

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID

FACULTE DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention de diplôme de docteur en médecine

**DEPISTAGE DE LA NEUROPATHIE
AUTONOME CARDIAQUE CHEZ LES
DIABETIQUES TYPE 2**

Encadré par :
Pr LOUNICI Ali

Présenté par :
KECHE Hanane

Année universitaire : 2015_2016

PLAN :

- * Remerciements
- * Introduction
- * Définition
- * Histoire naturelle ; pathogénie
- * Quand explorer la neuropathie végétative cardiaque ?

- * Dépistage et diagnostic
 - Test orthosympathiques*
 - Tests parasympathiques*
 - Dépistage simplifié de première intention*
- * Pourquoi explorer la neuropathie végétative cardiaque ?

- * Partie théorique
 - Méthodes et matériels*
 - Résultats*
 - Discussion*
- * Conclusion
- * Références

Remerciements :

J'aimerais en premier lieu remercier dieu « Allah » notre créateur, de nous avoir donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail modeste.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon Encadreur de mémoire Professeur LOUNICI ALI, chef service de médecine interne CHU Tlemcen, je le remercie de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je voudrais également exprimer mes reconnaissances envers tous les Assistants, les résidents en particulier Dr Massad Meriem et tous le personnel médical et paramédical du service de médecine interne CHU Tlemcen, pour m'avoir apportés leurs soutiens moral et intellectuelle tout au long de mon stage au sein du service.

Finalement, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille qui m'a toujours soutenue et à tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce mémoire. Ainsi qu'à l'ensemble des enseignants qui ont contribués à ma formation.

INTRODUCTION :

La neuropathie cardiovasculaire d'origine diabétique reste aujourd'hui un sujet largement controversé en raison de son caractère insidieux et de la difficulté de son évaluation clinique. Bien que relativement silencieuse sur le plan symptomatique, elle exerce sans aucun doute une action délétère en aggravant certaines complications dégénératives du diabète ou en masquant leurs symptômes. Sa quantification constitue donc pour le clinicien un paramètre particulièrement intéressant dans l'évaluation du retentissement de la maladie diabétique. Les méthodes de mesure actuelles sont relativement simples, en théorie, mais se heurtent, en pratique, à la nécessité d'une coopération parfaite du malade et d'une grande rigueur dans leur interprétation. C'est la raison pour laquelle se sont développées, ces dernières années, de nouvelles approches dans l'évaluation de cette dysautonomie.

DEFINITIONS :

La neuropathie végétative encore appelée dysautonomie diabétique est définie par l'atteinte du système nerveux végétatif. Elle touche de nombreux systèmes et organes et entraîne le plus souvent chez le patient diabétique un handicap lourd dans sa vie quotidienne et sociale.

La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est une complication chronique du diabète, survenant avec une forte prévalence, en particulier dans la population des patients ayant plus de 10 ans d'évolution de leur diabète (30 à 60 %). Il s'agit d'une altération d'origine métabolique des terminaisons nerveuses du système nerveux autonome à destination du cœur et des vaisseaux. La conséquence est une dysrégulation de la balance sympatho-vagale responsable d'anomalies de régulation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.

HISTOIRE NATURELLE, PATHOGENIE :

La neuropathie végétative cardiaque et vasculaire du diabète fait partie intégrante des complications dégénératives de la maladie. La physiopathologie de son installation est encore source de nombreuses hypothèses. Parmi celles-ci, un mécanisme auto-immun a été suggéré en raison de la présence d'anticorps capables de réagir avec le système neurovégétatif dans le sérum du sujet diabétique. C'est cependant la majoration de l'activité métabolique de la voie des polyols aboutissant à une accumulation de sorbitol et de fructose qui constitue l'hypothèse prépondérante ayant conduit à l'utilisation des inhibiteurs de l'aldose réductase dans cette indication.

Cette dysautonomie est en relation avec une atteinte des fibres végétatives. Celle-ci perturbe l'efficacité du bar réflexe qui joue un rôle de premier plan dans la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Si l'atteinte parasympathique était autrefois considérée comme précédant celle du sympathique (les fibres les plus longs sont les premiers affectés), il semble aujourd'hui établi que c'est la plus grande sensibilité des manœuvres cliniques d'évaluation du parasympathique qui explique l'apparente précocité de son altération.

Cette dysautonomie intéresse aussi bien les diabétiques insulino que non insulino dépendants et toucherait 20 à 40 % des malades. Elle survient habituellement après plusieurs années d'évolution mais serait, dans certains cas, beaucoup plus précoce. Elle peut même être dépistée dès le diagnostic de diabète non insulino dépendant, en raison de la longue latence clinique de la maladie qui conduit fréquemment à sa découverte au stade des complications.

Cette atteinte neurovégétative procède essentiellement de l'état hyperglycémique chronique, de la même façon que les autres complications de la maladie diabétique avec lesquelles elle présente d'étroites relations. Elle pourrait ainsi retentir directement sur la rétinopathie par une modification de la vasomotricité ou par l'intermédiaire d'une modification du rythme nyctéméral et de la régulation de la pression artérielle.

La neuropathie végétative est le plus souvent parfaitement silencieuse et ne peut être dépistée que par la réalisation de principe des tests cliniques d'évaluation. Parmi les symptômes qui lui sont habituellement rattachés, il convient de citer la tachycardie permanente qui serait en rapport avec une atteinte parasympathique prépondérante ou avec l'action tachycardisante de l'insuline. C'est surtout l'hypotension artérielle orthostatique qui doit être dépistée en raison du risque de malaises avec chutes et fractures, notamment chez des sujets âgés. Ces manifestations peuvent être notablement aggravées lors de la prise d'anti-hypertenseurs, si bien qu'une surveillance attentive s'impose chez ce type de malade.

La dysautonomie est rendue classiquement responsable de cas de mort subite, soit par arrêt respiratoire, soit du fait de troubles du rythme paroxystiques évoluant ou non dans le cadre d'une coronaropathie silencieuse. Il est toutefois fort malaisé de

faire la part du rôle précis joué par l'atteinte végétative et d'établir *a posteriori* son rôle exact dans la genèse de la mort subite. L'ischémie myocardique silencieuse est en effet fréquente chez un diabétique puisque 30 à 50 % des infarctus du myocarde seraient indolores chez ce type de malade contre 15 à 25 % de la population témoin. Cette absence de signal d'alarme n'est pas, loin s'en faut, un critère de bénignité puisque l'absence de symptôme conduit à méconnaître ainsi un angor instable ou un infarctus avec toute la gravité potentielle que cela sous-entend.

Cette dysautonomie paraît être à l'origine de véritables dysrégulations tensionnelles ainsi que les travaux portant sur la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ont pu le démontrer. Il existe, en effet, une modification du rythme nyctéméral normal de la pression artérielle qui aboutit à une augmentation, au moins relative, des pressions de nuit et qui réalise une véritable hypertension artérielle nocturne majorant de façon occulte la charge pressive. Ce type d'anomalie, qui s'accompagne souvent d'une microalbuminurie, pourrait même précéder l'apparition de la néphropathie diabétique. Il paraît vraisemblable que cette hypertension nocturne est la résultante d'une hypertension artérielle permanente et d'une hypotension orthostatique liée à une dysautonomie sévère.

On note, parallèlement à ces premières constatations, une élévation de la variabilité tensionnelle à court terme, paramètre qui peut être quantifié par le coefficient de variation (rapport de l'écart-type sur la moyenne de la pression considérée). Cette majoration de la variabilité des chiffres de pression contraste avec la diminution des fluctuations de la fréquence cardiaque. C'est en raison de l'altération du baroréflexe, conséquence de l'atteinte végétative, que les variations de la pression ne sont plus amorties par les modifications de fréquence comme il est possible de le vérifier chez un greffé cardiaque. Ceci aboutit à une instabilité des chiffres de pression et entraîne des à-coups pressifs qui retentissent sur les organes cibles comme le cœur, la rétine et le rein.

Le pronostic global de cette neuropathie végétative du diabète n'est pas bon puisque, dans le travail de Sampson qui porte sur trois groupes de sujets diabétiques de type 1 appariés selon l'âge et la durée du diabète, on ne note que 73,4 % de survie à dix ans dans le groupe des diabétiques avec dysautonomie clinique contre 91,7 % chez ceux qui sont asymptomatiques mais dont les tests sont perturbés et 89,5 % dans la population indemne. Il faut cependant souligner la convergence d'apparition des différentes complications dégénératives du diabète. Ainsi, un sujet atteint d'une dysautonomie présente plus de risques d'être atteint d'une néphropathie ou d'une coronaropathie. Il n'est donc pas toujours aisé d'établir formellement une filiation entre l'apparition de la neuropathie végétative et l'aggravation des autres complications dégénératives qui peuvent évoluer de façon parallèle.

Il n'en demeure pas moins très souhaitable de prendre en compte la dysautonomie dans l'établissement du pronostic global du diabète. La mise au point d'une méthode de mesure simple, précise et reproductible permettrait de rechercher cette complication de principe au cours de l'évolution de la maladie diabétique.

QUAND EXPLORER LA NEUROPATHIE VEGETATIVE CARDIAQUE ?

Les manœuvres destinées à la mesure de la dysautonomie devraient être réalisées et répétées dans le temps chez tous les malades, de la même façon qu'est effectué un examen du fond d'œil ou un électrocardiogramme (ECG). Malheureusement, en raison des difficultés pratiques et du caractère chronophage de ces différents tests, il semble difficilement possible de réaliser chez tous les diabétiques l'ensemble des mesures classiques permettant de la quantifier. Son évaluation demeure cependant indispensable chez tous les malades présentant une manifestation clinique de dysautonomie cardiovasculaire, digestive ou urogénitale. L'existence d'une symptomatologie cardiaque ou vasculaire, notamment l'hypertension artérielle, doit conduire également à son évaluation.

Enfin, lorsque le diabète est déjà multicompliqué, une dysautonomie est très fréquemment associée en raison de la concordance de l'apparition de différentes complications, si bien que son évaluation est là encore conseillée.

DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC :

Exploration complète du SNA cardiaque

L'examen de référence permettant l'identification d'une NAC ainsi que la détermination de son grade de sévérité est l'exploration du système nerveux autonome par 5 tests de référence et calcul du score d'Ewing (première définition en 1985 puis publication de recommandations de l'Alfediam en 1997).

Cette exploration regroupe deux tests orthosympathiques et trois tests parasymphathiques.

Test orthosympathiques

■ recherche d'hypotension orthostatique

Le premier des tests végétatifs utilisé est une recherche d'hypotension orthostatique définie par une chute de la tension artérielle systolique d'au moins 20 mmhg et ou de la diastolique d'au moins 10 mmhg à 1 minute, 3 minutes et 5 minutes après le lever du patient.

L'épreuve d'orthostatisme actif induit d'abord une accélération de la FC dans les premières secondes suivant le passage à la position debout, pour atteindre un maximum vers la 15ème seconde, qui laisse place secondairement à un ralentissement, maximal vers la 30ème seconde.

Le résultat est exprimé par le rapport de la FC maximale à la FC minimale.

L'hypotension orthostatique, strictement d'origine autonome, est en relation avec une atteinte sympathique, ainsi qu'en témoigne une baisse des taux plasmatiques de noradrénaline.

Au contraire, la variété hyperadrénergique de l'hypotension orthostatique est associée à une hypovolémie ou à une anémie, et non à une neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC).

Enfin, l'hypotension orthostatique ne peut être rattachée à la dysautonomie qu'après avoir écarté des facteurs iatrogènes, comme des diurétiques, des vasodilatateurs, des dérivés nitrés, des antidépresseurs tricycliques ou des phénothiazines, ou encore, dans quelques cas, le rôle propre de l'insuline (qui intervient par une vasodilatation périphérique et par une augmentation de la perméabilité capillaire responsable d'une hypovolémie).

■ hand grip : contraction isométrique de l'avant-bras

La réponse pressive (sous dépendance sympathique) est étudiée lors d'une épreuve de contraction isométrique de l'avant-bras à 30% de la force maximale (dynamomètre maintenu dans la main) et ce pendant 5 minutes. Sont calculées les variations des pressions artérielles systolique et diastolique en fin de test. Cette contraction soutenue entraîne une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Chez le sujet normal, la pression artérielle diastolique doit augmenter de 10mm Hg. Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie éfférente sympathique de l'arc réflexe.

Tests parasympathiques

■ Ventilation contrôlée

Il s'agit d'évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque au cours de mouvements ventilatoires d'inspiration et d'expiration. Le patient réalise des séquences de 6 cycles par minutes (un cycle de 10 secondes = une inspiration maximale sur 5 secondes puis une expiration maximale sur 5 secondes). Le calcul de la différence I/E est calculé de la façon suivante : fréquence max en inspiration – fréquence min en expiration. La normale est habituellement : I/E > 22 bpm pour les patient(e)s de moins de 60 ans et I/E > 15 bpm pour les patient(e) de plus de 60 ans.

■ Epreuve de Valsalva

L'objectif est de déclencher une surpression à l'étage thoracique en soufflant 10 à 15 secondes dans un appareil contre résistance et maintenir une pression de 40 mmhg dans une colonne de mercure au cours d'une expiration forcée.

La pression est ensuite relâchée.

Cette manœuvre reflète l'intégrité vagale et des barorécepteurs.

Quatre phases principales sont distinguées successivement :

- phase I : l'augmentation de la pression intrathoracique est transmise à l'aorte ; il en résulte une élévation de la pression artérielle avec bradycardie ;
- phase II : le retour veineux au cœur diminue et entraîne une baisse de la pression artérielle alors qu'une tachycardie par sympathique cardiaque (ou baisse de l'activité parasympathique) apparaît ; si la manœuvre se prolonge, la pression se stabilise, de même que la fréquence cardiaque ;
- phase III : à l'arrêt de la manœuvre de Valsalva, la pression intrathoracique est réduite et l'on enregistre une chute brutale de la pression avec tachycardie modérée;
- phase IV : un rebond hypertensif (overshoot) a lieu, attribué soit à une vasoconstriction réflexe, soit à une augmentation du travail cardiaque ; une bradycardie accompagne cette poussée tensionnelle.

Le rapport de Valsalva est calculé sur la courbe de fréquence cardiaque : rapport entre le pic de bradycardie après la relaxation et le pic de tachycardie pendant l'effort.

■ stand test

Il s'agit d'un enregistrement de la fréquence cardiaque au cours d'un test d'orthostatisme actif.

La fréquence est maximale autour de la 15^e seconde et minimale autour de la 30^e seconde. Le calcul du rapport 30/15 est calculé de la façon suivante : fréquence maximale/fréquence minimale. La normale est habituellement : $30/15 > 1,12$ pour les patient(e)s de moins de 60 ans et $30/15 > 1,05$ chez les patient(e)s de plus de 60 ans.

Pour les trois épreuves explorant le contrôle parasympathique, le résultat décroît physiologiquement avec l'âge et doit donc être interprétés selon l'âge du patient.

Les épreuves respiratoires de l'orthostatisme sont plus souvent perturbées que l'épreuve de Valsalva. La présence d'une NAC peut être affirmée de façon formelle sur deux tests perturbés. Si un seul teste est perturbé, il s'agit d'une NAC débutante.

Quant aux épreuves sympathiques, leurs perturbations ne se rencontrent quasiment jamais indépendamment de perturbations parasympathiques. Rappelons que d'autres tests ont été proposés : test au froid ou test d'accroupissement.

■ a savoir

Il est possible de pratiquer ces tests avec un simple appareil ECG en utilisant le long déroulement couplé avec un appareil de mesure automatique de la pression artérielle. L'examen est nettement plus performant et plus sensible avec une mesure continue de l'ensemble des données par photopléthysmographie digitale: FINAPRES. Ceci permet non seulement le calcul du score d'Ewing, mais également les calculs de puissance des spectres de haute et basse fréquences traduisant l'influence des systèmes ortho- et parasympathiques. L'exploration complète reste longue avec une durée moyenne de 45 à 60 minutes et est pratiquée le plus souvent par une infirmière formée.

Dépistage simplifié de première intention:

■ pourquoi ?

De façon à simplifier le dépistage et en vue de le généraliser à toute la population des patients diabétiques de type 1 et dans tout service de diabétologie, des tests de première ligne ont été sélectionnés. L'objectif est de permettre un dépistage simplifié et réalisable sur un intervalle de temps court et sans matériel spécialisé autre qu'un électrocardiogramme et un appareil de mesure tensionnelle.

Il est nécessaire pour ces tests d'avoir la meilleure sensibilité possible (peu de faux négatifs) sans recherche d'une spécificité parfaite.

Les anomalies les plus précoces dans l'évolution de la NAC sont celles intéressant le système parasympathique. Les altérations de réponse orthosympathique sont plus tardives et souvent accompagnées à l'apparition des signes cliniques.

■ comment ?

Le dépistage de masse est donc optimal avec le protocole suivant.

- Installation du patient en position allongée et au repos depuis au moins 30 minutes.
- Branchement d'un appareil ECG avec dérivations des membres et réglage en tracé long déroulement.
- Test de ventilation contrôlé (parasympathique). Il s'agit du même test que celui réalisé pour le score d'Ewing, c'est-à-dire des cycles de ventilation de 6 périodes par minute.
- Stand test (parasympathique). La méthode est également la même que citée précédemment avec un enregistrement du rythme cardiaque après orthostatisme actif.

- Recherche d'hypotension orthostatique (orthosympathique) : patient maintenu en position orthostatique et mesure de la tension artérielle à 1, 3 et 5 minutes. La chute de tension est significative en cas de perte d'un minimum de 20 mmhg sur la systolique et/ou 10 mmhg sur la diastolique.

- le profil « **reverse dipper** » est défini par une élévation de la PAS moyenne enregistrée pendant l'éveil par rapport à celle enregistrée pendant le sommeil.

- Le QT corrigé est calculé selon la formule de Bazett en D1, D2, D3.

Les normes < 0,43 s (Homme) < 0,45 s (Femme) et Prolongé > 0,45 s (Homme)
> 0,47 s (Femme)

- La tachycardie est recherchée à l'examen clinique confirmée par l'ECG, défini par une fréquence cardiaque supérieure à 120 bat/min.

En cas de dépistage négatif, une surveillance simple pourra être proposée avec un rythme de 3 ans.

En présence d'une positivité d'un de ces tests, une exploration complémentaire pourra être proposée avec enregistrement continu de type FINAPRES (si disponible) et calcul du score complet d'Ewing sur 5 points.

POURQUOI EXPLORER LA NEUROPATHIE VEGETATIVE CARDIAQUE ?

Le dépistage des complications dégénératives du diabète doit aboutir à leur prise en charge thérapeutique. L'amélioration de l'équilibre de la maladie par une insulinothérapie optimisée a permis dans quelques études d'obtenir une stabilisation, voire une amélioration, de la dysautonomie. Malheureusement, cette approche aboutit à une majoration de la fréquence des hypoglycémies qui sont souvent mal ressenties par ce type de malade. L'utilisation des inhibiteurs de l'aldose réductase a fait naître beaucoup d'espoir, mais les résultats pratiques actuels sont encore décevants.

La limitation des effets néfastes de la neuropathie passe par le traitement symptomatique d'une hypotension artérielle orthostatique ou d'une ischémie silencieuse. L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont on connaît l'intérêt pour la protection rénale chez les patients diabétiques, peut être proposée en cas d'hypertension artérielle. Se pose la question d'une modification de l'heure de la prise en cas d'hypertension artérielle nocturne.

PARTIE THEORIQUE

OBJECTIF :

Evaluer l'atteinte du système nerveux autonome (SNA) chez les diabétiques type2 (DT2).

Patients et méthodes :

C'est une étude prospective incluant les DT2.

1-Le test de la variation (H-R) : Le test de la variation H-R (Heart Rate) au cours de la respiration profonde (deep breathing) a été réalisé, il permet d'évaluer la variabilité de la fréquence cardiaque au cours des mouvements d'inspiration et d'expiration.

Le patient en position couchée, il réalise des séquences de 06 cycles par minutes (un cycle de 10 secondes=une inspiration maximale sur 5 secondes puis une expiration maximale sur 5 secondes)

L'ECG est enregistré en continu pendant la durée du test, en DII, a une vitesse :

25 mm/s

Le calcul de la différence : HR_i (HR max en inspration)- HR_e (HR min en expiration)

Le test est normal si $HR \geq 15$ cycles/min

Borderline 11-14

Anormale ≤ 13

2-l'hypotension orthostatique : est définit par une Chute de la PAS > 20 mm ou PAD > 10 mmhg après 3 mn station debout.

3-le profil « reverse dipper » : est défini par une élévation de la PAS moyenne enregistrée pendant l'éveil par rapport à celle enregistrée pendant le sommeil.

4- Le QT corrigé : est calculé selon la formule de Bazzett en D1, D2, D3 .

Les normes < 0,43 s (Homme), < 0,45 s (Femme) et Prolongé > 0,45 s (Homme) > 0,47 s (Femme).

5- La tachycardie : est recherchée a l'examen clinique confirmée par l'ECG, définie par une fréquence cardiaque supérieur a 120 bat/min.

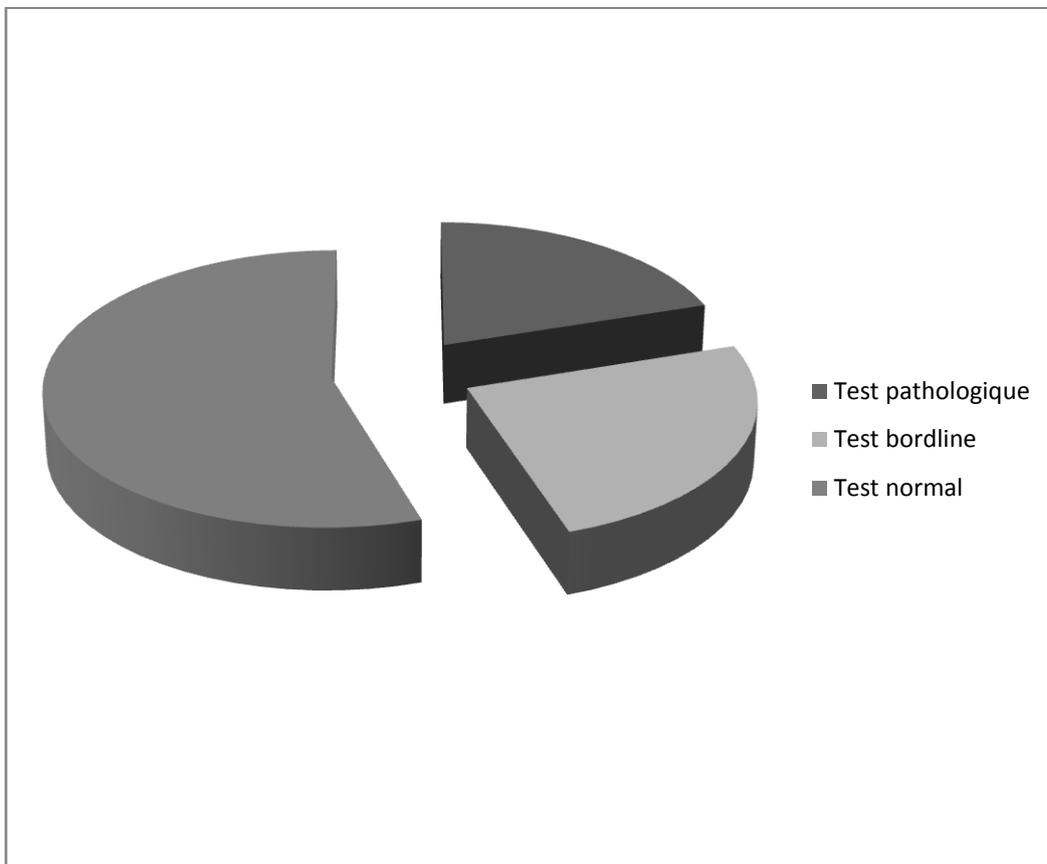
RESULTATS :

L'analyse a été porté sur 80 DT2 (60 F et 20H) d'âge moyen de 59 ans, la durée moyenne de DT est de 08ans, la BMI moyenne de (27 kg/m² ±6).

75% sont sous Metformine, 25 % sont sous insuline et 20% sont sous association insuline et Metformine.

Pour le test de la variation H-R on a obtenu comme resultat :

20% des DT ont un test pathologique, 25% des patients ont un test borderline et 55% ont un test normal.



Au total :

3 % parmi ces patients ont les 05 anomalies,

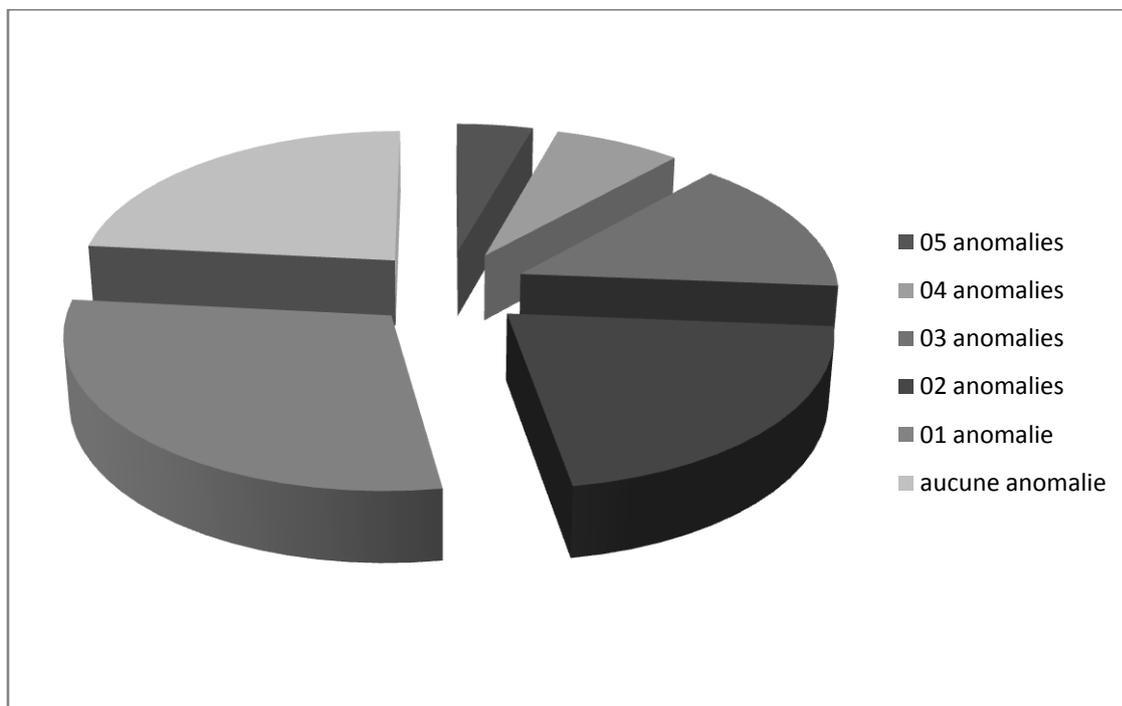
5% ont 4 anomalies,

10 % ont 03 anomalies

14,5 % ont 02 anomalies,

20 % ont une seule anomalie,

16% n'ont aucunes anomalies.



Discussion:

Ces résultats préliminaires font ressortir que la dysautonomie reste fréquente au cours du diabète associée a autre facteurs de risque elle accroit la morbidité.

Conclusion :

La NAC est une complication fréquente du diabète qui reste encore sous-évaluée et fréquemment négligée. Son dépistage peut être réalisé de façon simplifiée par la réalisation de tests fonctionnels avec un matériel disponible dans tous les services de soins et répondant aux critères recommandés par l'Alfediam. Des explorations plus complètes du SNA peuvent être pratiquées dans certains centres spécialisés avec calcul du score complet d'Ewing sur 5 paramètres permettant la confirmation du diagnostic et la détermination du degré de sévérité. Le dépistage positif justifie la mise en place de mesures de prévention adaptées et dans les formes symptomatiques des mesures thérapeutiques physiques et pharmacologiques.

REFERENCES :

John libbey EUROTTEXT, ^Neuropathie autonome cardiaque et vasculaire du diabète^,

Janvier 1996

X.Chanudet, M,-C Chenilleau, P.Schiano, ^Insuffisance coronaire, cardiomyopathie et neuropathie autonome chez le diabétique^

Sebastiene Fontaine, ^NAC dans le diabète de type 1 ; mise en pratique d'un dépistage systématisé^

HAS, ^évaluation cardiovasculaire de système nerveux autonome lors de test dynamique^,

Janvier 2007