

# LA NEUROPATHIE AUTONOME CARDIAQUE DIABÉTIQUE

J-C. PHILIPS (1), M. MARCHAND (2), A.J. SCHEEN (3)

**RÉSUMÉ :** La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est une complication fréquente du diabète sucré, associée à un risque accru de morbi-mortalité. Elle peut être détectée en étudiant les variations spontanées (enregistrement Holter) ou provoquées (batterie de tests d'Ewing) de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Le gain baro-réflexe est un indice particulièrement intéressant à étudier. Notre laboratoire a acquis une grande expérience dans l'exploration de la NAC chez les patients diabétiques, grâce au recours au Finapres®, appareil qui permet un enregistrement non invasif continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au bout du doigt, et à un test d'orthostatisme actif particulier et discriminant, le test de «squatting» (debout-accroupi-debout).

**MOTS-CLÉS :** Diabète sucré – Neuropathie autonome cardiaque – Fréquence cardiaque – Pression artérielle

## INTRODUCTION

La neuropathie autonome cardiaque (NAC) est une des complications les plus fréquentes du diabète sucré. Elle reste cependant la moins étudiée sur le plan pratique et fait figure de «parent-pauvre» en comparaison avec l'intérêt pour les autres complications de micro et macro-angiopathie (néphropathie, rétinopathie, coronaropathie). En effet, malgré une prévalence élevée et une relation évidente avec la survenue d'événements cardio-vasculaires, sa recherche systématique, sa quantification précise et, davantage encore, son traitement restent largement insuffisants. Certaines explications quant à ce moindre impact (sur les médecins et, donc, sur les patients) de cette complication résident, au moins en partie, dans un certain manque d'harmonisation dans son diagnostic et dans les incertitudes en ce qui concerne les stratégies de prise en charge.

La NAC a, dans son évolution ultime, une traduction clinique grave sous la forme d'une hypotension orthostatique sévère, et son influence en terme de pronostic vital n'est pas négligeable à ce stade. Cependant, elle peut être beaucoup plus insidieuse, tout en étant déjà accompagnée d'une morbidité accrue, et il existe plusieurs techniques pour la dépister précocement. Le laboratoire du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques du CHU de Liège a acquis une grande expérience dans ce domaine grâce à une technique non inva-

## DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

**SUMMARY :** Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common complication of diabetes mellitus, which is associated with a higher risk of morbidity and mortality. It can be detected by analyzing spontaneous (Holter) or provoked (Ewing's test battery) changes in heart rate and arterial blood pressure. Baroreflex gain is a specific index of great interest. Our laboratory has acquired a large experience in the assessment of CAN in diabetic patients. We use the Finapres®, a device that allows continuous noninvasive monitoring of blood pressure and heart rate, and a special and discriminative active orthostatic manoeuvre, the «squatting» test (standing-squatting-standing).

**KEYWORDS :** Diabetes mellitus – Cardiac autonomic neuropathy – Heart rate – Blood pressure

sive et très informative faisant appel à un enregistrement continu non invasif de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA) dans différents tests dynamiques simples à réaliser (1).

## DÉFINITION ET PRÉVALENCE

La neuropathie diabétique peut être divisée schématiquement en atteintes périphériques, touchant surtout les membres inférieurs (polynévrite sensitivo-motrice distale), et en atteintes autonomes, touchant alors les différents systèmes (cardio-vasculaire, digestif, uro-génital et même broncho-pulmonaire) (2,3).

La NAC est définie comme une anomalie du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, et peut être reconnue sur base d'éléments cliniques ou «subcliniques» (tests de dépistage positifs). Le diagnostic de la NAC, tout comme celui de la neuropathie périphérique, peut être suggéré sur base de plusieurs symptômes et signes (4). La fatigue, la faiblesse, les sensations vertigineuses, une vue trouble et parfois une syncope après un passage de la position couchée à la position debout sont les signes d'appel de l'hypotension orthostatique. Celle-ci est responsable de la grande majorité des plaintes évoquées par les patients souffrant de NAC. L'hypotension orthostatique, vérifiée lors d'un examen clinique standard, n'est cependant pas pathognomonique de la NAC et, par ailleurs, son absence n'exclut nullement cette dernière. D'autres complications cardio-vasculaires sont possibles tels que la tachycardie fixe et les troubles vasomoteurs périphériques, avec comme complication ultime la mort subite. Des atteintes d'autres systèmes peuvent être suspectées en présence de plaintes évocatrices de ves-

(1) Résident-spécialiste; (2) Technicienne, Responsable de l'Unité d'exploration fonctionnelle circulatoire; (3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

sie neurogène, de dysfonction érectile, de gastroparésie, de diarrhée motrice souvent nocturne et d'hypoglycémies à répétition (favorisées par une contre-régulation adrénargique abolie et une vidange gastrique erratique) (2,4,5).

Outre les indices cliniques, le diagnostic de la NAC peut reposer sur différents tests de dépistage. Des tests simples permettent, en effet, de reconnaître la NAC à un stade précoce. Il s'agit notamment de l'étude de la perte de la variabilité de la FC lors de tests standardisés (respiration forcée, manœuvre de Valsalva, test d'orthostatisme) (*vide infra*).

La NAC est une complication très fréquente du diabète sucré et la prévalence varie de 2,4% dans une population chez qui on vient de poser un diagnostic de diabète à plus de 36 % dans certaines grandes cohortes de patients diabétiques (de type 1 notamment). Les tests basés sur la variation de la FC sont positifs dans 20 à 60 % de la population diabétique et sous-entendent que la présence d'une NAC précède largement la survenue de l'hypotension orthostatique et son cortège de symptômes (6). On remarque parfois la survenue d'une NAC dès les premières années après la survenue du diabète et il est maintenant établi que la NAC ne doit pas être perçue comme une complication tardive, et sans conséquence, dans l'évolution du sujet diabétique.

#### IMPORTANCE DE LA NAC ET FACTEURS DE RISQUE

Les différentes causes classiques de mortalité du patient diabétique sont plus élevées chez les sujets atteints de NAC. En effet, cette mortalité excessive pourrait être expliquée par une incidence plus élevée d'infarctus silencieux du myocarde, une mortalité accrue après un infarctus du myocarde, un allongement de l'intervalle QT responsable de mort subite et, enfin, un plus haut risque de présenter une néphropathie, sans doute par trouble de l'hémodynamique rénale (7).

La physiopathologie de la NAC reste malheureusement encore très peu connue et cet élément reste un obstacle majeur pour l'élaboration de traitements adéquats. Des phénomènes de dégradation neuronale en rapport avec l'hyperglycémie, une atteinte des petits vaisseaux sanguins irriguant les nerfs (*vasa nervorum*) ainsi que des facteurs immunologiques (présence d'auto-anticorps) ont été identifiés. Cependant, la séquence et l'implication exacte de ces différents phénomènes restent largement méconnues (5,8).

Tout comme l'atteinte dite périphérique (2,3), la NAC est très influencée par la durée du diabète et la qualité d'équilibration de celui-ci. Ces

éléments restent les principaux facteurs de risque pour la survenue de cette complication. Durant les 5 ans de suivi de la grande étude «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) chez des patients diabétiques de type 1, le traitement dit «intensif» du diabète (abaissant le taux moyen d'hémoglobine glyquée [HbA<sub>1c</sub>] de 9,0 à 7,2 %) a permis une réduction de 53% de l'incidence de la NAC (9). Néanmoins, ni un excellent contrôle du diabète au long cours, ni un diagnostic récent de diabète n'excluent la présence d'une NAC chez certains patients, laissant ainsi supposer que d'autres facteurs jouent un rôle important. Récemment, la cohorte de patients diabétiques de type 1 de EURODIAB (plus de mille patients) a été étudiée pour évaluer, entre autres complications, la survenue de la neuropathie diabétique, périphérique et autonome (10). La survenue de la NAC, en particulier, a fait l'objet d'une publication spécifique indiquant que, après un suivi moyen de 7 ans, la NAC était diagnostiquée chez 17 % des patients (11). Il est important de signaler que les critères de définition de la NAC utilisés dans cette étude étaient particulièrement sévères et qu'une incidence plus importante aurait été retrouvée avec des critères moins stricts, plus fréquemment utilisés. En résumé, l'étude de cette population a confirmé l'importance de la durée du diabète et de l'équilibration du diabète comme facteurs prédictifs de survenue d'une NAC. Après ajustement pour le sexe, la durée du diabète et l'HbA<sub>1c</sub>, d'autres éléments ont également été identifiés comme facteurs de risque significatifs pour le développement d'une NAC : la pression artérielle, le poids, la présence de maladie cardio-vasculaire au départ, l'albuminurie et la présence initiale d'une neuropathie périphérique ou d'une rétinopathie (10,11). Certains de ces facteurs de risque étant considérés comme «modifiables», il apparaît donc utile de les combattre avec la plus grande rigueur.

Cette notion n'est, bien entendu, pas une nouveauté en diabétologie, mais elle confirme l'importance de l'acharnement dont les médecins doivent faire preuve lorsqu'ils suivent et traitent les patients diabétiques, qu'ils soient de type 1 ou de type 2. Dans l'étude STENO-2 réalisée chez des patients de type 2, une approche intensive multi-risque a permis de réduire fortement l'incidence de la NAC (- 63 % ;  $p < 0,002$  après ajustement pour différents facteurs de confusion) après un suivi de quelque 8 années, par rapport à un groupe de patients traités de façon conventionnelle. Curieusement, dans cette étude, il n'y avait pas, concomitamment de

réduction significative en ce qui concerne la neuropathie périphérique (12).

## COMMENT DÉTECTER LA NAC ?

### 1) BATTERIE CLASSIQUE DES TESTS DE PROVOCATION D'EWING

De manière schématique, la NAC peut être suspectée de manière précoce si on observe un amortissement ou une perte de la variabilité sinusale, en particulier de l'arythmie respiratoire observée lors d'une respiration forcée (voir ci-dessous). Ensuite, une tachycardie de repos relativement fixe traduit une dénervation parasymphatique et, enfin, la survenue d'une hypotension orthostatique témoigne d'une absence de vasoconstriction périphérique, associée à la perte de la tachycardie réflexe, et indique une atteinte sympathique plus prononcée (13).

#### a) Variations de la fréquence cardiaque (ou des espaces R-R)

L'étude des variations de la FC explore essentiellement la fonction parasymphatique. La présence ou non d'une NAC est souvent recherchée par l'étude des variations des intervalles électrocardiographiques R-R lors de trois tests simples standardisés par Ewing et son équipe (14). L'indice le plus souvent utilisé est le rapport entre l'intervalle R-R maximum et l'intervalle R-R minimum; plus ce rapport est proche de l'unité, plus la NAC est sévère. Il est important de comparer les résultats obtenus chez des patients diabétiques aux résultats de sujets sains appariés pour l'âge puisqu'il existe une perte progressive de la variabilité sinusale en fonction de l'âge. Les trois tests généralement utilisés sont la respiration forcée («deep breathing»), la manœuvre de Valsalva et le test d'orthostatisme (Tableau I).

La respiration forcée à six cycles par minute est le test le plus fréquemment utilisé en clinique pour dépister la présence d'une NAC. Elle permet de bien étudier l'arythmie respiratoire (Fig. 1). Pour rappel, le nerf vague est responsable des variations de FC observées lors de ce test (tachycardie à l'inspiration et bradycardie à l'expiration). Le rapport entre les espaces R-R maximum (phase expiratoire) et les R-R minimum (phase inspiratoire), appelé E/I ratio, donne un indice qui est précocement altéré (diminution d'autant plus marquée que l'atteinte est sévère), bien avant toute manifestation clinique de la NAC.

Le même rapport des intervalles R-R maximum et minimum peut être calculé lors de la manœuvre de Valsalva : la tachycardie qu'induit celle-ci est liée à une stimulation orthosymphatique (en rapport avec la chute de pression arté-

TABLEAU I : TESTS ET INDICES PERMETTANT D'ÉVALUER LA NEUROPATHIE AUTONOME CARDIAQUE. PA : PRESSION ARTÉRIELLE. PAS : PA SYSTOLIQUE. PAD : PA DIASTOLIQUE. FC : FRÉQUENCE CARDIAQUE.

Tests	Indices
1) Battering d'Ewing	
a) Mesure de la FC (ou espaces R-R)	
Respiration forcée ("deep breathing")	E/I ratio
Couché-debout	R-R 30/R-R 15
Valsalva	R-R max / R-R min
b) Mesure de la PA	
Couché-debout	_ exagérée PAS
Contraction isométrique («handgrip»)	_ insuffisante PAD
2) Variabilité sinusale spontanée (enregistrement Holter)	
a) Analyse temporelle	SDNN, PNN50
b) Analyse spectrale	HF, LF, LF/HF
c) Baro-réflexe spontané	indice BRS
(si enregistrement concomitant de la PA)	
3) Test de « squatting »	
a) Indices basés sur la fréquence cardiaque	SqTv, SqTs
b) Gain baro-réflexe	R-R/PA
(si enregistrement concomitant de la PA)	(en msec/mmHg)

rielle secondaire à la diminution du retour veineux) et le relâchement est caractérisé par une bradycardie médiée par l'activation du système parasymphatique.

Enfin, le test d'orthostatisme étudie le passage de la position couchée à la position debout et fait intervenir le réflexe baro-sensible. On observe d'abord une tachycardie (souvent maxi-

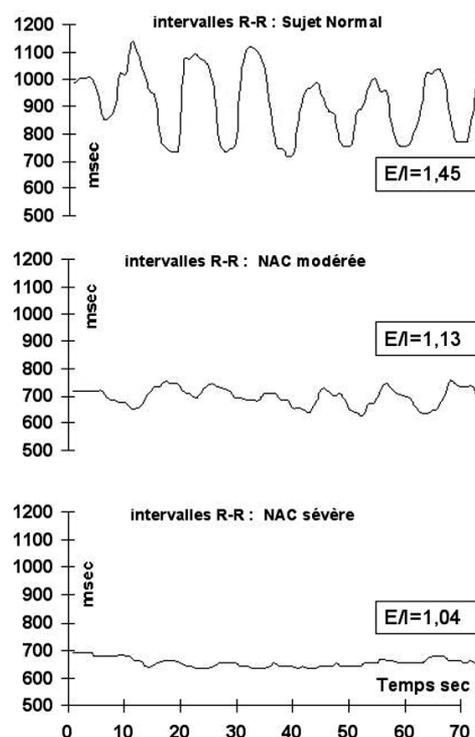


Fig. 1 : Illustration de l'arythmie respiratoire lors du test de «deep breathing» (respiration forcée à 6 cycles par minute). La diminution du rapport E/I des espaces R-R traduit la présence d'une neuropathie autonome cardiaque (parasymphatique) de sévérité progressivement croissante.

male 15 battements après le redressement), suivie d'une bradycardie (maximale après 30 battements). Le rapport entre les intervalles R-R mesurés respectivement 30 et 15 battements suivant le redressement peut également être utilisé en routine clinique.

#### b) Variations de la pression artérielle

Les variations de la PA peuvent apporter des informations complémentaires, notamment sur une éventuelle atteinte sympathique, et leur étude est donc complémentaire de celles de la FC. Elles peuvent être étudiées soit lors d'un test d'orthostatisme, soit lors d'une manœuvre de contraction musculaire isométrique de la main à l'aide d'un dynamomètre («handgrip»), deux manœuvres qui entraînent une stimulation orthosympathique. Si celle-ci est présente, la vasoconstriction périphérique qui en résulte permet de limiter la chute de la PA systolique à l'orthostatisme (< 30 mm Hg) et de réaliser une augmentation suffisante de la PA diastolique lors de la contraction isométrique (> 10 mm Hg). Force est cependant de reconnaître que ces variations de PA sont beaucoup moins recherchées en clinique, et même en recherche, essentiellement parce qu'elles sont moins faciles à mesurer en continu (voir plus loin) que celles de la FC qui peuvent être suivies par un simple électrocardiogramme. En pratique, beaucoup se contentent de la classique recherche d'une hypotension orthostatique, définie par une chute de PA de plus de 30 mm Hg lors du passage de la position couchée à la position debout, mesure qui peut être faite aisément au cabinet médical.

#### 2) ÉTUDE DE LA VARIABILITÉ SINUSALE SPONTANÉE

Même en l'absence de stimuli externes, des modifications périodiques de FC s'observent. Les variations rapides de FC sont secondaires à la respiration et se produisent tout au long du nyctémère; elles sont étroitement liées à l'activation du système parasympathique. Des variations très lentes seraient liées, entre autres, à des modifications neuro-humorales. Ces modifications permanentes de FC, appelées variabilité de FC ou HRV (pour «Heart Rate Variability»), peuvent être mesurées au moyen de différentes techniques. Plusieurs études ont démontré que l'étude de la variabilité sinusale pouvait apporter des informations précieuses à la fois sur l'activité du système nerveux autonome et sur l'«état de santé global» du cœur (15).

Il existe deux grands types de méthode pour étudier la variabilité sinusale spontanée chez un individu donné : 1) analyse dans le domaine temporel, donnant plusieurs indices comme le

SDNN et le PNN50, sensibles aux variations rapides de FC et bons marqueurs du système parasympathique; et 2) analyse dans le domaine spectral, permettant d'analyser différentes bandes de fréquence : «very low frequency» (VLF : < 0,04 Hz), probablement en rapport avec des mécanismes de régulation à long terme comme la thermorégulation ou via certaines hormones; «Low Frequency» (LF : 0,04 – 0,15 Hz), représentant essentiellement l'activation du système sympathique; et «High Frequency» (HF : 0,15 - 0,4 Hz), reflet de l'activité du système parasympathique (15). Le rapport HF/ LF est souvent utilisé pour évaluer la balance parasympathique/sympathique.

L'analyse par un programme informatique des variations spontanées de FC et de PA permet le calcul d'un baroréflexe «spontané». La méthode séquentielle est basée sur l'identification par l'ordinateur, dans le domaine temporel, de séquences de trois battements successifs (ou plus) au cours desquels on observe une élévation progressive de la pression artérielle et, en conséquence, un accroissement de la longueur des intervalles R-R correspondants ou l'inverse. La moyenne des pentes des droites de régression construites à partir de ces triplets de points représente l'indice BRS (baroréflexe spontané) et est considérée comme le reflet de l'efficacité du baroréflexe. La méthode spectrale (coefficient  $\alpha$ ) et la méthode auto-régressive sont deux autres techniques permettant le calcul du baroréflexe spontané sur base de différents modes d'analyse mathématique (15).

#### 3) AUTRES TECHNIQUES

D'autres techniques (ou la combinaison de plusieurs d'entre-elles) peuvent aussi étudier les résistances périphériques et le débit cardiaque : ces mesures offrent la possibilité de mieux étudier la riposte sympathique vasoconstrictrice normalement présente lors d'une hypotension et, à l'opposé, son déficit en présence d'une neuropathie autonome touchant le versant sympathique. Enfin, il a été rapporté tout récemment qu'un test basé sur la respiration d'un air contenant 35 % de CO<sub>2</sub> permettrait d'observer une réponse du système nerveux autonome; celle-ci est altérée chez les patients diabétiques souffrant de CAN (pas de bradycardie induite par le CO<sub>2</sub>, contrairement à ce qui est observé chez les sujets sains ou diabétiques sans NAC) (16).

## LA NAC DANS LE DIABÈTE DE TYPE 1, L'EXPÉRIENCE LIÉGEOISE

Nous présentons brièvement quelques résultats de notre expérience de recherche dans le domaine de la NAC (1).

### 1) APPAREIL DE MESURE

Depuis une quinzaine d'années, nous utilisons, dans notre laboratoire au CHU de Liège, un appareil dénommé Finapres® (Ohmeda, Louisville, CO, USA). Les caractéristiques et les potentialités, en détails, de cet équipement ont été rapportés dans un article récent dans la Revue Médicale de Liège (17). Cet appareil permet une mesure non invasive, continue (c'est-à-dire cycle par cycle) de la PA systolodiastolique. La mesure est obtenue grâce à une micro-manchette pléthysmographique, généralement placée sur la deuxième phalange du majeur, en faisant appel à une méthode photoélectrique. Ce système est particulièrement utile pour étudier les variations rapides de PA, par exemple lors des changements posturaux. La connexion du Finapres® à un ordinateur permet d'enregistrer en continu différentes données telles que les PA systolique, diastolique, moyenne (PA systolique + 2 x PA diastolique / 3) et pulsée (PA systolique - PA diastolique), de même que la FC.

### 2) TEST D'ORTHOSTATISME : «SQUATTING»

Outre les différents tests de la batterie d'Ewing, nous avons privilégié une manœuvre d'orthostatisme particulièrement intéressante, à savoir le «squatting» (18). Il s'agit d'un redressement actif de la position accroupie à la position debout. Ce test (1 min debout - 1 min accroupi - 1 min debout) paraît être une manœuvre à la fois sensible et reproductible (1). Des indices d'évaluation de l'activité vagale

(SqTv) et sympathique (SqTs) ont été proposés à partir des variations de la seule fréquence cardiaque pendant le squatting et après le redressement (19,20). Nous avons plutôt privilégié l'analyse simultanée de la FC et de la PA (1). Les patients diabétiques avec une NAC sévère sont caractérisés par une hypertension en position accroupie et par une hypotension orthostatique, plus marquée et surtout plus prolongée, lors du redressement avec, dans le même temps, un amortissement important des variations de la FC (moins bradycardie en position accroupie et moins tachycardie lors du redressement). Les variations de la FC et de la PA lors d'un test de squatting ont déjà été illustrées précédemment (17).

Le gain baro-réflexe est un indice utile qui peut être déterminé lors de ce test : il représente la modification de l'intervalle R-R par variation de PA lors du redressement, période durant laquelle la PA moyenne et la FC varient «en miroir» : il est exprimé en msec/mmHg (1) (Figure 2).

### 3) POPULATION DIABÉTIQUE DE TYPE 1 ÉTUDIÉE

Le souhait d'étudier essentiellement les patients diabétiques de type 1 réside dans le fait que ces patients sont plus jeunes que les sujets diabétiques de type 2 et qu'ils constituent une population plus homogène. Ceci permet de réduire les risques d'«interférences» pour les données recueillies au travers des différents tests décrits ci-dessus. En effet, les patients diabétiques de type 1 souffrent moins souvent d'arthrose aux genoux ou aux doigts (pathologie qui peut poser des problèmes pour la réalisation du squatting et/ou l'enregistrement fiable de la PA au bout du doigt), ont moins d'antécédents cardio-vasculaires non liés au diabète et, surtout, prennent moins de médicaments susceptibles

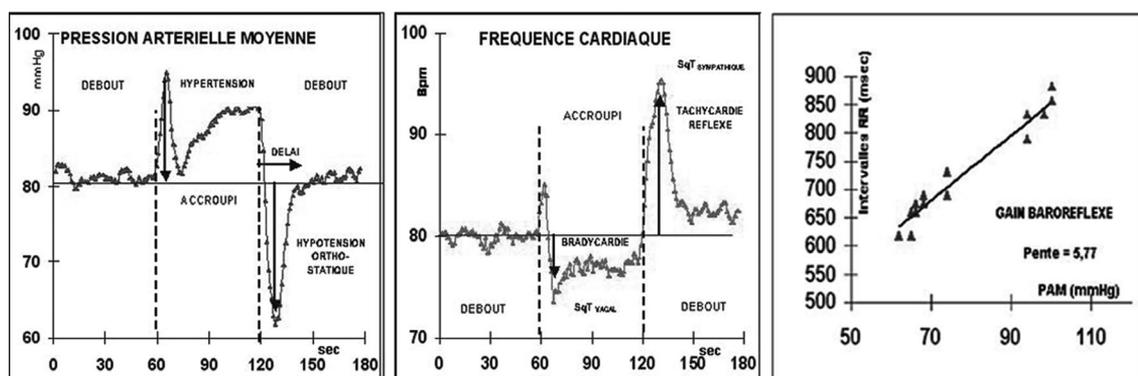


Figure 2 : Illustration des variations en miroir de pression artérielle et de fréquence cardiaque lors d'un test de squatting, permettant le calcul du gain baroréflexe par l'analyse de la pente de corrélation liant les intervalles cardiaques R-R et les modifications de pression artérielle lors de la phase de transition accroupi-debout. Une diminution de la pente de corrélation (partie droite de la figure) traduit une réduction du gain baro-réflexe et la présence d'une neuropathie autonome.

d'interférer avec les indices étudiés lors de ces tests.

#### 4) RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les principales observations qui ont pu être obtenues dans cette population de patients diabétiques de type 1 étudiés au CHU de Liège peuvent être résumées de la façon suivante (1) :

- Le «squatting» est un test d'orthostatisme discriminant et reproductible : il permet le calcul du gain baro-réflexe qui diminue avec l'âge dans une population adulte normale et d'objectiver la présence, la sévérité et la progression d'une NAC.

- Le gain baro-réflexe calculé lors du «squatting» est significativement abaissé chez les patients diabétiques de type 1 avec NAC (dépis-tée par un ratio E/I abaissé) en comparaison à la même population sans NAC ainsi que des sujets sains appariés.

- La durée du diabète influence significativement la survenue d'une NAC : les stigmates de la NAC sont particulièrement importants après 20 années d'évolution de diabète, mais il est possible de la détecter à des stades précoces.

- Chez des patients diabétiques de longue date, un mauvais équilibre glycémique de quelques années (3 à 4 ans) est suffisant pour altérer le gain baro-réflexe.

- Les patients diabétiques avec microalbuminurie pathologique présentent des signes de NAC plus marqués que ceux exempts de microalbuminurie, même si les deux pathologies peuvent être dissociées.

- La PA pulsée, un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, augmente avec la durée du diabète, indépendamment de l'âge.

#### TRAITEMENT

On ne peut pas réellement parler de traitement dans le cadre de cette complication du diabète, mais plutôt de conseils à mettre en œuvre pour limiter l'impact clinique de la NAC ou alors de nouvelles perspectives, certes pleines d'espoirs, mais encore à l'état de recherche. En effet, la physiopathologie de la NAC n'étant pas clairement élucidée, il n'est guère possible actuellement de proposer un traitement étiologique.

Différentes mesures pratiques ont déjà été évoquées et restent importantes pour réduire les problèmes en rapport avec l'hypotension orthostatique (21). Elles comprennent des approches mécaniques (port de bas de contention, par exemple) ou pharmacologiques (9-alpha-fluohydrocortisone pour augmenter la masse sanguine

ou, encore, médicaments potentiellement vasoconstricteurs).

A titre plus expérimental, plusieurs molécules ont été étudiées ou sont toujours en cours d'investigation dans l'espoir d'aider les patients qui présentent une NAC sévère. Ainsi, la midodrine et d'autres sympathicomimétiques tels que l'éphédrine et des agonistes- $\alpha$  pourraient être utiles. Des agents comme la clonidine ou la yohimbine semblent utiles dans la décompensation autonome et l'érythropoïétine est également étudiée comme traitement possible de l'hypotension orthostatique (grâce à l'augmentation de la masse sanguine). Enfin, des techniques neurochirurgicales tentant d'améliorer le système baro-réflexe sont en voie d'investigations (22,23) et des effets favorables ont parfois été rapportés après des séances d'électro-acupuncture (24).

#### CONCLUSIONS

La NAC est une complication fréquente chez le patient diabétique. Son impact en terme de complications cardio-vasculaires ainsi que de morbidité/mortalité indique qu'il est utile de la dépister. Plusieurs méthodes d'évaluation des différents réflexes du système nerveux autonome cardiaque existent et plusieurs d'entre elles ne nécessitent pas d'exploration invasive. Les différents tests réalisés au sein de notre laboratoire permettent une mesure continue de la FC et de la PA grâce au Finapres®. L'étude de ces paramètres lors d'un redressement actif tel que le «squatting» permet de calculer le gain baro-réflexe qui est un excellent marqueur de la NAC et qui diminue rapidement au fil de l'évolution chez de nombreux patients diabétiques de type 1. La prévalence et la sévérité de la NAC dans cette population dépendent de la durée de la maladie ainsi que de l'équilibre glycémique (quelques années de mauvais contrôle suffisent pour développer ou aggraver une NAC). Cette diminution du gain baro-réflexe est associée à la présence d'autres complications du diabète, l'atteinte rénale précoce (présence d'une microalbuminurie), par exemple. Il est possible d'établir différentes combinaisons de tests diagnostiques capables d'identifier cette complication à un stade très précoce. Ce diagnostic est important pour le suivi de ces patients (importance d'un bon équilibre métabolique et attention particulière à certains autres facteurs de risque), en attendant des traitements plus spécifiques.

## RÉFÉRENCES

1. Geronooz I, Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— Cardiovascular autonomic neuropathy : an underestimated complication. In : *Clinical implications of Belgian Diabetological Research* (Eds : De Leeuw I, Lefèbvre P), Belgian Diabetes Study Group, 2004, 69-81.
2. Scheen AJ.— La neuropathie diabétique : données épidémiologiques et prédictives. *Diab Metab*, 1998, **24** (suppl 3), 45-49.
3. Dive D, Lievens I, Moonen G, Wang FC.— La neuropathie diabétique périphérique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 490-497.
4. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al.— Autonomic symptoms and diabetic neuropathy : a population-based study. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2942-2947.
5. Vinik A, Maser R, Mitchell B, et al.— Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1553-1579.
6. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, et al.— Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med*, 1992, **9**, 806-814.
7. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, et al.— The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1895-1901.
8. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J.— Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2178-2183.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, **329**, 977-986.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al.— Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 341-350.
11. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al.— Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005, **48**, 164-171.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
13. Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, et al.— Recommendations de l'ALFEDIAM. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diab Metab*, 1997, **23**, 89-99.
14. Ewing D, Martin C, Young R, et al.— The value of cardiovascular autonomic function tests : 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, **8**, 491-498.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.— Heart rate variability : standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 1996, **93**, 1043-1065.
16. Kaye JM, Corral RJ, Lightman SL.— A new test for autonomic cardiovascular and neuroendocrine responses in diabetes mellitus: evidence for early vagal dysfunction. *Diabetologia*, 2005, **48**, 180-186.
17. Scheen AJ, Geronooz I, Marchand M.— Le Finapres® une technique performante pour évaluer l'hypotension orthostatique, la neuropathie autonome et la syncope vaso-vagale. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 577-582.
18. Roosberg F, Penaz J.— Initial cardiovascular response on change of posture from squatting to standing. *Eur J Appl Physiol*, 1988, **57**, 93-97.
19. Marfella R, Salvatore T, Giugliano D, et al.— Detection of early sympathetic cardiovascular neuropathy by squatting test in NIDDM. *Diabetes Care*, 1994, **17**, 149-151.
20. Marfella R, Giugliano D, di Maro G, et al.— The squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 1994, **43**, 607-12.
21. Scheen AJ.— Comment je traite...Un patient avec hypotension orthostatique. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 134-137.
22. Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al.— Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation*, 2002, **106**, 730-4.
23. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, et al.— Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*, 2004, **97**, 984-990.
24. Zhou W, Fu LW, Tjen-A-Looi SC, et al.— Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses. *J Appl Physiol*, 2005, **98**, 872-880.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J-C. Philips, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, B- 4000 Liège. Email : jcphilips@ulg.ac.be