

Etude de la pression artérielle, rigidité artérielle et neuropathie autonome cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 1

Jean-Christophe Philips¹, Patricia Xhignesse², Monique Marchand¹, Anne Saint-Remy², Jean-Marie Krzesinski², André Scheen¹

1. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, ULg

2. Service de Néphrologie, CHU de Liège, ULg

Keywords: hypertension – arterial stiffness – cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) – type 1 diabetes

Introduction

L'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant un diabète est une attitude recommandée en routine clinique car la morbi-mortalité cardiovasculaire au sein de cette population est significativement accrue. Les patients diabétiques de type 2 souffrent particulièrement de ces complications cardiovasculaires. Néanmoins, les patients diabétiques de type 1 présentent également un risque plus élevé par rapport à une population comparable. De plus, l'âge de ces patients, classiquement plus jeune, expose ces sujets aux diverses complications micro- et macro-vasculaires observées au cours de l'évolution de la maladie (1).

Au sein de cette population, une notion de **rigidité artérielle précoce** est fréquemment évoquée. Le développement d'une **neuropathie autonome cardiovasculaire** (NAC) est aussi une complication fréquente du diabète de type 1 au cours du temps.

Cette rigidité artérielle précoce et la présence d'une NAC jouent un rôle important dans le risque cardiovasculaire de ces patients (1, 2). Les facteurs de risque classiques (tabagisme, hypertension et dyslipidémie) ainsi que l'hyperglycémie participent à la survenue des anomalies qui détériorent progressivement l'arbre artériel.

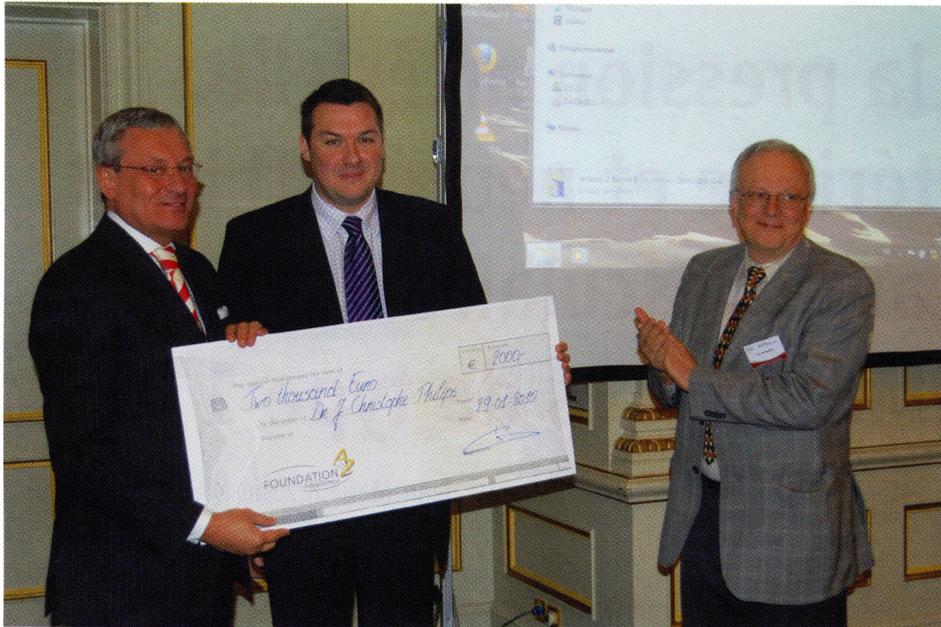
La rigidité artérielle est un phénomène physiologique qui augmente avec l'âge et joue un rôle important dans l'augmentation progressive

Nous avons récemment eu l'honneur de recevoir l'*Hypertension Young Investigator Award 2009* adressé par le Comité belge de Lutte contre l'Hypertension et soutenu par la fondation AstraZeneca. Notre projet propose d'étudier différents indices cardiovasculaires au sein d'une population constituée de patients diabétiques de type 1. L'étude de la pression artérielle, estimée par différentes méthodes, ainsi que l'estimation de la rigidité artérielle chez ces patients pourraient être utiles afin d'apprécier le statut cardiovasculaire de ces patients à haut risque. Notre service possède une certaine expérience dans la recherche et l'estimation de la neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) chez les patients diabétiques de type 1. Cette complication du diabète est associée à une morbi-mortalité d'origine cardiovasculaire accrue.

Nous allons proposer une batterie de tests classiquement effectués dans le cadre de la recherche d'une NAC (en utilisant la technique du Finapres®). Ceux-ci seront combinés à d'autres explorations réalisées par nos confrères néphrologues (mesure ambulatoire de 24 heures de la pression artérielle ou MAPA et Sphygmocor®). Tous ces examens ont l'avantage d'être non-invasifs et peuvent être réalisés en routine clinique. Le recrutement de cette étude devrait permettre d'inclure une soixantaine de patients diabétiques de type 1 âgés de 20 à 50 ans et dont la durée de diabète varie entre 10 et 30 années. Cette population sera comparée à une cohorte de sujets sains appariés pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le sexe. Plusieurs mesures sont effectuées et certains indices pourront être calculés après la réalisation des différents examens. Une comparaison entre les deux cohortes (diabétiques versus non-diabétiques) sera effectuée. L'évolution de certains paramètres au sein de la population diabétique sera aussi analysée (en fonction de l'âge et la durée du diabète par exemple).

de la pression artérielle systolique ainsi que la diminution de la pression artérielle diastolique au cours du temps (3). La rigidité artérielle précoce, fréquemment décrite dans le diabète de type 1, est corrélée à un risque cardiovasculaire accru (2, 4). L'*Eurodiab Prospective Study* qui comportait plus de 2.700 patients diabétiques de type 1 a montré une forte association entre la mortalité au sein de cette population jeune (âge médian de 33

ans à l'inclusion) et différents facteurs de risque suspectés: les complications micro-vasculaires (la macroprotéinurie en particulier) et la neuropathie (périphérique et NAC) se sont révélés être des marqueurs puissants (4). La pression pulsée (différence entre la pression artérielle systolique et diastolique) était aussi reconnue comme facteur de risque de mortalité accrue au sein de cette population (5).



Remise de l'Hypertension Young Investigator Award 2009 par le Pr Luc Van Bortel (U Gent)

Il paraît logique de dépister et estimer la rigidité artérielle précoce chez les patients diabétiques de type 1 car le suivi pourrait être optimisé grâce à une prise en charge intensifiée. Ce type d'évaluation d'ordre cardiovasculaire devrait idéalement faire appel à des examens non invasifs et faciles à réaliser en routine clinique, afin qu'une majorité de médecins et de patients y adhèrent.

Définition du projet et méthodes

Population étudiée

Nous souhaitons recruter entre 50 et 60 patients diabétiques de type 1, âgés de 20 à 50 ans et dont la durée du diabète varie entre 10 et 30 années. Ces critères sont destinés à exclure les patients dont le diagnostic de diabète est trop récent (faible probabilité de déceler des anomalies cardiovasculaires) ou très lointain (interférence plus marquée avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, polymédication, incapacité physique à réaliser les tests). Une cohorte de sujets sains appariée pour l'âge, le sexe et l'indice de masse corporel sera constituée.

Tests

Trois tests non-invasifs seront proposés et effectués par des opérateurs identiques.

Spacelabs 92007®

La mesure ambulatoire de 24 heures de la pression artérielle (MAPA) sera réalisée comme en routine clinique. Les patients et les sujets sains devront porter l'appareillage durant une journée dite habituelle. Les indices classiquement obtenus grâce à cette technique seront enregistrés et le calcul de l'«ambulatory arterial stiffness index» (AASI) sera effectué selon la méthode décrite par Dolan et collaborateurs (6). Cet indice fait actuellement l'objet de différentes critiques dans la littérature (7) et nous tâcherons d'examiner la validité de cet indice dans nos cohortes.

Sphygmocor®

Cet appareil permet de mesurer la vitesse de l'onde de pouls (*pulse wave velocity* ou PWV) entre deux sites artériels superficiels. Cette technique de tonométrie sera appliquée afin d'obtenir des données de PWV entre l'artère radiale et l'artère fémorale. La PWV est un indice reconnu pour l'estimation de la rigidité artérielle ainsi que d'autres indices tels que l'*augmentation index* (Aix) (périphérique et central) ainsi que les valeurs de pression pulsée (également périphérique et centrale). Toutes ces données peuvent être obtenues grâce à cet appareillage.

Finapres® (Ohmeda, USA)

Le Finapres® est un outil qui permet l'enregistrement en continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Le Finapres® est constitué d'une manchette gonflable, comportant deux éléments: un émetteur et un récepteur à rayon infrarouge (i.e. pléthysmographe), que l'on attache à la deuxième phalange du majeur, ou parfois de l'index, de la main droite du sujet à tester. Son fonctionnement consiste en l'application d'une pression extra-artérielle («contre-pression») grâce à la manchette gonflable, continuellement égale à la pression intra-artérielle, engendrant ainsi une pression transmurale nulle. Cette dernière permet de maintenir constant le volume de sang dans les artères digitales au niveau de la manchette ainsi que la transmission du rayon infrarouge.

Une séquence de mesure comprend deux temps distincts:

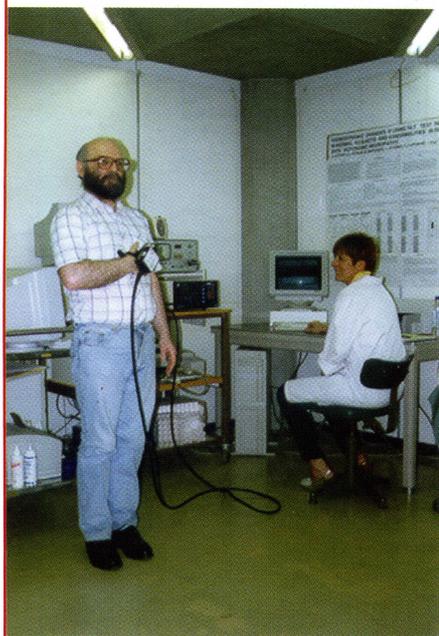
- la pression dans la manchette est augmentée progressivement par une pompe, fixée au dos de la main et raccordée à une servovalve qui permet de gonfler ou de dégonfler la manchette, afin de rechercher le point de référence pour lequel la pression transmurale est égale à zéro;
- la mesure commence lorsque le point de référence est atteint.

Le Finapres® possède un système d'asservissement qui fait varier la pression dans la manchette afin de maintenir l'intensité du rayon infrarouge égale à celle du point de référence et de maintenir la pression transmurale nulle. Ainsi, la pression externe appliquée par la manchette reflète presque exactement la pression artérielle.

Le service de diabétologie du CHU de Liège a acquis une certaine expérience avec cette technique dans la détection et l'évaluation de la neuropathie autonome cardiovasculaire (8). Ewing fut le premier à proposer des tests cardiovasculaires afin de dépister la NAC: les tests dits de Ewing sont devenus une référence dans ce domaine (9). Les tests les plus fréquemment réalisés sont décrits ci-dessous, ils sont régulièrement repris dans les recommandations de différentes sociétés scientifiques (10, 11).

Parmi ces tests, certains explorent les variations de la fréquence cardiaque, essentiellement sous contrôle du système parasympathique (respiration forcée, redressement et manœuvre de Valsalva). D'autres tests estiment les variations de pression artérielle, qui sont alors essentiellement

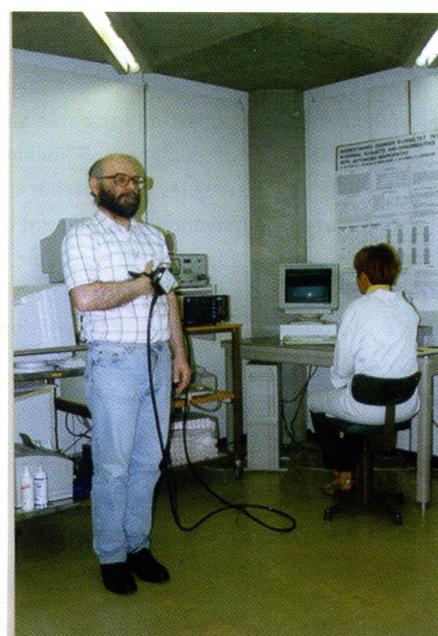
Figure 1: Illustration d'un sujet réalisant un test du squatting durant les 3 phases de 1 minute chacune.



a) Debout



b) Accroupi



c) Debout

dépendantes du système nerveux sympathique (variation de pression artérielle lors du redressement par exemple).

En se basant sur notre propre expérience, nous proposerons deux tests dynamiques; un qui servira de référence, le test de respiration forcée, et l'autre qui a été mis au point au sein de notre laboratoire, le test du squatting.

Le test de respiration forcée est un test de référence fréquemment utilisé en routine clinique. Il est demandé au sujet de respirer à une fréquence de 6 cycles par minute. En enregistrant les variations de fréquence cardiaque, on peut ainsi calculer l'intervalle R-R (le «R» se réfère à l'onde électrocardiographique du même nom). Cet intervalle R-R est maximum lors de l'expiration (bradycardie) et minimal durant l'inspiration (tachycardie). Le rapport entre ces deux variables, dénommé le rapport R-R E (pour expiratoire) sur I (pour inspiratoire) est un paramètre qui décroît (en se rapprochant de l'unité) avec la présence d'une NAC. Il s'agit d'un indice reconnu pour estimer cette complication. Ce rapport diminue aussi avec l'âge et c'est pour cette raison, entre autre, qu'un groupe de témoins apparentés pour l'âge doit aussi être étudié.

Le test du squatting (position debout durant 1 minute, mise en position accroupie pendant une minute puis redressement et maintien de la position debout durant 1 autre minute) est un stimulus orthostatique intense qui permet d'étudier les variations homéostatiques maintenant la pression artérielle (Figures 1 et 2). Ce test a aussi permis de valider certains indices en rapport avec les systèmes nerveux parasympathique (vagal) et sympathique.

Le passage de la position debout à la position accroupie engendre chez l'individu normal une augmentation rapide de la pression artérielle et du débit cardiaque, rapidement suivie par un ralentissement modéré du rythme cardiaque. L'augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle est attribuée aux effets combinés de l'amélioration du retour veineux et de l'augmentation de la résistance vasculaire suite à la compression des troncs veineux et artériels des membres inférieurs. La diminution de la fréquence cardiaque est médiée par l'activation du baroréflexe inhibiteur sino-aortique, en réponse à l'augmentation de la pression artérielle. De plus, les récepteurs cardio-pulmonaires activés par l'augmentation de la pression veineuse centrale contribuent à la vasodilatation au niveau de l'avant-bras.

Le passage de la position accroupie à la position debout (*standing après squatting*) engendre une diminution presque immédiate de la pression artérielle suivie d'une augmentation de la fréquence cardiaque.

La réponse de la fréquence cardiaque, observée lors du *squatting* et du *standing*, résulte d'un réflexe naturel et peut donc être utile afin d'explorer l'intégrité du système nerveux autonome du cœur dans la neuropathie autonome du sujet diabétique.

La bradycardie consécutive au *squatting* est sous le contrôle vagal, et des expériences suggèrent que la tachycardie consécutive au *standing* serait secondaire à la stimulation sympathique. Dès lors, en combinant ces deux manœuvres, on obtient un test unique permettant l'évaluation de l'activité parasympathique et sympathique sur base de la réponse de la fréquence cardiaque.

Nous utilisons ce test pour calculer le **gain baro-réflexe**. Lors du passage de la position accroupie vers le redressement, on observe une chute brutale de la pression artérielle moyenne, associée à une tachycardie réflexe. Dans les conditions normales, on objective rapidement un retour aux valeurs de base (augmentation

de la pression artérielle et diminution de la fréquence cardiaque). L'évolution «en miroir» de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne lors du squatting permet d'obtenir ce gain baro-reflexe. L'étude du gain baroréflexe durant le squatting est basée sur l'analyse de la pente de la régression linéaire entre les valeurs d'intervalles R-R et celles de la pression artérielle moyenne (PAM) durant la phase de transition de la position accroupie à la position debout. La pente indique la sensibilité du baroréflexe et exprime la diminution de l'intervalle R-R par millimètre de pression artérielle moyenne

Nous avons réalisé une étude-pilote démontrant que la diminution du gain baro-reflexe au cours du squatting était un marqueur de la NAC chez les patients diabétiques (12).

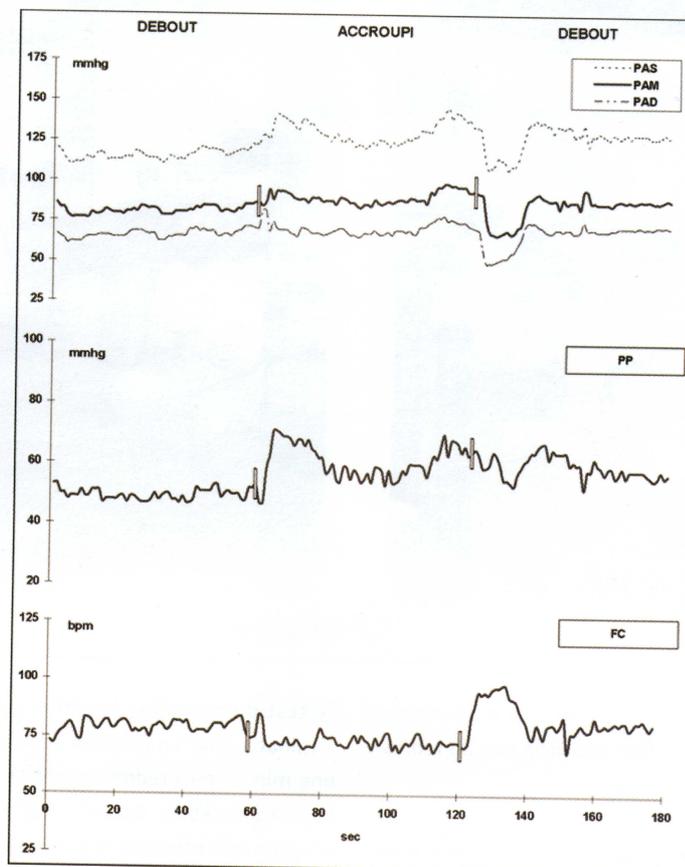
Conclusions

Les mesure de la rigidité artérielle et de la NAC chez les patients diabétiques de type 1 pourraient permettre de mieux estimer le risque cardiovasculaire de ceux-ci. L'influence du diabète sur l'altération progressive de l'arbre artériel et sur le développement d'une NAC explique, au moins partiellement, la mortalité (totale et d'origine cardiovasculaire) accrue au sein de cette population.

Nous récolterons grâce aux 3 tests non-invasifs proposés des données de pression artérielle systolique et diastolique, de fréquence cardiaque ainsi que des pressions pulsées centrales et périphériques, qui permettront de calculer la vitesse d'onde de pouls, le gain baro-reflexe, le ratio E/I, l'AASI et l'*augmentation index*.

Ces indices, liés à la notion de rigidité artérielle et/ou de NAC, pourraient jouer un rôle important dans l'estimation du risque cardiovasculaire et le dépistage des complications du diabète. Une détection précoce des patients à haut risque devrait permettre une prise en charge adaptée et un traitement peut-être plus agressif des différents facteurs de risque cardiovasculaires au sein de cette population.

Figure 2: Evolution de la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM), de la pression pulsée (PP) et de la fréquence cardiaque (FC) lors des 3 phases d'enregistrement du squatting.



On observe l'évolution dite «en miroir» de la pression artérielle (systolique, diastolique et moyenne) et de la fréquence cardiaque. On remarque l'augmentation progressive de la pression artérielle en position accroupie (tendance à la bradycardie durant cette phase) puis une chute brutale de pression artérielle lors du redressement avec un retour aux valeurs de base grâce, notamment, à une tachycardie réflexe. Etude de la pression artérielle, rigidité artérielle et neuropathie autonome cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 1.

Références

- Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet* 2008;371:1790-99
- Benetos A. Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens* 2003;21:2005-7
- Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-4.
- Soedamah-muthu S, Chaturvedi N, Witte D, Stevens L, Porta M, Fuller J, for the EURODIAB prospective complications study group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in europe. *Diabetes Care* 2008;31:1360-66
- Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study. *J Hypertens* 2003;21:2035-44.
- Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, O'Brien E, Staessen J, Stanton A. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006;47:365-70.
- Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino M, Sperandini L, Mannarino E. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007;49:986-91.
- Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Squatting amplifies pulse pressure increase according to duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:322-4.
- Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
- American Diabetes Association, American Academy of Neurology consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-6.
- Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diab Metab* 1997;23:89-99.
- Di Maro G, Juchmes J, Fossion A, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Study of the baroreflex by beat-to-beat changes in finger arterial pressure during squatting in diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34 (Suppl 2):A158.