la fonction rénale se dégrade. En revanche, la créatininémie n'était pas significativement associée à l'Aix ( $r = -0,053$ ,  $p = 0,157$ ), suggérant que le DFGe est un marqueur plus sensible que la créatinine brute pour apprécier l'impact de la fonction rénale sur la rigidité artérielle.

Le rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) montrait une corrélation positive de faible intensité avec l'Aix ( $r = 0,069$ ,  $p = 0,081$ ), traduisant une tendance à une augmentation des ondes de réflexion en présence d'atteinte microvasculaire rénale.

Les paramètres du contrôle glycémique, incluant la glycémie à jeun ( $r = -0,021$ ,  $p = 0,576$ ) et l'HbA1c ( $r = 0,016$ ,  $p = 0,670$ ), n'étaient pas significativement corrélés à l'Aix. De même, les indices d'insulinorésistance (METS-IR :  $r = -0,029$ ,  $p = 0,445$  ; TG/Glucose :  $r = 0,019$ ,  $p = 0,619$ ) ne montraient aucune association significative avec l'Aix.

Concernant le profil lipidique, le cholestérol total présentait une corrélation positive mais très faible avec l'Aix ( $r = 0,077$ ,  $p = 0,040$ ). En revanche, le LDL-cholestérol ( $r = 0,035$ ,  $p = 0,358$ ),

les triglycérides ( $r = 0,007$ ,  $p = 0,848$ ) et le cholestérol non-HDL ( $r = 0,015$ ,  $p = 0,680$ ) n'étaient pas significativement associés à l'Aix. À l'inverse, le HDL-cholestérol était positivement et significativement corrélé à l'Aix ( $r = 0,151$ ,  $p < 0,001$ ), indiquant une association faible à modérée entre des taux plus élevés de HDL-c et des ondes de réflexion accrues.

**Tableau 15.** Corrélations entre l'Aix et les paramètres biologiques

Variable	r (Pearson)	p	Sens
<b>Créatinine</b>	-0,053	0,157	NS
<b>DFGe (CKD-EPI) *</b>	-0,123	<b>0,001</b>	↓ Aix quand DFGe ↑
<b>RAC (ACR)</b>	+0,069	0,081	tendance ( $p < 0,10$ )
<b>Glycémie à jeun</b>	-0,021	0,576	NS
<b>HbA1c</b>	+0,016	0,670	NS
<b>Cholestérol total *</b>	+0,077	<b>0,040</b>	↑ Aix (très faible)
<b>LDL</b>	+0,035	0,358	NS
<b>HDL *</b>	+0,151	<b>&lt;0,001</b>	↑ Aix (faible–modéré)
<b>Triglycérides</b>	+0,007	0,848	NS
<b>Non-HDL-c</b>	+0,015	0,680	NS

\*Valeur statistiquement significative ( $P < 0,05$ )

### *XII.3.1.c. Corrélations entre l'index d'augmentation et les paramètres hémodynamiques*

L'analyse des corrélations entre l'Aix et les paramètres hémodynamiques périphériques et centraux met en évidence des déterminants majeurs liés à la charge pressionnelle et à l'hémodynamique centrale.

La pression artérielle systolique périphérique était positivement et significativement corrélée à l'Aix ( $r = 0,286$ ,  $p < 0,001$ ), indiquant que l'augmentation de la pression systolique s'accompagne d'une majoration des ondes de réflexion. De même, la pression artérielle diastolique périphérique montrait une association positive mais de faible intensité ( $r = 0,139$ ,  $p < 0,001$ ). La pression pulsée périphérique était également corrélée à l'Aix ( $r = 0,254$ ,  $p < 0,001$ ), traduisant une relation entre la pulsatilité artérielle et l'amplification des ondes de réflexion.

La pression artérielle moyenne présentait une corrélation positive modérée avec l'Aix ( $r = 0,401$ ,  $p < 0,001$ ), soulignant le rôle central de la charge hémodynamique globale dans la détermination de l'Aix.

Concernant les paramètres centraux, la pression artérielle systolique aortique était l'un des déterminants les plus fortement associés à l'AIx ( $r = 0,435$ ,  $p < 0,001$ ), suivie de la pression pulsée aortique ( $r = 0,402$ ,  $p < 0,001$ ), confirmant que l'AIx est avant tout un marqueur de l'hémodynamique centrale et de la rigidité artérielle proximale. La pression diastolique aortique était également corrélée à l'AIx mais avec une intensité plus faible ( $r = 0,170$ ,  $p < 0,001$ ).

La fréquence cardiaque était positivement associée à l'AIx ( $r = 0,129$ ,  $p = 0,001$ ), indiquant qu'une augmentation de la fréquence cardiaque s'accompagne d'une majoration modeste des ondes de réflexion.

**Tableau 16.** Corrélations entre l'AIx et les paramètres hémodynamiques

Abréviations : PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PP, pression pulsée ; PAM, pression artérielle moyenne ; FC, fréquence cardiaque ; AIx, index d'augmentation.

Variable	r (Pearson)	p	Sens
PAS périphérique *	+0,286	<0,001	↑ AIx
PAD périphérique *	+0,139	<0,001	↑ AIx (faible)
PP périphérique *	+0,254	<0,001	↑ AIx
PAM *	+0,401	<0,001	↑ AIx (modéré)
PAS aortique *	+0,435	<0,001	↑ AIx (modéré)
PAD aortique *	+0,170	<0,001	↑ AIx (faible)
PP aortique *	+0,402	<0,001	↑ AIx (modéré)
FC (bpm) *	+0,129	0,001	↑ AIx (faible)

#### *XII.3.1.d. Corrélations entre sexe et index d'augmentation (AIx@75)*

L'index d'augmentation ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) était significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes, comme illustré dans le tableau 17.

Chez les femmes ( $n = 387$ ), l'AIx@75 moyen était de  $29,2 \pm 9,0$  %, contre  $22,8 \pm 9,6$  % chez les hommes ( $n = 332$ ), soit une différence moyenne de  $6,36$  % (IC95 % [ $5,00 - 7,72$ ] ;  $p < 0,001$ ). La taille de l'effet était importante ( $d$  de Cohen =  $0,69$ ), indiquant une différence cliniquement et hémodynamiquement pertinente entre les deux sexes.

**Tableau 17.** AIx@75 selon le sexe

Sexe	n	AIx@75 (%)
<b>Femmes</b>	387	29,18 ± 8,98
<b>Hommes</b>	332	22,83 ± 9,62
<b>p</b>		<b>&lt; 0,001</b>

**XII.3.1.e. Hypertension artérielle et index d'augmentation aortique (AIx@75)**

L'AIx@75) était significativement plus élevé chez les patients diabétiques hypertendus que chez les patients non hypertendus, comme le résume le tableau 18.

Chez les patients sans hypertension artérielle (n = 164), l'AIx@75 moyen était de 22,84 ± 10,88 %, tandis qu'il atteignait 27,25 ± 9,23 % chez les patients hypertendus (n = 555), correspondant à une différence moyenne de 4,41 % (IC95 % [2,73 – 6,09] ; p < 0,001). La taille de l'effet était modérée (d de Cohen = 0,46), indiquant une augmentation cliniquement et hémodynamiquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients diabétiques hypertendus.

**Tableau 18.** AIx@75 selon le statut hypertensif

Statut HTA	n	AIx@75 (%)
<b>Non hypertendus</b>	164	22,84 ± 10,88
<b>Hypertendus</b>	555	27,25 ± 9,23
<b>p</b>		<b>&lt; 0,001</b>

**XII.3.1.f. Tabagisme et index d'augmentation aortique (AIx@75)**

L'index d'augmentation ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) différait significativement selon le statut tabagique, comme illustré dans le tableau 19.

Les patients non-fumeurs (n = 499) présentaient un AIx@75 moyen de 27,52 ± 9,84 %, alors que les fumeurs ou ex-fumeurs (n = 220) avaient un AIx@75 significativement plus bas, à 23,37 ± 9,09 %, correspondant à une différence moyenne de 4,14 % (IC95 % [2,61 – 5,67] ; p < 0,001).

**Tableau 19.** AIx@75 selon le statut tabagique.

Statut tabagique	n	AIx@75 (%)
Non-fumeurs	499	27,52 ± 9,84
Fumeurs / ex-fumeurs	220	23,37 ± 9,09
P		< 0,001

**XII.3.1.g. Dyslipidémie et index d'augmentation aortique (AIx@75)**

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) était significativement plus élevé chez les patients présentant une dyslipidémie, comme le montre le tableau 20.

Les patients sans dyslipidémie (n = 262) avaient un AIx@75 moyen de 25,20 ± 10,48 %, tandis que ceux avec dyslipidémie (n = 457) présentaient un AIx@75 moyen de 26,85 ± 9,35 %, correspondant à une différence moyenne de 1,65 % (IC95 % [0,16 – 3,14] ; p = 0,03).

**Tableau 20.** AIx@75 selon le statut lipidique

Dyslipidémie	n	AIx@75 (%)
Non	262	25,20 ± 10,48
Oui	457	26,85 ± 9,35
p		0,03

**XII.3.1.g. Syndrome métabolique et index d'augmentation aortique (AIx@75)**

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) était significativement plus élevé chez les patients présentant un syndrome métabolique, comme l'illustre le tableau 21.

Les patients sans syndrome métabolique (n = 82) avaient un AIx@75 moyen de 23,48 ± 11,67 %, tandis que ceux avec syndrome métabolique (n = 636) présentaient un AIx@75 moyen de 26,61 ± 9,49 %, correspondant à une différence moyenne de 3,14 % (IC95 % [0,89 – 5,39]). Cette différence était statistiquement significative (t = -2,74 ; p = 0,006).

La taille de l'effet était modérée (d de Cohen = 0,32 ; IC95 % [0,09 – 0,55]), indiquant une augmentation cliniquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients présentant un syndrome métabolique.

**Tableau 21.** AIx@75 selon la présence d'un syndrome métabolique

Syndrome métabolique	n	AIx@75 (%)
<b>Non</b>	82	23,48 ± 11,67
<b>Oui</b>	636	26,61 ± 9,49
<b>p</b>		0,006

### *XII.3.1.h. Traitement antidiabétique non insulinique et index d'augmentation aortique (AIx@75)*

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) ne différait pas selon la prise d'un traitement antidiabétique non insulinique, comme l'illustre le tableau 22.

Les patients ne recevant pas de traitement non insulinique (n = 64) présentaient un AIx@75 moyen de 26,53 ± 10,21 %, contre 26,22 ± 9,77 % chez ceux recevant un traitement non insulinique (n = 655), correspondant à une différence moyenne de 0,31 % (IC95 % [-2,21 ; 2,83]). Cette différence n'était pas statistiquement significative (t = 0,24 ; p = 0,808).

La taille de l'effet était négligeable (d de Cohen = -0,21 ; IC95 % [-0,35 ; -0,06]), indiquant l'absence d'impact cliniquement pertinent de ces traitements sur la rigidité artérielle centrale.

**Tableau 22.** AIx@75 selon le traitement antidiabétique non insulinique

Traitement non insulinique	n	AIx@75 (%)
<b>Non</b>	64	26,53 ± 10,21
<b>Oui</b>	655	26,22 ± 9,77
<b>p</b>		0,808

### *XII.3.1.i. Insulinothérapie et index d'augmentation aortique (AIx@75)*

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) était significativement plus élevé chez les patients recevant une insulinothérapie, comme l'illustre le tableau 23.

Les patients sous insuline (n = 222) présentaient un AIx@75 moyen de  $27,59 \pm 9,33$  %, contre  $25,65 \pm 9,96$  % chez les patients non insulinotraités (n = 497), correspondant à une différence moyenne de 1,94 % (IC95 % [0,40 – 3,49]). Cette différence était statistiquement significative (t = -2,46 ; p = 0,014).

La taille de l'effet était faible mais réelle (d de Cohen = -0,20 ; IC95 % [-0,36 – -0,04]), indiquant une augmentation modeste mais cliniquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients insulinotraités.

**Tableau 23.** AIx@75 selon le traitement insulinique

Insulinothérapie	n	AIx@75 (%)
<b>Non</b>	497	$25,65 \pm 9,96$
<b>Oui</b>	222	$27,59 \pm 9,33$
<b>p</b>		0,014

### *XII.3.1.j. Traitement antihypertenseur et index d'augmentation aortique (AIx@75)*

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIx@75) était significativement plus élevé chez les patients recevant un traitement antihypertenseur, comme illustré dans le tableau 24.

Les patients traités par antihypertenseurs (n = 422) présentaient un AIx@75 moyen de  $27,07 \pm 9,15$  %, contre  $25,07 \pm 10,56$  % chez les patients non traités (n = 297), correspondant à une différence moyenne de 2,00 % (IC95 % [0,55 – 3,45]). Cette différence était statistiquement significative (t = -2,71 ; p = 0,007).

La taille de l'effet était faible mais réelle (d de Cohen = -0,21 ; IC95 % [-0,35 – -0,06]), indiquant une augmentation modeste mais cliniquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients traités.

**Tableau 24.** AIX@75 selon le traitement antihypertenseur

Traitement antihypertenseur	n	AIX@75 (%)
<b>Non</b>	297	25,07 ± 10,56
<b>Oui</b>	422	27,07 ± 9,15
<b>p</b>		0,007

**XII.3.1. k. Traitement par statines et index d'augmentation aortique (AIX@75)**

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIX@75) était significativement plus élevé chez les patients recevant un traitement par statines, comme illustré dans le tableau 25.

Les patients sous statines (n = 369) présentaient un AIX@75 moyen de 27,56 ± 8,92 %, contre 24,87 ± 10,49 % chez les patients non traités (n = 350), correspondant à une différence moyenne de 2,69 % (IC95 % [1,26 – 4,11]). Cette différence était hautement significative (t = -3,71 ; p < 0,001).

La taille de l'effet était faible à modérée (d de Cohen = -0,28 ; IC95 % [-0,42 – -0,13]), indiquant une augmentation cliniquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients traités.

**Tableau 25.** AIX@75 selon le traitement par statines

Statines	n	AIX@75 (%)
<b>Non</b>	350	24,87 ± 10,49
<b>Oui</b>	369	27,56 ± 8,92
<b>p</b>		< 0,001

**XII.3.1. l. Micro-albuminurie et index d'augmentation aortique (AIX@75)**

L'index d'augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIX@75) tendait à être plus élevé chez les patients présentant une micro-albuminurie, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique, comme illustré dans le tableau 26.

Les patients sans micro-albuminurie (n = 468) avaient un AIX@75 moyen de 25,91 ± 9,53 %, tandis que ceux avec micro-albuminurie (n = 170) présentaient un AIX@75 moyen de 27,10 ±

9,83 %, correspondant à une différence moyenne de 1,19 % (IC95 % [-0,50 – 2,88]). Cette différence n’était pas statistiquement significative ( $t = -1,38$  ;  $p = 0,17$ ).

La taille de l’effet était faible ( $d$  de Cohen =  $-0,12$  ; IC95 % [-0,30 – 0,05]), indiquant une influence limitée de la micro-albuminurie sur la rigidité artérielle centrale évaluée par l’Aix.

**Tableau 26.** Aix@75 selon la microalbuminurie

Micro-albuminurie	n	Aix@75 (%)
<b>Absente</b>	468	25,91 ± 9,53
<b>Présente</b>	170	27,10 ± 9,83
<b>p</b>		0,17

### *XII.3.1.m. Insuffisance rénale chronique et index d’augmentation aortique (Aix@75)*

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) avaient un index d’augmentation aortique ajusté à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (Aix@75) significativement plus élevé que ceux sans atteinte rénale, comme l’illustre la tableau 27.

Les patients sans IRC ( $n = 605$ ) présentaient un Aix@75 moyen de  $25,88 \pm 9,90$  %, tandis que ceux avec IRC ( $n = 114$ ) avaient un Aix@75 moyen de  $28,19 \pm 9,04$  %, correspondant à une différence moyenne de 2,31 %. L’homogénéité des variances était vérifiée (test de Levene :  $p = 0,18$ ), autorisant l’utilisation du test  $t$  de Student. La différence entre les deux groupes était statistiquement significative ( $t = -2,32$  ;  $p = 0,021$ ).

La taille de l’effet était faible à modérée ( $d$  de Cohen =  $0,24$  ; IC95 % [0,04 – 0,44]), indiquant une augmentation réelle et cliniquement pertinente de la rigidité artérielle centrale chez les patients insuffisants rénaux.

**Tableau 27.** AIX@75 selon la présence d'insuffisance rénale chronique

Insuffisance rénale chronique	n	AIX@75 (%)
Absente	605	25,88 ± 9,90
Présente	114	28,19 ± 9,04
<b>p</b>		<b>0,021</b>

### *XII.3.1.n. Interprétation globale des résultats univariés – Déterminants de l'AIX@75*

L'analyse univariée montre que l'index d'augmentation aortique normalisé à 75 battements par minute (AIX@75) est significativement associé à plusieurs paramètres cliniques, biologiques et hémodynamiques chez les patients diabétiques de type 2, le tableau 28 résume ces résultats.

Le sexe était fortement associé à l'AIX@75, avec des valeurs significativement plus élevées chez les femmes par rapport aux hommes (29,18 ± 8,98 % vs 22,83 ± 9,62 %,  $p < 0,001$ ). Cette différence correspondait à un effet de taille important (d de Cohen = 0,69).

L'AIX@75 était également significativement plus élevé chez les patients présentant une hypertension artérielle (d ≈ 0,46), ainsi que chez ceux ayant un syndrome métabolique, une dyslipidémie, une insuffisance rénale chronique, ou recevant une insulinothérapie ou un traitement par statines. Ces associations traduisent un profil clinique et métabolique plus sévère chez les patients présentant des valeurs élevées d'AIX@75.

L'âge et la durée d'évolution du diabète étaient également associés à l'AIX@75, avec des valeurs plus élevées observées chez les patients plus âgés et chez ceux ayant une ancienneté plus longue du diabète.

À l'inverse, le tabagisme était associé à un AIX@75 plus faible en analyse univariée brute (d ≈ 0,43). Toutefois, cette association était confondue par le sexe, le tabagisme étant exclusivement observé chez les hommes dans la cohorte, alors que le sexe masculin était associé à des valeurs plus basses d'AIX@75.

La micro-albuminurie n'était pas significativement associée à l'AIX@75 en analyse univariée.

Sur la base des résultats de l'analyse univariée, les variables retenues pour l'analyse multivariée des déterminants de l'AIX@75 étaient le sexe, l'âge, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, l'insulinothérapie, le traitement par statines et l'insuffisance rénale chronique.

**Tableau 28.** Analyse univariée de l'Aix selon les variables cliniques

Variable	Groupe	N	Aix@75 (%) Moy ± SD	p
<b>Sexe</b>	Femmes	387	29,18 ± 8,98	<b>&lt;0,001</b>
	Hommes	332	22,83 ± 9,62	
<b>HTA</b>	Non	164	22,84 ± 10,88	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	555	27,25 ± 9,23	
<b>Tabagisme</b>	Non	499	27,52 ± 9,84	<b>&lt;0,001</b>
	Oui	220	23,37 ± 9,09	
<b>Syndrome métabolique</b>	Non	82	23,48 ± 11,67	<b>0,006</b>
	Oui	636	26,61 ± 9,49	
<b>IRC</b>	Non	605	25,88 ± 9,90	<b>0,021</b>
	Oui	114	28,19 ± 9,04	

En raison d'une forte colinéarité entre les variables thérapeutiques (antihypertenseurs, insuline, statines) et les caractéristiques cliniques sous-jacentes (hypertension, dyslipidémie, sévérité du diabète), ces paramètres thérapeutiques n'ont pas été inclus dans le modèle multivarié afin d'éviter un biais d'instabilité et de redondance des estimations.

### **XII.3.2. Analyse multivariée : déterminants indépendants de l'Aix@75**

Une régression linéaire multivariée a été réalisée avec l'Aix@75 comme variable dépendante. Les variables incluses étaient : sexe, âge, hypertension artérielle, tabagisme, syndrome métabolique et insuffisance rénale chronique.

Le modèle était globalement significatif ( $F = 27,3$  ;  $p < 0,001$ ) et expliquait 18,7 % de la variance de l'Aix. Aucun problème de colinéarité n'a été observé ( $VIF < 2,1$ ).

Après ajustement, seuls trois facteurs restaient indépendamment associés à l'Aix : le sexe féminin, l'âge et l'hypertension artérielle, comme l'illustre le tableau 29.

Les patients hypertendus, ceux présentant un syndrome métabolique, une dyslipidémie, une insuffisance rénale chronique ou recevant un traitement par insuline ou statines avaient un Aix significativement plus élevé.

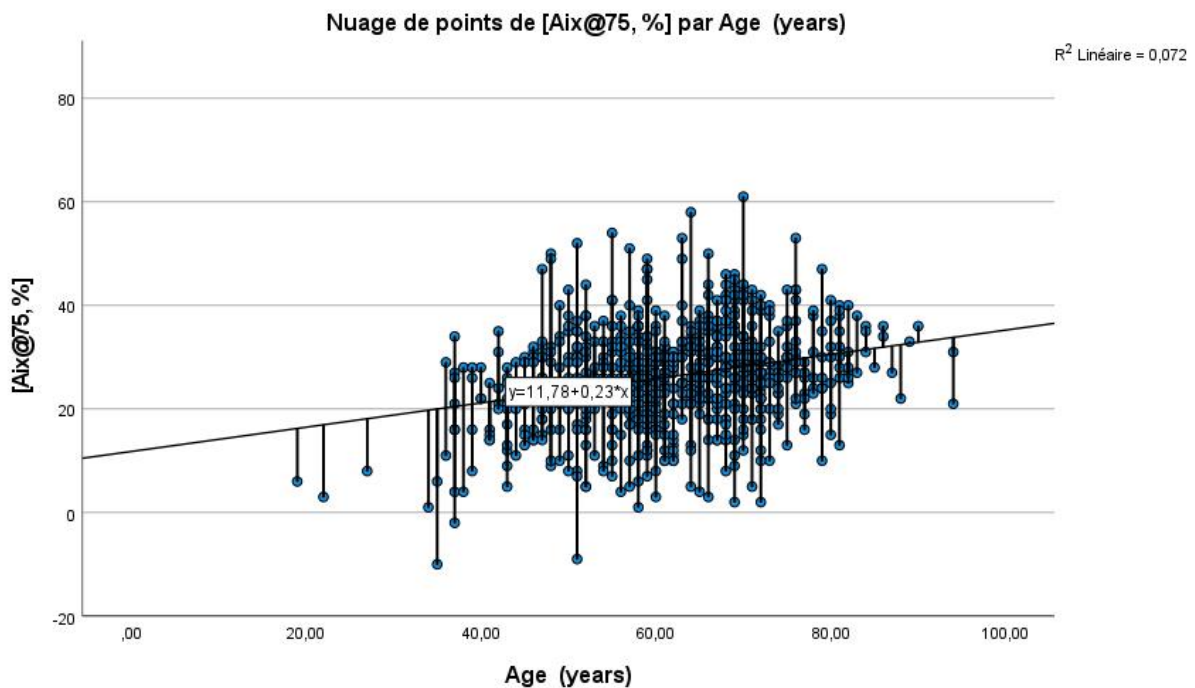
Le tabagisme était associé à un Aix plus faible, mais cet effet était confondu par le sexe, le tabagisme étant exclusivement masculin.

Après ajustement, seuls trois facteurs restaient indépendamment associés à l'Aix@75 : le sexe féminin, l'âge et l'hypertension artérielle. Les autres variables (tabagisme, syndrome métabolique et insuffisance rénale chronique) perdaient leur significativité, indiquant que leur effet observé en analyse univariée était principalement médié par l'âge et la charge tensionnelle. La figure 55 illustre le lien entre l'âge et l'Aix@75.

Les femmes présentaient un Aix significativement plus élevé que les hommes ( $29,18 \pm 8,98$  vs  $22,83 \pm 9,62$  %,  $p < 0,001$ ).

**Tableau 29.** Analyse multivariée de l'Aix selon les variables cliniques

Variable	B	$\beta$	IC 95 %	p
<b>Sexe (femme)</b>	-6,81	-0,35	-8,65 à -4,96	<b>&lt;0,001</b>
<b>Âge (ans)</b>	+0,213	0,24	0,15 à 0,28	<b>&lt;0,001</b>
<b>HTA</b>	+2,26	0,10	0,52 à 4,01	<b>0,011</b>
<b>Tabagisme</b>	NS			0,55
<b>Syndrome métabolique</b>	NS			0,58
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	NS			0,90



**Figure 55.** Relation entre l'âge et l'index d'augmentation aortique normalisé à 75 battements par minute (Aix@75).

## XII.4. Association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires

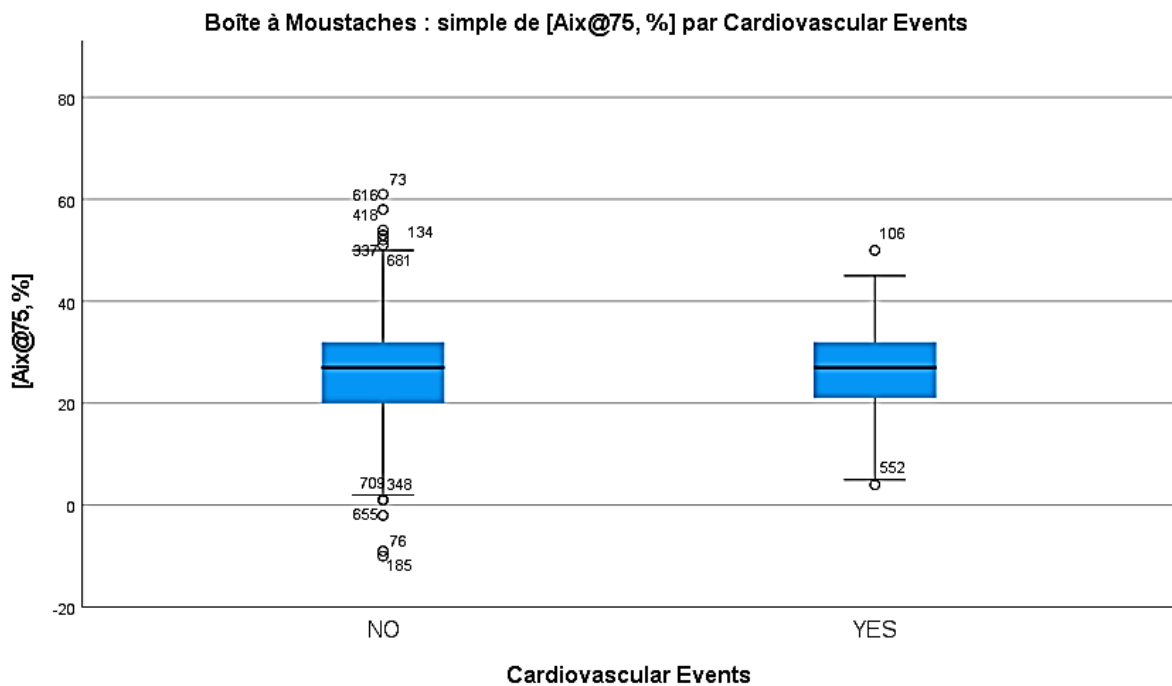
### XII.4.1. Analyse univariée

L'index d'augmentation aortique corrigé pour la fréquence cardiaque (Aix@75) ne différait pas significativement entre les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire et ceux indemnes d'événement, les résultats sont illustrés dans le tableau 30.

Dans la population étudiée (n = 719), l'Aix@75 moyen était de 26,15 ± 10,06 % chez les patients sans événement cardiovasculaire (n = 575) et de 26,65 ± 8,69 % chez ceux ayant présenté un événement cardiovasculaire (n = 144), correspondant à une différence moyenne de 0,51 % (p = 0,58). L'intervalle de confiance à 95 % de la différence (-2,30 à +1,29) incluait zéro, confirmant l'absence de différence statistiquement significative. La taille de l'effet était négligeable (d de Cohen = -0,05), indiquant une absence de différence cliniquement pertinente entre les deux groupes. La figure 56 illustre l'association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires.

**Tableau 30.** Association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires en analyse univariée

Statut cardiovasculaire	N	Aix@75 moyen (%)	Écart-type	Différence moyenne	t (ddl)	p	IC 95 % de la différence	Taille d'effet (Cohen d)
Sans événement cardiovasculaire (MCV-)	575	26,15	10,06					
Avec événement cardiovasculaire (MCV+)	144	26,65	8,69	+0,51	-0,56 (717)	0,579	[-2,30 ; +1,29]	-0,05



**Figure 56.** Association entre l’Aix@75 et les événements cardiovasculaires

## XII.4.2. Analyse multivariée

### XII.4.2.a. Qualité du modèle

Le modèle de régression logistique évaluant l’association entre l’index d’augmentation aortique (Aix@75) et la survenue d’événements cardiovasculaires présentait de bonnes performances statistiques.

Le test global du modèle était hautement significatif ( $\chi^2 = 42,85$  ;  $p < 0,001$ ), indiquant que l’ensemble des variables incluses améliorait significativement la capacité du modèle à prédire la survenue d’événements cardiovasculaires par rapport à un modèle nul.

Le test d’adéquation de Hosmer–Lemeshow n’était pas significatif ( $\chi^2 = 8,80$  ;  $p = 0,36$ ), attestant d’un bon ajustement entre les probabilités prédites et les événements observés.

Le coefficient de détermination de Nagelkerke était de 0,092, indiquant que le modèle expliquait environ 9 % de la variabilité de la survenue des événements cardiovasculaires, ce qui est conforme aux performances habituellement observées pour des modèles cliniques multivariés dans ce type de population.

### ***XII.4.2.b. Résultats du modèle***

Après ajustement multivarié, l'Aix@75 n'était pas associé de manière indépendante à la survenue d'événements cardiovasculaires (OR = 1,003 par 1 % d'augmentation ; IC95 % [0,98 – 1,02] ; p = 0,819), indiquant que la rigidité artérielle évaluée par l'Aix ne prédisait pas les événements cardiovasculaires cliniques dans cette population, comme l'illustre le tableau 31.

L'âge était un déterminant indépendant significatif, chaque année supplémentaire augmentant le risque d'événement cardiovasculaire de 3,2 % (OR = 1,032 ; IC95 % [1,012 – 1,053] ; p = 0,002).

La dyslipidémie apparaissait comme le facteur de risque le plus fortement associé aux événements cardiovasculaires, avec une augmentation de plus du double du risque (OR = 2,41 ; IC95 % [1,48 – 3,91] ; p < 0,001).

Le sexe masculin montrait une tendance à une augmentation du risque cardiovasculaire (OR = 1,67 ; IC95 % [0,97 – 2,88] ; p = 0,065), sans atteindre le seuil de significativité statistique.

En revanche, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale chronique n'étaient pas associés de façon indépendante aux événements cardiovasculaires après ajustement.

**Tableau 31.** Association entre l'Aix et les événements cardiovasculaires en analyse multivariée

<b>Variable</b>	<b>OR (Exp(B))</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>p</b>
<b>Aix@75 (%)</b>	<b>1,003</b>	0,98 – 1,02	<b>0,819</b>
<b>Sexe (H vs F)</b>	1,67	0,97 – 2,88	0,065
<b>Âge (par an)</b>	<b>1,032</b>	<b>1,012 – 1,053</b>	<b>0,002</b>
<b>Hypertension</b>	1,32	0,75 – 2,33	0,331
<b>Tabagisme</b>	1,06	0,61 – 1,84	0,825
<b>Syndrome métabolique</b>	0,98	0,44 – 2,20	0,962
<b>Dyslipidémie</b>	<b>2,41</b>	<b>1,48 – 3,91</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	0,76	0,45 – 1,28	0,295

Deux facteurs restent indépendamment associés aux événements cardiovasculaires, l'âge et la dyslipidémie, comme l'illustre le tableau 32.

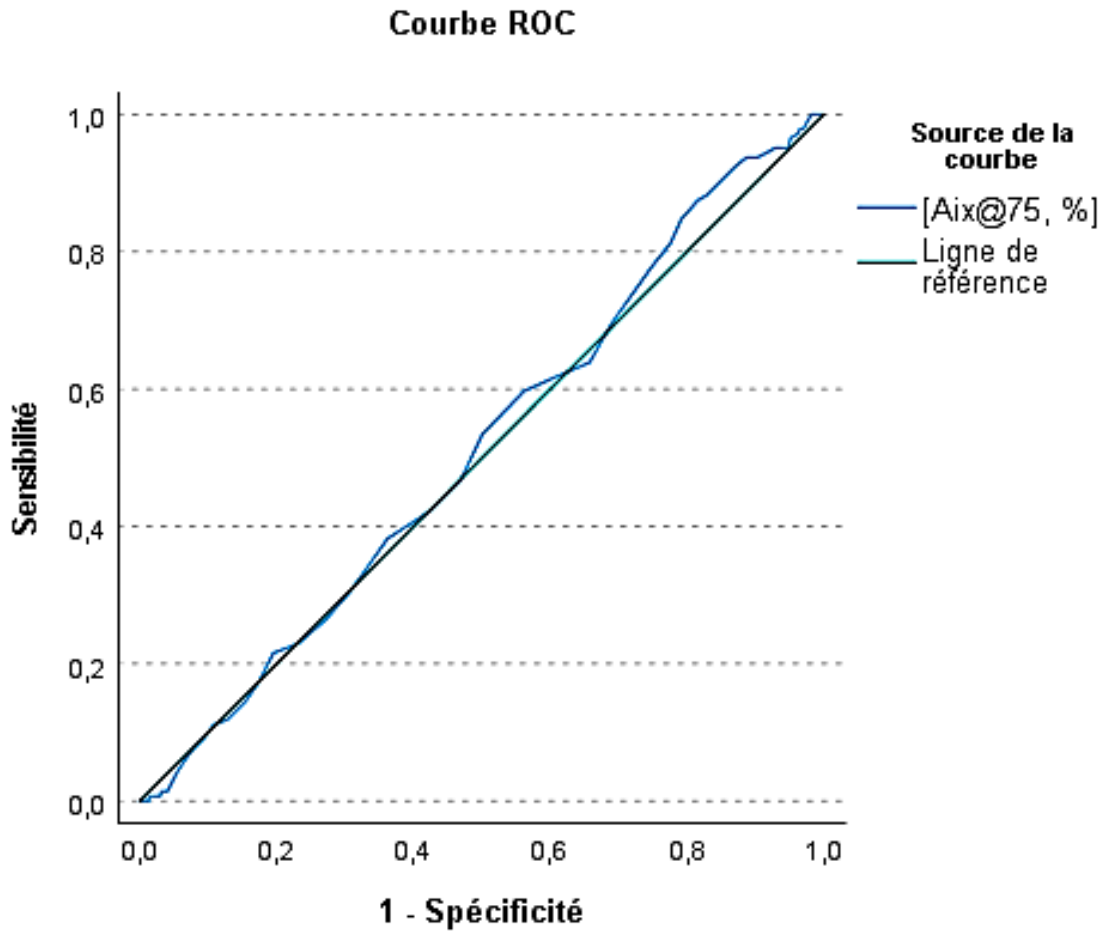
**Tableau 32.** Facteurs indépendants associés aux évènements cardiovasculaires.

Facteur	Interprétation
Âge	Chaque année augmente le risque de 3,2 %
Dyslipidémie	Multiplie le risque par 2,4

#### **XII.4.3. Courbe ROC de l'Aix@75 pour la prédiction des évènements cardiovasculaires**

L'analyse ROC (Receiver Operating Characteristic) montre que l'index d'augmentation aortique ajusté à 75 battements par minute (Aix@75) présente une capacité discriminante faible pour la prédiction des évènements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2, comme l'illustre la figure 55. La courbe ROC de l'Aix est très proche de la diagonale de non-discrimination, indiquant que l'Aix ne permet pas de distinguer efficacement les patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire de ceux indemnes d'évènement.

Cette faible performance diagnostique est pleinement cohérente avec les résultats de la régression logistique multivariée, dans laquelle l'Aix@75 n'était pas associé de façon indépendante à la survenue des évènements cardiovasculaires, contrairement à l'âge et à la dyslipidémie qui demeuraient des prédicteurs significatifs.



**Figure 57.** Performance diagnostique de l'Aix@75 pour la prédiction des événements cardiovasculaires.

## **XIII. Discussion**

### **XIII.1. Synthèse intégrée des principaux résultats**

Dans cette cohorte hospitalière de 719 patients atteints de diabète de type 2, l'index d'augmentation aortique corrigé pour la fréquence cardiaque (AIX@75) apparaît avant tout comme un marqueur du vieillissement vasculaire et de la charge hémodynamique chronique, mais non comme un déterminant indépendant du risque cardiovasculaire clinique.

L'AIX@75 était significativement influencé par l'âge, le sexe féminin et la présence d'une hypertension artérielle, ces trois variables expliquant près d'un cinquième de sa variabilité. À l'inverse, les facteurs métaboliques (syndrome métabolique, dyslipidémie, insulinothérapie) et rénaux (insuffisance rénale chronique), bien que associés à des valeurs plus élevées de l'AIX en analyse brute, ne conservaient aucune indépendance après ajustement multivarié.

Sur le plan pronostique, l'AIX@75 ne discriminait pas les patients ayant présenté un événement cardiovasculaire de ceux qui en étaient indemnes, et n'était ni un prédicteur indépendant en régression logistique ni un bon marqueur discriminant en analyse ROC. À l'opposé, l'âge et la dyslipidémie demeuraient les principaux déterminants des événements cardiovasculaires.

Ces résultats soulignent une dissociation fondamentale entre rigidité hémodynamique centrale et risque athéro-thrombotique chez le diabétique de type 2.

### **XIII.2. Signification physiopathologique des déterminants de l'AIX**

#### **XIII.2.1 Le sexe féminin comme déterminant majeur**

Le sexe féminin est apparu comme le déterminant le plus fortement associé à l'index d'augmentation standardisé à une fréquence cardiaque de 75 battements par minute (AIX@75). Cette observation est en parfaite adéquation avec les données physiologiques et hémodynamiques décrites dans la littérature. Indépendamment de la rigidité aortique intrinsèque, les femmes présentent en moyenne une taille corporelle plus faible et une longueur artérielle réduite, ce qui raccourcit la distance de propagation des ondes de réflexion et favorise un retour plus précoce de l'onde réfléchie vers l'aorte ascendante durant la systole. Cette superposition systolique de l'onde réfléchie augmente la pression systolique centrale et majore l'AIX, expliquant des valeurs systématiquement plus élevées chez les femmes comparativement aux hommes à âge et pression artérielle périphérique équivalents (177–181).

Par ailleurs, l'Aix intègre des composantes fonctionnelles et géométriques de l'arbre artériel, incluant la compliance artérielle périphérique, la distribution des sites de réflexion et la synchronisation ventriculo-artérielle. Cette nature intégrative distingue l'Aix des marqueurs purement structurels de rigidité artérielle, tels que la cf-PWV, et explique en partie la prédominance féminine observée dans notre cohorte (178,180,181).

La transition ménopausique constitue un facteur déterminant supplémentaire. La perte progressive des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires et anti-remodelants des œstrogènes s'accompagne d'une augmentation de la rigidité artérielle, d'un remodelage pariétal caractérisé par une accumulation de collagène et d'une dysfonction endothéliale. Ces altérations hémodynamiques sont responsables d'une amplification des ondes de réflexion et d'une élévation de la pression pulsée centrale après la ménopause (182,183).

Chez la femme atteinte de diabète de type 2, cette vulnérabilité vasculaire est accentuée par la coexistence de mécanismes métaboliques délétères, incluant l'insulinorésistance, l'inflammation chronique de bas grade et le stress oxydatif. Ces processus potentialisent la perte de protection hormonale et contribuent à un vieillissement vasculaire accéléré, susceptible d'expliquer le risque cardiovasculaire disproportionnellement élevé observé chez les femmes diabétiques par rapport aux hommes diabétiques ou aux femmes non diabétiques (184,185).

Ainsi, l'association robuste entre le sexe féminin et l'Aix@75 observée dans notre étude souligne le caractère multifactoriel des ondes de réflexion artérielles et renforce l'intérêt de l'Aix comme marqueur intégratif de la charge hémodynamique centrale et du risque cardiovasculaire chez la femme diabétique (180,181,186).

### **XIII.2.2. Vieillesse et hypertension : le noyau causal (avec références)**

L'âge et l'hypertension artérielle constituent, après le sexe, les principaux déterminants physiopathologiques de l'élévation de l'Aix. Le vieillissement vasculaire s'accompagne de remaniements structurels progressifs de la paroi artérielle, dominés par la fragmentation des fibres élastiques, l'accumulation de collagène, la glycation des protéines de la matrice extracellulaire et la calcification médiale, responsables d'une augmentation de la rigidité aortique et d'une accélération de la propagation de l'onde de pouls (127,139,125). L'augmentation de la vitesse de propagation favorise un retour plus précoce des ondes de réflexion vers l'aorte ascendante, majorant la pression systolique centrale et l'Aix, notamment chez le sujet âgé (158,153).

L'HTA agit de façon synergique en maintenant une contrainte pariétale chronique qui stimule l'hypertrophie de la média, la fibrose, l'inflammation vasculaire et la dysfonction endothéliale, aboutissant à un remodelage structurel et fonctionnel des artères de conduction et à une aggravation de la rigidité artérielle centrale (187,94). Ces mécanismes sont étroitement liés à l'activation de voies pro-remodelantes, incluant notamment le système rénine–angiotensine–aldostérone, qui entretient stress oxydatif et inflammation vasculaire (188). Cette dynamique contribue à amplifier les phénomènes de réflexion et à renforcer la charge systolique centrale mesurée par les indices dérivés de l'onde de pouls (8,120).

Chez le patient diabétique, l'interaction âge–hypertension est accentuée par des mécanismes métaboliques spécifiques. L'hyperglycémie chronique accélère la formation des AGEs et leurs effets de pontage du collagène, réduisant la compliance artérielle et favorisant la rigidification vasculaire (62,189,190). En parallèle, l'activation du système rénine–angiotensine–aldostérone renforce le stress oxydatif, l'inflammation et le remodelage vasculaire, contribuant à une progression plus rapide de la rigidité artérielle dans le diabète (191,188).

Ainsi, l'âge et l'HTA peuvent être considérés comme le noyau causal de la rigidité artérielle centrale, tandis que l'Aix représente un marqueur hémodynamique fonctionnel intégrant simultanément rigidité et dynamique des ondes de réflexion (8,158,153).

### **XIII.3. Facteurs métaboliques et rénaux : des déterminants indirects de la charge hémodynamique centrale**

Le syndrome métabolique, la dyslipidémie, l'insulinothérapie et l'insuffisance rénale chronique étaient associés à des valeurs plus élevées de l'Aix en analyse brute, mais perdaient toute indépendance après ajustement multivarié. Ce profil est cohérent avec les données physiopathologiques montrant que les perturbations métaboliques et rénales altèrent la paroi artérielle principalement par des mécanismes chroniques tels que l'inflammation de bas grade, le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et l'activation neuro-hormonale, dont l'expression clinique se traduit par une accélération du vieillissement vasculaire et une élévation progressive de la pression artérielle plutôt que par une augmentation directe et spécifique des ondes de réflexion (140,131,193).

Dans le syndrome métabolique et le DT2, l'hyperglycémie chronique, l'insulinorésistance et la dyslipidémie favorisent la formation des AGEs, la rigidification du collagène pariétal, la diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote et la fibrose vasculaire. Ces mécanismes contribuent indirectement à l'augmentation de la rigidité artérielle et à l'élévation

de l'Aix via l'augmentation de la pression pulsée et de la vitesse de l'onde de pouls, plutôt que par un effet direct sur la géométrie des sites de réflexion (189,190,143).

De manière analogue, l'insuffisance rénale chronique est associée à une rigidité artérielle accrue en lien avec la calcification médiale, l'inflammation systémique, la surcharge sodée et l'activation persistante du système rénine–angiotensine–aldostérone. Toutefois, son impact sur l'Aix apparaît largement médié par l'âge et la pression artérielle, comme l'ont montré plusieurs études et recommandations méthodologiques, limitant son rôle indépendant dans les modèles multivariés (119,194,195).

Ainsi, chez le patient diabétique présentant un syndrome métabolique ou une insuffisance rénale chronique, l'élévation de l'Aix reflète moins l'effet direct de ces comorbidités que leur inscription dans un continuum d'exposition prolongée à l'hypertension, au vieillissement vasculaire et au remodelage artériel chronique. L'Aix apparaît dès lors comme un marqueur intégratif de l'histoire hémodynamique cumulative plutôt que de la sévérité métabolique instantanée (153,152).

#### **XIII.4. Dissociation entre Aix et événements cardiovasculaires**

Le résultat majeur de cette étude est l'absence d'association indépendante entre l'index d'augmentation standardisé à 75 battements par minute (Aix@75) et la survenue d'événements cardiovasculaires. Cette observation s'inscrit dans un corpus de données montrant que la valeur pronostique de l'Aix est inconstante selon les populations étudiées et que, lorsqu'une association est observée, son gain incrémental de prédiction par rapport aux facteurs de risque classiques demeure généralement modeste (105,159,196,197).

À l'inverse, la cf-PWV, considérée comme un marqueur de rigidité aortique « structurelle », constitue un prédicteur plus robuste, reproductible et cohérent des événements cardiovasculaires et de la mortalité, comme l'ont confirmé de larges méta-analyses longitudinales et des études populationnelles (105,154,198).

Cette dissociation est physiopathologiquement cohérente. L'Aix reflète principalement une rigidité fonctionnelle et la dynamique des ondes de réflexion, et demeure fortement influencé par des déterminants non structurels tels que la fréquence cardiaque, la taille corporelle, la géométrie artérielle et la synchronisation ventriculo-artérielle, ce qui limite sa spécificité en tant que marqueur du RCV (152,199). À l'opposé, les événements cardiovasculaires cliniques sont dominés par la charge athéromateuse, la vulnérabilité de plaque et les phénomènes

thrombotiques, eux-mêmes principalement déterminés par l'âge, la dyslipidémie, l'inflammation chronique et le tabagisme.

Ainsi, un patient peut présenter un AIx élevé en lien avec une rigidification aortique fonctionnelle et/ou une amplification des réflexions d'ondes sans pour autant présenter une athérosclérose vulnérable, et inversement. Dans cette perspective, l'AIx apparaît davantage comme un marqueur intégratif du vieillissement hémodynamique et du couplage ventriculo-artériel que comme un marqueur direct du risque d'ECV (199,200).

### **XIII.5. Pourquoi la vitesse de l'onde de pouls carotide fémorale est supérieure à l'indice d'augmentation pour le pronostic cardiovasculaire**

Contrairement à l'AIx, la cf-PWV mesure directement la rigidité structurelle de l'aorte, reflet de l'accumulation progressive d'altérations histologiques en grande partie irréversibles, incluant la fragmentation des fibres élastiques, la fibrose pariétale et la calcification médiale. En raison de ce lien étroit avec l'atteinte structurelle de la paroi aortique, la cf-PWV est peu influencée par la géométrie corporelle, la fréquence cardiaque ou la localisation des sites de réflexion, ce qui explique sa forte reproductibilité et sa valeur pronostique robuste dans les études longitudinales et les méta-analyses (105,154,158,198).

À l'inverse, l'AIx constitue un marqueur hémodynamique fonctionnel dépendant non seulement de la rigidité aortique, mais également de la longueur artérielle, de la taille corporelle, de la fréquence cardiaque, du tonus vasomoteur périphérique et de la synchronisation ventriculo-artérielle. Cette dépendance multidimensionnelle introduit une variabilité interindividuelle importante et limite la spécificité de l'AIx pour la prédiction des ECV cliniques (152,153,200).

Cette dissociation est physiopathologiquement cohérente. Les événements cardiovasculaires majeurs sont principalement déterminés par la charge athéromateuse, la vulnérabilité de plaque et les phénomènes thrombotiques, processus plus étroitement liés à la rigidité aortique structurelle qu'aux paramètres fonctionnels de réflexion des ondes. Ainsi, la supériorité pronostique de la cf-PWV sur l'AIx ne traduit pas une contradiction physiopathologique, mais reflète la distinction fondamentale entre un marqueur de structure artérielle (cf-PWV) et un marqueur de dynamique hémodynamique et de couplage ventriculo-artériel (AIx) (152,153,158).

## **XIII.6. Interprétation globale des résultats et mise en perspective avec la littérature**

### **XIII.6.1. Déterminants de l'Aix : forte concordance avec les grandes cohortes de vieillissement vasculaire**

Les déterminants indépendants de l'Aix@75 identifiés dans notre étude (sexe féminin, âge et hypertension artérielle), sont en étroite concordance avec les données issues des grandes cohortes de vieillissement vasculaire. Dans l'Anglo-Cardiff Collaborative Trial, McEniery et al. ont montré que l'Aix est particulièrement sensible à l'âge, notamment avant 50 ans, période durant laquelle les phénomènes de réflexion d'ondes et la géométrie artérielle jouent un rôle prépondérant, tandis que la cf-PWV devient plus discriminante aux âges plus avancés, lorsque la rigidité aortique structurelle prédomine (153).

Par ailleurs, l'influence de la fréquence cardiaque sur l'Aix a été clairement démontrée dans des modèles expérimentaux de stimulation cardiaque, où des variations isolées de la fréquence entraînent des modifications significatives de l'Aix. Cette dépendance justifie l'utilisation d'un Aix corrigé pour la fréquence cardiaque (Aix@75), mais souligne également la nature fondamentalement fonctionnelle et dynamique de ce marqueur hémodynamique (152).

Dans cette perspective, la dépendance marquée de l'Aix à la taille corporelle, à la longueur artérielle, au sexe et à la fréquence cardiaque permet de comprendre pourquoi, en analyse multivariée, les facteurs métaboliques perdent fréquemment leur indépendance une fois ajustés sur l'âge et la charge tensionnelle. L'Aix apparaît ainsi davantage comme un intégrateur des déterminants hémodynamiques centraux que comme un reflet direct de la sévérité métabolique.

### **XIII.6.2. Diabète de type 2 : rigidité aortique augmentée mais expression hétérogène de l'Aix**

Dans le diabète de type 2, de nombreuses études ont rapporté une augmentation significative de la rigidité artérielle lorsqu'elle est évaluée par la cf-PWV, traduisant une atteinte structurelle accélérée de l'aorte. En revanche, le signal observé pour l'Aix est plus hétérogène. Des études populationnelles ont montré que le diabète est associé à une élévation de la PWV à différents niveaux artériels sans augmentation parallèle de l'Aix, renforçant l'idée que l'Aix ne constitue pas un simple équivalent de rigidité aortique (140,143).

Dans certaines situations cliniques spécifiques du diabète, telles que la neuropathie autonome ou la néphropathie diabétique, l'Aix peut même présenter des comportements paradoxaux, en lien avec les perturbations de la régulation vasomotrice périphérique et de la fréquence

cardiaque. Cette variabilité renforce le caractère contextuel de l'interprétation de l'Aix chez le patient diabétique et limite sa valeur comme marqueur universel de rigidité artérielle.

Ces éléments s'accordent avec une lecture intégrative distinguant une rigidité artérielle « structurelle », captée de façon robuste par la cf-PWV, d'une composante fonctionnelle liée aux réflexions d'ondes et au tonus vasculaire, captée par l'Aix, particulièrement instable dans les phénotypes diabétiques complexes (153,140).

### **XIII.6.3. Valeur pronostique : robustesse démontrée de la vitesse de l'onde de pouls et inconsistance de l'Aix**

Sur le plan pronostique, l'absence d'association entre l'Aix@75 et les événements cardiovasculaires observée dans notre étude s'inscrit dans la variabilité déjà largement rapportée dans la littérature. La méta-analyse de Vlachopoulos et al. a suggéré une association globale entre les paramètres hémodynamiques centraux, incluant l'Aix, et les événements cardiovasculaires, mais avec une hétérogénéité marquée selon les populations étudiées et les méthodes de mesure, l'Aix apparaissant particulièrement sensible aux facteurs de confusion tels que la fréquence cardiaque, la taille corporelle et le tonus vasculaire (105,159).

Certaines cohortes ont même mis en évidence un effet dépendant du sexe. Ainsi, Janner et al. ont rapporté une valeur prédictive de l'Aix chez l'homme mais pas chez la femme, ce qui fait directement écho à la forte dépendance de l'Aix au sexe observée dans notre étude et souligne le risque de confusion résiduelle (197).

Plus récemment, l'analyse de la cohorte CARTaGENE a montré que les paramètres dérivés de l'analyse de l'onde de pouls peuvent améliorer marginalement la prédiction du risque cardiovasculaire, mais que le gain incrémental apporté spécifiquement par l'Aix demeure faible en valeur absolue (196). Chez les patients diabétiques de type 2, les données disponibles convergent également vers une absence de valeur pronostique robuste de l'Aix, en contraste avec la cf-PWV.

À l'inverse, la cf-PWV bénéficie de la base de preuves la plus solide, tant dans les méta-analyses individuelles que dans les analyses actualisées, démontrant une amélioration significative de la prédiction des événements cardiovasculaires et de la mortalité (154,198).

#### **XIII.6.4. Pourquoi les études sur l'Aix divergent**

La littérature explique la divergence des résultats concernant l'Aix par plusieurs mécanismes, que nos résultats illustrent de manière exemplaire. Premièrement, des analyses mécanistiques ont remis en question l'assimilation directe de l'Aix à une simple mesure de l'amplitude des ondes de réflexion, soulignant qu'il s'agit d'un paramètre composite influencé par plusieurs déterminants hémodynamiques (200). Deuxièmement, la dépendance persistante de l'Aix à la fréquence cardiaque, même après correction, constitue une source majeure de variabilité. Troisièmement, l'influence de la taille corporelle et du sexe, via des effets géométriques et de distance de réflexion, complique encore son interprétation. Enfin, les différences entre dispositifs de mesure et algorithmes d'analyse (notamment SphygmoCor versus autres systèmes) contribuent à l'hétérogénéité inter-études.

#### **XIII.7. Implications cliniques**

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'index d'augmentation aortique (Aix) constitue un outil pertinent pour la caractérisation du vieillissement vasculaire et de la charge hémodynamique centrale. Il permet notamment d'appréhender l'impact combiné de l'âge, du sexe et de l'hypertension artérielle sur la dynamique ventriculo-artérielle et les phénomènes de réflexion des ondes (153,178). À ce titre, l'Aix peut contribuer à une meilleure compréhension du phénotype hémodynamique individuel chez le patient diabétique.

En revanche, en raison de sa forte dépendance à la géométrie corporelle, à la fréquence cardiaque et au tonus vasomoteur périphérique, l'Aix ne doit pas être utilisé isolément pour la stratification du risque cardiovasculaire. À l'inverse, la cf-PWV demeure le marqueur de référence de la rigidité aortique structurelle, avec une valeur pronostique robuste et reproductible pour les événements cardiovasculaires et la mortalité (105,154).

Ces éléments renforcent les recommandations internationales qui placent le contrôle rigoureux de la pression artérielle et de la dyslipidémie au cœur de la prévention cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2, ces déterminants constituant les principaux moteurs du risque athérotrombotique et de la progression de la rigidité artérielle (203,56). Les stratégies thérapeutiques ciblant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi que le traitement par statines, ont démontré leur capacité à réduire la rigidité artérielle et à diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires, indépendamment du contrôle glycémique (129,204).

Ainsi, l'Aix peut être envisagé comme un outil phénotypique complémentaire du vieillissement vasculaire, utile dans le suivi hémodynamique et la recherche clinique, mais ne saurait être considéré comme un marqueur décisionnel autonome pour la stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique.

### **XIII.8. Perspectives**

Les études futures devront intégrer simultanément les paramètres de rigidité artérielle fonctionnelle, tels que l'Aix, les marqueurs de rigidité structurelle, en particulier la cf-PWV, ainsi que les marqueurs anatomiques de l'athérosclérose évalués par l'imagerie carotidienne et coronaire. Cette approche multimodale apparaît aujourd'hui comme la plus pertinente pour appréhender la complexité du continuum « vieillissement vasculaire, athérosclérose, événements cardiovasculaires », en particulier chez les patients atteints de DT2, chez lesquels les mécanismes structurels et fonctionnels coexistent et interagissent (158,112,89).

Les études longitudinales devront également s'attacher à analyser l'évolution dynamique de l'Aix et de la cf-PWV sous traitement antihypertenseur, hypolipémiant et cardiométabolique (analogues du GLP1 et SGLT2 inhibiteurs), afin d'identifier les phénotypes vasculaires réellement modifiables et associés à une réduction effective du risque cardiovasculaire. De telles approches permettraient de mieux distinguer les adaptations hémodynamiques fonctionnelles des modifications structurelles irréversibles de la paroi artérielle (204,205).

Par ailleurs, l'intégration de biomarqueurs de calcification vasculaire, d'inflammation chronique et de produits avancés de glycation pourrait affiner la stratification du risque cardiovasculaire chez le patient diabétique, en tenant compte à la fois des atteintes macrovasculaires et microvasculaires, souvent intriquées dans cette population (190,206).

Enfin, le développement de modèles prédictifs combinant hémodynamique centrale, imagerie vasculaire et méthodes d'intelligence artificielle ouvre la voie à une médecine de précision, permettant d'identifier précocement les patients diabétiques à haut risque cardiovasculaire, avant la survenue d'événements cliniques, et d'adapter de manière individualisée les stratégies préventives (207,208).

## **IVX. Conclusion générale**

Dans cette large cohorte de 719 patients atteints de DT2, l'index d'augmentation aortique corrigé pour la fréquence cardiaque (Aix@75) apparaît avant tout comme un marqueur du vieillissement vasculaire et de la charge hémodynamique centrale. Il est étroitement dépendant de déterminants non modifiables, tels que l'âge et le sexe, ainsi que de la pression artérielle, mais ne présente pas de valeur prédictive indépendante vis-à-vis des événements cardiovasculaires cliniques (153,152,105).

Nos résultats mettent en évidence une dissociation fondamentale entre la rigidité hémodynamique centrale évaluée par l'Aix et le RCV, principalement déterminé par l'âge, la dyslipidémie et l'exposition cumulative aux facteurs de risque cardiovasculaire. Cette dissociation reflète la distinction physiopathologique entre, d'une part, les altérations structurelles irréversibles de l'aorte, captées par la cf-PWV, et d'autre part, la dynamique fonctionnelle des ondes de pression et des réflexions artérielles intégrées dans l'Aix (154,158).

Chez le patient diabétique de type 2, cette étude confirme que la rigidité artérielle centrale ne constitue pas un phénomène homogène, mais s'inscrit dans un continuum allant du remodelage hémodynamique adaptatif au vieillissement structurel irréversible, avec des implications pronostiques profondément différentes. Dans ce cadre, l'Aix se positionne comme un outil de phénotypage vasculaire pertinent pour caractériser la charge hémodynamique centrale et la synchronisation ventriculo-artérielle, mais insuffisant pour guider à lui seul la stratification du risque cardiovasculaire (153,200).

Ces résultats renforcent le paradigme actuel de la prévention cardiovasculaire dans le DT2, centré non pas sur des marqueurs isolés de rigidité fonctionnelle, mais sur le contrôle intensif des déterminants majeurs du RCV en particulier la pression artérielle et la dyslipidémie, ainsi que sur une évaluation multimodale du vieillissement vasculaire intégrant rigidité aortique structurelle et imagerie de l'athérosclérose (89,105,154).

En définitive, cette étude contribue à une meilleure compréhension du phénotype vasculaire du diabétique de type 2 et souligne la nécessité d'une approche holistique, combinant hémodynamique centrale, rigidité artérielle et imagerie vasculaire, afin de progresser vers une véritable médecine cardiovasculaire de précision.

## Bibliographie

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: IDF; 2024.
2. Hu FB. Global epidemiology of type 2 diabetes and its implications for prevention. *Lancet*. 2022;399(10324):560–572.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Pathophysiologic mechanisms of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2023;46(3):505–519.
4. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2022;131(6):467–484.
5. Rawshani A, Rawshani S, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 2 diabetes after 30 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2022;386(8):740–751.
6. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(4):321–336.
7. Reaven G. Insulin resistance and human disease: a short history. *Diabetes Metab*. 2021;47(5):101213.
8. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and central pressure: physiological basis and clinical implications. *Hypertension*. 2022;79(1):20–31.
9. Williams B, Mancia G, Schmieder RE. Central hemodynamics and cardiovascular outcomes: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(14):1321–1338.
10. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 7th ed. Boca Raton: CRC Press; 2021.
11. World Health Organization. Diabetes. Fact sheet. Geneva: WHO; 2024.
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790–797.
13. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:158–172.
14. Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2010;375:2254–2266.
15. Narayan KMV, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases — where worlds meet. *N Engl J Med*. 2010;363:1196–1198.
16. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70:3–21.

17. Al Qahtani N, Al Rubeaan K. Epidemiology of type 2 diabetes in the Middle East and North Africa. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;198:110120.
18. Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in sub-Saharan Africa 1999–2011. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2011;1:18–27.
19. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia. *JAMA.* 2009;301:2129–2140.
20. R Malek, F Belateche, S Laouamri et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and glucose intolerance in the Setif area (Algeria). *Diabetes Metab.* 2001 Apr;27:164-71.
21. Salah Zaoui, Christian Biémont, Kaoual Meguenni. Epidemiology of diabetes in urban and rural regions of Tlemcen. *Sante* 2007 Jan-Mar;17(1):15-21
22. Belhadj M, Malek R, Baghous H, Boukheloua M, Arbouche Z, Nouri N, et al. Perspectives of type 2 diabetes mellitus management in Algeria: a comprehensive expert review. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2025;6:1495849.
23. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2016.
24. Sellem F, et al. Cardiovascular risk factors among Algerian adults with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(3):e122921198351.
25. World Health Organization. Package of Essential NCD Interventions (PEN). Geneva: WHO; 2020.
26. Khunti K, et al. Vascular complications in type 2 diabetes (DISCOVER). *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:150.
27. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation.* 2016;133:2459–2502.
28. International Diabetes Complications in LMICs Meta-analysis. *PLoS Glob Public Health.* 2023;2:e0000599.
29. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy Study Group. *Diabetes Care.* 2021;44:e186–e194.
30. Microvascular complications of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62:873–886.
31. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3276.
32. Macrovascular complications in type 2 diabetes. *Vasc Med.* 2020;25:430–438.
33. Coronary artery disease and diabetes. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33:570–577.
34. Stroke in diabetes. *Stroke.* 2016;47:2697–2703.
35. Peripheral arterial disease in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:127–135.
36. Cardio-hepato-renal syndrome in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2021;35:107871.
37. Multiorgan interactions in type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18:463–476.

38. Pathophysiology of diabetic organ damage. *Diabetologia*. 2018;61:2108–2118.
39. Diabetes, inflammation, and cardiovascular risk. *Curr Diab Rep*. 2019;19:47.
40. Diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*. 2019;24:47–55.
41. HFpEF in diabetes. *Diabetologia*. 2020;63:217–230.
42. NAFLD in type 2 diabetes. *J Hepatol*. 2020;73:657–666.
43. NASH in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:279–290.
44. Renal complications of type 2 diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:291–307.
45. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:548–562.
46. Systemic metabolic dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36:e3285.
47. Depression in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:17–29.
48. Cognitive impairment in diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:335–345.
49. Recurrent infections in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:1255–1265.
50. Quality of life in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20:57.
51. Risk factors for diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:253–261.
52. Hypertension and dyslipidemia in diabetes. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21:32.
53. Early microvascular damage and macrovascular risk. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:78.
54. Amputation and renal failure in diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42:128–136.
55. Dialysis outcomes in type 2 diabetes. *Kidney Int Rep*. 2020;5:112–121.
56. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19–S40.
57. Prentki M, Nolan CJ.  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116:1802–1812.
58. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860–867.
59. Brownlee M. Unifying mechanism of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625.
60. DeFronzo RA. The triumvirate. *Diabetes*. 1988;37:667–687.
61. DeFronzo RA. The ominous octet. *Diabetes*. 2009;58:773–795.
62. Singh R, et al. Advanced glycation end-products. *Diabetologia*. 2001;44:129–146.
63. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes. *Circ Res*. 2013;113:1078–1090.
64. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129–2138.

65. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453–458.
66. Krauss RM. Lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1496–1504.
67. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:160–166.
68. Einarson TR, et al. CVD prevalence in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83.
69. Emerging Risk Factors Collaboration. *N Engl J Med.* 2011;364:829–841.
70. Patel A, et al. ADVANCE trial. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–2572.
71. ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–2559.
72. Bertoluci MC, Rocha VZ. CV risk assessment in diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:25.
73. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2018;122:624–638.
74. Zelniker TA, et al. SGLT2 inhibitors outcomes. *Lancet.* 2019;393:31–39.
75. Kleinman JT, et al. Diabetes and stroke risk. *Lancet Neurol.* 2021;20:993–1005.
76. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline in diabetes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:591–604.
77. Conte MS, et al. Global vascular guidelines. *J Vasc Surg.* 2019;69:3S–125S.
78. Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes. *Circ Res.* 2016;118:1771–1785.
79. Fox CS, et al. Prevention of CVD in diabetes. *Circulation.* 2015;132:691–718.
80. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts mortality. *N Engl J Med.* 1984;310:356–360.
81. UKPDS Group. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–1589.
82. Gaede P, et al. Multifactorial intervention. *N Engl J Med.* 2008;358:580–591.
83. Zinman B, et al. Empagliflozin outcomes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
84. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in HFrEF. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.
85. Marso SP, et al. Liraglutide outcomes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
86. Marso SP, et al. Semaglutide outcomes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
87. Haffner SM, et al. CHD mortality in diabetes. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.
88. Rawshani A, et al. CV outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633–644.
89. Visseren FLJ, et al. ESC prevention guidelines. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–3337.
90. SCORE2 Working Group. *Eur Heart J.* 2021;42:2439–2454.
91. Kaptoge S, et al. WHO CVD risk charts. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e1332–e1345.
92. Stevens RJ, et al. UKPDS risk engine. *Clin Sci.* 2001;101:671–679.
93. Kengne AP, et al. Framingham vs UKPDS. *Diabetes Care.* 2010;33:2275–2281.

94. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302.
95. Ference BA, et al. LDL causality. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472.
96. Sniderman AD, Robinson JG. ApoB in care. *Eur Heart J*. 2019;40:2520–2528.
97. Ridker PM. hsCRP. *Circulation*. 2003;107:363–369.
98. Ridker PM, et al. Canakinumab trial. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–1128.
99. de Lemos JA, et al. BNP in CVD. *Lancet*. 2003;362:316–322.
100. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2357–2368.
101. Everett BM, et al. hs-troponin I. *Circulation*. 2015;131:1851–1860.
102. Lorenz MW, et al. Carotid IMT. *Circulation*. 2007;115:459–467.
103. Budoff MJ, et al. Coronary calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860–1870.
104. Blaha MJ, et al. CAC score. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:434–447.
105. Vlachopoulos C, et al. Arterial stiffness prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–1327.
106. Fox CS, et al. Diabetes duration and CHD. *Diabetes Care*. 2004;27:704–708.
107. Reaven GM. Insulin resistance and CVD. *Diabetes Care*. 2003;26:832–838.
108. Muniyappa R, Sowers JR. Endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2482–2493.
109. Peters SAE, et al. Sex differences in CHD risk. *Diabetologia*. 2014;57:1542–1551.
110. Regensteiner JG, et al. Sex differences in diabetes CVD. *Circulation*. 2015;132:2424–2447.
111. Laurent S, Boutouyrie P. Structural factor of hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:529–536.
112. Vlachopoulos C, et al. Vascular biomarkers. *Eur Heart J*. 2015;36:2073–2081.
113. Ahlqvist E, et al. Novel diabetes subgroups. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:361–369.
114. Zaharia OP, et al. Diabetes subgroups and complications. *Diabetologia*. 2019;62:1920–1929.
115. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and CV risk. *Hypertension*. 2015;66:859–866.
116. Ridker PM. Residual inflammatory risk. *Eur Heart J*. 2016;37:1720–1722.
117. Libby P, Everett BM. Novel antiatherosclerotic therapies. *Circulation*. 2019;140:554–556.
118. Knowler WC, et al. Lifestyle intervention. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.

119. Townsend RR, et al. Arterial stiffness standardization. *Hypertension*. 2015;66:698–722.
120. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
121. Prener SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370–379.
122. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular Cardiovas Drugs Ther*. 1995;9(1):73–83.
123. Shen CY, Lu CH, Wu CH, Li KJ, Kuo YM, Hsieh SC, et al. Receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic agents for diabetic complications: a review. *Molecules*. 2020;25(23):5591
124. Schmidt AM, et al. RAGE activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1504–1511.
125. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. *Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease*. *Circulation Research*. 2018;123(7):825–848.
126. Kim JA, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2006;113:1888–1904.
127. Greenwald SE. Ageing of conduit arteries. *J Pathol*. 2007;211:157–172.
128. Shanahan CM, et al. Medial calcification in diabetes. *Circulation*. 1999;100:2168–2176.
129. London GM, Guérin AP. Arterial calcification in ESRD. *Kidney Int*. 1999;55:2331–2341.
130. Stehouwer CDA, et al. Arterial stiffness and microangiopathy. *Diabetes Care*. 2008;31:161–168.
131. Cruickshank K, et al. PWV and mortality. *J Hypertens*. 2002;20:2179–2186.
132. Safar ME, Nilsson PM, et al. Pulse pressure and organ damage. *Hypertension*. 2012;60:1129–1136. Remplacée par 122
133. Chirinos JA, Segers P. LV afterload. *Hypertension*. 2010;56:555–561.
134. Borlaug BA, Paulus WJ. HFpEF. *Lancet*. 2011;377:658–669.
135. Townsend RR, et al. Arterial stiffness and CKD. *Hypertension*. 2010;56:518–524.
136. London GM, et al. Arterial stiffness and survival in ESRD. *Circulation*. 2001;104:2434–2439.

137. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341–1350.
138. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CRL, Salles GF. NAFLD and increased aortic stiffness: parallel or common physiopathological mechanisms? *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):460. doi:10.3390/ijms17040460
139. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging. *Hypertension*. 2009;54:3–10.
140. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51(4):527–539.
141. Coutinho T, et al. Sex differences in arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:96–103.
142. Wakasugi S, Mita T, Katakami N, Okada Y, Yoshii H, Osonoi T, et al. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):12.
143. Schram MT, et al. Central artery stiffness. *Hypertension*. 2004;43:176–181.
144. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(10):1267–1276.
145. Kim HL. Arterial Stiffness and Pulsatile Hemodynamics in Cardiometabolic Disorders. *Cardiometab Syndr J*. 2025 Sep;5(2):60–72. doi:10.51789/cmsj.2025.5.e11.
146. Van Gaal LF, et al. Obesity and CVD. *Nature*. 2006;444:875–880.
147. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–1143.
148. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of extremes in vascular aging: from early vascular aging to supernormal vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218–228.
149. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2. Arterial pressure–flow and pressure–volume relations in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):563–570.
150. Chirinos JA. Arterial stiffness measurement. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5:243–255.
151. Roman MJ, et al. Central vs brachial pressure. *Hypertension*. 2007;50:197–203.
152. Wilkinson IB, et al. Augmentation index. *Hypertension*. 2000;35:273–278.
153. McEniery CM, et al. Normal vascular aging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1753–1760.
154. Ben-Shlomo Y, et al. PWV meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636–646.
155. Stehouwer CDA. Microvascular dysfunction. *Diabetes Care*. 2018;41:217–225.
156. Chirinos JA, et al. Wave reflections (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2170–2177.

157. O'Rourke MF, Safar ME. Aortic stiffening and microvascular disease. *Hypertension*. 2005;46:200–204.
158. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension*. 2014;64:13–18.
159. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Res*. 2009;3(2):56–64.
160. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719–1725. doi:10.1093/eurheartj/ehs565.
161. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; ASCOT Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the CAFE study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–1225. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
162. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(5):374–380. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00479.x.
163. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3122–3133. doi:10.1093/eurheartj/ehu293.
164. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(1):183–190.
165. Xie H, Liu W, Zhao J. Research progress and clinical value of subendocardial viability ratio. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e032614.
166. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865–1871. doi:10.1093/eurheartj/ehq024.
167. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
168. Mansour AS, Yannoutsos A, Majahalme N, Agnoletti D, Safar ME, Ouerdane S, Blacher J. Aortic stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2013;31(8):1584–1592. doi:10.1097/HJH.0b013e3283613074.

169. Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies  
A Statement From the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. (*Circulation*. 2003;108:2543-2549.)
170. JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases. *Circulation Journal* Circ J 2021; 85: 402–572 doi:10.1253/circj.CJ-19-1131
171. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064–89.
172. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care* 2003; 26:3333–3341.
173. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res* 2014; 37:999–1007
174. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106:3143–3421.
175. Chronic Kidney Disease in Diabetes Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee P. McFarlane et al. / *Can J Diabetes* 42 (2018) S201–S209
176. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate *NJAMA*. 2012;307(18):1941-1951.
177. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Influence of gender on central blood pressure and augmentation index. *Hypertension*. 2001;37(5):1249–1255.
178. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 7th ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2021.
179. London GM, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Arterial stiffness, wave reflections, and cardiovascular risk in hypertension and cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2007;25(5):939–948.

180. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. *Circulation*. 2004;109(23):2330–2335.
181. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–1760.
182. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Climacteric*. 2009;12(2):89–95.
183. Stanhewicz AE, Wenner MM, Stachenfeld NS. Sex differences in endothelial function and vascular aging. *Hypertension*. 2018;72(2):297–304.
184. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404–2411.
185. Reckelhoff JF. Sex differences in hypertension: implications for therapeutic interventions. *Hypertension*. 2017;70(1):19–26.
186. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex differences in arterial stiffness and ventricular–arterial interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):96–103.
187. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension*. 2012;59(2):367–374. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187021.
188. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The renin–angiotensin–aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *Int J Inflam*. 2014;2014:689360. doi:10.1155/2014/689360.
189. Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1143–1152. doi:10.1210/jc.2007-1817.
190. Yamagishi S, Matsui T. Role of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Pharmacol Res*. 2011;64(1):1–7.
191. Hsueh WA, Wyne K. Renin–angiotensin–aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(4):224–237.
192. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections. *Circulation*. 2009;119(15):1951–1959.
193. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51(4):527–539.

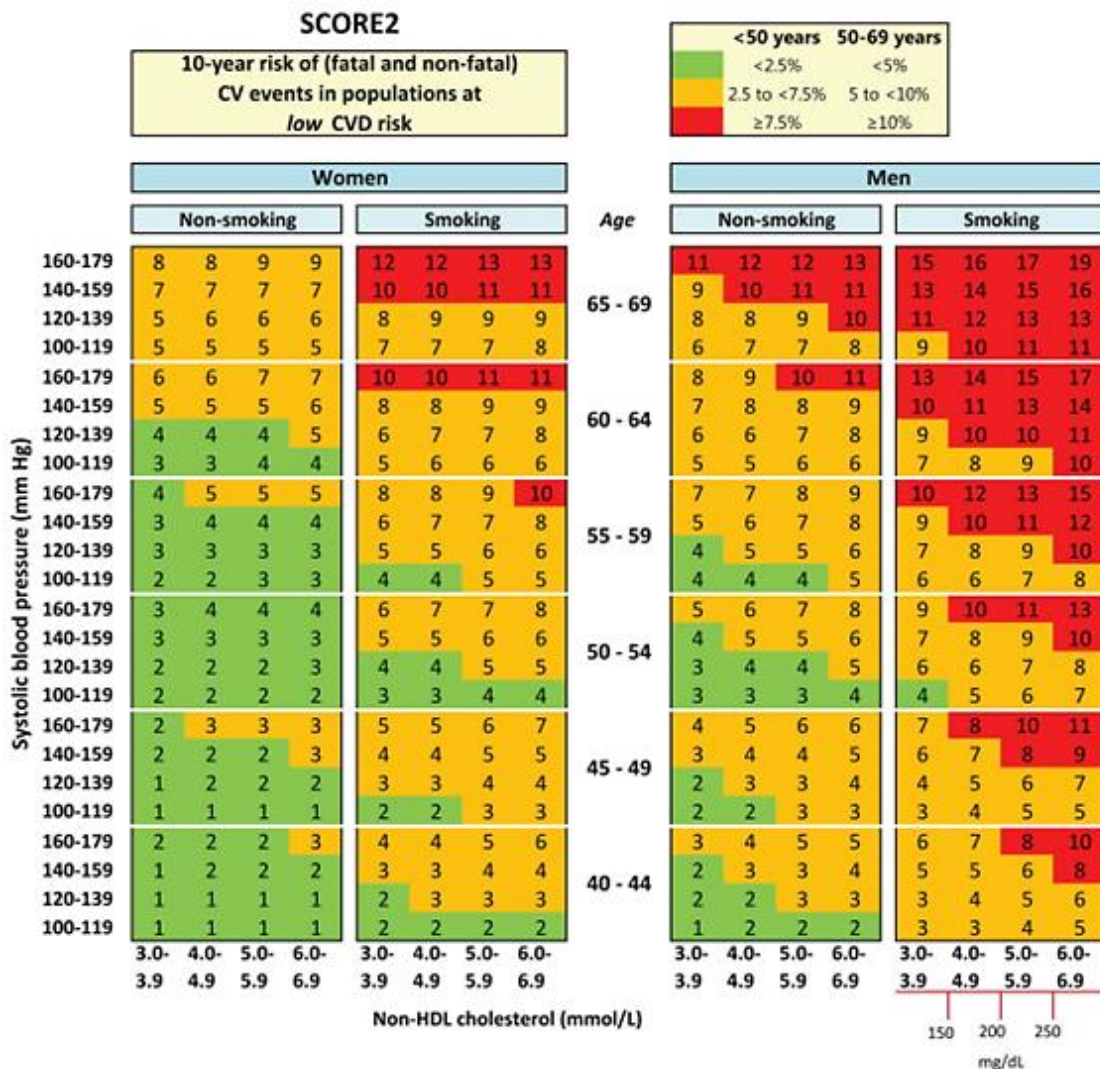
194. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F. Arterial stiffness and function in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(5):1862–1870.
195. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999;99(18):2434–2439.
196. Desbiens LC, Sidibé A, Fortier C, Desjardins MP, Poirier P. Prediction of cardiovascular events by pulse waveform analysis: incremental value of augmentation index and reflection magnitude. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024453.
197. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. High aortic augmentation index predicts mortality and cardiovascular events in men from a general population, but not in women. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(6):1005–1012.
198. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang Y. Carotid–femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2018;69(7):617–629.
199. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 2000;525(Pt 1):263–270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x.
200. Heusinkveld MHG, Delhaas T, Lumens J, Huberts W, Spronck B, Reesink KD. Augmentation index is not a proxy for wave reflection magnitude: mechanistic analysis. *J Appl Physiol.* 2019;126(3):650–659. doi:10.1152/jappphysiol.00603.2018.
201. Zhang M, Bai Y, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Type 2 diabetes is associated with increased arterial stiffness but not augmentation index: a population-based study. *Diabetes Care.* 2011;34(12):2557–2562.
202. Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Doulas M. Arterial stiffness and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):415–429.
203. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
204. Schmieder RE, Messerli FH, Bakris G, et al. Arterial stiffness and antihypertensive treatment: clinical implications. *J Hypertens.* 2015;33(12):2331–2338. doi:10.1097/HJH.0000000000000730.

205. Boutouyrie P, Laurent S. Arterial stiffness and cardiovascular risk: new insights from longitudinal studies. *Circ Res.* 2021;128(7):864–886. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318061.
206. Stehouwer CDA, Henry RMA, Ferreira I. Microvascular dysfunction and macrovascular disease in diabetes: time for a new conceptual framework. *Diabetologia.* 2021;64(4):639–648. doi:10.1007/s00125-020-05349-0.
207. Krittanawong C, Johnson KW, Rosenson RS, Wang Z, Aydar M, Baber U, et al. Deep learning for cardiovascular medicine: a practical primer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):2945–2956. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.040.
208. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.

# Annexe 1 : Tableaux d'estimation du risque cardiovasculaire SCORE2

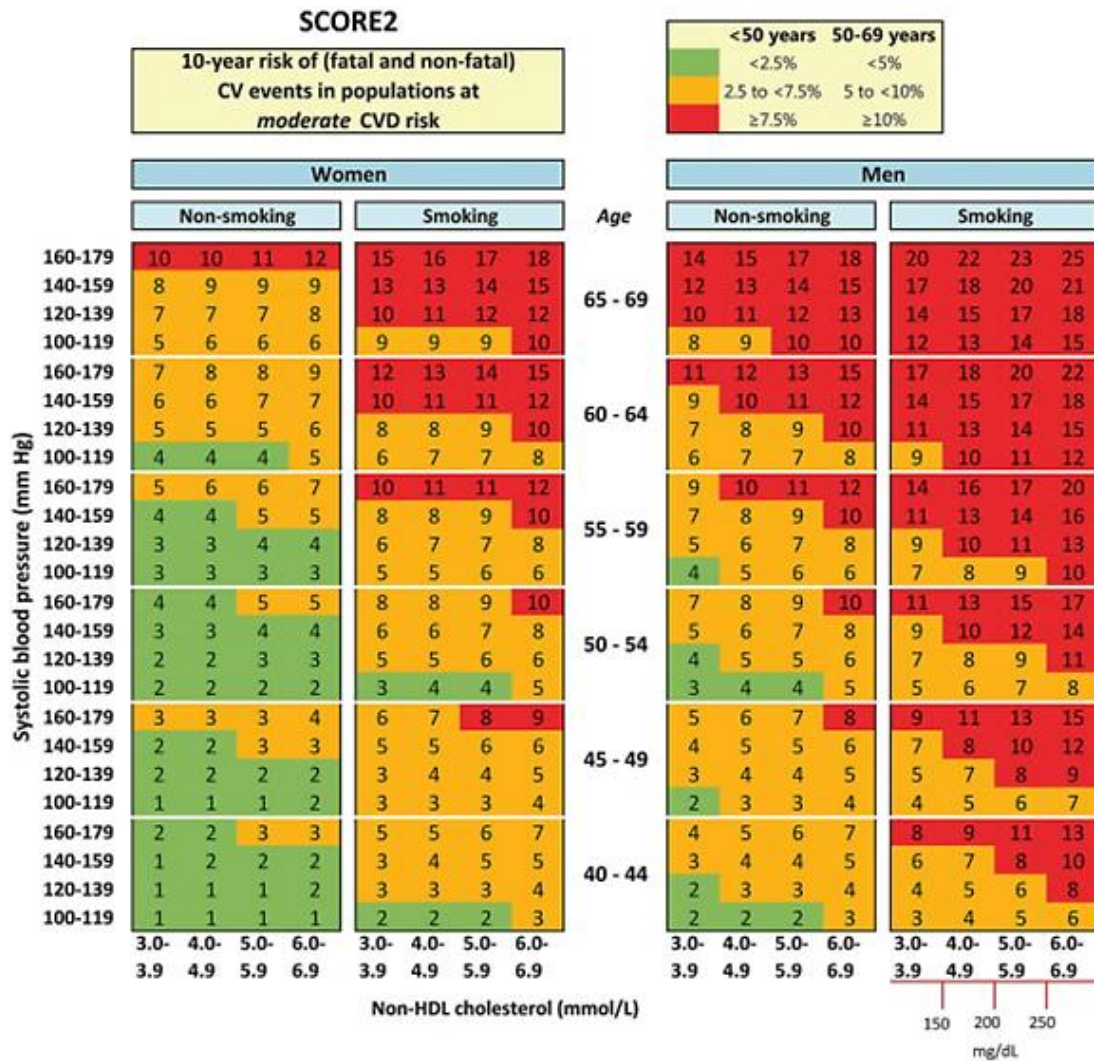
**Tableau A1.** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score SCORE2 chez les sujets à risque cardiovasculaire faible

Ce tableau présente l'estimation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals à 10 ans selon le score SCORE2, en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et du cholestérol non-HDL, chez les sujets issus de populations à risque cardiovasculaire faible. Ces valeurs sont utilisées pour la stratification initiale du risque cardiovasculaire en pratique clinique.



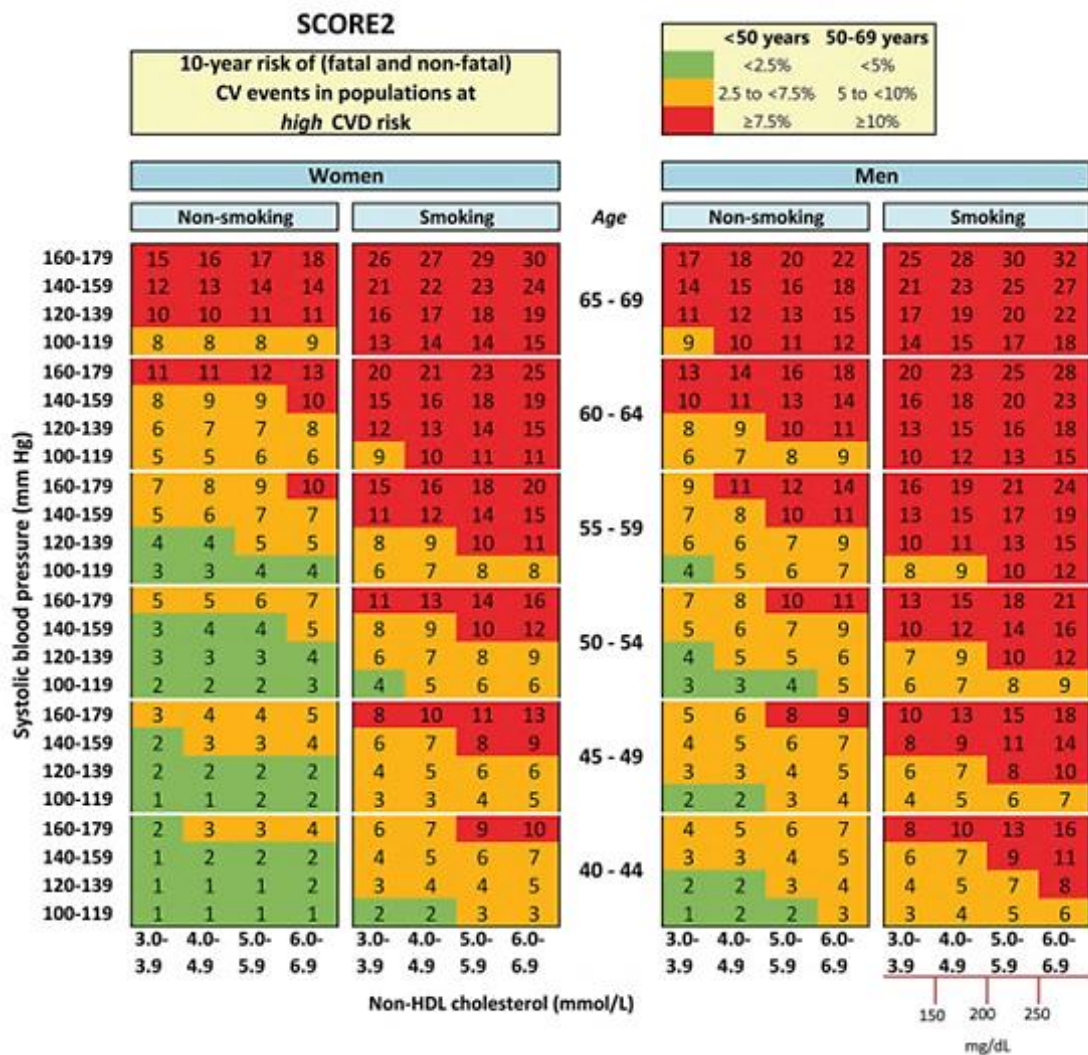
**Tableau A2.** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score SCORE2 chez les sujets à risque cardiovasculaire modéré

Ce tableau détaille les estimations du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score SCORE2 pour les populations classées à risque cardiovasculaire modéré. Les seuils de risque sont adaptés au contexte épidémiologique et permettent une classification plus fine des patients nécessitant une prise en charge préventive renforcée.



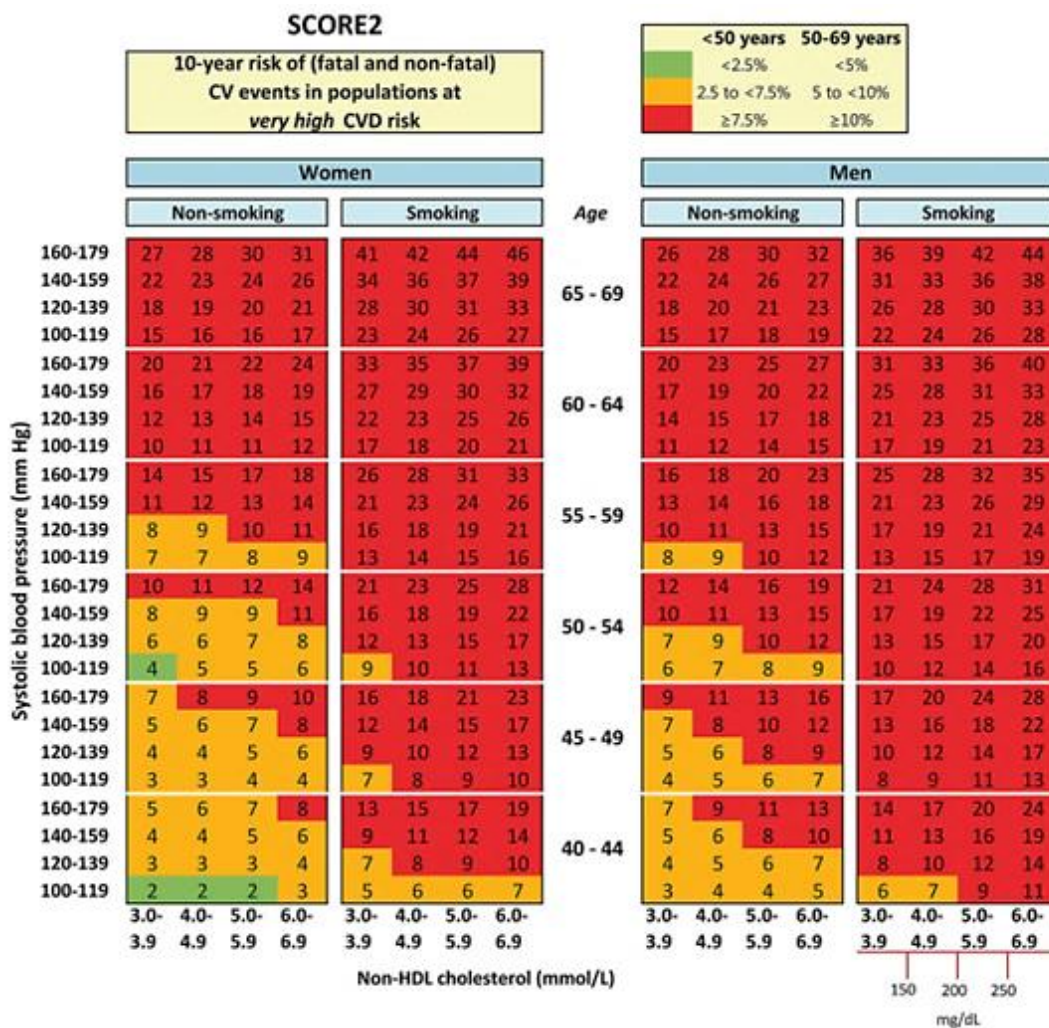
**Tableau A3.** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score SCORE2 chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé

Ce tableau présente les valeurs du score SCORE2 appliquées aux populations à risque cardiovasculaire élevé. Il permet d'identifier les patients exposés à un risque important d'événements cardiovasculaires à 10 ans, justifiant une stratégie de prévention intensive.



**Tableau A4.** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score SCORE2 chez les sujets à risque cardiovasculaire très élevé

Ce tableau présente l'estimation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals à 10 ans selon le score SCORE2, chez les sujets appartenant à des populations à risque cardiovasculaire très élevé. Le risque est estimé en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de la pression artérielle systolique et du cholestérol non-HDL, et exprimé en pourcentage afin de guider la stratification du risque cardiovasculaire et l'intensification des stratégies de prévention.



Les tableaux SCORE2 présentés en annexe sont issus des recommandations européennes de prévention cardiovasculaire et sont fournis à titre informatif afin de faciliter l'interprétation et la reproductibilité de la stratification du risque cardiovasculaire utilisée dans ce travail (89,90).

## Annexe 2. Tableaux d'estimation du risque cardiovasculaire selon le score de Framingham

**Tableau A5.** Estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score de Framingham chez l'homme et la femme

Ce tableau présente l'estimation du risque de survenue d'événements cardiovasculaires à 10 ans selon le score de Framingham chez les hommes et les femmes. Le score est calculé à partir de l'âge, du taux de cholestérol total, du cholestérol HDL, de la pression artérielle systolique, du statut tabagique et de la présence ou non d'un diabète. Il permet une stratification du risque cardiovasculaire en catégories faible, intermédiaire et élevée.

Risk Factor	Risk Points				Points	
	Men		Women			
<b>Age</b>						
30-34	0		0			
35-39	2		2			
40-44	5		4			
45-49	7		5			
50-54	8		8			
55-59	10		9			
60-64	11		10			
65-69	12		11			
70-74	16		12			
75+	15		12			
<b>HDL-C (mmol/L)</b>						
>1.6	-2		-2			
1.3-1.6	-1		-1			
1.2-1.29	0		1			
0.9-1.19	1		2			
<0.9	2		2			
<b>Total Cholesterol</b>						
<4.1	0		0			
4.1-5.19	1		1			
5.2-6.19	2		2			
6.2-7.2	3		3			
>7.2	4		4			
<b>Systolic Blood Pressure (mmHg)</b>						
	Not Treated	Treated	Not Treated	Treated		
<120	-2	0	-3	-1		
120-129	0	0	1	0		
130-139	1	1	2	3		
140-149	2	2	3	4		
150-159	2	3	4	5		
160+	2	3	5	7		
<b>Smoker</b>	Yes	4		3		
	No	0		3		
<b>Diabetes</b>	Yes	statin-indicated condition				
	0	0		0		
<b>Total Points</b>						

**Tableau A6.** Correspondance entre le score de Framingham et les catégories de risque cardiovasculaire

Ce tableau indique les seuils de classification du risque cardiovasculaire à 10 ans selon le score de Framingham, permettant de définir les catégories de risque faible, intermédiaire et élevé. Cette classification a été utilisée pour la stratification du risque cardiovasculaire dans la présente étude.

Total Points	10-Year CVD Risk (%)*	
	Men	Women
-3 or less	<1	<1
-2	1.1	<1
-1	1.1	1.0
0	1.6	1.2
1	1.6	1.7
2	2.3	2.0
3	2.8	2.0
4	3.9	2.8
5	3.9	3.3
6	4.7	3.3
7	5.6	6.3
8	6.7	7.3
9	11.2	8.6
10	13.3	7.3
11	15.6	10.0
12	18.4	11.7
13	21.6	13.7
14	25.3	15.9
15	29.4	21.51
16	>30	21.5
17	>30	24.8
18	>30	27.5
21+	>30	>30

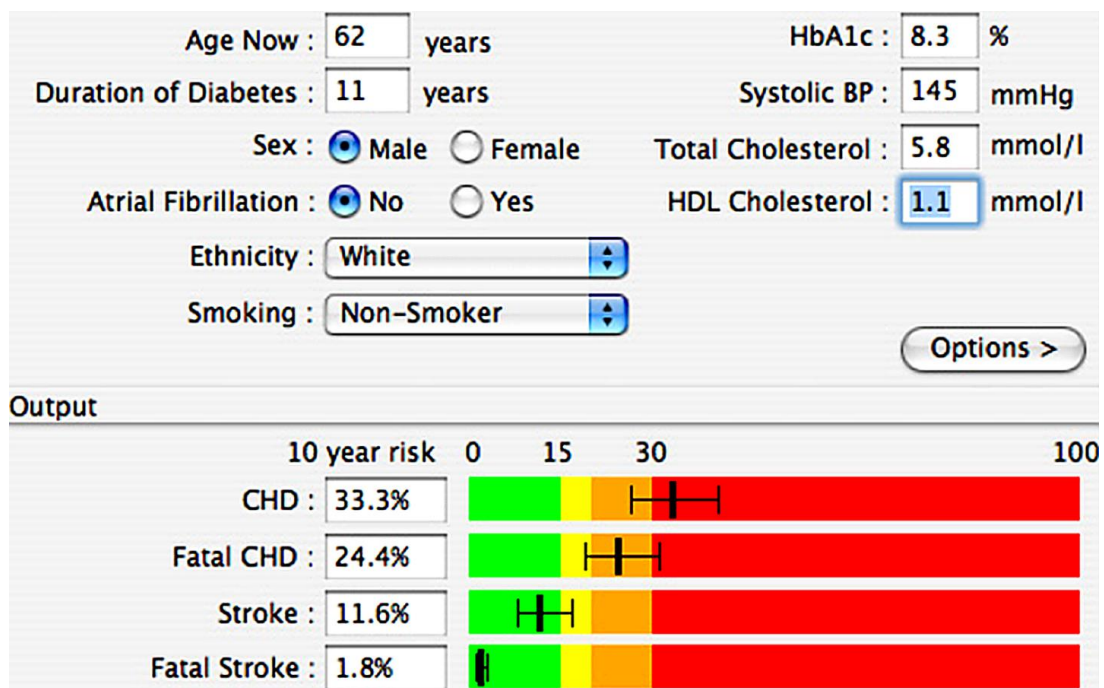
Les tableaux du score de Framingham présentés dans cette annexe sont issus des publications originales et des recommandations internationales. Ils sont fournis à titre méthodologique afin de permettre la compréhension et la reproductibilité de la stratification du risque cardiovasculaire utilisée dans ce travail. Tous les tableaux sont adaptés de Kengne AP, et al. Framingham vs UKPDS (93).

### Annexe 3. Exemple d'évaluation du risque cardiovasculaire à l'aide de l'UKPDS Risk Engine

**Figure A1.** Illustration de l'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans à l'aide de l'UKPDS Risk Engine

Cette figure illustre un exemple d'évaluation du risque cardiovasculaire à 10 ans réalisée à l'aide de l'UKPDS Risk Engine chez un patient diabétique de type 2. Il s'agit d'un homme âgé de 62 ans, avec une durée d'évolution du diabète de 11 ans, une HbA1c à 8,3 %, une pression artérielle systolique à 145 mmHg, un cholestérol total à 5,8 mmol/L et un HDL-cholestérol à 1,1 mmol/L. Dans cet exemple, le risque estimé de maladie coronarienne est de 33,3 %, celui de maladie coronarienne fatale de 24,4 %, le risque d'accident vasculaire cérébral de 11,6 % et celui d'AVC fatal de 1,8 %.

**Abréviations :** CHD, Coronary Heart Disease (maladie coronarienne) ; AVC, accident vasculaire cérébral ; PAS, pression artérielle systolique, HbA1c ; hémoglobine glyquée.



L'UKPDS Risk Engine est un outil spécifique développé à partir de la cohorte UKPDS, permettant l'estimation individualisée du risque de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de DT2, en intégrant des paramètres glycémiques, tensionnels et lipidiques. Il est utilisé dans ce travail à titre comparatif et illustratif, afin de compléter l'évaluation du risque cardiovasculaire réalisée à l'aide des scores SCORE2 et de Framingham. Ce tableau est adapté de Kengne AP, et al. Framingham vs UKPDS (93).

# **Formulaire de consentement éclairé**

## **Titre de l'étude**

Ondes de réflexion artérielles et événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

## **Investigateur principal**

Dr Kahina ABERKANE. Service de Médecine Interne – Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou

## **1. Information au patient**

Vous êtes invité(e) à participer à une étude de recherche médicale menée au service de Médecine Interne du Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou. Cette étude vise à mieux comprendre les mécanismes responsables du risque cardiovasculaire élevé chez les patients atteints de diabète de type 2. Votre participation est entièrement volontaire.

## **2. Objectif de l'étude**

Évaluer l'association entre les paramètres hémodynamiques centraux, notamment l'index d'augmentation aortique, et la présence d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2.

## **3. Déroulement de l'étude**

La participation comprend :

- Recueil de données cliniques et médicales
- Mesure de la pression artérielle périphérique
- Analyse non invasive de l'onde de pouls
- Électrocardiogramme
- Mesures anthropométriques

- Prélèvements sanguins et urinaires réalisés dans le cadre du suivi habituel

#### **4. Bénéfices attendus**

Aucun bénéfice direct individuel n'est attendu. Les résultats pourront contribuer à améliorer la prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques.

#### **5. Risques et contraintes**

Les examens sont non invasifs et comportent des risques minimes.

#### **6. Confidentialité**

Les données seront anonymisées et utilisées uniquement à des fins scientifiques.

#### **7. Participation volontaire**

Vous pouvez refuser ou interrompre votre participation à tout moment sans conséquence sur votre prise en charge.

#### **8. Consentement**

Je reconnais avoir reçu une information claire et suffisante.  
J'accepte librement de participer à cette étude.

Nom et prénom du patient :

Signature :

Date :

Nom et prénom du médecin :

Signature :

Date :

---



## Profil socio-économique

Type d'habitation:

Rural

Urbain

Niveau d'éducation:

Illettré

Primaire/Secondaire  Universitaire  
et plus

Assurance maladie : Oui  Non

Profession actuelle ou passée:

.....

## Antécédents familiaux:

Antécédents Familiaux de diabète: Oui  Non

Si oui Précisez le lien familial: .....

Antécédents Familiaux d'HTA : Oui  Non

Si oui Précisez le lien familial: .....

Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire ou de décès précoces : Oui  Non

Si oui Précisez :

L'âge de survenue:

Chez le père ou un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin avant l'âge de 55 ans

Chez la mère ou un parent de 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin avant l'âge de 65 ans

Letype:

IDM

Mort subite

AVC précoce avant l'âge de 45ans

## Antécédents personnels:

Antécédents d'accident cardiovasculaire : Oui  Non

Si oui Précisez :

Le type:

IDM  Date...../...../.....

AOMI  Date...../...../.....

AVC  Date...../...../.....

Antécédents de micro angiopathie : Oui  Non

Si oui Précisez :

Le type : Rétinopathie  Néphropathie  Neuropathie

## Traitement actuel

Antihypertenseurs

.....

Antidiabétiques

.....

.....

Hypolipémiant :  Statine.....  Fibrates.....

Antiagrégants :  Aspirine.....  Clopidogrel.....

Autre traitement

.....

**Mode de vie:**

Tabac:

N'a jamais fumé

A fumé régulièrement mais à arrêter

Depuis

I \_ I \_ II \_ I \_ I

Fume actuellement

Consommation actuelle ou au moment de l'arrêt:

Paquets/Année

I \_ I \_ I \_ I

Alcool:Oui  Non

Nombre de verres par semaine

I \_ I \_ I \_ I

Activité physique:Professionnelle et domestique

Limitée(sédentarité)

Régulière

**Ancienneté de la maladie:**

**Ancienneté du diabète :** I \_ I \_ I Années ou I \_ I \_ I \_ I Semaines

**Ancienneté de HTA :** I \_ I \_ I Années ou I \_ I \_ I \_ I Semaines

**Circonstance de diagnostic de diabète :**

Découverte fortuite  Amaigrissement, syndrome polyuro-polydipsique, cétose diabétique   
Dépistage  Grossesse  HGPO

**Etat clinique actuel:**

**Poids** (en Kg):

I \_ I \_ I \_ I

**Taille** (en cm):

I \_ I \_ I \_ I

**BMI:**

I \_ I \_ I

**Tour de taille**(en cm):

I \_ I \_ I \_ I

**Tour de hanches**(en cm):

I \_ I \_ I \_ I

**Tension artérielle:**

Pression artérielle (bras droit ,assis après 5min de repos)

**1<sup>ère</sup> prise:**

Systolique(mm Hg)

I \_ I \_ I \_ I

Diastolique(mmHg)

I \_ I \_ I \_ I

Fréquence cardiaque (bats/mn)

I \_ I \_ I \_ I

**2<sup>ème</sup> prise:**

Systolique(mm Hg)

I \_ I \_ I \_ I

Diastolique(mmHg)

I \_ I \_ I \_ I

Fréquence cardiaque(bats/mn)

I \_ I \_ I \_ I

**3<sup>ème</sup> prise:**

Systolique(mm Hg)

I \_ I \_ I \_ I

Diastolique(mmHg)

I \_ I \_ I \_ I

Fréquence cardiaque (bats/mn)

I \_ I \_ I \_ I

**Moyenne des 02 dernières mesures**

PASI I \_ I \_ I mmHg PAD I \_ I \_ I mmHg

## Pression artérielle en position debout

Systolique(mm Hg)	I _ I _ I _ I
Diastolique(mmHg)	I _ I _ I _ I
Fréquence cardiaque (bats/mn)	I _ I _ I _ I

### Insuffisance coronarienne:

Le patient a-t-il présenté une **angine de poitrine**?

Au repos	Non=0	Oui=1	I _ I
A l'effort	Non=0	Oui=1	I _ I

Le patient a-t-il fait un **infarctus myocardique**?

Si oui, combien ?

A quelle(s)date(s)(mois,année)?	Premier	I _ I _ II _ I _ I
	Dernier	I _ I _ II _ I _ I

Le patient a-t-il subi un **pontage** coronarien?

Si oui, combien?

A quelle(s)date(s)(mois,année)?	Premier	I _ I _ II _ I _ I
	Dernier	I _ I _ II _ I _ I

Le patient a-t-il subi une **angioplastie** coronarienne?

Si oui, combien?

A quelle(s)date(s)(mois,année)?	Premier	I _ I _ II _ I _ I
	Dernier	I _ I _ II _ I _ I

### Artériopathie des membres inférieurs:

Le patient a-t-il présenté une **claudication vasculaire** ?

	Non=0	Oui=1	I _ I
--	-------	-------	-------

Si oui, dans quelles circonstances?

A la marche ?	Non=0	Oui=1	I _ I
Au repos?	Non=0	Oui=1	I _ I

Le patient est-il artériopathe connu?	Non=0	Oui=1	I _ I
---------------------------------------	-------	-------	-------

Si oui ,a-t-il déjà été amputé?	Non=0	Oui=1	I _ I
---------------------------------	-------	-------	-------

En quelle(s)année(s)?	Premier	I _ I _ I _ I _ I
	Dernier	I _ I _ I _ I _ I

A-t-il subi un geste chirurgical  
De revascularisation aux MI?

En quelle(s)année(s)	Premier	I _ I _ I _ I _ I
	Dernier	I _ I _ I _ I _ I

	Gauche		Droit	
	Abs=0	Prés=1	Abs=0	Prés=1
Pouls tibial post		I__I		I__I
Pouls pédieux		I__I		I__I
Artériopathie des membres inférieurs au Doppler		I__I		I__I

### Artériopathie des troncs supra-aortiques:

Le patient a-t-il fait un **accident ischémique**

Cérébral constitué ou transitoire?

Si oui ,en quelle(s)année(s)?

Non=0

Oui=1

I\_\_I

Premier

I\_\_I\_\_I\_\_I

Dernier

I\_\_II\_\_I\_\_I\_\_I

I\_\_I

A-t-il subi un geste de **revascularisation**?

En quelle(s)année(s)?

Non=0

Oui=1

I\_\_I

Premier

I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

Dernier

I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

L'auscultation **carotidienne** entend un **souffle**

Aucun=0

A droite =1

A gauche=2

Bilatéral=3

I\_\_I

	Gauche		Droit	
	Abs=0	Prés=1	Abs=0	Prés=1
Artériopathie carotidienne au Doppler		I__I		I__I

### Néphropathie:

Le patient a-t-il une **microalbuminurie**?

Non=0

Oui=1

I\_\_I

Le patient a-t-il une **protéinurie**?

Non=0

Oui=1

I\_\_I

Le patient a-t-il une **insuffisance rénale**

Non=0

Oui=1

I\_\_I

### Examen ophtalmologique

	Gauche		Droit	
	Abs=0	Prés=1	Abs=0	Prés=1
Cataracte		I__I		I__I
Rétinopathie		I__I		I__I
Débutante		I__I		I__I
Préproliférative		I__I		I__I
Proliférative		I__I		I__I
Exsudathémorragie		I__I		I__I
Cécité		I__I		I__I

## Biologie

Paramètres biologiques	Dates	Résultats	Dates	Résultats	Dates	Résultats
Glycémieàjeun						
HbA1C						
CholesterolT						
LDLc						
HDLc						
Triglycérides						
Créatinine						
Clearance(CKDEPI)						
RAC						

### Autres analyses biologiques:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### Electrocardiogramme:

Insuffisance coronarienne Non  Oui

IDM Non  Oui

HVG Électrique Non  Oui  Echographique Non  Oui

Autres anomalies:

.....

### Indice de pression systolique:

	Côté droit	Côté gauche
Pression systolique brachiale	I _ I _ I _ ImmHg	I _ I _ I _ ImmHg
Pression systolique cheville	I _ I _ I _ ImmHg	I _ I _ I _ ImmHg
Indice de pression systolique	I _ I, I _ I _ I	I _ I, I _ I _ I

**Echodoppler MI:**

.....  
.....  
.....

**Echodoppler TSA:**

.....  
.....  
.....

**Scintigraphie myocardique :**

.....  
.....  
.....

**Coronarographie:**

.....  
.....  
.....

**Imagerie cérébrale:**

.....  
.....  
.....  
.....

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté de Médecine**

THÈSE (Résumé)

Pour l'obtention du doctorat en médecine

**Ondes de réflexion artérielles et événements  
cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète  
de type 2**

Présentée par :

**Kahina ABERKANE**

Directeur de thèse :

**Pr Abdellah SALAH MANSOUR**

Année universitaire : 2025 - 2026

# Ondes de réflexion artérielles et événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2

## Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) est associé à une accélération du vieillissement vasculaire et à un risque cardiovasculaire élevé. La rigidité artérielle joue un rôle central dans la genèse de l'hypertension systolique, de l'hypertrophie ventriculaire gauche et des complications micro- et macro-vasculaires.

L'index d'augmentation (AIx) est un paramètre dérivé de l'analyse de l'onde de pouls centrale qui reflète l'amplitude et le moment de retour de l'onde réfléchie. Il est influencé par la rigidité artérielle, la fréquence cardiaque, la taille et la géométrie vasculaire. Contrairement à la vitesse de l'onde de pouls, l'AIx intègre des composantes fonctionnelles et géométriques de l'arbre artériel.

Chez le diabétique, l'AIx pourrait représenter un marqueur intégratif du remodelage vasculaire. Cependant, sa valeur pronostique reste controversée. L'objectif de cette étude était d'identifier les déterminants de l'AIx@75 et d'évaluer son lien avec les événements cardiovasculaires.

## Méthodes

### Population étudiée

Etude cas-témoins monocentrique à recrutement prospectif incluant 719 patients diabétiques de type 2 suivis en médecine interne. Les événements cardiovasculaires incluaient maladie coronarienne, AVC et AOMI.

### Mesures hémodynamiques

La pression aortique centrale et l'AIx ont été mesurés par tonométrie d'aplanation (SphygmoCor). L'AIx a été normalisé à une fréquence cardiaque de 75 bpm (AIx@75).

### Variables étudiées

Données démographiques, pression artérielle, paramètres biologiques, fonction rénale, syndrome métabolique et traitements.

### Analyse statistique

Analyse univariée, régression linéaire multivariée pour l'AIx@75, régression logistique pour les événements cardiovasculaires et analyse ROC.

## Résultats

### 1. Population étudiée

Parmi les 809 patients diabétiques initialement évalués, 44 ont été exclus en raison d'un diabète de type 1 ou LADA, d'une corticothérapie en cours ou d'un cancer évolutif. Parmi les 767 patients inclus, 48 ont été secondairement exclus (insuffisance rénale terminale, bilan incomplet ou paramètres hémodynamiques non mesurables). Au total, 719 patients diabétiques de type 2 ont été analysés.

La population comprenait 387 femmes (53,8 %) et 332 hommes (46,2 %), avec un âge moyen de  $61,7 \pm 11,2$  ans et une ancienneté moyenne du diabète de  $10,8 \pm 8,8$  ans. Une hypertension

artérielle était présente chez 77,2 % des patients. Le tabagisme concernait 30,6 % de la population et exclusivement des hommes.

Les patients présentaient une obésité et une adiposité abdominale marquées (IMC moyen  $30,2 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup> ; tour de taille  $102,2 \pm 12,5$  cm ; WHtR  $0,63 \pm 0,09$ ). Le syndrome métabolique était présent chez 88,5 % des patients.

Les paramètres hémodynamiques montraient une rigidité artérielle élevée (Aix@75 moyens  $26,3 \pm 9,8$  %). La pression systolique périphérique était de  $149 \pm 22$  mmHg et la pression systolique aortique de  $134,5 \pm 20,8$  mmHg.

## 2. Prévalence des événements cardiovasculaires

Parmi les 719 patients, 144 (20,0 %) présentaient au moins un événement cardiovasculaire (groupe MCV+), tandis que 575 (80,0 %) n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire (MCV-). La coronaropathie était la plus fréquente (12,1 %), suivie de l'artériopathie des membres inférieurs (6,5 %) et des événements cérébro-vasculaires (4,6 %).

## 3. Comparaison MCV+ vs MCV-

Les patients MCV+ étaient significativement plus âgés, plus souvent de sexe masculin, avec une durée plus longue du diabète et de l'hypertension. L'hypertension (85,4 % vs 75,1 %,  $p = 0,009$ ), le tabagisme (38,9 % vs 28,5 %,  $p = 0,016$ ) et la dyslipidémie (78,5 % vs 59,8 %,  $p < 0,001$ ) étaient plus fréquents chez les patients MCV+.

Le profil lipidique était plus athérogène chez les MCV+, avec un LDL et un cholestérol non-HDL plus élevés et un HDL plus bas. La fonction rénale était plus altérée (DFGe plus bas et RAC plus élevé). En revanche, la glycémie et l'HbA1c ne différaient pas entre les groupes.

Les pressions systoliques et pulsées périphériques et aortiques étaient significativement plus élevées chez les patients MCV+. En revanche, l'Aix et l'Aix@75 ne différaient pas entre les groupes.

Les patients MCV+ recevaient plus fréquemment une insulinothérapie, un traitement antihypertenseur et des statines, traduisant une prise en charge de prévention secondaire.

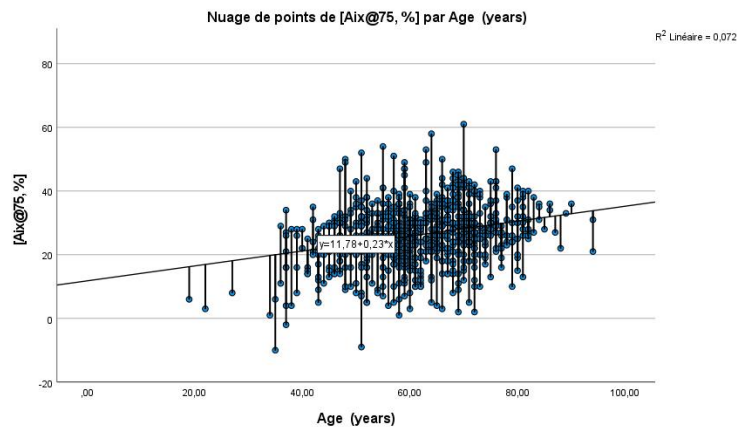
## 4. Déterminants de l'Aix

En analyse univariée, l'Aix@75 était plus élevé chez les femmes, les patients âgés, hypertendus, porteurs d'un syndrome métabolique, d'une dyslipidémie, d'une insuffisance rénale chronique et sous insuline ou statines.

En régression linéaire multivariée, seul le sexe féminin, l'âge et l'hypertension restaient indépendamment associés à l'Aix@75 ( $R^2 = 0,187$ ). Le tabagisme, le syndrome métabolique et l'insuffisance rénale chronique perdaient leur significativité.

**Tableau 1.** Analyse multivariée déterminants de l'Aix

Variable	B	$\beta$	IC95%	p
Sexe féminin	-6,81	-0,35	-8,65 à -4,96	<0,001
Âge (par an)	+0,213	+0,24	+0,15 à +0,28	<0,001
HTA (oui)	+2,26	+0,10	+0,52 à +4,01	0,011
Tabagisme	NS	—	—	0,55
Syndrome métabolique	NS	—	—	0,58
Insuffisance rénale chronique	NS	—	—	0,90



**Figure 1.** Corrélation entre l'âge et l'Aix

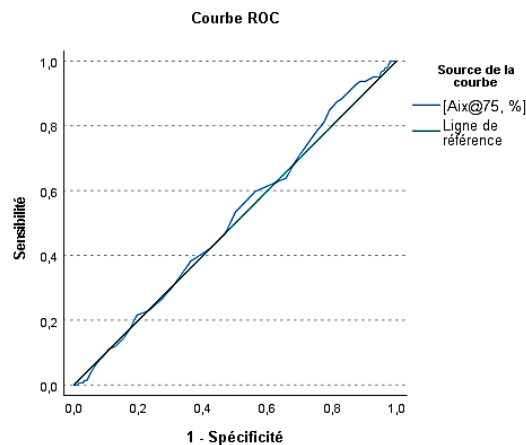
### 5. Aix et événements cardiovasculaires

L'Aix@75 ne différait pas entre patients MCV+ et MCV- ( $26,65 \pm 8,69$  % vs  $26,15 \pm 10,06$  %,  $p = 0,58$ ) et n'était pas prédictif d'événements cardiovasculaires en régression logistique (OR = 1,003 ;  $p = 0,82$ ).

**Tableau 2.** Analyse multivariée Aix et événements cardiovasculaires

Variable	OR (Exp(B))	IC 95 %	p
Aix@75 (%)	<b>1,003</b>	0,98 – 1,02	<b>0,819</b>
Sexe (H vs F)	1,67	0,97 – 2,88	0,065
Âge (par an)	<b>1,032</b>	<b>1,012 – 1,053</b>	<b>0,002</b>
Hypertension	1,32	0,75 – 2,33	0,331
Tabagisme	1,06	0,61 – 1,84	0,825
Syndrome métabolique	0,98	0,44 – 2,20	0,962
Dyslipidémie	<b>2,41</b>	<b>1,48 – 3,91</b>	<b>&lt;0,001</b>
Insuffisance rénale chronique	0,76	0,45 – 1,28	0,295

En analyse multivariée, seuls l'âge (OR = 1,032 par an ;  $p = 0,002$ ) et la dyslipidémie (OR = 2,41 ;  $p < 0,001$ ) restaient associés aux événements cardiovasculaires.



**Figure 2.** Courbe ROC de Aix pour la prédiction des événements cardiovasculaires.

L'analyse ROC montrait une capacité discriminante faible de l'AIx@75 pour la prédiction des événements cardiovasculaires.

## **Discussion**

### **1. Synthèse des principaux résultats**

Dans cette large cohorte de 719 patients diabétiques de type 2, l'index d'augmentation aortique ajusté à la fréquence cardiaque (AIx@75) s'est révélé étroitement dépendant de déterminants biologiques et hémodynamiques majeurs, mais sans valeur prédictive indépendante vis-à-vis des événements cardiovasculaires cliniques.

En analyse multivariée, seul le sexe féminin, l'âge et l'hypertension artérielle restaient indépendamment associés à l'AIx@75, expliquant près de 19 % de sa variance. À l'inverse, les facteurs métaboliques et rénaux — syndrome métabolique, dyslipidémie, insulinothérapie et insuffisance rénale chronique —, bien qu'associés à des valeurs plus élevées de l'AIx en analyse univariée, perdaient leur significativité après ajustement, indiquant que leur effet était largement médié par l'âge et la charge tensionnelle.

Sur le plan pronostique, l'AIx@75 ne différait pas entre patients avec ou sans événements cardiovasculaires, n'était pas un prédicteur indépendant en régression logistique, et présentait une capacité discriminante faible en analyse ROC. À l'inverse, l'âge et la dyslipidémie demeuraient les principaux déterminants des événements cardiovasculaires.

### **2. Signification physiopathologique des déterminants de l'AIx**

#### ***2.1. Rôle central du sexe féminin***

Le sexe féminin est apparu comme le déterminant le plus puissant de l'AIx@75, avec une taille d'effet élevée. Cette observation est cohérente avec la physiologie vasculaire : les femmes présentent une taille corporelle plus faible, une distance de réflexion plus courte et une amplification de pression réduite, favorisant un retour plus précoce des ondes réfléchies. La perte de protection œstrogénique après la ménopause contribue également à la rigidification aortique.

Ces résultats confirment que l'AIx est un marqueur hémodynamique composite intégrant la géométrie corporelle et la dynamique ventriculo-artérielle, et non un simple reflet de la rigidité intrinsèque de la paroi.

#### ***2.2. Vieillesse et hypertension comme moteurs de la rigidité***

L'âge et l'hypertension artérielle étaient les deux autres déterminants indépendants majeurs de l'AIx. Le vieillissement s'accompagne d'une fragmentation des fibres élastiques, d'une augmentation du collagène et d'une calcification progressive, augmentant la vitesse de propagation des ondes de pouls et l'amplitude de l'onde réfléchie. L'hypertension exerce un effet synergique en augmentant la contrainte pariétale, accélérant le remodelage vasculaire et la rigidification aortique.

Ces deux facteurs constituent le noyau physiopathologique de la rigidité artérielle centrale chez le diabétique de type 2.

### **3. Rôle indirect des facteurs métaboliques**

Le syndrome métabolique, la dyslipidémie, l'insulinothérapie et l'insuffisance rénale chronique étaient associés à un AIx plus élevé en analyse brute mais perdaient leur

significativité après ajustement. Cela indique que leur influence sur l'Aix est principalement indirecte, via l'âge, l'hypertension et la durée d'exposition au stress métabolique.

Ainsi, l'Aix reflète l'accumulation des dommages hémodynamiques chroniques plutôt que la sévérité métabolique instantanée.

#### **4. Dissociation entre Aix et événements cardiovasculaires**

Un résultat majeur de cette étude est l'absence de lien entre l'Aix@75 et les événements cardiovasculaires, confirmée par l'analyse univariée, la régression logistique et l'analyse ROC. Cette dissociation est physiopathologiquement logique : l'Aix mesure la rigidité fonctionnelle et la dynamique des ondes de pression, tandis que les événements cardiovasculaires sont dominés par la charge athéromateuse et la vulnérabilité de plaque, principalement influencées par la dyslipidémie et l'âge.

Ainsi, l'Aix est un marqueur de vieillissement artériel et de remodelage vasculaire, mais non un marqueur de risque athéromateux.

#### **5. Mise en perspective avec la littérature**

Alors que la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale est un prédicteur reconnu des événements cardiovasculaires, les résultats concernant l'Aix sont beaucoup plus hétérogènes. De nombreuses études ont montré que l'Aix est fortement dépendant de la taille, du sexe et de la fréquence cardiaque, ce qui limite sa valeur pronostique brute.

Nos résultats confirment, chez le diabétique de type 2, que l'Aix est un marqueur hémodynamique structurel utile pour décrire le vieillissement vasculaire, mais inadapté à la stratification du risque cardiovasculaire.

#### **6. Forces et limites**

Les principales forces de cette étude sont la taille importante de la cohorte, l'utilisation standardisée du SphygmoCor pour les mesures centrales, et l'analyse complète intégrant approches univariée, multivariée et ROC. La prise en compte des facteurs métaboliques et des traitements renforce la robustesse des conclusions.

Les limites incluent le caractère transversal et l'influence résiduelle de la fréquence cardiaque. Le tabagisme, exclusivement masculin, constitue également un facteur de confusion potentiel.

#### **7. Implications cliniques**

Chez le diabétique de type 2, l'Aix est utile pour caractériser le vieillissement vasculaire et la charge hémodynamique centrale. En revanche, il ne doit pas être utilisé isolément pour prédire le risque d'événement cardiovasculaire. Le contrôle rigoureux de la pression artérielle reste l'intervention la plus efficace pour réduire la rigidité artérielle.

#### **8. Perspectives**

Les travaux futurs devront combiner Aix et vitesse de l'onde de pouls, intégrer l'imagerie de l'athérosclérose (carotides, coronaire) et analyser l'évolution longitudinale de l'Aix sous traitement antihypertenseur.

### **Conclusion**

Chez le diabétique de type 2, l'Aix@75 reflète principalement le vieillissement vasculaire et la charge hémodynamique liés à l'âge, au sexe féminin et à l'hypertension, mais il ne prédit pas les événements cardiovasculaires, dominés par l'âge et la dyslipidémie. Il s'agit d'un marqueur de rigidité et de dynamique ventriculo-artérielle plutôt que de la charge athéroscléreuse.