

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE, ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Année 2021

N° 284

EVALUATION DU CONTRÔLE AUTONOMIQUE DU CŒUR DES PATIENTS ATTEINTS DE NEPHROPATHIE DIABETIQUE

MEMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN SCIENCES
BIOLOGIQUES ET MEDICALES.

OPTION : PHYSIOLOGIE HUMAINE

PRÉSENTÉ ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

Le 24 Novembre 2021.

Par

Dr Roméo IRANKUNDA

Né le 19 Mars 1990 à NTEGA (Burundi)

Membres du Jury

Président :	M.	Abdoulaye	SAMB	Professeur Titulaire
Membres :	M.	Abdou	NIANG	Professeur Titulaire
	M.	Abdou Khadir	SOW	Maitre de Conférences Titulaire
Directeur de Mémoire :	M.	Abdou Khadir	SOW	Maitre de conférences Titulaire
Co-directeur :	M	Mansour	MBENGUE	Maitre de conférences Assimilé

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

*A Nadine, ma chère épouse, ma raison d'espérer et ma plus grande
source de mon bonheur*

*A tout le personnel du Laboratoire de Physiologie de l'UCAD ; du
Service de Néphrologie de Dalal Jamm, de Pikine et de l'IPRES de
Dakar*

Au Dr Mor Diaw & Dr Seynabou Diagne

A tous mes camarades ;

A tout ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Abdoulaye SAMB

Professeur titulaire en physiologie humaine

Doyen de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de l'Université Cheikh Anta Diop de DAKAR et Chef de Service du laboratoire de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles Physiologiques de l'Université Cheikh Anta Diop de DAKAR.

Notre référence en physiologie humaine, je vous exprime toute ma gratitude et mon estime. L'aisance et la clarté avec laquelle vous nous parliez de la physiologie humaine n'ont fait qu'aiguiser notre curiosité scientifique. Je vous remercie d'avoir bien accepté de présider ce jury malgré votre emploi du temps chargé. Veuillez trouver ici, l'expression de ma profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Professeur Abdou NIANG

Professeur titulaire en Néphrologie et Chef de Service de Néphrologie du Centre hospitalier National de Dalal Jamm ;

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Vos grandes qualités humaines et d'enseignement sont connus de tous. Nous avons toujours été impressionnés par votre rigueur, votre amour du travail bien fait, votre pragmatisme et votre disponibilité. Veuillez accepter cher maître, l'expression de notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE MEMOIRE

Docteur Abdou Khadir SOW

Vous avez accepté avec bienveillance de nous accompagner dans la réalisation de ce mémoire. Votre amour du travail bien fait nous a marqué à plus d'un titre. Vos conseils et soutiens nous ont beaucoup servi dans l'accomplissement de ce travail. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE MEMOIRE

Docteur Mansour MBENGUE

Nous vous remercions pour votre accompagnement dans la réalisation de ce travail. Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance, notre profond respect et nos sincères remerciements.

LISTE DES ABREVIATIONS

A/C	: Rapport Albuminurie/créatininurie
ADA	: American Diabetes Association
ADO	: Antidiabétiques oraux
AGE	: Produits de glycation avancée
ARA2	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2
BPM	: Battement par minute
CHN	: Centre Hospitalier National
CKD- EPI	: Chronic Kidney Disease-Epidemiology collaboration
CRP	: Protéine C réactive
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DP	: Dialyse péritonéale
DS	: Déviations Standards
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
ESC/ESH	: European Society of cardiology/ European society of hypertension
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: Ethylene diamine tetraacetic acid
EER	: Epuration extrarénale
FC	: Fréquence cardiaque
FO	: Fond d'œil
HAS	: Haute autorité en Santé
HD	: Hémodialyse
HF	: high frequency
HTA	: Hyperpression artérielle
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	: Indice de masse corporelle

IPRES	: Institution de Prévoyance Retraites du Sénégal
IRC	: Insuffisance Rénale Chronique
IRCT	: Insuffisance Rénale Chronique Terminale
iVFC	: index de la variabilité de la fréquence cardiaque
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LF	: low frequency
mm Hg	: millimètre de mercure
MRC	: Maladie Rénale Chronique
NAC	: Neuropathie autonome cardiaque
ND	: Néphropathie Diabétique
NO	: Monoxyde d'Azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
P/C	: Rapport protéinurie /créatininurie
PAD	: Pression Artérielle Diastolique
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
PAS	: Pression Artérielle Systolique
PKC	: Protéine kinase C
pNN50	: Pourcentage d'intervalles R-R successifs différent de plus de 50 ms
PNS I	: Parasympathetic nervous system index
PT	: Puissance Totale
RAGE	: Récepteurs spécifiques des produits de glycation avancée
RD	: Rétinopathie Diabétique
RMSSD	: Roots mean square of successive differences between normal heartbeats (R-R);
RR	: Intervalle RR
SDANN	: Standard Deviation of the 5 minute Average NN intervals

SDNN	: Standard deviation of NN intervals
SFHTA	: Société française pour l'Hypertension artérielle
SNA	: Système nerveux autonome
SNP	: Système nerveux parasympathique ;
SNS	: système nerveux sympathique
SNS i	: sympathetic nervous system index
TR	: Transplantation rénale
ULF	: Ultra low frequency
VFC	: Variabilité de la fréquence Cardiaque
VOP-do	: Vitesse de l'onde de Pouls-doigts orteils

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Histologie et stade d'évolution de la néphropathie diabétique	11
Figure 2 : Evolution naturelle de la néphropathie du diabétique de type 2	12
Figure 3 : Variabilité de la fréquence cardiaque	14
Figure 4 : Représentation schématique de l'influence du système nerveux autonome sur le nœud sino-auriculaire	15
Figure 5 : Illustration de la représentation fréquentielle de variabilité cardiaque avec les trois bandes de fréquence	22
Figure 6 : Mesure de la vitesse de l'onde de pouls	31
Figure 7 : Valeurs normales de la vitesse de l'onde de pouls selon l'âge.	31
Figure 8 : Enregistrement de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'holter ECG en décubitus(A) et en orthostatisme (B)	33
Figure 9 : Corrélation entre l'iVFC et le stade de néphropathie diabétique.	37
Figure 10 : Prévalence de l'altération du baroréflexe artériel entre groupes de patients atteints de NAC sans HTA et ceux hypertendus.	50
Figure 11 : Prévalence de l'altération de la VOP-do entre groupes de patients atteints de NAC sans HTA et hypertendus.	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Dosages urinaires des protéines et de l'albumine : test et expression équivalentes	10
Tableau II : Stades de néphropathie diabétique de MOGENSEN.....	13
Tableau III : Les paramètres de la VFC et leur interprétation.....	18
Tableau IV : Classification de la neuropathie autonome cardiaque	33
Tableau V : Répartition des patients selon le stade de la néphropathie diabétique de MOGENSEN	36
Tableau VI : Comparaison des paramètres du domaine temporel du décubitus dorsal et d'orthostatisme.....	38
Tableau VII : Comparaison de paramètres du domaine fréquentiel du décubitus dorsal et d'orthostatisme.....	39
Tableau VIII : Classes de la pression artérielle de repos	40
Tableau IX : Variations de la pression artérielle systolique et diastolique entre les positions couchée et debout.....	41
Tableau X : Classification des patients en fonction du contrôle autonome.....	42
Tableau XI : Paramètres du domaine temporel de décubitus en fonction du contrôle autonome du cœur	43
Tableau XII : Paramètres du domaine temporel en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur.	44
Tableau XIII : Paramètres du domaine fréquentiel en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur	45
Tableau XIV : Comparaison des paramètres du domaine temporel de repos selon le contrôle tensionnel.....	46
Tableau XV : Comparaison des paramètres du domaine fréquentiel de repos selon contrôle tensionnel.....	47
Tableau XVI : Comparaison des paramètres du domaine fréquentiel d'orthostatisme selon le contrôle tensionnel	48
Tableau XVII : Paramètres du domaine fréquentiel en orthostatisme en fonction de la pression artérielle.....	49

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
I. LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE.....	5
1. Définition.....	5
2. Epidémiologie.....	5
3. Physiopathologie	7
4. Diagnostic	8
4.1. Marqueurs biologiques.....	9
4.2. Lésions histologiques.....	10
5. Traitement.....	12
6. Evolution	12
II. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE	14
1. Définition.....	14
2. Bases physiologiques.....	15
3. Méthodes de mesure	16
3.1. Analyse temporelle de la VFC.....	17
3.2. Analyse spectrale de la VFC.....	19
4. Implications cliniques.....	22
4.1. Affections cardiovasculaires.....	23
4.2. Affections métaboliques	24
4.3. Contextes morbides et facteurs de risques	25
DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	28
I. MATERIEL ET METHODE	29
1. Type d'étude	29
2. Cadre de l'étude.....	29
3. Matériel.....	29
4. Méthodologie.....	30
II. RESULTATS.....	35
1. Données anthropométriques.....	35

2.	Données de la maladie.....	35
3.	Données cardio-vasculaires	37
3.1.	Données de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	37
3.1.1.	Domaine temporel.....	37
3.1.2.	Domaine fréquentiel	39
3.2.	Données vasculaires.....	40
3.2.1.	Pression artérielle (PA).....	40
3.2.2.	Variabilité de la pression artérielle	41
3.2.3.	Rigidité artérielle	41
4.	Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque.....	42
4.1.	Caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque.....	43
4.1.1.	Décubitus	43
4.1.2.	En Orthostatisme.....	44
III.	DISCUSSION.....	51
1.	Données anthropométriques	51
2.	Données de la maladie.....	53
3.	Données cardio-vasculaires	54
3.1.	Données de la variabilité de la fréquence cardiaque.....	54
3.1.1.	Domaine temporel.....	54
3.1.2.	Domaine fréquentiel	55
3.2.	Données vasculaires.....	56
3.2.1.	La pression artérielle.....	56
3.2.2.	La rigidité artérielle	57
4.	Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque.....	57
5.	Limites de l'étude	60
	CONCLUSION	61
	REFERENCES	61
	ANNEXE	

INTRODUCTION

Le diabète sucré est la principale cause d'insuffisance rénale chronique (IRC) à travers le monde et la première cause de nécessité de suppléance rénale (1). La néphropathie diabétique (ND) devient ainsi une complication redoutable du diabète (1). Sa prévalence augmente de manière grandissante au niveau mondial, notamment en raison de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. Ainsi aux Etats-Unis, le diabète est la cause de 54% des nouveaux cas d'IRC terminale. En Afrique, des études de méta-analyses font état d'une prévalence globale de 35,3% (2) avec des variations régionales. Au Sénégal, Diouf et coll. ont rapporté une prévalence hospitalière de 48,72% (3).

Il a été démontré que les patients qui développent une néphropathie diabétique ont un plus grand risque de décès prématurément et que la neuropathie autonome cardiaque (NAC) pourrait y jouer un rôle particulier. En effet, les patients atteints de NAC présentent plus fréquemment une protéinurie que les patients sans NAC (4). Cette NAC est aussi un prédicteur de mortalité toute cause confondue chez les patients présentant une néphropathie diabétique (5). Aussi une relation entre la progression de l'atteinte rénale et la dysfonction autonome ont été suggérés par certains auteurs (6). D'où l'intérêt de faire bénéficier aux patients diabétiques un diagnostic de la NAC afin de ralentir la progression de la néphropathie diabétique.

L'exploration de la NAC se fait par l'évaluation du contrôle végétatif du cœur par une variété de tests proposés dans la littérature (7, 8). En pratique clinique, les tests les plus fréquemment utilisés sont la manœuvre active couché-debout et le test d'inclinaison passive sur une table basculante ou « Tilt test ». D'autres tests sont aussi réalisés en pratique clinique comme le test d'accroupissement ou « Squatting test » (9), la manœuvre de Valsalva ou la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) lors d'une respiration profonde (10). Ces différentes manœuvres créent des modifications hémodynamiques mesurables sur certains

paramètres cardiovasculaires comme la fréquence cardiaque ou la pression artérielle à des degrés variables.

Ces différents tests permettent certes de reconnaître la NAC mais ne proposent pas une classification de sa sévérité. Cette dernière peut être obtenue par un enregistrement holter ECG qui fournit des informations sur la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Cette dernière repose sur une analyse spectrale de la variabilité à court terme des intervalles R-R. Elle permet ainsi d'étudier les réflexes cardio-circulatoires et les interactions entre les systèmes nerveux parasympathique (PNS) et sympathique (SNS) dans le contrôle de la fréquence cardiaque (11, 12).

Elle donne des paramètres qui informent sur les domaines temporel, fréquentiel et fractal. Elle permet de faire un dépistage précoce avant l'apparition des symptômes et aussi une classification selon la sévérité de la NAC (13, 14). Il s'agit donc d'une exploration fréquemment réalisée dans les pays développés. Cependant, au Sénégal, nous n'avons pas encore retrouvé son utilisation au niveau clinique dans l'exploration du contrôle autonome de patients atteints de néphropathie diabétique. Ainsi l'objectif de notre étude était d'évaluer le contrôle autonome du cœur de patients sénégalais atteints de néphropathie diabétique. Et spécifiquement, nous avons :

- Mesurer la variabilité de la fréquence cardiaque de nos patients
- Déterminer la fréquence de la neuropathie autonome cardiaque (NAC) dans notre population d'étude
- Classer les patients selon le contrôle autonome
- Explorer la réponse du baroréflexe artériel de nos patients à l'orthostatisme

**PREMIÈRE PARTIE :
REVUE DE LA LITTÉRATURE**

I. LA NEPHROPATHIE DIABETIQUE

1. Définition

La néphropathie diabétique (ND) est un ensemble des manifestations cliniques et paracliniques en rapport avec une atteinte rénale à prédominance glomérulaire liée au diabète (15). Elle associe une sclérose glomérulaire et une fibrose induite par les modifications métaboliques et hémodynamiques provoquées par le diabète sucré (16). Elle se manifeste par une albuminurie lentement évolutive avec aggravation de l'hypertension artérielle (HTA) et de l'insuffisance rénale (IR). Sans un dépistage systématique, la néphropathie diabétique peut passer inaperçue et évoluer rapidement (16) vers une forme plus avancée.

Son évolution ultime est l'apparition d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant la mise en place d'un traitement de suppléance (hémodialyse (HD), dialyse péritonéale (DP), transplantation rénale (TR). Le principal facteur conduisant à l'apparition, et à l'évolution de la néphropathie diabétique est l'hyperglycémie chronique.

Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la survenue de la maladie rénale diabétique (16, 22). Ils sont à repérer chez les patients diabétiques afin de justifier une intensification du traitement néphroprotecteur lorsqu'il s'avère nécessaire. Ces facteurs de risque sont l'âge avancé, l'hypertension artérielle, le mauvais contrôle de l'équilibre glycémique, le sexe masculin, les antécédents familiaux de néphropathie diabétique, le tabagisme, la dyslipidémie, l'existence d'une autre complication dégénérative du diabète. Le facteur génétique est également un facteur déterminant dans la néphropathie diabétique. Ainsi, seuls environ 30% des diabétiques seront exposés à cette menace, à exposition comparable sur l'hyperglycémie chronique (18).

2. Epidémiologie

La néphropathie diabétique est complication majeure et fréquente du diabète sucré. En effet, au niveau mondial, sa prévalence est variable allant de 2 à 46%

des patients diabétiques (20). En Europe, au cours de l'enquête IPQED (Initiative pour la Promotion de la Qualité et épidémiologie du Diabète sucré) en 2010, la prévalence de la ND avérée était nettement plus élevée pour le diabète de type 2 que pour le diabète de type 1 avec des valeurs respectives de 25,3 et 10,9% (15). En Afrique subsaharienne, la ND est estimée à 10% des cas de diabète sucré et allant jusqu'à 20% en Afrique du Nord (21,27). Au Sénégal, l'incidence de la ND était de 20% en 2003 et 7,6 % en 2010 (3, 30).

Elle est pourvoyeuse d'insuffisance rénale chronique. En effet, elle constitue la 1^{ère} cause d'IRC dans les pays industrialisés. Aux USA, elle est à l'origine de 44% d'IRC et 34% en Australie (15). En France, elle représentait 22% des causes d'insuffisance rénale chronique (IRC) dialysés en 2015 et les néphropathies hypertensives et vasculaires en représentaient 24%. La ND est ainsi la deuxième cause d'insuffisance rénale terminale en France. Elle s'accroît avec l'augmentation de la survie des patients diabétiques (20). Au Sénégal, elle est la 2^e cause d'IRC après l'HTA et ne cesse d'accroître ces dernières années (3, 30).

Elle est souvent associée à d'autres complications macro et micro vasculaires (rétinopathie, neuropathie,). Parmi les complications micro vasculaires, la neuropathie autonome cardiaque ; la présence de cette dernière multiplie par 10 le risque cardiovasculaire chez les diabétiques avec atteinte rénale (32). Il a été démontré que les patients qui développent une néphropathie diabétique ont un plus grand risque de décès prématurément et que la neuropathie autonome cardiaque (NAC) pourrait y jouer un rôle particulier. En effet, les patients atteints de NAC présentent plus fréquemment une protéinurie que les patients sans NAC (4). Cette NAC est aussi un prédicteur de mortalité toute cause confondue chez les patients présentant une néphropathie diabétique (5). Aussi une relation entre la progression de l'atteinte rénale et la dysfonction autonome ont été suggérés par certains auteurs (32).

3. Physiopathologie

L'atteinte rénale au cours du diabète est due principalement à l'hyperglycémie chronique. Le glucose interagit avec les groupements amines des protéines pour former des produits avancés de la glycation comme l'hémoglobine glyquée. La réversibilité de cette glycation se fait normalement en cas de bon contrôle glycémique (22). En présence d'une hyperglycémie prolongée, on aboutit de façon irréversible à des produits terminaux de glycation avancée (AGE pour « Advanced Glycation End-products »). La glycation irréversible des protéines altère leurs fonctions et leur fait acquérir des propriétés pro-inflammatoires. L'hyperglycémie entraîne également et précocement une vasodilatation rénale favorisant l'augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette hyperfiltration associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et à l'action des dérivés glyqués, induit des modifications morphologiques (prolifération mésangiale, expansion matricielle et épaissement de la membrane basale) (26). La vasodilatation hyperglycémie-dépendante, et les altérations structurales (Hyalinose artériolaire afférente) perturbent également l'autorégulation de la pression capillaire glomérulaire induisant une hypertension intra glomérulaire (27). En plus, l'association à une hypertension artérielle souvent chez les patients diabétiques de type 2 va être un cofacteur fondamental à la survenue de la néphropathie diabétique.

L'HTA va augmenter le fonctionnement du système rénine angiotensine et être à l'origine d'angio-sclérose (26). Le caractère pulsatile de la pression artérielle et le flux sanguin sont à l'origine de stimuli hémodynamiques qui exercent une influence mécanique permanente sur le vaisseau. De façon schématique, on considère que les cellules musculaires lisses vasculaires sont principalement soumises à des forces de tension pariétale alors que le revêtement endothélial est plus directement influencé par des contraintes de cisaillement liées au flux, ou shear stress (18). Si ces stimuli physiologiques sont nécessaires à la survie ainsi qu'à la détermination du caractère artériel ou veineux d'un vaisseau, leur

altération, en particulier au cours de l'HTA, peut être responsable de modifications importantes des cellules et de la matrice extracellulaire vasculaires entraînant une angio-sclérose (28). Les facteurs génétiques sont aussi impliqués et concernent principalement la néphropathie, avec en particulier un polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et la neuropathie avec un polymorphisme du gène de la Na/K ATPase, qui pourraient expliquer la prédisposition ou la protection de certains patients vis-à-vis de ces complications (29).

4. Diagnostic

En France, selon les recommandations de la haute autorité de santé (HAS), il convient de réaliser un dépistage de la néphropathie à l'aide d'une albuminurie sur échantillon d'urine (20). Le résultat est exprimé en rapport albuminurie/créatininurie (en mg/mmol). En cas de positivité, un dosage de la microalbuminurie des 24h peut être réalisé pour affirmer le diagnostic. Cette analyse doit être couplée au dosage de la créatininémie et au calcul du débit de filtration glomérulaire. Ces dosages permettent de déterminer le degré d'atteinte de la complication rénale (22). En cas de positivité de la microalbuminurie, celle-ci doit être contrôlée dans les 3 mois sur 1 ou 2 nouveaux prélèvements en s'assurant de l'absence d'infection urinaire à l'examen cytbactériologique urinaire (ECBU). En cas de valeur normale elle sera recontrôlée une fois par an chez les patients diabétiques. Au total, on affirme le caractère de la maladie rénale en cas de positivité sur 2 à 3 prélèvements d'une albuminurie sur échantillon et/ou d'une élévation de la créatininémie avec altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (28).

4.1. Marqueurs biologiques

La néphropathie diabétique est révélée par le dépistage de la microalbuminurie. C'est le marqueur précoce d'une altération de la fonction rénale (22). Physiologiquement, il existe une faible proportion d'albumine excrétée par le rein. Celle-ci est non détectable habituellement dans les méthodes chimiques classiques de dosage ou de dépistage de la protéinurie (bandelette urinaire). En l'absence d'atteinte rénale, l'albuminurie dosée sur un échantillon d'urine exprimé en albuminurie/créatininurie (A/C) est inférieur à 3mg/mmol (28). On parle de microalbuminurie positive si (22) :

- Le dosage A/C est compris entre 3 et 30 mg/mmol.
- Et/ou albuminurie des 24h comprise entre 30 et 300 mg par 24h pour une diurèse normale ou 20 à 200 mg par litre.

Entre le stade de microalbuminurie et le stade d'albuminurie détectable à la bandelette urinaire, il existe un stade intermédiaire de macro albuminurie qui correspond à :

- Un dosage albuminurie/créatininurie supérieur à 30 mg/mmol.
- Et/ou une albuminurie supérieure à 300mg / 24h.

L'albuminurie est détectable à la bandelette urinaire à partir du stade de protéinurie. Celui-ci correspond au niveau biologique à :

- Une croix à la bandelette urinaire.
- Un taux de protéinurie/ créatininurie supérieur à 50 mg/mmol.
- Et/ou un dosage de la protéinurie des 24h supérieur à 500 mg/24h.

Il existe ainsi un stade de macro albuminurie non détectable à la bandelette urinaire correspondant à :

- Un taux A/C entre 30 et 50 mg/mmol.
- Et/ou un dosage d'albuminurie entre 300 et 500 mg/24h.

Le tableau suivant représente les tests et expressions des dosages urinaires des protéines et de l'albumine (22).

Tableau I : Dosages urinaires des protéines et de l'albumine : test et expression équivalentes

Bandelette	Dosage de la protéinurie		Dosage de l'albuminurie	
	P/C	Protéinurie/24 h*	A/C	Albuminurie/24 h ¹
Négative	NA	Négative < 500 mg/24 h	Négative < 3 mg/mmol (≈ 30 mg/g)	Négative < 30 mg/24 h
Traces			Positive 3 à 30 mg/mmol ² (≈ 30 à 300 mg/g ²)	Positive 30 à 300 mg/24 h ²
Positive ≥ 1+	Positive ≥ 50 mg/mmol (≈ 500 mg/g)	Positive ≥ 500 mg/24 h	> 30 mg/mmol ³ (≈ 300 mg/g)	> 300 mg/24 h ³
	Sévère ≥ 100 mg/mmol (≈ 1 g/g)	Sévère ≥ 1g/24 h	Sévère > 70 mg/mmol (≈ 700 mg/g)	Sévère > 700 mg/24 h

NA : non applicable

A/C : rapport albuminurie/créatininurie, dosage réalisé à partir d'échantillon urinaire

P/C : rapport protéinurie/créatininurie, dosage réalisé à partir d'échantillon urinaire

4.2. Lésions histologiques

Généralement, le diagnostic de ND est présomptif sur bases des arguments cliniques et biologiques ci haut cités, Cependant en cas de doute diagnostique une biopsie peut être réalisée après avis du néphrologue pour éliminer une néphropathie non diabétique ; les signes d'alerte sont une hématurie, une insuffisance rénale rapidement progressive, les signes extra rénaux, absence de rétinopathie diabétique et présence d'une gammapathie monoclonale (18). Si elle est faite, les lésions histologiques de la néphropathie diabétique visibles en biopsie sont :

- Une hypertrophie rénale due à une production locale de facteur de croissance notamment IGF1, induite par le déséquilibre glycémique.
- Des infiltrats artériolaires hyalins dans les espaces sous-endothéliaux des artères afférentes et efférentes.
- Un épaissement de la membrane basale glomérulaire.

- Une expansion mésangiale qui correspond à une hypertrophie cellulaire et matricielle. Elle va entraîner une augmentation de la surface totale de filtration glomérulaire (27).

Au-delà de 37% d'augmentation, il y a une réduction de la capacité fonctionnelle du rein. Les lésions glomérulaires vont aboutir à une glomérulosclérose qui peut être diffuse ou nodulaire. On parle de « lésions nodulaires de Kimmelstiel et Wilson », caractéristiques de la néphropathie diabétique (22).

Cette figure représente l'histologie et les stades d'évolution de la ND. A : Glomérule normal B : expansion mésangiale sans nodule C : Sclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel–Wilson) dans au moins un glomérule et D : Glomérulosclérose globale.

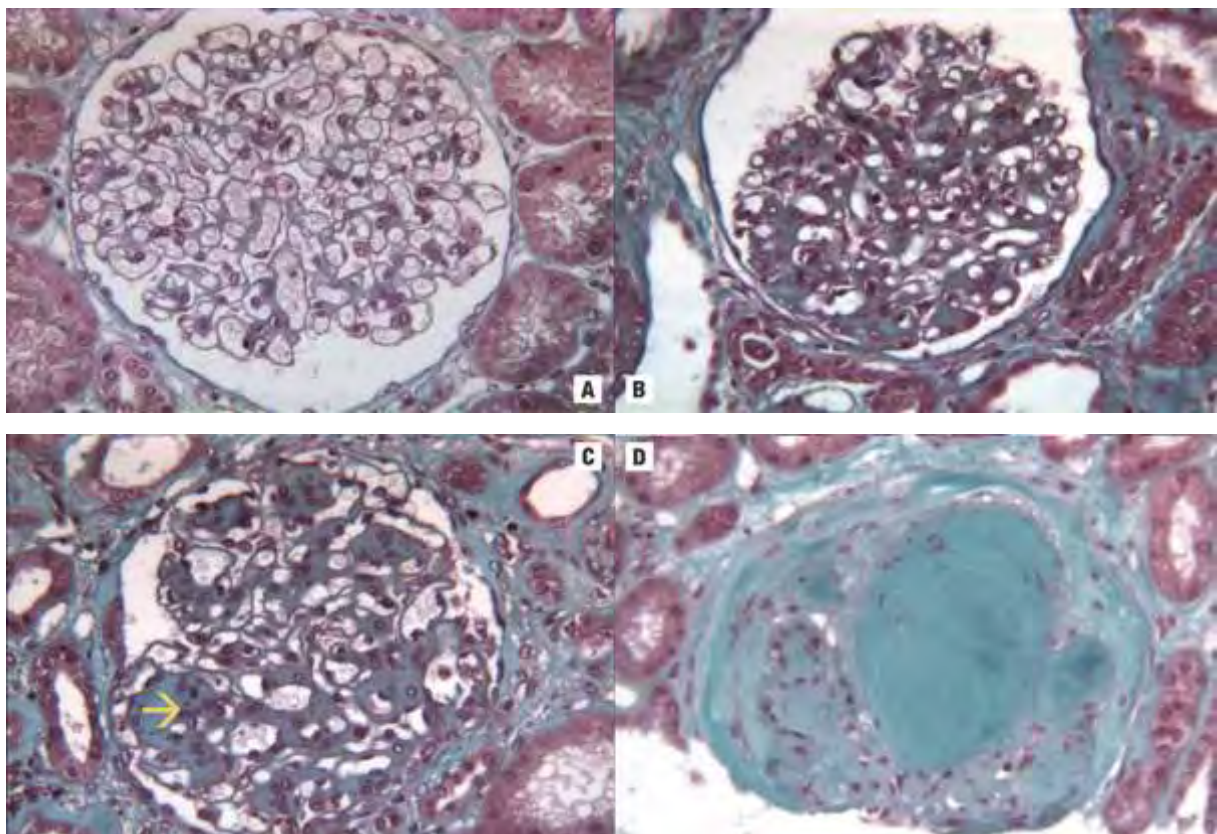


Figure 1 : Histologie et stade d'évolution de la néphropathie diabétique (22)

- A. Glomérule normal.
- B. Expansion mésangiale sans nodule (stade II).
- C. Sclérose nodulaire (nodule de Kimmelstiel–Wilson) dans au moins un glomérule (stade III).
- D. Glomérulosclérose globale (> 50 % glomérules) (stade IV).

5. Traitement

Le traitement de la néphropathie diabétique consiste en l'instauration d'agents bloqueurs du système rénine angiotensine en présence d'albuminurie ($A/C > 3$ mg/mmol) ou d'HTA (tension artérielle supérieurs à 130/80 mmHg) en plus des mesures hygiène diététiques et d'autres formes de traitement nécessaire pour un bon équilibre glycémique. Ce traitement a pour objectif de retarder la progression de la maladie rénale et à prévenir les complications cardio-vasculaires. Il existe 2 classes thérapeutiques de bloqueurs du système rénine angiotensine : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du système rénine angiotensine (ARA2) (28).

6. Evolution

L'histoire naturelle de la néphropathie diabétique a été proposée par MOGENSEN vers la fin des années 80. Il s'agit d'une classification anatomo-fonctionnelle des stades d'évolution de la néphropathie chez le diabétique de type 1. Cette classification est toujours d'actualité et reste applicable au sujet diabétique de type 2 (27).

L'évolution naturelle de la néphropathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 est représentée dans la figure ci-après.

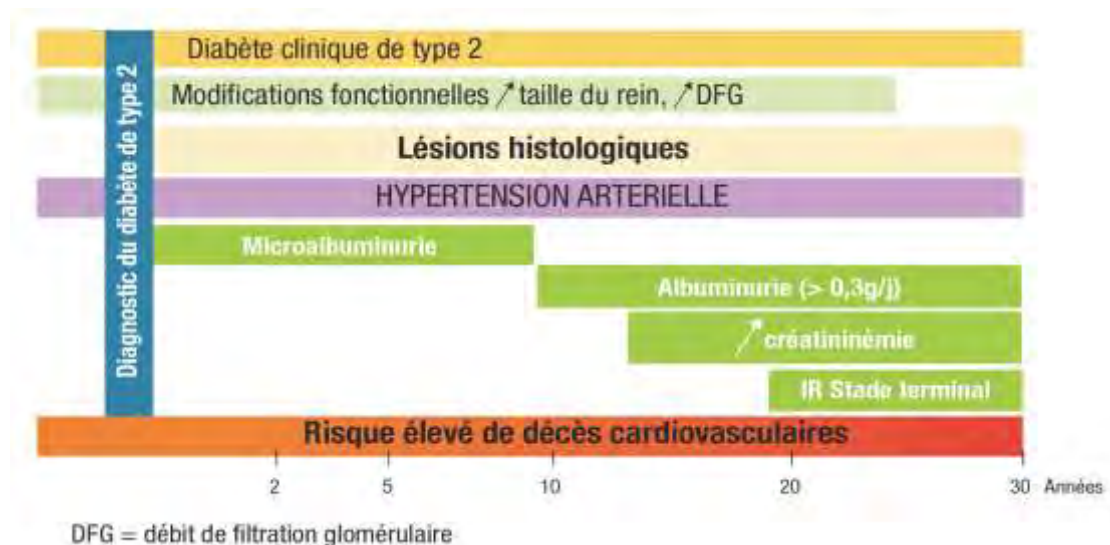


Figure 2 : Evolution naturelle de la néphropathie du diabétique de type 2 (27)

La progression des complications rénales dans le diabète de type 2 évolue sensiblement de la même manière que celle du diabète de type 1. Cependant, les lésions vasculaires rénales sont plus marquées en raison de l'hypertension artérielle associée. La combinaison à l'hypertension donne un tableau mixte associant néphropathie vasculaire et néphropathie diabétique (15, 26). Ainsi 1/3 des patients développent isolément des lésions caractéristiques de glomérulosclérose diabétique ; 1/3 des patients ont des lésions vasculaires prédominantes de type endartérite fibreuse (néphroangiosclérose) et enfin 1/3 auront des lésions mixtes de diabète et d'hypertension artérielle.

Le tableau suivant représente les stades de classification de la néphropathie diabétique de MOGENSEN.

Tableau II : Stades de néphropathie diabétique de MOGENSEN (17).

Stade	Année d'évolution	Caractéristiques anatomiques	DFG (ml/min/1,73m ²)	Excrétion urinaire d'albumine	Pression artérielle
Stade 1 néphropathie fonctionnelle	Au diagnostic	Absence de lésion histologique mais hypertrophie rénale et glomérulaire. Hyperfiltration glomérulaire	Elevé ++ (supérieure à 150ml/min/1.73 m ²)	Normale	Normale
Stade 2 Silencieux lésions rénales histologiques sans traduction clinique	2-5ans	Augmentation de l'épaisseur de la MBG et augmentation du mésangium, expansion motrice et mésangiale	Elevé ou normal	Normale	Normale
Stade 3 Néphropathie incipiens ou ND débutante	5-10 ans	Lésion nodulaire glomérulosclérose angio-sclérose fibrose 1 nodule = stade 3 = accumulation de substance hyaline dans le mésangium	Fonction rénale subnormale (Supérieure à 80 ml/min/1.73 m ²)	Microalbuminurie (30 à 300mg/24H)	Normale ou normale haute. Augmentation annuelle de 3 à 4mmHg
Stade 4 néphropathie diabétique clinique	10-20 ans	Dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus Hyalinose artériolaire	Diminution de la filtration rénale jusqu'à un DFG inférieur à 60 ml/min/1.73 m ²	Macro albuminurie avec albuminurie supérieure à 300mg/24h syndrome néphrotique IRC avérée	Très augmentée
Stade 5 Insuffisance rénale terminale	15-30 ans	Obstruction glomérulaire	Filtration glomérulaire (inférieure à 10 ml/min/1.73 m ²)	Protéinurie Insuffisance rénale stade 5 Traitement de suppléance/transplantation	HTA permanente

DFG : débit de filtration glomérulaire exprimé en millilitre par minutes par 1.73m² **mg/24h** : milligramme par 24h **mmHg** : millimètre de mercure **HTA** : hypertension artérielle **IRC** : insuffisance rénale chronique

II. VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

1. Définition

La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est la mesure de l'oscillation des intervalles mesurés entre chaque battement cardiaque, plus précisément entre chaque pic de l'onde R d'un complexe QRS de l'onde d'un ECG (32). Proposée dans les années soixante-dix par Sayers, son importance clinique n'a été confirmée que vers la fin des années quatre-vingt. Il été démontré qu'elle était une prédictatrice de morbi-mortalité cardio vasculaire (15). Outre ses multiples applications, la VFC est une mesure fiable et reproductible de l'activité du système nerveux autonome (SNA) à destinée cardiaque (32,33). La figure suivante représente la variabilité de la fréquence cardiaque au cours d'un enregistrement par un holter ECG.

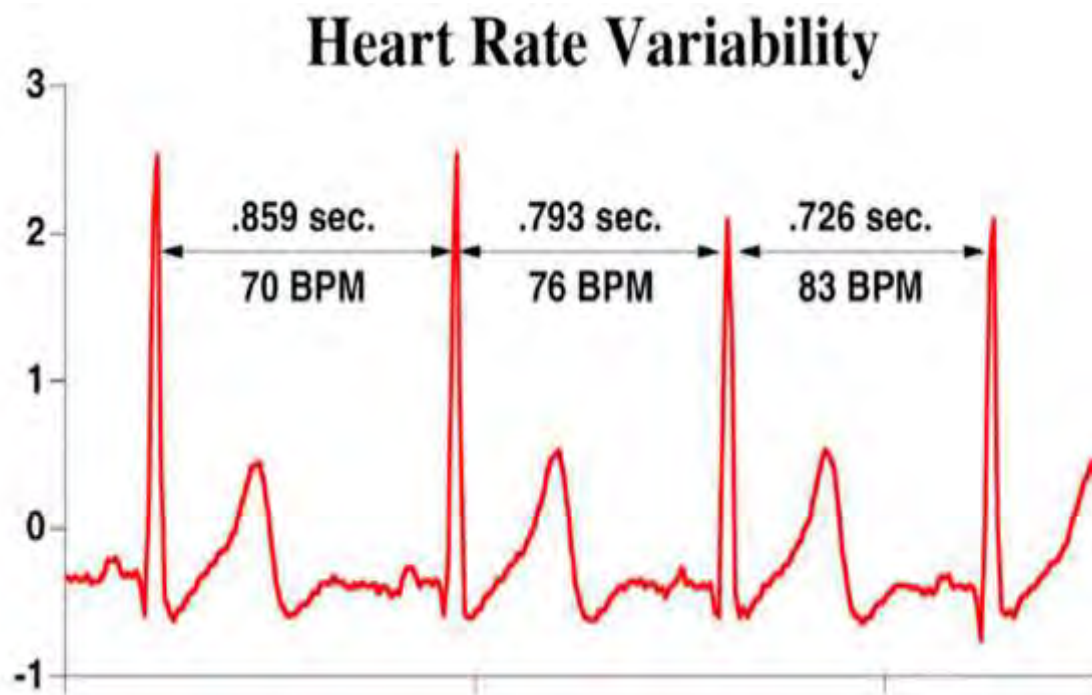


Figure 3 : Variabilité de la fréquence cardiaque (34)

2. Bases physiologiques

L'automatisme cardiaque est déterminé par le tissu nodal, mais la FC est aussi sous l'influence du SNA. En l'absence d'empreinte extrinsèque neuronale ou hormonale, l'automatisme intrinsèque au niveau du nœud sino-auriculaire (NSA) induit une FC de 100 à 110 battements par minute (bpm). Le tonus vagal réduit cette FC jusqu'à 60-80 bpm et le sympathique peut l'augmenter jusqu'à 200 bpm (Figure 4) (35).

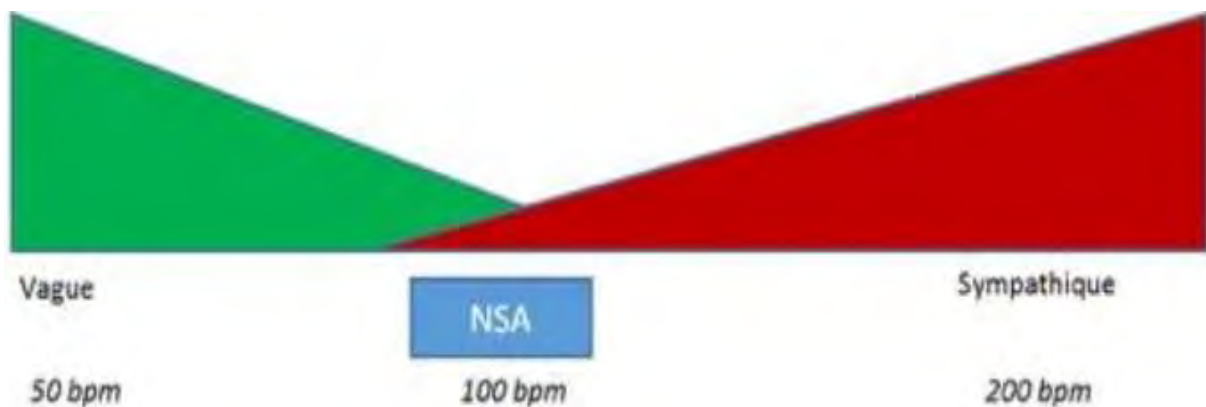


Figure 4 : Représentation schématique de l'influence du système nerveux autonome sur le nœud sino-auriculaire (NSA)

L'activité sympathique augmente la FC et diminue la VFC, avec un délai de réponse de plus de 5 secondes alors que le parasympathique réagit très vite, en moins d'une seconde, avec une diminution de la FC et la majoration de la VFC (36). Ces deux composantes fonctionnent simultanément, le parasympathique pouvant surpasser l'influence du sympathique (37,38). Le nerf vague influence la FC via l'acétylcholine. Les récepteurs cholinergiques muscariniques entraînent une diminution de la FC par la sortie d'ions de K^+ et le maintien de la repolarisation. L'adrénaline et la noradrénaline sont les médiateurs du système sympathique et agissent sur les récepteurs beta-adrénergiques qui entraînent une accélération de la dépolarisation déterminée par les ions de Ca^{2+} qui rentrent dans les cellules (35). La FC n'a pas de valeur fixe, elle fluctue au cours du temps. L'analyse de la VFC représente l'oscillation de l'intervalle entre deux battements cardiaques consécutifs, c'est-à-dire entre chaque intervalle R-R (39). La VFC est

également référencée sous les termes de “variabilité sinusale” ou encore “d’arythmie respiratoire”. La VFC représente la modification complexe de la FC résultant de la coordination du SNA et les influences respiratoires, circulatoires, endocriniennes et mécaniques.

L'analyse de la VFC est devenue un outil de diagnostic en cardiologie (40). Elle reconnaît une large utilisation en recherche dans plusieurs domaines médicaux comme l'endocrinologie, la neurologie, les maladies inflammatoires, la néonatalogie, la médecine du sport et les psychopathologies. La VFC comporte deux dimensions temporelles : la variabilité circadienne (ou nycthémérale) et la variabilité à « court terme », spontanée ou induite par l'effort, un changement de position ou une émotion (41,42). Selon Porges et coll., la VFC est la plus élevée à la naissance et diminue graduellement avec l'avancement en âge (43). Les travaux de recherche de Thayer et coll. montrent que la VFC diffère en fonction du sexe. Les femmes ont un contrôle parasympathique plus important de leur SNA comparées aux hommes. Ainsi, les jeunes femmes de 25 à 34 ans ont une VFC plus élevée comparée aux hommes du même âge. Ces différences s'estompent à partir de 55 ans (44). Une des explications de ce phénomène pourrait être les influences hormonales distinctes entre les deux sexes (45).

3. Méthodes de mesure

L'analyse de la VFC consiste en une série de mesures de variations successives de l'intervalle RR. Différents facteurs physiologiques peuvent influencer la VFC tels que le sexe, l'âge, le rythme circadien, la respiration et la position du corps. Les mesures de la VFC sont non-invasives et hautement reproductibles. La plupart des fabricants d'appareils Holter aujourd'hui recommandent des programmes d'analyse VFC qui sont incorporés dans leurs systèmes. Bien que l'analyse par ordinateur des enregistrements se soit améliorée, l'intervention humaine est nécessaire dans la plupart des mesures de la VFC afin de détecter les battements erronés, les artefacts ou les modifications dans la vitesse de la bande qui peuvent

altérer les résultats. L'analyse de la VFC est exprimée et quantifiée dans le domaine temporel et fréquentiel (39). Les analyses temporelles et fréquentielles sont des méthodes différentes pour étudier les mêmes données, mais des corrélations existent entre certains paramètres temporels et fréquentsiels de la VFC.

3.1. Analyse temporelle de la VFC

L'analyse du domaine temporel comprend une représentation graphique des intervalles RR en fonction du temps. Dans un enregistrement ECG continu, chaque complexe QRS est détecté et les intervalles normaux RR (intervalles NN), soit la FC instantanée, sont alors déterminés. Ceci permet le calcul des plusieurs variables : l'intervalle RR moyen, la FC moyenne, la différence entre l'intervalle RR le plus long et le plus court ou la différence de FC de jour ou de nuit. Ces indices statistiques dans le domaine temporel sont divisés en deux catégories: (1) des variables dérivées directement à partir des intervalles eux-mêmes ou (2) des variables provenant des différences entre les intervalles NN adjacents. Le tableau suivant résume les paramètres les plus fréquemment utilisés du domaine temporel et fréquentiel.

Tableau III : Les paramètres de la VFC et leur interprétation

Paramètres	Définition	Interprétation
Intervalle RR moyen (ms)	La moyenne de la durée des intervalles RR	Corrélé à la fréquence cardiaque
SDNN (ms)	L'écart type de la variance (de tous les intervalles R-R normaux)	Estimation globale de la VFC
SDANN	L'écart type de la moyenne des intervalles R-R des segments de 5min sur toute la période d'enregistrement	Indice de la variabilité de la moyenne sur 5minutes
pNN50	Le pourcentage de différences de plus de 50ms, entre les intervalles R-R successifs	Tonus vagal
RMSSD (ms)	La racine carrée de la moyenne des différences au carré entre les intervalles RR successifs	Tonus vagal
HF	La bande de haute fréquence HF (ms ²) /n.u	Tonus vagal prédominant
LF	La bande de basse fréquence LF (ms ²) /n.u	Mélange d'activité sympathique et parasympathique
VLF	La composante de très basse fréquence	Mécanismes de thermorégulations et hormonaux
ULF	La composante d'ultra basse fréquence	La température corporelle, le métabolisme et le système rénine-angiotensine
VT	La variabilité totale représente la somme entre les HF, LF, VLF et ULF	La variation de l'activité du SNA
LF/HF	Le rapport LF n.u/HF n.u	Mécanismes de thermorégulation et hormonaux

Les paramètres de la première catégorie sont SDNN, SDANN et ceux de la deuxième catégorie sont RMSSD et pNN50. **L'intervalle RR moyen (Mean RR) (ms)** correspond à la moyenne de la durée des intervalles RR sur un intervalle de temps défini. Le **SDNN (ms)** est l'écart type de la variance (de tous les intervalles

RR normaux) pendant la période de mesure, couramment utilisée pour évaluer la VFC. Le SDNN représente une estimation globale de la VFC et est dépendante de la durée d'enregistrement. La SDANN est un indice de la variabilité de la moyenne sur 5 minutes. Ainsi, elle fournit des informations à long terme. Il s'agit d'un indice sensible de fréquences basses, comme l'activité physique, les changements de position, le rythme circadien. Le **pNN50** est le pourcentage de différences de plus de 50 ms, entre les intervalles R-R successifs. La **RMSSD (ms)** est la racine carrée de la moyenne des différences au carré entre les intervalles R-R successifs. RMSSD minimise les effets potentiels de la respiration dans l'analyse du tonus vagal de la VFC. La RMSSD et le pNN50 sont les paramètres les plus communs fondés sur des différences d'intervalle. Ces mesures correspondent à des changements de la VFC à court terme et ne dépendent pas des variations jour/nuit. Elles reflètent les altérations du tonus autonome qui sont principalement médiées par nerf le vague. Par rapport au pNN50, la RMSSD semble plus stable et devrait être préférée en clinique.

3.2. Analyse spectrale de la VFC

La méthode d'analyse spectrale ou fréquentielle représente le calcul du contenu spectral d'une série chronologique des intervalles R-R consécutifs avec l'aide de l'algorithme de Transformation de Fourier Rapide (TFR) méthode d'analyse non paramétrique. Ce type d'analyse spectrale permet d'analyser aussi bien des enregistrements de longues durées (24 h) que des périodes de temps beaucoup plus courtes de deux à cinq minutes (41). Les enregistrements permettent d'identifier quatre composantes spectrales principales :

- **la composante haute fréquence** (High Frequency, HF) : entre 0,15 et 0,4 Hz qui représente l'activité vagale parasympathique, liée à l'arythmie sinusale respiratoire qui entraîne une accélération de la FC en inspiration et un ralentissement lors de l'expiration. Bien que le parasympathique domine, le

sympathique joue aussi un rôle, minime mais qui peut influencer jusqu'à 10 % cette bande de fréquence haute (37).

- **la composante basse fréquence** (Low Frequency, LF) : est une bande entre 0,04 et 0,15 Hz calculé en millisecondes, cette mesure reflète généralement l'activité sympathique, mais aussi en partie le nerf vague (reflet de l'activité baroréflexe). L'influence du parasympathique peut aussi être ressentie s'il existe une respiration contrôlée, avec un rythme de 0,1 Hz d'environ 6 inspirations par minute.

- **la composante de très basse fréquence** (Very Low Frequency, VLF), entre 0,003 Hz et 0,04 Hz traduit les mécanismes de régulation à long terme de la FC tels que la thermorégulation et les mécanismes hormonaux. La bande VLF semble refléter le rythme intrinsèque du cœur et ses oscillations sont modulés par les fibres efférentes sympathiques. Une hausse dans la puissance de cette bande est observée pendant la nuit avec un pic avant le réveil. Il existe une association entre l'amplification de cette bande de fréquence dans l'arythmie létale, les pics d'inflammation (46), la baisse de la testostérone et le syndrome du stress post-traumatique (SSPT) (47). Une intensification de l'activité sympathique efférente peut déplacer la VLF et de la faire franchir dans la bande LF s'il existe un excitant significatif. Le VLF déduite des enregistrements d'une durée courte, inférieure à cinq minutes, ne devrait pas être calculée (37). L'origine de la bande de très basse fréquence (entre 0,003 et 0,04 Hz) n'est pas bien connue, mais serait attribuée à la régulation thermique des organes internes.

- **la composante d'ultra basse fréquence** (Ultra Low Frequency, ULF) bande sous 0,003 Hz, qui ne peut être obtenue qu'à partir d'enregistrements de longue durée, de minimum 24 heures. Les oscillations circadiennes sont les facteurs primaires qui influencent cette bande comme la température corporelle, le métabolisme et le système rénine-angiotensine. Ces différentes composantes précédemment évoquées peuvent être exprimés : en millisecondes carré (ms^2) ou en unités normalisée (n.u) calculés avec les formules suivantes :

$$\text{LF nu} = 100 \times \text{LF} / (\text{Variabilité Totale} - \text{VLF})$$
$$\text{et HF nu} = 100 \times \text{HF} / (\text{Variabilité Totale} - \text{VLF}).$$

La **puissance totale de la variabilité** (Variabilité Totale, VT) de l'intervalle RR calculé en millisecondes représente la variance totale et correspond à la somme des quatre bandes spectrales LF, HF, ULF et VLF.

Le rapport mathématique **LF / HF** (rapport entre Basses Fréquences et Hautes Fréquences en unités normalisées $\text{LF/HF} = \text{Lf n.u} / \text{Hf n.u.}$) peut être calculé. Concernant le rapport LF/HF, il existe plusieurs théories. Certains auteurs le présentent comme un indicateur de l'équilibre sympatho-vagale avec des valeurs hautes reflètent la domination du système sympathique, tandis que des valeurs basses reflètent la domination du système parasympathique (48).

D'autres auteurs sont sceptiques sur la corrélation linéaire entre les deux branches du SNA et par conséquent, le rapport LF/HF doit être interprété avec réserve. Le rapport LF/HF est directement proportionnel à la FC, avec une augmentation si la FC est élevée et une diminution si la FC est réduite (37). L'analyse spectrale sur des enregistrements de 24 h montre que la composante LF est prédominante la journée et la composante HF prédomine la nuit. Sur les enregistrements de longue durée, HF et LF représentent 5% de la Puissance totale alors que le reste de 95 % est formé par les composantes ULF et VLF dont les implications physiologiques restent encore à étudier.

Les analyses de la VFC ont démontré que la bande LF augmente en cas de stress mental, d'effort physique moyen ou d'occlusion d'une artère coronaire et la bande HF est induite par une respiration contrôlée ou une stimulation froide de la face (49). En 1996, un Groupe de travail de la Société européenne de Cardiologie (ESC) et la Société Nord-Américaine de Stimulation et d'électrophysiologie (NASPE) ont défini et établi des normes de mesure, d'interprétation physiologique et d'utilisation clinique de la VFC (50). La figure suivante illustre une représentation fréquentielle d'un signal de variabilité cardiaque avec les trois bandes de fréquence VLF, LF et HF (51).

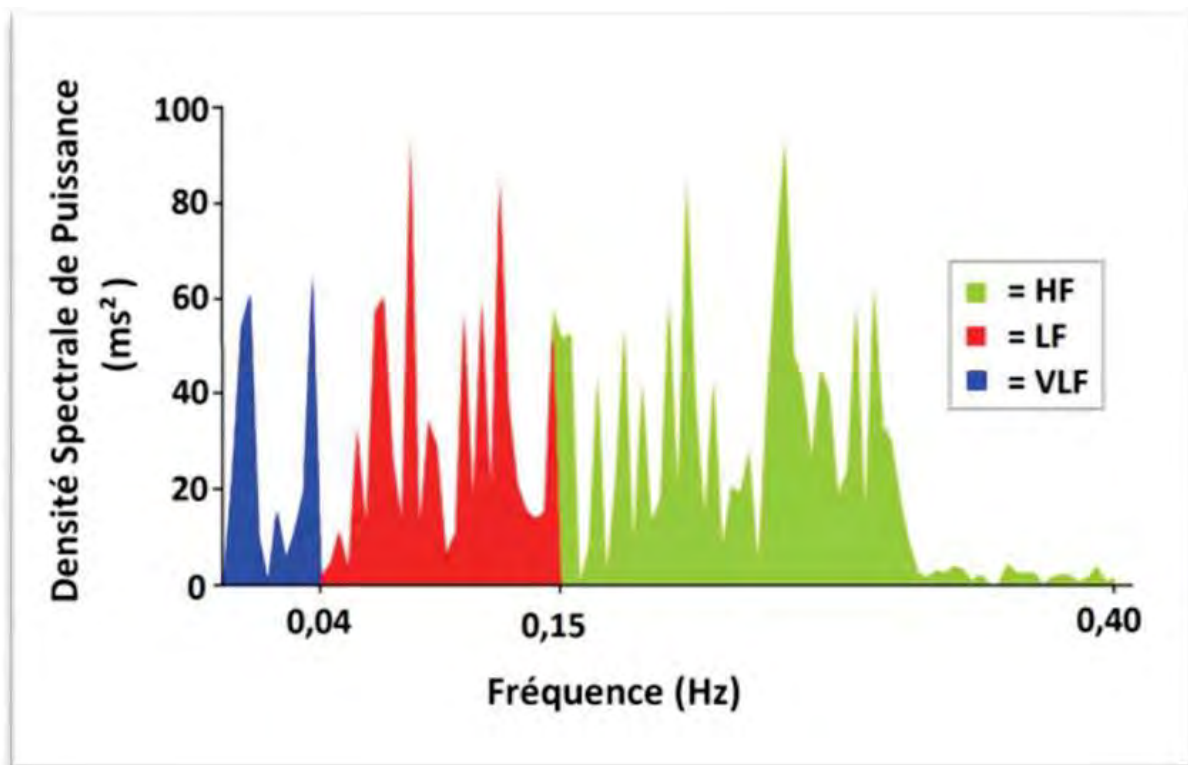


Figure 5 : Illustration de la représentation fréquentielle de variabilité cardiaque avec les trois bandes de fréquence (51).

4. Implications cliniques

La VFC peut être un indicateur utile pour le diagnostic et le suivi évolutif de multiples pathologies chez l'homme, comme le démontrent de nombreuses études. Une diminution de la VFC est souvent considérée comme un indice de gravité clinique, tandis qu'à l'inverse une augmentation de la VFC peut signifier un pronostic plus favorable.

L'importance de cet indicateur, notamment dans les pathologies cardiaques et métaboliques ainsi que les facteurs de risque associés à ces pathologies (hypertension artérielle, stress, troubles du sommeil, fatigue) est mise en évidence dans de nombreuses études.

4.1. Affections cardiovasculaires

❖ Maladies coronariennes

Plusieurs travaux indiquent qu'une baisse de la VFC est associée au risque de pathologies cardiovasculaires et coronariennes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque (52). Une prédominance d'activité sympathique avec réduction du contrôle parasympathique a été trouvée chez des patients souffrant d'infarctus du myocarde en phase aiguë. Dans l'infarctus du myocarde, surtout si associé à une insuffisance cardiaque, on observe un lien entre le taux de mortalité et la baisse de la VFC, véritable prédicteur de mort subite (53).

La baisse de la VFC, dans les semaines suivant un infarctus du myocarde, avec une fonction ventriculaire gauche préservée ou modérément altérée, peut prédire le risque de troubles du rythme graves pouvant conduire à la mort subite. Dans ce contexte, l'intérêt de la VFC pour l'indication de la pause d'un défibrillateur implantable est à confirmer (35).

Une méta-analyse de trente-trois études contrôlées a conclu à l'existence d'une augmentation significative de la VFC chez les sujets traités (médications, traitement comportemental et exercice adapté) par rapport au groupe contrôle (54). Le suivi de la VFC peut être intéressant pour la conduite des programmes de prévention secondaire de risques cardiaques évolutifs. La fiabilité et l'utilité de la VFC comme indicateur du diagnostic et pronostic des affections cardiovasculaires et coronariennes sont largement argumentés.

❖ Hypertension artérielle (HTA)

Une baisse de la VFC peut permettre une détection précoce d'une HTA essentielle. Chez plus de trois cents patients souffrant d'une HTA essentielle (stade I à III), il a été noté une baisse significative de la VFC, associée à une chute de l'activité parasympathique, notamment chez les hypertendus souffrant d'une hypertrophie ventriculaire gauche (55). Il existe une corrélation négative significative entre l'ensemble des paramètres de la VFC et l'allongement du

segment QTc, nécessitant une confirmation de l'intérêt du suivi de ces deux marqueurs pour prédire les risques d'arythmie sévère et de mort subite (56). Il existe une corrélation entre la diminution de la pression artérielle et l'augmentation de la VFC, qui s'avère être un paramètre d'intérêt pour le suivi d'une HTA, avec ou sans traitement antihypertenseur (39).

4.2. Affections métaboliques

❖ Surpoids et obésité (57)

On trouve plusieurs études montrant une diminution de la VFC chez les adolescents obèses. Il existe des études plus spécifiques chez l'adulte. On observe en effet dans une population de 35 individus à fort Indice de Masse Corporelle (IMC), sans diabète, des modifications de la VFC. Les valeurs de la HF (composante parasympathique) chez les individus ayant un $IMC > 20 \text{ kg/m}^2$ sont significativement plus grandes que chez les personnes normales.

❖ Diabète (58)

La VFC et l'activité cardiaque parasympathique sont diminuées dans le diabète (47). Plusieurs études ont démontré, dès 1973, que dans la neuropathie diabétique, cette diminution de la VFC peut précéder l'apparition de signes cliniques, avant que les troubles fonctionnels apparaissent. Les patients diabétiques avec NAC présente plus fréquemment une protéinurie que ceux qui n'ont pas NAC (4). L'âge avancé et les valeurs élevées de la PAS sont associés à une VFC anormale chez les patients avec néphropathie diabétique (60). Il en est de même pour les patients qui ont une normo-albuminurie et le niveau d'HbA1c sont aussi corrélés à la VFC anormale. Les patients ND avec NAC ont une incidence élevée de survenue de maladies cardiovasculaires fatales et non fatales et une mortalité plus élevée que les patients avec ND sans NAC. Les patients avec normo albuminurie et NAC présentent plus d'accidents que ceux à VFC normal ou borderline. La NAC n'est pas un promoteur dans la progression dans la néphropathie diabétique, parce

qu'elle n'est pas associée au déclin rapide de la fonction rénale. Un bon contrôle glycémique est associé à une lente progression de la NAC (61). Chez les patients qui présentent une néphropathie diabétique, la NAC est prédicteur de mortalité toute cause confondue (62).

❖ **Insuffisance rénale chronique (66)**

Chez des patients présentant une maladie rénale chronique en attente de dialyse, on observe une VFC réduite indiquant un trouble de la fonction autonome. La normalisation du taux d'hémoglobine augmente la VFC, sans pour autant atteindre la VFC d'un sujet sain.

4.3. Contextes morbides et facteurs de risques

❖ **Apnée du sommeil**

Les oscillations de la balance sympatho-vagale sont couplées à celles de l'activité électroencéphalographique, en particulier aux ondes delta (0,5 - 4,0 Hz) qui reflètent la profondeur du sommeil. Ces résultats suggèrent l'existence d'interactions entre la régulation centrale du système nerveux autonome et les états de vigilance (52). On peut se servir de la VFC pour détecter l'importance d'une apnée du sommeil. Plus l'apnée du sommeil est importante, plus le ratio LF/HF est élevé. Dans une étude réalisée chez cent soixante-seize individus, les patients avec une apnée du sommeil modérée à sévère, présentent un intervalle RR significativement plus faible (52).

❖ **Stress**

La présence d'un stress tel que le passage d'un examen (68), une confrontation éprouvante ou une épreuve pénible, peut induire à court terme une modification de la VFC. Il est donc possible de mesurer la réaction au stress dans une population en se fondant principalement sur les données de la VFC. Plusieurs études montrent une baisse immédiate de la VFC en cas d'exposition à un stress.

Ces travaux montrent qu'un individu soumis à un travail stressant au quotidien (efforts importants, récompense faible) présente une baisse de la VFC durant le travail, tout au long de la semaine (46). Une seconde étude réalisée pendant vingt-quatre heures sur un grand groupe de travailleurs montre une diminution de la VFC directement proportionnelle au stress ressenti (69). Ces auteurs suggèrent qu'il existe un lien entre travail stressant, maladies cardiovasculaires et système nerveux autonome, confirmée par l'étude INTERHEART, conduite dans cinquante-deux pays (63). On peut donc utiliser la VFC comme indicateur d'un stress au travail, et éventuellement en tirer des conclusions quant aux risques cardiaques et métaboliques pour le patient. C'est un marqueur intéressant pour l'entreprise, car il permet de suivre les employés lors de phases stressantes dans leur travail. La VFC est considérée comme un excellent indicateur pronostique dans une grande variété de conditions cliniques, et l'entraînement sportif permet de modifier cet indicateur, en réduisant certains facteurs responsables de modifications pathologiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'intérêt à long terme de ce type d'entraînement physique.

❖ **Fatigue (44)**

Deux études, réalisées dans le monde de l'entreprise, montrent clairement l'association entre le type et l'intensité de la fatigue et les modifications de la VFC. La mesure de la VFC permet de préciser le type de fatigue ressentie par un individu. Pour des plaintes modérées exprimées, le ratio LF/HF pendant le repos ne diffère pas de manière significative pour des journées plus ou moins longues. Par contre, en cas de plaintes plus importantes, on observe un lien significatif entre la modification de la VFC, et les symptômes observés. Cette association n'est donc pas liée à la quantité de travail, mais aux symptômes perçus par le patient. On pourrait supposer que l'épuisement est lié à un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

❖ Dépendances (37)

Les études montrent que les fumeurs ont une activité sympathique augmentée, et une réduction de l'activité vagale. La cigarette diminue donc la VFC. L'un des mécanismes d'action passe par le système nerveux autonome. On observe chez les nouveau-nés, ayant été exposés à une forte dose de nicotine, une diminution de VFC ainsi que chez les personnes fortement exposées. De même, l'ingestion d'alcool provoque une réduction de la VFC, notamment chez les personnes dépendantes.

DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

I. MATERIEL ET METHODE

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et longitudinale basée sur l'analyse du contrôle autonome des patients atteints de néphropathie diabétique durant la période du 01 juillet au 30 septembre 2021.

2. Cadre de l'étude

Cette étude a été menée au sein des structures suivantes :

- Laboratoire de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar
- Service de Néphrologie de l'Hôpital Dalal Jamm de Guédiawaye
- Service de Néphrologie de CHN de Pikine
- L'Institution de Prévoyance Retraite du Sénégal (IPRES) de Hann-Belair

3. Matériel

- La mesure du poids a été réalisée à l'aide d'une pèse-personne impédancemètre de marque *OMRON®*
- La taille de nos patients a été mesurée à l'aide d'une toise de marque *SECA®*
- La pression artérielle a été mesurée à l'aide d'un tensiomètre électronique de marque *OMRON®*
- Les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été mesurés à l'aide d'un holter ECG *AR4plus Schiller®*
- La vitesse de l'onde de pouls doigt-orteil (VOPdo) a été mesurée grâce à un *Popmètre 300®*

4. Méthodologie

4.1. Population

➤ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tout patient atteint de néphropathie diabétique, âgé d'au moins 18 ans, suivi dans les services de néphrologie de Dalal Jamm de Guédiawaye, de l'Hôpital de Pikine et de l'IPRES de Hann-Belair.

➤ Critères d'exclusion

Tout patient atteint de néphropathie, âgé d'au moins 18 ans :

- N'ayant pas donné son consentement éclairé pour l'étude
- Ayant à l'ECG de repos un rythme non sinusal
- Présentant une amputation d'un membre inférieur
- Ayant dans son traitement médicamenteux des bêtabloquants

4.2. Protocole

Après un interrogatoire minutieux et orienté recherchant entre autres les antécédents de la maladie diabétique comme l'ancienneté du diabète, le type ainsi que le traitement en cours. Un examen général a été réalisé avec mesure des paramètres anthropométriques tels que le poids et la taille. Ensuite, la pression artérielle et la VOPdo ont été mesurées après un repos d'au moins 15 minutes. Après ces dernières mesures la VFC a été évaluée dans deux conditions : couché en décubitus dorsal puis en orthostatisme.

La pression artérielle a été mesurée aux deux bras et à deux reprises en position couché en décubitus dorsal puis en orthostatisme pour la recherche d'une hypotension orthostatique. Ainsi, les valeurs mesurées ont permis de classer nos patients selon les recommandations des Sociétés Européennes de Cardiologie et d'Hypertension (ESC/ESH) de 2018 (64). Le diagnostic de l'hypotension orthostatique a été retenu sur une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) d'au moins 20 mm Hg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD)

d'au moins 10 mm Hg survenant dans les 3 minutes suivant un passage en position debout (60).

Après la mesure des pressions artérielles de repos nous avons procédé à la mesure de la VOPdo. Deux capteurs ont été placés, l'un au niveau du pouce et l'autre au niveau du gros orteil du même côté (Cf figure 6). Ils vont recueillir l'onde de pouls et avec des calculs mathématiques prenant en compte la taille debout du patient, la VOPdo sera donné par le popmètre.

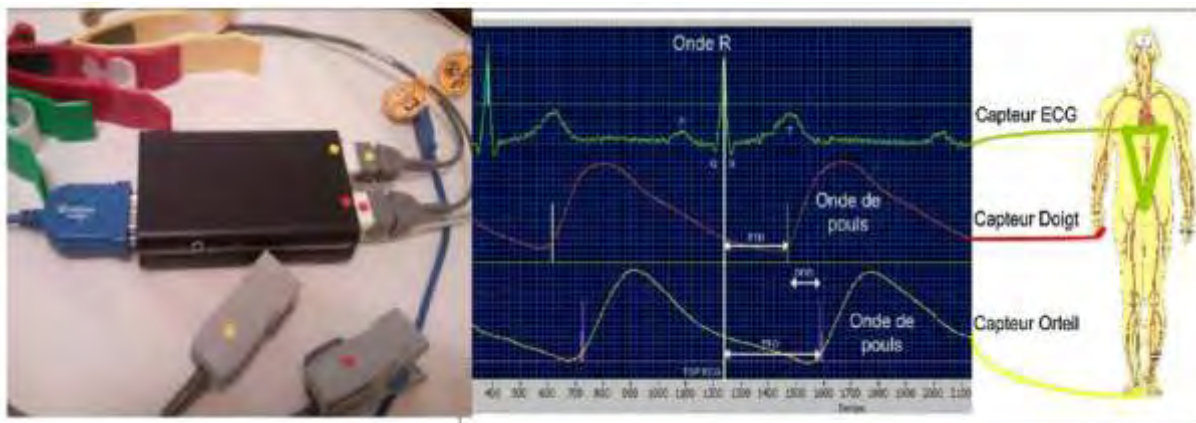


Figure 6 : Mesure de la vitesse de l'onde de pouls (66)

Les valeurs de la VOPdo mesurées ont été ensuite comparées aux valeurs de références proposées par Diaz et coll. dans la population argentine (59). La figure 7 représente les valeurs normales de la vitesse de l'onde de pouls selon l'âge :

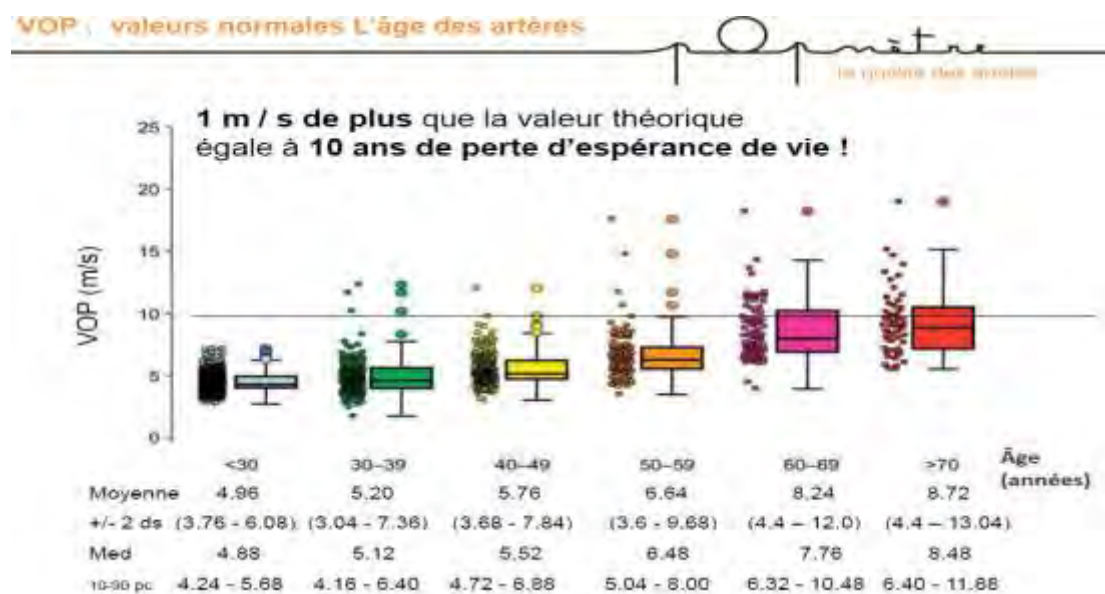


Figure 7 : Valeurs normales de la vitesse de l'onde de pouls selon l'âge (59).

Ensuite nous avons placé les électrodes pour la mesure de variabilité de la fréquence cardiaque sur le torse du patient en décubitus dorsal. La VFC a été mesuré au repos pendant 10 minutes, puis le patient a été mis en position debout pendant une période de 7 minutes (Cf. figure 8). A l'issue de ce temps, le patient a été déséquipé et l'enregistrement a été lu par le *Logiciel Darwin Medilog V2* qui nous donne la variabilité de la fréquence cardiaque du patient. Un intervalle de 5 minutes d'enregistrement en décubitus dorsal et en orthostatisme a été exploitée pour l'analyse des paramètres du domaine temporel et fréquentiel. Ainsi, les paramètres du domaine temporel tels que la durée du RR, le pNN50, la RMSSD, l'index de VFC (iVFC) ainsi que les index sympathique (SNS index) et parasympathique (PNS index) ont été recueillis. Dans le domaine fréquentiel, nous avons recueilli la puissance totale (PT), le HF et la LF en ms^2 . La balance sympatho-vagale a été explorée par le rapport LF/HF.

Le diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque a été retenu sur la base d'une baisse de la puissance totale inférieure à 1430 ms^2 . La classification de cette NAC a été faite en borderline, modérée et sévère selon les valeurs de HF et de LF (13,14) (Cf. tableau IV).



Figure 8 : Enregistrement de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'holter ECG en décubitus(A) et en orthostatisme (B)

Tableau IV : Classification de la neuropathie autonome cardiaque

Classe de la NAC	LF (ms^2)	HF (ms^2)
Borderline	126 – 456	80 – 243
Modérée	54 – 125	32 – 79
Sévère	4 - 53	10-31

LF : Basses fréquences et **HF :** Hautes fréquences

L'altération du baroréflexe a été retenue par une incapacité d'augmenter la LF en orthostatisme (100).

4.3. Recueil des paramètres biochimiques

Les paramètres biochimiques ont été recueillis sur le dossier du patient. Il s'agissait de la glycémie à jeun, l'urémie, la créatininémie, la phosphatémie et la calcémie. La microalbuminurie et la protéinurie des 24 h ont aussi été recueillies. Ces paramètres nous ont permis classer nos patients selon la classification de MOGENSEN (Cf. Tableau II).

5. Analyse statistique

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Excel. L'analyse des données a été faite par le logiciel R version 3.4. Le test de Student apparié a été utilisé pour comparer les valeurs mesurées chez les patients entre les conditions de décubitus et d'orthostatisme. L'ANOVA à une voie a été utilisée pour la comparaison des moyennes entre groupes de patients. Le test de χ^2 a été utilisé pour la comparaison des pourcentages. La recherche de corrélation entre paramètre a été faite grâce au test de Pearson. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

II. RESULTATS

Sur une période allant du 1^{er} juin au 30 septembre 2021, nous avons colligé 50 patients suivis pour néphropathie diabétique dans les services de Néphrologie des centres hospitaliers de Dalal Jamm (35 patients), de Pikine (10 patients) et du centre IPRES de HANN Bel-air de Dakar (5 patients). Les données anthropométriques, de la maladie et sur le contrôle autonome du cœur ont été recueillies.

1. Données anthropométriques.

L'âge moyen de nos patients était de $49,92 \pm 12,46$ ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 76 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 1,94 avec une prédominance masculine ($p < 0,0001$). L'indice de masse corporel (IMC) moyen était à $22,75 \pm 4.5$ kg/m² avec des extrêmes allant de 14,88 kg/m² à 41,97 kg/m². La majorité de patients avait un IMC normal ($p < 0,0001$). Seuls deux patients avaient une obésité.

2. Données de la maladie

Au total, 46 patients avaient un diabète de type 2 contre 4 patients qui avaient un diabète de type 1. La durée moyenne d'évolution du diabète était de $10,16 \pm 4,98$ ans avec des extrêmes allant de 3 à 24 ans. Nous avons retrouvé aussi que la majorité des patients avaient une durée d'évolution de de leur diabète entre 5 et 10 ans ($n = 29$; $p < 0,0001$). La glycémie à jeun réalisée au moment de l'étude était en moyenne de $1,32 \pm 0,50$ g/l avec des extrêmes allant de 0,76 à 3,76g/l. Elle était normale chez 30 patients contre 20 en hyperglycémie. Aucun patient n'a présenté une hypoglycémie.

Selon le débit de filtration glomérulaire mesuré par la formule CKD EPI 2009, 31 patients (62%) étaient au stade terminal de l'insuffisance rénale chronique. La classification des patients en fonction du stade de néphropathie diabétique selon MOGENSEN a été représentée dans le tableau suivant :

Tableau V : Répartition des patients selon le stade de la néphropathie diabétique de MOGENSEN

Stade	Nombre N = 50	Pourcentage (%)
STADE I	0	0
STADE II	4	8
STADE III	8	16
STADE IV	16	32
STADE V	22	44

L'analyse de ce tableau a montré que les stades IV et V étaient les plus fréquentes dans notre population d'étude ($p < 0,0001$).

Sur le plan thérapeutique, 21 patients (42%) n'étaient plus sous traitement hypoglycémiant, 21 (42%) autres sous différentes formes d'insuline et 8 patients (16%) étaient encore sous antidiabétiques oraux (ADO).

3. Données cardio-vasculaires

3.1. Données de la variabilité de la fréquence cardiaque

3.1.1. Domaine temporel

L'indice de la variabilité de la fréquence cardiaque (iVFC) moyen était de $11,71 \pm 7,95$ avec des extrêmes allant de 1,5 à 30,6. Nous avons aussi noté que ce dernier indice était significativement corrélé aux stades de la néphropathie diabétique de MOGENSEN ($p = 0,0005$; $r = -0,47$ et $y = -3,962x + 28,09$) Cf figure 9.

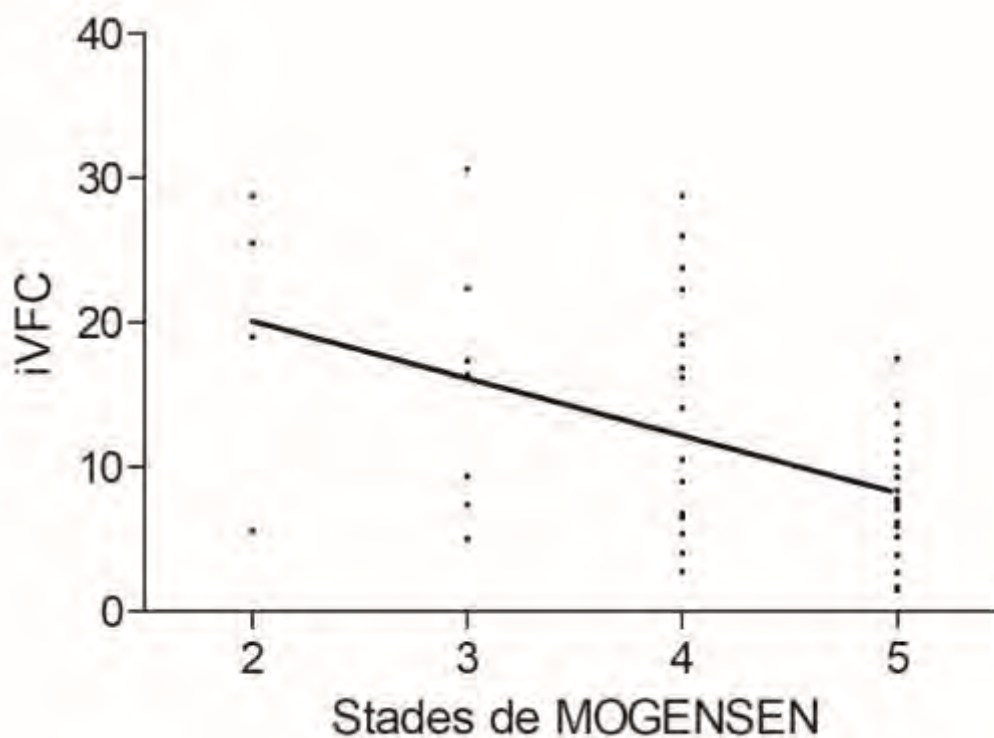


Figure 9 : Corrélation entre l'iVFC et le stade de néphropathie diabétique.

Les paramètres du domaine temporel mesurés en décubitus dorsal et lors de l'orthostatisme ont été représentés dans le tableau suivant :

Tableau VI : Comparaison des paramètres du domaine temporel du décubitus dorsal et d'orthostatisme.

Paramètres	Décubitus N = 50	Orthostatisme N = 50	p
FC (bpm)	79,81±14,80 [48,62-125,58]	84.24±14.49 [48.14- 123.91]	0,0001
RR (ms)	777,7±147,57 [477,8-1234,0]	734,6±137,39 [484,2- 1246,4]	<0,0001
pNN50 (%)	10.96±19,54 [0,00 -78,54]	8.2±16,00 [0,00-77,622]	0,13
RMSSD (ms)	34,58±40,15 [1,67 – 223,17]	34,75±45,91 [1,43- 286,69]	0,96
SNP index	-0,77±1,45 [-2,72- 3,82]	-0,99±1,54 [-2,80- 5,84]	0,13
SNS index	2,70±3,22 [-1,36- 12,36]	3,02±3,40 [-1,52- 14,18]	0,20
Stress index	21,30±16,77 [4,26-79,41]	21,24±18,18 [3,25-87,05]	0,96

FC : fréquence cardiaque ;

RR : Intervalle RR ;

pNN50 : Pourcentage d'intervalles R-R successifs différant de plus de 50 ms ;

RMSSD : Racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles R-R successifs ;

SNP : Système nerveux parasympathique ;

SNS : système nerveux sympathique

L'analyse des données a montré que la fréquence cardiaque et l'intervalle RR variaient significativement ($p < 0,0001$) entre les deux conditions. La tachycardie sinusale de repos était significativement plus retrouvée ($N = 31$) chez nos patients. Seuls deux patients ont eu une bradycardie de repos.

3.1.2. Domaine fréquentiel

Les paramètres du domaine fréquentiel explorés ont été représentés dans le tableau suivant :

Tableau VII : Comparaison de paramètres du domaine fréquentiel du décubitus dorsal et d'orthostatisme.

Paramètres	Décubitus N = 50	Orthostatisme N = 50	P
Puissance Totale (ms ²)	1136,455±2180,78 [0,88-10205,65]	1498,458±3780,49 [1,479-25321,414]	0,34
HF (ms ²)	647,896±1422,27 [0,061-6348,656]	772,584±2492,90 [0,147-16675,055]	0,60
LF (ms ²)	420,976±804,5 [0,0466-3686,348]	623,796±1256,39 [0,381-8047,846]	0,09
LF/HF	1,4925±2,15 [0,073- 9,519]	2,3362±2,75 [0,136- 14,735]	0,06

HF : Composantes spectrales de hautes fréquences de la variabilité du rythme cardiaque ;

LF : Composantes spectrales de basses fréquences de la variabilité du rythme cardiaque

Le rapport LF/HF qui explore la balance sympatho-vagale tendait fortement à être plus élevé en position debout (p = 0,06).

3.2. Données vasculaires

3.2.1. Pression artérielle (PA)

La représentation des patients en fonctions des classes de la pression artérielle a été représentée dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Classes de la pression artérielle de repos

Classes de la PA	Nombre	Pourcentage (%)
	N = 50	
PA optimal	5	10
PA normal	2	4
PA normale haute	6	12
Grade I	11	22
Grade II	7	14
Grade III	1	2
HTA diastolique pure	6	12
HTA systolique pure	12	24

Les patients avec HTA de grade 1 et systolique pure étaient les plus nombreux ($p < 0,0001$)

3.2.2. Variabilité de la pression artérielle

Les variations de la pression artérielle systolique et diastolique entre les positions couchée et debout ont été représentées dans le tableau suivant.

Tableau IX : Variations de la pression artérielle systolique et diastolique entre les positions couchée et debout.

PA	Décubitus N=50	Orthostatisme N=50	p
PAS (mm Hg)	144,76±18,06 [106-189]	137,02±18,41 [100-176]	<0,0001
PAD (mm Hg)	89,9±12,76 [65-116]	81,9±11,90 [60-110]	<0.0001

PA : Pression artérielle

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

L'analyse de ce tableau a montré que les pressions artérielles systolique et diastolique en orthostatisme étaient significativement plus basse ($p < 0,0001$). Cependant, l'hypotension orthostatique clinique n'a été retrouvée que chez 2 patients.

3.2.3. Rigidité artérielle

La rigidité artérielle explorée par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls doigt-orteil (VOP-do). La VOP-do moyenne était de $8,96 \pm 2,72$ m/s avec des extrêmes allant de 6 à 20 m/s. Les patients qui avaient une VOP-do au-dessus de la limite supérieure de la normale étaient au nombre de 23 soit 46%. Aucun patient n'a eu des valeurs basses de VOP-do.

4. Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque

Le diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque a été réalisé à l'aide de la mesure des puissances qui composent le spectre du contrôle autonome obtenu par la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Nous avons retrouvé que les valeurs de la puissance totale étaient basses chez 41 patients soit 82% ; 9 patients soit 18% avaient une puissance entre les limites de la normale. Le tableau suivant représente la classification des patients selon le contrôle autonome.

Tableau X : Classification des patients en fonction du contrôle autonome

Classe	Nombre N = 50	Pourcentage (%)
Normal	9	18
Borderline	11	22
NAC modérée	8	16
NAC sévère	22	44

NAC : Neuropathie autonome cardiaque

L'analyse de ce tableau a montré que la neuropathie autonome sévère était la forme la plus fréquemment retrouvée ($p < 0,0001$) dans notre population d'étude.

4.1. Caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque

4.1.1. Décubitus

Le tableau suivant représente les paramètres du domaine temporel de décubitus en fonction du contrôle autonome du cœur.

Tableau XI : Paramètres du domaine temporel de décubitus en fonction du contrôle autonome du cœur

Paramètres	Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque (NAC)				p
	Normal	Borderline	NAC Modérée	NAC sévère	
Domaine temporel	N = 9	N = 11	N = 8	N = 22	
FC (bpm)	68,5±11,47 ^{\$\$} [57,32-96,28]	73,32±10,16 ^{\$\$} [48,62-87,02]	75,18±13,32 ^{\$} [55,95-92,91]	89,46±12,91 [66,77-125,58]	0,0001
RR (ms)	899,8±122,05 ^{\$\$} [623,2-1046,8]	836,3±145,51 ^{\$\$} [689,5-1234,0]	819,0±153,74 ^{\$} [645,8-1072,5]	683,5±95,16 [477,8-898,7]	0,0001
RMSSD (ms)	94,18±59,73 [34,17-223,18]	35,50±19,44 ^{**} [18,07-85,65]	20,31±10,6 ^{***} [8,463-41,669]	14,94±13,4 ^{***} [1,672-49,679]	<0,0001
pNN50 (%)	45,75±23,67 [15,11-78,54]	7,84±5,81 ^{***} [0,51-20,90]	3,59±5,23 ^{***} [0,0-15,05]	0,97±2,02 ^{***} [0,0-9,105]	<0,0001
PNS index	1,39±1,43 [-0,11-3,82]	-0,49±0,77 ^{**} [-1,67-0,89]	-1,00±1,04 ^{***} [-2,21-0,87]	-1,71±0,70 ^{***} [-2,72-0,26]	<0,0001
SNS index	-0,39±0,72 ^{\$\$\$} [-1,36-0,95]	0,88±0,99 ^{\$\$\$} [0,92-3,0]	2,08±1,57 ^{\$} [-0,48-4,51]	5,11±3,27 [-0,14-12,36]	<0,0001
Stress index	6,43±2,09 ^{\$\$\$} [4,26-9,49]	12,33±3,73 ^{\$\$} [8,04-20,90]	19,02±5,89 [11,64-27,70]	32,69±19,01 [7,01-79,41]	<0,0001
iVFC	22,09±6,81 [9,30-30,60]	16,39±6,63 ^{*\$\$\$} [2,7-26,0]	11,32±4,25 ^{***\$} [6,50-19,0]	5,27±2,19 ^{***} [1,5-9,0]	<0,0001

FC : fréquence cardiaque ; **RR** : Intervalle RR ; **pNN50** : Pourcentage d'intervalles R-R successifs différant de plus de 50 ms ; **RMSSD** : Racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles R-R successifs ; **SNP** : Système nerveux parasympathique ; **SNS** : système nerveux sympathique

* p < 0,01 **p < 0,001 *** p < 0,0001 \$ p < 0,05 \$\$ p < 0,001 \$\$\$ p < 0,0001\$

\$ p-value de NAC sévère vs autres,

*p-value de normale vs autres

L'analyse de ce tableau a montré que la durée du RR, le RMSSD, le pNN50, le PNS index ainsi que l'iVFC diminuent significativement en fonction de la sévérité de la NAC comparés aux patients sans NAC. Cependant, la FC, le SNS index ainsi que le stress index augmentent significativement en fonction de la sévérité de la NAC.

4.1.2. En Orthostatisme

En orthostatisme, nous avons comparé les paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque selon le contrôle autonome du cœur. Le tableau suivant représente les paramètres du domaine temporel en orthostatisme selon le contrôle autonome.

Tableau XII : Paramètres du domaine temporel en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur.

Paramètres	Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque (NAC)				p
	Normal	Borderline	NAC Modérée	NAC sévère	
Domaine temporel	N = 9	N = 11	N = 8	N = 22	
FC (bpm)	75,81±9,36 ^{\$\$} [65,95-90,49]	77,48±14,73 ^{\$} [48,14-100,51]	80,08±12,65 [59,41-93,41]	92,57±12,90 [68,33-123,91]	0,002
RR (ms)	801,8±94,31 ^{\$} [663,1-909,8]	804,6±180,52 ^{\$} [596,9-1246,4]	767,5±132,66 [642,3-1009,9]	660,2±92,52 [484,2-878,1]	0,004
RMSSD (ms)	77,98±86,87 ^{\$\$} [15,66-286,69]	30,64±9,68 [16,19-46,47]	24,60±15,33 [9,09-58,09]	22,81±30,39 1,436-114,344	0,01
pNN50 (%)	25,52±29,36 [1,168-77,622]	8,512±7,97* [1,19-24,92]	3,35±3,25* [0,0-8,48]	2,75±8,18*** [0,0-37,76]	0,001
PNS index	0,47±2,45 [-1,80-5,84]	-0,82±0,97 [-2,24-1,32]	-1,15±1,07 [-2,15-1,00]	-1,62±1,02** [-2,80-0,96]	0,004
SNS index	0,58±1,17 ^{\$\$} [-0,90-2,45]	1,12±1,24 ^{\$\$} [-1,52-3,24]	1,94±1,54 ^{\$} [-0,88-4,22]	5,35±3,79 [-0,11-14,18]	<0,0001
Stress index	9,34±4,73 ^{\$\$} [3,25-16,30]	11,83±2,69 ^{\$\$} [6,19-15,33]	16,03±5,49 [7,46-25,07]	32,70±22,25 [7,80-87,05]	0,0003

FC : fréquence cardiaque moyenne ; **Intervalle RR** : temps entre 2 battements cardiaque successive. **RMSSD** : Racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles R-R successifs ; **SNP** : Système nerveux parasympathique, **SNS** : système nerveux sympathique, **pNN50** : Pourcentage d'intervalles R-R successifs différant de plus de 50 ms

* p < 0,01 **p < 0,001 *** p < 0,0001 \$ p < 0,05 \$\$ p < 0,001 \$\$\$ p < 0,0001\$

\$ p-value de NAC sévère vs autres,

*p-value de normale vs autres

En orthostatisme, nous avons constaté aussi que l'intervalle RR, le RMSSD, le pNN50 et le PNS index diminuaient significativement en fonction de la sévérité

de la neuropathie autonome cardiaque. Alors que la FC et les index sympathique et du stress augmentaient significativement.

La comparaison des paramètres du domaine fréquentiel en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur a été représentée dans le tableau suivant :

Tableau XIII : Paramètres du domaine fréquentiel en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur

Paramètres	Normal N = 9	Borderline N = 11	NAC modérée N = 8	NAC sévère N = 22	P
PT (ms ²)	5097,30±7782,5 [96,68-25321,4]	1175,34±795,4 [84,81-2410,8]	645,0±434,83 [120,5-1485,9]	498,09±1726** [1,47-8028,7]	0,01
HF (ms ²)	2938,5±5315,8 [16,55-16675,0]	270,01±175,95 [35,88-576,52]	275,07±329,27 [28,42-1036]	318,7±1109,7* [0,14-5132,8]	0,03
LF (ms ²)	1933,55±2417,0 [74,33-8047,85]	727,6±518,57 [16,9-1656,02]	305,57±230,7* [78,26-753,52]	151,8±522,8** [0,38-2441,43]	0,001
LF/HF	2,69±2,51 [0,33-6,45]	2,90±2,59 [0,19-8,97]	3,06±4,78 [0,31-14,73]	1,64±1,86 [0,13-6,66]	0,47

HF : Composantes spectrales de hautes fréquences de la variabilité du rythme cardiaque, **LF** : Composantes spectrales de basses fréquences de la variabilité du rythme cardiaque, **VFC** : variabilité de la fréquence cardiaque

* p < 0,01 ; **p < 0,001 ; *** p < 0,0001 ; \$ p < 0,05 ; \$\$ p < 0,001 ; \$\$\$ p < 0,0001 ;

\$ p-value NAC sévère vs autres

*p-value normal vs autres

L'analyse de ce tableau a montré que la PT, la HF et la BF ont diminué significativement dans le groupe des patients atteint de NAC sévère comparé au groupe de patients ayant un contrôle autonome normal.

Dans le groupe de patients présentant une altération du contrôle autonome 31 patients avaient des valeurs de pression artérielle élevées. Les valeurs de la VOPdo étaient de $9,3 \pm 3,19$ m/s et $9,25 \pm 2,88$ m/s respectivement chez les patients présentant une NAC sans HTA et ceux présentant une HTA sans différence significative ($p = 0.24$). Le tableau suivant représente les valeurs des paramètres du domaine temporel de repos selon le contrôle tensionnel des patients atteints de NAC.

Tableau XIV : Comparaison des paramètres du domaine temporel de repos selon le contrôle tensionnel

Paramètres	TA normal N = 10	HTA N = 31	P
FC (bpm)	83,39±10,70 [66,20-97,26]	82,07±15,41 [48,62-125,58]	0,96
RR (ms)	730,6±96,3 [616,9-906,3]	757,5±152,26 [477,8-1234,0]	0,85
RMSSD (ms)	14,93±11,96 [1,67-31,23]	23,62±17,92 [3,44-85,64]	0,68
pNN50 (%)	3,35±4,44 [0,0-11,21]	3,32±5,11 [0,0-20,9]	0,99
PNS index	-1,58±0,75 [-2,55-(-0,36)]	-1,14±0,98 [-2,72-0,89]	0,47
SNS index	4,49±3,60 [0,57-10,46]	3,03±2,98 [-0,92-12,36]	0,35
Stress index	30,78±19,1 [11,69-62,41]	22,55±15,84 [7,01-79,415]	0,30

FC : fréquence cardiaque moyenne ; **Intervalle RR** : temps entre 2 battements cardiaque successive. **RMSSD** : Racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles R-R successifs ; **SNP** : Système nerveux parasympathique, **SNS** : système nerveux sympathique, **pNN50** : Pourcentage d'intervalles R-R successifs différant de plus de 50 ms

L'analyse de ce tableau n'a pas retrouvée de variation significative des paramètres entre les patients atteints de NAC sans HTA et ceux avec HTA.

La comparaison des paramètres du domaine fréquentiel de repos et la présence ou non de l'hypertension artérielle a été représentée dans le tableau suivant :

Tableau XV : Comparaison des paramètres du domaine fréquentiel de repos selon contrôle tensionnel

Paramètres	TA normal N = 10	HTA N = 31	P
PT (ms ²)	344,05±414,10 [0,88-1184,95]	290,61±340,54 [6,39-1390,78]	0,99
HF (ms ²)	134,26±168,25 [0,06-485,04]	154,86±220,0 [5,04-1100,83]	0,99
LF (ms ²)	179,61±220,45 [0,55-618,79]	104,35±143,47 [0,46-698,72]	0,90
LF/HF	2,56±2,41 [0,66-9,02]	1,09±1,78 [0,07-9,51]	0,16

HF : Composantes spectrales de hautes fréquences de la variabilité du rythme cardiaque,

LF : Composantes spectrales de basses fréquences de la variabilité du rythme cardiaque,

PT : Puissance Totale.

Nous n'avons retrouvé aucune variation significative des paramètres du domaine fréquentiel de repos pour les patients atteints de NAC sans HTA comparés à ceux avec HTA.

L'étude de ces paramètres de la variabilité de la fréquence cardiaque en orthostatisme chez les patients atteints de NAC avec ou sans HTA a été représentée dans les tableaux ci-après.

Tableau XVI : Comparaison des paramètres du domaine fréquentiel d'orthostatisme selon le contrôle tensionnel

Paramètres	TA normal N = 21	HTA N = 20	P
FC (bpm)	87,15±10,85 [62,50-98,03]	85,74±16,06 [48,14-123,91]	0,15
RR (ms)	700,1±105,29 [612,1-960,0]	726,2±152,69 [484,2-1246,4]	0,23
RMSSD (ms)	17,18±13,09 [1,43-40,07]	27,87±25,84 2,58-114,34	0,76
pNN50 (%)	3,79±5,67 [0-17,62]	4,61±8,31 [0-37,76]	0,98
PNS index	-1,67±0,79 [-2,46-0,15]	-1,20±1,11 [-2,80-1,32]	0,63
SNS index	4,70±4,37 [-0,28-14,18]	3,18±3,17 [-1,52-13,54]	0,40
Stress index	30,49±24,94 [9,13-87,05]	27,71±16,64 [6,19-83,82]	0,35

FC : fréquence cardiaque moyenne ; **Intervalle RR** : temps entre 2 battements cardiaque successive. **RMSSD** : Racine carrée de la moyenne des différences au carré des intervalles R-R successifs ; **SNP** : Système nerveux parasympathique, **SNS** : système nerveux sympathique, **pNN50** : Pourcentage d'intervalles R-R successifs différant de plus de 50 ms

En orthostatisme, nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les paramètres du domaine temporel entre ces deux groupes de patients. La représentation des paramètres du domaine fréquentiel d'orthostatisme entre ces deux groupes est représentée dans le tableau suivant.

Tableau XVII : Paramètres du domaine fréquentiel en orthostatisme en fonction de la pression artérielle.

Paramètres	TA normal N = 21	HTA N = 20	P
PT (ms ²)	659,40±862,93 [1,47-1994,27]	724,29±1493,12 [1,61-8028,76]	0,99
HF (ms ²)	127,14±186,40 [0,14-522,48]	351,95±935,56 [1,15-5132,86]	0,96
LF (ms ²)	486,73±645,42 [0,97-1656,01]	297,75±512,77 [0,38-2441,43]	0,87
LF/HF	4,29±4,20 [0,24-14,73]	1,62±1,89 [0,13-8,97]	0,02

HF : Composantes spectrales de hautes fréquences de la variabilité du rythme cardiaque,

LF : Composantes spectrales de basses fréquences de la variabilité du rythme cardiaque,

PT : Puissance Totale.

L'analyse de ce tableau a montré une différence significative entre ceux deux groupes de patients que pour le rapport BF/HF qui explore la balance sympatho-vagale. Cette dernière constatation a montré que la hausse du système sympathique est plus prononcée en position orthostatique chez les patients atteints de NAC avec des valeurs tensionnelles normales. L'exploration du baroréflexe artériel entre ces deux groupes est représentée dans la figure suivante.

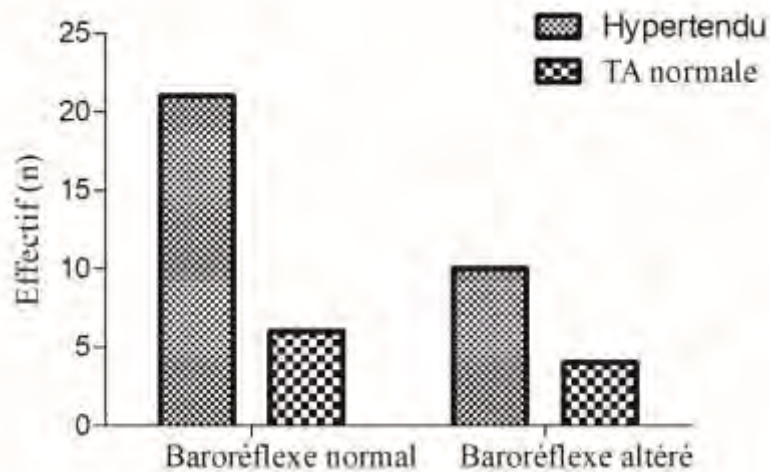


Figure 10 : Prévalence de l'altération du baroréflexe artériel entre groupes de patients atteints de NAC sans HTA et ceux hypertendus.

L'analyse de cette figure a montré que la prévalence de l'altération du baroréflexe artériel entre ces deux groupes de patients était comparable ($p = 0,71$). Nous avons exploré dans quel groupe la fonction vasculaire était la plus altérée dans la figure ci-après.

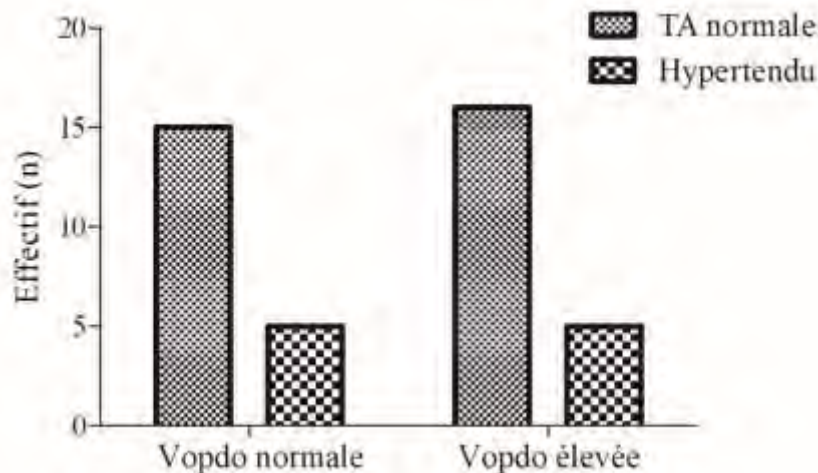


Figure 11 : Prévalence de l'altération de la VOP-do entre groupes de patients atteints de NAC sans HTA et hypertendus.

L'analyse de cette figure a aussi montré que la prévalence de l'altération de fonction vasculaire attestée par une VOP-do élevée n'était pas significativement différente entre ces deux groupes de patients.

III. DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons utilisé l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque pour explorer le contrôle autonome du cœur des patients atteints de néphropathie diabétique. Ainsi, 50 patients suivis dans les services de néphrologie de l'Hôpital Dalal Jamm de Guédiawaye, de l'Hôpital de Pikine et du Centre de l'IPRES Hann Bel-Air, ont été recrutés dans cette étude. Ils étaient tous adultes, des deux genres. Ils ont tous bénéficié d'un enregistrement holter ECG de courte durée en position couchée en décubitus dorsal puis orthostatisme. Nous avons retrouvé que la majorité des patients était du genre masculin. L'analyse comparative de la variabilité de la fréquence cardiaque entre les positions couchée en décubitus dorsal et en orthostatisme n'a pas montré de différence significative pour les différents paramètres étudiés. Le diagnostic de neuropathie autonome cardiaque a été retrouvé chez 41 patients soit 82% de notre population d'étude avec une prédominance de la forme sévère. Nous avons aussi noté que la durée de l'intervalle RR, le RMSSD, le pNN50, ainsi que le PNS index diminuaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Cependant, la FC, le SNS index ainsi que le stress index augmentaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. L'ivFC était négativement et significativement corrélé aux stades de la ND de MOGENSEN. Nous n'avons pas retrouvé plus de patients avec une forme avancée de la maladie rénale dans les groupes de patients aux formes de NAC avancées. L'altération du baroréflexe artériel comme la rigidité artérielle étaient comparables entre les patients atteints de NAC avec hypertension et ceux non hypertendus.

1. Données anthropométriques

Dans notre étude, l'âge moyen était de $49,92 \pm 12,46$ ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 76 ans. La tranche d'âge située entre 50 et 59 ans était la plus représentée avec une fréquence de 52%. Nos résultats corroborent ceux retrouvés par d'autres auteurs au Benin, au Maroc et en Tunisie (27,79,80). Cependant,

certaines études ont retrouvé des résultats contradictoires aux nôtres. En effet, Taoufik et coll., en 2010 au Sénégal, (30) ont trouvé un âge moyen de 59 ans chez des patients atteints de ND suivis à l'Hôpital Aristide Le Dantec. Jacobsen et coll., en 2003 au Danemark, ont trouvé un âge moyen bas de 35 ans dans sa cohorte de patients atteints de ND (87). Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par le nombre limite de patient recruté dans notre étude. En effet, ces deux derniers auteurs ont réalisé leurs études dans des populations plus vastes avec 198 patients pour Taoufik et coll. et 223 patients pour Jacobsen et coll., l'âge moyen élevé, pourrait être en lien dans les pays en voie de développement par le fait que les médecins ne prescrivent pas précocement un suivi néphrologique dès les premières années du diagnostic (30). Alors que dans les pays développés, le diagnostic de ND serait précoce, ce qui pourrait expliquer leur faible âge moyen. En ce qui concerne le genre, 66% étaient des hommes soit un sex-ratio de 1,94. Ce qui est en accord avec les résultats de Copol et coll. en France (22) et Besson et coll. en Suisse (72). Cependant, Boutaleb et coll. au Maroc (27) ont retrouvé des résultats contradictoires aux nôtres chez patients atteints de ND. Sellami et coll. en Tunisie ont aussi retrouvé une prédominance féminine (80). Cette discordance retrouvée dans les études maghrébines pourrait être liée à leur culture où les femmes font plus de consultation que les hommes (80). Mais d'une manière générale, le grand nombre de travaux relate le fait que l'homme présente un risque plus élevé de développer une néphropathie diabétique que la femme (81, 82).

L'IMC moyen de nos patients était de 22,75 kg/m² avec des extrêmes allant de 14,88 à 41,97 kg/m². Les patients ayant un IMC normal étaient majoritaires. Nos résultats corroborent ceux d'autres travaux réalisés au Sénégal par Diouf et coll. en 2003(3) et Taoufik et coll. en 2010 (30). Cependant, d'autres auteurs ont retrouvé des résultats différents des nôtres. En effet, Djrolof et Coll., en 2001 au Bénin, ont retrouvé une prédominance de patients en surpoids (78). Il en est de même pour Wanjohi et coll. en 2011 au Kenya (82), Dabbabi et coll. en 2009 en Tunisie (88) et Jacobsen et coll. au Danemark (87). Cette différence pourrait

s'expliquer par le fait que notre population d'étude était constituée de patients étant aux stades avancés de la néphropathie diabétique avec les complications nutritionnelles (déséquilibre protéino-énergétique) (118). Alors que les autres études ont été réalisées chez des patients étant aux stades précoces de la néphropathie diabétique. Cette différence pourrait aussi être liée au morphotype surtout avec la population maghrébine qui a une forte prévalence d'obésité (119).

2. Données de la maladie

Dans cette présente étude, la majorité des patients présente un diabète de type 2 (DT2) avec 79,2% de la population. Ces résultats sont retrouvés par d'autres études antérieures (3, 30, 82, 85). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le DT2 est la forme la plus fréquente dans le monde occupant environ 90% de la population diabétique (120).

En ce qui concerne la durée d'évolution du diabète, la moyenne était de $10,16 \pm 4,98$ ans avec des extrêmes allant de 3 à 24 ans. Cette durée moyenne d'évolution est en accord avec les résultats d'autres études réalisées sur la néphropathie diabétique au Sénégal (30), au Kenya (82), en Tunisie (80) et en France (22). Tous ces auteurs ont relaté des durées moyennes entre 8 et 12 ans. Au-delà de 20 ans d'évolution, les complications métaboliques et cardiovasculaires engagent le plus souvent le pronostic vital des patients (81).

La fonction rénale explorée par le calcul du débit de filtration glomérulaire qui est en moyenne était de $17,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Certains auteurs ont retrouvé des résultats comparables (70, 78) aux nôtres. Cependant, d'autres études antérieures ont retrouvé des résultats différents aux nôtres. Aux Etats unis, Lewis et coll. en 2001(91) et Leung et coll. en 2010 en Chine ont retrouvé respectivement 66,1 et $75,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (90). Ces résultats pourraient être en lien avec le retard diagnostique dans nos pays. Elles pourraient aussi être en lien avec le déséquilibre du diabète et le mauvais contrôle de la pression artérielle chez nos patients (30).

Quant à l'évolution de la maladie, nous avons noté que 52% des patients étaient au stade V de MOGENSEN. Certains auteurs ont retrouvé des résultats similaires en Afrique de l'Ouest (70,78). Cependant, Taoufik et coll. ont retrouvé que le stade III était la plus fréquente soit 48% (30). Jacobsen et coll. ont aussi retrouvé que la majorité était au stade II soit 72% (87). La majorité des patients présentant un stade V de MOGENSEN retrouvé dans notre étude pourrait être en lien avec un retard de consultation spécialisée en néphrologie. Ces résultats pourraient aussi s'expliquer par un mauvais suivi de la maladie.

3. Données cardio-vasculaires

3.1. Données de la variabilité de la fréquence cardiaque

3.1.1. Domaine temporel

La variabilité de la durée de l'intervalle RR de l'ECG a été utilisée pour l'exploration du contrôle autonome du cœur de nos patients. L'ivFC moyen était de $11,71 \pm 7,95$ avec des extrêmes allant de 1,5 à 30,6 et cet indice était significativement et négativement corrélé aux stades de la néphropathie diabétique de MOGENSEN. Nous n'avons pas retrouvé d'études relatant ce paramètre qui est donné par le logiciel de l'Holter ECG que nous utilisons. Mais dans notre pratique quotidienne, nous observons que ce paramètre est plus élevé chez les sujets sains. Ainsi, les valeurs basses retrouvées chez certains de nos patients pourraient être le témoin d'une baisse de la variabilité de la fréquence cardiaque. Ce paramètre explore donc la VFC dans sa globalité. Il est aussi diminué selon la sévérité de la maladie rénale.

Dans cette étude, nous avons aussi retrouvé que les paramètres du domaine temporel en position couchée en décubitus dorsal et en orthostatisme n'étaient pas significativement différents. Ce qui témoigne d'une réelle absence de variation des paramètres de la VFC entre deux états différents sur le plan physiologique. D'autres études, réalisées dans la population de néphropathie diabétique, corroborent nos résultats (74, 76, 77). Dans la population normale, les auteurs ont

retrouvé une variation significative des paramètres de la VFC entre ces deux conditions. En effet, Li et coll. en 2009 en Chine et Takahashi et coll. en 2009 au Japon ont retrouvé une variabilité significative entre les deux conditions chez les sujets jeunes normaux (110, 111). Le passage de la position couché à la position debout crée une diminution rapide de la pression artérielle, ce qui entraîne une modification la réponse du baroréflexe. Dans l'atteinte autonome, il y a une lésion des nerfs du système nerveux végétatif, où passent les influx qui naissent du baroréflexe. Ainsi, cette absence de variabilité significative de la VFC serait liée à ce mécanisme.

En ce qui concerne la FC de repos, la tachycardie sinusale de repos était significativement plus retrouvée ($N = 31$) chez nos patients. Seuls deux patients avaient une bradycardie de repos. Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'autres études antérieures. Prashanth et coll. en 2018 en Inde (92) et Mylonopoulou et coll. en 2010 au Brésil (106) ont démontré une augmentation significative de la fréquence cardiaque de repos chez les diabétiques par rapport aux sujets normaux. Cette augmentation significative de la fréquence cardiaque de repos pourrait être expliquée par les lésions neurologiques décrites dans la maladie diabétique. En effet, la baisse du contrôle autonome va laisser la place à l'activité du nœud sinusal qui pourrait amener la fréquence cardiaque vers des valeurs élevées avoisinant les 100 bpm qui est son rythme de base.

3.1.2. Domaine fréquentiel

En ce qui concerne les paramètres du domaine fréquentiel. Nous avons noté qu'ils ne variaient pas significativement entre les positions couché et debout. En effet, les paramètres explorant les deux parties du système nerveux végétatif à savoir les hautes fréquences (HF) pour le parasympathique et les basses fréquences (LF) pour le sympathique, n'ont pas varié significativement entre ces deux états. Prashanth et coll. en 2018 en Inde (92) et Balcoglu et coll. en 2015 en Turquie (93) ont retrouvé des résultats similaires aux nôtres. Ces résultats, sont discordants

à ceux retrouvé chez les sujets normaux, où une variabilité significative avait été notée par des études antérieures. Li et coll. et Takahashi et coll. ont noté une variabilité significative entre les deux conditions chez les sujets normaux (110,111). D'une façon générale, cette perte de variabilité entre les deux conditions pourrait s'expliquer par une atteinte du système nerveux autonome contrôlant l'activité du cœur par le diabète suite à une hyperglycémie chronique entraînant l'activation de la voie des polyols qui convertit le glucose en sorbitol grâce à l'aldolase réductase. Le sorbitol ne pouvant plus traverser la membrane cellulaire s'accumule et produit un stress oxydatif, des mécanismes auto-immuns, une vasoconstriction secondaire à l'activation de la PKC et un stress osmotique sur les cellules, en aspirant l'eau se trouvant dans les tissus indépendamment de l'insuline ; ce qui implique des lésions microvasculaires nerveuses (73, 121).

3.2. Données vasculaires

3.2.1. La pression artérielle

S'agissant de la pression artérielle, elle a été mesurée en position couché et en orthostatisme. Nous avons noté que les pressions artérielles systolique et diastolique en orthostatisme étaient significativement plus basse ($p < 0,0001$). Cependant, l'hypotension orthostatique clinique n'a été retrouvée que chez 2 patients. Nos résultats vont dans le même sens que ceux retrouvé par d'autres auteurs lors d'études antérieures chez des patients atteints de néphropathie diabétique (84,107,112). Cependant Freeman et coll. en 2008 ont trouvé une variation non significative de la pression artérielle entre le décubitus et l'orthostatisme chez les sujets jeunes (113). Cette baisse des valeurs de pression en orthostatisme pourrait être en lien avec une altération de la réponse du baroréflexe artériel. En effet, lors de la position debout, les barorécepteurs vont être moins stimulés, ce qui va être à l'origine d'une inhibition du parasympathique contre une stimulation du sympathique. Ainsi, en cas de diabète, l'hyperglycémie chronique crée des lésions nerveuses qui pourront expliquer cette altération de la réponse du baroréflexe et donner des valeurs basses de pression artérielle. C'est

ainsi que l'action cardio-accélératrice et vasoconstrictrice qui devrait être observée pour augmenter la pression artérielle en orthostatisme va disparaître (84).

3.2.2. La rigidité artérielle

Lors de l'exploration de la fonction vasculaire par la mesure la vitesse de l'onde de pouls doigts-orteil, nous avons retrouvé que la moyenne de la VOPdo était de $8,96 \pm 2,72$ m/s. Les patients qui avaient une VOPdo au-dessus de la normale étaient au nombre de 23 soit 46%. Aucun patient n'a eu des valeurs basses de VOPdo. Ces résultats confortent ceux retrouvés par d'autres auteurs (96,97). Cependant ils sont différents à ceux retrouvés dans les études réalisées chez les sujets normaux. En effet, Otteva et coll. en 2012 ont retrouvé chez des jeunes russes en bonne santé une VOPdo plus basse comparé à ceux ayant des risques cardio-vasculaires (114). Cette rigidité artérielle pourrait s'expliquer par le fait que lors du DT2, il y'a un remodelage artériel. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie présentes, dans un premier temps au cours du diabète de type 2, sont également et très fortement associées à des modifications artérielles structurales avec augmentation de l'épaisseur de la paroi (96). Sur le plan fonctionnel, il existe également une rigidité artérielle, corrélée à ces anomalies métaboliques. Aussi les altérations vago-sympathiques jouent un rôle important dans la rigidité des petites artères périphériques (97).

4. Diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque

Le diagnostic de la neuropathie autonome cardiaque (NAC), défini sur les valeurs des paramètres du domaine fréquentiel, a été retrouvé chez 41 patients soit 82% de notre population d'étude avec une prédominance de la forme sévère. Nos résultats corroborent ceux d'autres études antérieures (78,121). Cependant, certaines études ont retrouvé des prévalences différentes à la nôtre. En effet, Ziegler et coll. en 2011 au Canada (75) et Dimitrios et coll. en 2017 en Grèce (76)

ont retrouvé respectivement une prévalence de 20% et 57,9%. Cette différence pourrait être d'ordre méthodologique. En effet, dans cette présente étude, notre faible effectif de patients pourrait expliquer cette prévalence élevée de NAC. Le type d'examen utilisé pour faire le diagnostic de la NAC pourrait être un argument d'explication. En effet, Dimitrios et coll. ont utilisé les tests proposés par Ewing pour explorer la NAC (76). Ziegler et coll. ont utilisé la réponse de la FC à la respiration profonde et la variation de la pression artérielle en orthostatisme (75) alors que dans notre étude le contrôle autonome a été évalué par la mesure spectrale de la VFC. Comi et Coll. (77) ont montré dans une population de 40 patients diabétiques des prévalences de NAC différentes selon le test utilisé. Ils ont noté qu'avec le test à la respiration profonde, 20 patients avaient un contrôle anormal. Alors qu'avec la manœuvre de Valsalva la NAC a été retrouvée chez 14 patients contre 11 pour le test au dynamomètre. Ainsi le type d'exploration utilisé pourrait faire varier le diagnostic. Surtout qu'ils ont aussi montré qu'avec la mesure spectrale de la variabilité de l'intervalle RR le diagnostic était meilleur (77).

Par rapport aux caractéristiques de la NAC retrouvé dans notre population d'étude, la comparaison des paramètres du domaine temporel en décubitus et en orthostatisme en fonction du contrôle autonome du cœur a montré que la durée du RR, le RMSSD, le pNN50, ainsi que le PNS index diminuaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Cependant, la FC, le SNS index ainsi que le stress index augmentaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Les paramètres du domaine fréquentiel tel que la PT, le HF et le LF diminuaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés par d'autres auteurs (77, 98). Ceci pourrait être dû à une détérioration progressive et extensive des mécanismes neuronaux contrôlant les différentes fonctions végétatives qui s'aggrave en fonction de la sévérité de la neuropathie autonome cardiaque (98, 99).

Dans le groupe de patients présentant une altération du contrôle autonome du cœur ; 31 patients avaient des valeurs de pression artérielle élevées. En décubitus comme en orthostatisme, nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les paramètres du domaine temporel entre les patients atteints de NAC avec ou sans HTA ($p = 0,97$). Certains auteurs corroborent nos résultats (94). Cependant, d'autres auteurs ont trouvé des résultats contradictoires. En effet, El Bakkali et coll. en 2013 en Inde (84) et Witte et coll. en 2005 aux Etats unis (108) ont retrouvé une corrélation entre la NAC et l'hypertension artérielle affirmant que ce dernier est un facteur de risque et suggérant qu'une réduction de la pression artérielle pourrait réduire l'incidence de la NAC de 15 à 20%. Cette discordance serait d'ordre méthodologique où Witte et coll ont recrutés des patients DT1 non compliqués et El Bakkali et coll. ont colligés une population mixte de patients diabétiques (DT1 et DT2) alors que tous nos patients étaient déjà au stade de ND impliquant les complications microvasculaires (81) déjà installées. Ce dernier constat pourrait expliquer l'absence de différence de variabilité de la fréquence cardiaque entre les patients atteints de NAC à valeurs de pression artérielle normales et élevées.

Dans le cadre d'évaluation du baroréflexe artériel entre ces deux groupes, nous avons retrouvé que la prévalence de l'altération du baroréflexe artériel entre ces deux groupes de patients était comparable ($p = 0,71$). Nos résultats corroborent ceux d'autres auteurs (100,101,109). Cependant, Tkaczyszyn et coll. en 2013 en Russie avaient noté que le baroréflexe était plus altéré chez les patients hypertendus comparé aux normotendus (115). Cette discordance pourrait s'expliquer par la dénervation des barorécepteurs dû au diabète qui a un effet sur l'activité nerveuse sympathique et sur la relation linéaire entre la pression artérielle et l'activité nerveuse sympathique (67,102).

En ce qui concerne l'exploration de la rigidité vasculaire, elle a montré que la VOPdo élevée n'étaient pas significativement différente entre les groupes de patients présentant une NAC sans HTA et ceux avec HTA. Ces résultats sont en

accord avec ceux de Chan et coll. en 2012 en Chine (103) et Petry et coll. en 2020 aux Etats unis (109). Cependant, certains auteurs ont noté que la rigidité artérielle était augmentée chez les diabétiques avec HTA comparé à ceux n'ayant pas de HTA (116). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que nos patients diabétiques au stade de ND présentaient déjà une rigidité artérielle augmentée.

5. Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites liées surtout au petit nombre de patients qui sont tous recrutés dans les services de néphrologie de Dakar. Ces patients sont par la majorité à des stades avancés de la maladie rénale. En effet, environ 44% de notre population d'étude était au stade V de MOGENSEN. Aucun patient n'était au stade I de MOGENSEN et ceci pourrait être à l'origine d'un biais de sélection. Mais aussi cette population que nous avons dans notre étude montrerait plus que les néphrologues reçoivent ces patients à des stades avancés de la maladie rénale diabétique.

CONCLUSION

La néphropathie diabétique est une complication redoutable du diabète. Elle est associée à une mortalité élevée, surtout en cas d'association avec une neuropathie autonome cardiaque (NAC). Cette NAC peut être explorée par des manœuvres cliniques, mais actuellement un enregistrement holter ECG peut la dépister précocement et en donner un pronostic. Au Sénégal, l'usage de cette dernière explore n'est pas encore répandu. C'est dans ce contexte que ce travail a été réalisé avec objectif d'évaluer le contrôle autonome du cœur des patients atteints de ND. Ainsi nous avons réalisé une étude transversale pendant la période du 01/07 au 30/09/2021 dans les services de néphrologie des hôpitaux de Dakar. Au total 50 patients atteints de néphropathie diabétique ont été recrutés dans cette étude.

Nous avons retrouvé que nos patients étaient âgés en moyenne de $49,92 \pm 12,46$ ans avec un sex-ratio de 1,94 en faveur des hommes. L'IMC moyen était à $22,75 \pm 4,5$ kg/m² et la majorité de patients avait un IMC normal. Notre population d'étude a été constituée majoritairement de patients diabétiques de type 2 (92%). La durée moyenne d'évolution du diabète était en moyenne de $10,16 \pm 4,98$ ans. Selon le DFG /CKD EPI 2009, 31 patients (62%) étaient au stade terminal de l'IRC. Le stade V de la ND de MOGENSEN était le plus fréquemment retrouvé. S'agissant du contrôle autonome, nous avons noté que l'indice de la variabilité de la fréquence cardiaque (iVFC) moyen était de $11,71 \pm 7,95$ et était négativement corrélé avec la sévérité de la néphropathie diabétique de MOGENSEN. Ce qui témoignait d'une faible variation de la fréquence cardiaque pour notre population de néphropathie diabétique pour les formes sévères. Ces patients avaient plus tendance à présenter une tachycardie de repos et une baisse des pressions artérielles en orthostatisme et environ près de la moitié (46%) des patients avait des valeurs VOPdo supérieures aux normes.

Le diagnostic de neuropathie autonome cardiaque (NAC) a été retrouvé chez 41 patients soit 82% de notre population d'étude avec une prédominance de la forme sévère (22/41). Nous avons noté que les paramètres qui explorent le système

parasympathique tels la RMSSD, le pNN50 et le HF diminuaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Cependant, les paramètres qui explorent le système sympathique comme le stress index et la LF augmentaient significativement en fonction de la sévérité de la NAC. Les stades sévères de la ND étaient répartis de manière comparable entre les groupes de sévérités de la NAC. Le baroréflexe artériel comme la rigidité vasculaire étaient comparables entre les patients hypertendus avec NAC et ceux non hypertendus. Ces résultats suggèrent une forte prévalence de la neuropathie autonome cardiaque qui est caractérisée par une modification de la balance sympatho-vagale en faveur du sympathique.

A l'issue de ce travail, nous formulons ces recommandations à l'endroit des :

➤ **Médecins de :**

- Dépister la neuropathie autonome cardiaque dès le diagnostic du diabète ;
- Penser à la recherche des complications micro et macro vasculaires du diabète
- D'adapter les traitements en vue d'obtenir un bon équilibre glycémique

➤ **Chercheurs de :**

- Réaliser des études grandes envergures portant sur une population plus vaste
- Evaluer dans le long terme les facteurs associés à la mortalité
- Etudier l'impact des thérapeutiques sur la progression de la NAC

➤ **Décideurs de :**

- Equiper les structures sanitaires de moyens de diagnostic adéquat
- Mettre en place un système de couverture médicale de qualité
- Financer et d'équiper les centres de recherche

REFERENCES

1. Gariani K, de Seigneux S, Pechère-Bertschi A, Philippe J, Martin PY. Néphropathie diabétique [Diabetic nephropathy : an update]. *Rev Med Suisse*. 2012 Feb 29 ;8(330) :473-9.
2. Wagnew F, Eshetie S, Kibret GD, Zegeye A, Dessie G, Mulugeta H, et al. Diabetic nephropathy and hypertension in diabetes patients of sub-Saharan countries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):018-3670.
3. Diouf NN, Lo G, Sow-Ndoye A, Djité M, Tine JA, Diatta A. [Evaluation of microalbuminuria and lipid profile among type 2 diabetics]. *Rev Med Brux*. 2015;36(1):10-3.
4. O'Brien IA, McFadden JP, Corrall RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med*. 1991;79(290):495-502.
5. Sawicki PT, Dähne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39(1):77-81.
6. Weinrauch LA, Kennedy FP, Gleason RE, Keough J, D'Elia JA. Relationship between autonomic function and progression of renal disease in diabetic proteinuria: clinical correlations and implications for blood pressure control. *Am J Hypertens*. 1998;11(3 Pt 1):302-8.
7. Ahammer H, Scheruebel S, Arnold R, Mayrhofer-Reinhartshuber M, Lang P, Dolgos Á, et al. Sinoatrial Beat to Beat Variability Assessed by Contraction Strength in Addition to the Interbeat Interval. *Front Physiol*. 2018;9(546).
8. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):654-64.
9. Scheen AJ, Philips JC. Squatting test: a dynamic postural manoeuvre to study baroreflex sensitivity. *Clin Auton Res*. 2012;22(1):35-41.

10. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10(4):339-83.
11. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981;213(4504):220-2.
12. Baselli G, Cerutti S, Civardi S, Lombardi F, Malliani A, Merri M, et al. Heart rate variability signal processing: a quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies. *Int J Biomed Comput.* 1987;20(1-2):51-70.
13. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
14. Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carenza P, Cobelli C, et al. Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes.* 1992;41(5):633-40.
15. Villar E., Zaoui P. Diabète et maladie rénale chronique : ce que nous apprend l'épidémiologie. *Néphrologie et thérapeutique* 2010, 6 : 585-590.
16. De Préneuf H. Néphropathies diabétiques. EMC (Elsevier masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-055-A-10, 2011.
17. Mogensen C E., Christensen C K., Vittinghus E. Diabetes. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy Jun 1983, 32 (Supplement 2) 64-78
18. Dominique J. Les néphropathies des diabètes de type 1 et 2: Physiopathologie et perspectives thérapeutiques émergentes- service de néphrologie .Hôpital necker ; paris,2014.
19. Appenzeller O. The Autonomie Nervous System: An Introduction to Basic and Clinical Concepts, 5e édition. Amsterdam,1997. Elsevier Biomedical Press p.

20. Rapport_rein_2015.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.
21. Djibril Traoré. La prévalence de la neuropathie diabétique en commune du district de Bamako Thèse de doctorat en médecine. 2017,No 107.
22. Copol S. Prise en charge de la néphropathie diabétique chez le patient diabétique de type 2, par le médecin généraliste. these de med,Universite de Lille 2017;104.
23. Zniber A, El Badaoui G, El Hasni I, Rhou H, Ouzeddoun N, Bayahia R, et al. Facteurs de risque de la néphropathie diabétique et complications dégénératives associées. Néphrologie Thérapeutique. 1 sept 2014;10(5):364.
24. Debacker N, Nobels F, Van Crombrugge P, et al.— Initiative pour la promotion de la Qualité et Epidemiologie du Diabète sucré (IPQED): Rapport des résultats de l'enquête 2002. Institut Scientifique de santé publique,Bruxelles, 2004
25. Hamat I, Abderraman GM, Cisse MM, Youssof M, Djafar MS, Mbainguinam D, et al. Profil de la néphropathie diabétique à l'Hôpital Général de Référence Nationale de N'Djamena (Tchad). Pan Afr Med J [Internet]. 2016
26. Monnier L. Néphropathie diabétique. In: DIABETOLOGIE. Elsevier Masson; 2014.
27. Boutaleb H, Nassib M, Chadli A, El Ghomari H. Microalbuminurie et complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques et hypertendus (à propos de 120malades).Diabetes metab, 2008 ;34(3) :71
28. Gouteranoff A. La prise en charge préventive de la néphropathie diabétique en ville. LILLE;These Med 2007
29. Weekers L., Krzesinski J-M. La Néphropathie diabétique. Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 479-486

30. Taoufik Tmar. La néphropathie diabétique : aspects épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive. Étude rétrospective au niveau du service de néphrologie de l'HALD, à propos de 198 cas (2003-2009), Thèse de médecine UCAD, 2010, N° 118
31. Astrup AS, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Hilsted J, Parving H-H. Cardiac Autonomic Neuropathy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 1 févr 2006;29(2):334-9.
32. Sztaj zel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiography method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*, vol. 134, no 35-36, 2004, p. 514-522.
33. Danson, E J., et D. J. Paterson D J. Reactive oxygen species and autonomic regulation of cardiac excitability. *J Cardiovasc Electrophysio!*, vol. 17 Suppl1, 2006,p. S104-S112.
34. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4(1):46-61
35. Martin C, Vallet B, Riou B. Physiologie humaine appliquée (2e édition). Arnette-JohnLibbey Eurotext; 2017.
36. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol. Rev*. 2010; 90:513–557.
37. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac ympatho-vagal balance. *Front. Physiol*. 2013;4.
38. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. KubiosHRV–heart rate variability analysis software. *Comput. Methods Programs Biomed*. 2014; 113:210–220.

39. Camm AJ, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043–1065.
40. Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front. Physiol.* 2015;6.
41. Quintana DS, Alvares GA, Heathers JAJ. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl. Psychiatry* 2016;6:e803.
42. Massin MM, Maeyns K, Withofs N, Ravet F, Gérard P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch. Dis. Child.* 2000; 83:179–182.
43. Porges SW. The polyvagal theory: Neurophysiological foundations of emotions, attachment, communication, and self-regulation (Norton Series on Interpersonal Neurobiology). WW Norton & Company; 2011.
44. Thayer J, Fischer J. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. *J. Intern. Med.* 2009; 265:439–447.
45. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects. *PloS One* 2015;10:e0118308.
46. Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F, et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am. Heart J.* 2008;156:759–e1.
47. Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, Veledar E, Bremner JD, Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. *Biol. Psychiatry* 2013;73:1103–1110.

48. Leti T, Bricout VA. Interest of analyses of heart rate variability in the prevention of fatigue states in senior runners. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2013; 173:14–21.
49. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 1994; 71:1.
50. Camm AJ, Malik M, Bigger J, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93:1043–1065.
51. Saboul D. Contributions of heart rate variability in the quantification of training load and athletes monitoring: methodological aspects and practical applications, thesis of med ,2013
52. Thayer JF, AAhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012;36:747–756.
53. Al-Dabal BK, Koura MR, Rasheed P, Al-Sowielem L, Makki SM. A Comparative Study of Perceived Stress among Female Medical and Non-Medical University Students in Dammam, Saudi Arabia. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2010; 10:231-40.
54. Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* 2015; 98:338–350.
55. Tosterud R, Hall-Lord ML, Petzäll K, Hedelin B. Debriefing in simulation conducted in small and large groups-nursing students' experiences. *J. Nurs. Educ. Pract.* 2014; 4:173.

56. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry* 2002;51:68–80.
57. Chang C, Metzger CD, Glover GH, Duyn JH, Heinze H-J, Walter M. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *Neuroimage* 2013;68:93–104.
58. Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11:307–316.
59. Diaz A, Galli C, Tringler M, Ramírez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *Int J Hypertens.* 2014 ;653239
60. Pathak A, Elghozi J-L, Fortrat J-O, Senard J-M, Hanon O. Prise en charge de l'hypotension orthostatique, SFHTA, 2014
61. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia.* 1998;41(4):416-23.
62. Sawicki PT, Dähne R, Bender R, Berger M. Prolonged QT interval as a predictor of mortality in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1996;39(1):77-81.
63. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):953-62.
64. Hypertension artérielle (HTA). Les recommandations de l'ESC/ESH, 2018
65. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.

66. Hallab M, Pichierri S, Boin JM, Trambay M, Chevalet P, Berrut G. Un nouvel index pour évaluer le vieillissement artériel indépendamment de la pression artérielle : pOpscore®. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. 2012;61(3):184-7.
67. Philips J-C, Marchand M, Scheen AJ. La neuropathie autonome cardiaque diabétique. Rev med liege.,2009 :7
68. Rothé M. Activités spécifiques du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral et interactions lors de l'adaptation des comportements. 2010;
69. Schweitzer M, Paulhan I. Manuel Pour L'inventaire d'Anxiété Trait-État (Forme Y) : Laboratoire de Psychologie de la Santé, Université de Bordeaux II. Les éditions du centre de psychologie appliquée. Paris : 1993.
70. Djibril Traoré. La prévalence de la néphropathie diabétique en commune du district de Bamako Thèse de doctorat en médecine. :107.
71. Farah Lizotte. Mémoire hyperglycémique dans la néphropathie diabétique : implication potentielle de SHP-1 mémoire de Physiologie,université de Sherbrooke,canada,2015
72. Besson C, Saubade DM, Gremeaux PV. Analyse de la variabilité de la -fréquence cardiaque : méthodes, limites et exemples cliniques. REVUE MÉDICALE SUISSE. 2020;6.
73. Emilie LOBINET.Impact de la neuropathie autonome diabétique sur l'effet glucagonostatique des inhibiteurs de la DPP-4.These de medecine Universite Toulouse III,2013
74. Traon AP-L, Senard J, Hanaire H. Dysautonomie cardiovasculaire diabétique : outils du dépistage. Bull. Acad. Natle Méd,2010,27-9.

75. Ziegler D, Spallone V, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):639-53.
76. Doulgerakis D, Moyssakis I, Kapelios CJ, Eleftheriadou I, Chorepsima S, Michail S, Tentolouris N. Cardiac Autonomic Neuropathy Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients With End-Stage Renal Failure: A 5-Year Prospective Study. *Kidney Int Rep*. 2017 Mar 16;2(4):686-694.
77. Comi G, Natali Sora MG, Bianchi A, Bontempi B, Gianoglio P, Cerutti S, et al. Spectral analysis of short-term heart rate variability in diabetic patients. *Journal of the Autonomic Nervous System*. juill 1990;30:S45-9.
78. Jean marcass .Heart rate variability: a cardiometabolic risk marker with public health implications *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, 197, no 1, 175-186
79. Djrolof.F, Attolov.G,Avode DG et al. Une étude épidémiologique fondée sur la protéinurie dans une population diabétique noire africain à Cotonou, Benin *JL eurotrxt*2001 ;11(2) :105-9
80. Sellamia H,Chaker-Trifaa F,Amrouchea C,Ben Ahmed I et all . Profil Clinique et épidémiologique de la néphropathie diabétique. *Diabetes metab* 2009 ;35(1) :54
81. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):410-5.
82. Pinel V. Atlas de pathologie rénale, Flammarion médecine science (Paris),2008 ;25 487-514.

83. Wanjohi F., Otieno F., Thordasson H., Gulam A Z and Ogola E. Nephropathy patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus in black africans. East African medical journal Vol 79(8) 2002
84. El Bakkali M, Benjelloun H, Rkain H, C oghlan L, Radjab Y, Errguig *et al.* A cross-sectional study evaluating orthostatic hypotension in normotensive and hypertensive patients with diabetes mellitus. JCvD. 2013 ;1(1) :3-7.
85. Berrada MH. Manifestations hématologiques au cours de l'insuffisance rénale chronique, Thèse méd., Dakar,2009, N°59
86. Bouattar T,Ahid S,Benusilla S,Mattous M. The factors for progression of the diabetic nephropathy management and evolution. BMC ,2010;3,343-9
87. Jacobsen P,Rossing P,Tarnow L,Howind P et Parving H H. Birth weight a risk factor for progression in diabetic nephropathy JIM2003;253:343-350
88. Darrabi W,Khochtali I,Kacem M and Malijou B. Néphropathie et risque cardio-vasculaire, Diabète met 2009,35(1)A40-41
89. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21(2):69-72.
90. 90. Leung T K, Luk A O,So W Y, Lo M K and Chan J C. Development and Validation of equation estimating glomerular filtration rates in Chinese patients with type 2 diabetes, Kidney int 2010;77:729-35
91. Lewis EJ, Hunsiker LG and Rudibay RA. A clinical trial type 2 diabetic nephropathy.AJKD 2001,38(1):S191-S194
92. Prashanth Narayan Dixit, Vijaynath Itagi, Raghavendra Babu YP, Prakash SB. Effect of diabetes mellitus on resting heart rate, postural blood pressure, Valsalva ratio, and blood pressure response to hand grip test. 2018;8(10):1441-1445.
93. Balcoglu AS, Müderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2015 Feb 15; 6(1): 80-91.

94. Shafiq Rahman, Rashid Ahmad, Aamir AH. Prevalence of orthostatic hypotension among diabetic patients in a community hospital of Peshawar. *Pak J Physiol*.2010 ;6(2) :37-39.
95. Charles M, Basdevant A, Eschwege E. Prévalence de l'obésité chez l'adulte en France, la situation en 2000 établie à partir de l'étude OBEPI. *Ann endocrinol (Paris)*2002,63 :154-8
96. Q chen, H Dabire, S Chiheb, I Banu. La rigidité artérielle est associée aux complications microangiopathiques chez les diabétiques de type 2 ; Elsevier, 2011
97. Anne-Isabelle Tropeano, Stéphane Laurent. Conséquences de l'atteinte vasculaire silencieuse au cours de l'hypertension artérielle et de l'hyperglycémie. *MT Cardio*. 2005;1(3):243-252.
98. Ewing D J. Cardiovascular reflex and autonomic neuropathy. *Clin sci Mol med*,55(1978)321-7
99. Ewing D J, Martyn CN, Young RJ and Clarke BF., The value of cardiovascular autonomic function tests :10years experience in diabetes, *Diabetes care*,8(1985)491-8
100. Burgess DE, Zimmerman TA, Wise MT, Li SG, Randall DC, Brown DR. Low-frequency renal sympathetic nerve activity, arterial BP, stationary "1/f noise," and the baroreflex. *Am J Physiol* 277: R894-R903, 1999.
101. Julien C. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and blood pressure variability. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35: 512-515, 2008.
102. Chapuis B, Vidal-Petiot E, Oréa V, Barrès C, Julien C. Linear modelling analysis of baroreflex control of arterial pressure variability in rats. *J Physiol* 559: 639-649, 2004.
103. Q.Chen M.T ;Nguyen M ;Fysekidis Y ;Jaber S. ;Chiheb I.Banu E.Cosson P.Valensi. Neuropathie périphérique et rigidité artérielle chez les diabétiques de type 2 ; *Diabetes & Metabolism* ,3(2012).

104. Laaksonen S, Voipio-Pulkki L, Erkinjuntti M, et al. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uremia? *J Intern Med*.2000; 248:21–26.
105. Yildiz A, Sever MS, Demirel S, et al. Improvement of uremic autonomic dysfunction after renal transplantation: a heart rate variability study. *Nephron*. 1998; 80:57–60.
106. Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 ;25 :3749–3754
107. Lamarre-Cliche Maxime. Orthostatic Hypotension and Supine Hypertension in the Patient with Autonomic Failure *Canadian Journal of General Internal Medicine* 9 (3), 2014
108. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Kempler P, Fuller JH: Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 48 :164–171, 2005
109. Petry D, Mirian de Godoy Marques C, Brum Marques JL. Baroreflex sensitivity with different lags and random forests for staging cardiovascular autonomic neuropathy in subjects with diabetes. *Comput Biol Med*. 2020.
110. Li Z., Snieder H., Su S., Ding X., Thayer J.F., Treiber F.A., et al. — A longitudinal study in youth of heart rate variability at rest and in response to stress. *International Journal of Psychophysiology*, 2009, 73(3), 212-217.
111. Takahashi M., Togo F. — Heart rate variability in occupational health — a systematic review. *Industrial Health*, 2009, 47(6), 589-602.
112. Low, P.A. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton res*18,8-13 (2008)
113. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 72(11):1294–1309, 2018

- 114.** Otteva ÉN, Klinkova EV, Garbuzova OG, Isakova VN, Bandurko EV. [Arterial rigidity, a marker of cardiovascular diseases]. *Klin Med (Mosk)*. 2012;90(1):4-12.
- 115.** Tkaczyszyn M, Rydlewska A, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. Odruch z baroreceptorów tetnicznych--znaczenie fizjologiczne i ocena funkcjonowania [Arterial baroreflex--physiological role and assessment of functioning]. *Pol Merkur Lekarski*. 2013 Aug;35(206):104-10.
- 116.** Kenora Chau. Dysfonction diastolique, rigidité artérielle aortique et hypertension : facteurs anthropométriques et métaboliques associés et prise en charge en population générale, Univ lorraine. Thèse, 2018
- 117.** Nganou-Gnindjio C.N, Déhayem Yefou M, Wafeu Sadeu G, Nanseu AM., Sobngwi E. Étude de la fréquence et des caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque chez un groupe d'adolescents et de jeunes adultes diabétiques de type 1 camerounais, *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2021.
- 118.** National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2020.
- 119.** Devaney JM, Heather GD, Brennan TH, et al. AKT1 polymorphisms are associated with risk for metabolic syndrome. *Hum Genet*. 2011; 129:129–39.
- 120.** WHO. Classification of diabetes mellitus 2019.
- 121.** Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Dutheil F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Apr 2;13(4)

ANNEXE

FICHE DE COLLECTE DES DONNÉES

Numéro de la fiche :

Téléphone :

Date de recueil des données :/...../2021

Données sociodémographiques :

- a. Noms et prénoms :
- b. Date de naissance :/...../..... Age :
- c. Sexe : homme ☐ femme ☐
- d. Résidence :
- e. Nationalité : sénégalaise [] ; Autres []
- f. Situation familiale : Marié (e) ☐ veuf ☐ célibataire ☐
- g. Mode de vie et Habitudes alimentaires : appartement / maison, escalier / ascenseur ☐ Alcool ☐ Tabac ☐ Phytothérapie ☐ café ☐ Thé ☐
- h. Région : Commune :
- i. Niveau éducatif : Aucun ☐ collège ☐ lycée ☐ bac ☐
- j. Profession :

I. Médicales

1) Histoire du diabète :

- a. Date de découverte du diabète : (Ancienneté ☐)
- b. Mode de découverte :
- c. Type de diabète :
- d. Association avec HTA :

2) Facteurs favorisants :

- a. Héritaire :
- b. Obésité : IMC :
- c. Sédentarité :

3) Traitement :

- 1. IEC :
- 2. ARAII :
- 3. Diurétique:
- 4. Inhibiteur calcique:

5. β -bloquant :.....
6. Anti-HTA central :.....
7. Insuline ordinaire :.....
10. Depuis combien de temps est-il sous traitement ?.....ans
8. Insuline retard :.....
9. Antidiabétique oraux :

4) Signes physiques :

1. PA :..... 5 :FC.....
2. Poids :.....
3. Taille :..... 6 :SpO2 :.....
4. IMC :.....

5) Biologie :

a. Sanguin :

1. Hba1c :.....
2. GAJ :.....
3. TG:.....
4. LDL-C:.....
5. CHOL-TOT:....
6. HDLC:.....
7. Urée :.....
8. Créatininémie :
9. DFG(CKDEPI)
- 10.Uricémie :.....
- 11.Calcémie :.....
- 12.Phosphatémie :

13.Hémogramme :

- a. GB :.....
- b. Hb :.....
- c. VGM :.....
- d. CCMH :.....
- e. PLQ :.....

14.Ionogramme sanguin :Na /K/Cl :

b. Urinaire :

1. Micro albuminurie/24H :.....
2. Protéinurie de 24h :.....
3. Ou RPC :

EVALUATION DU CONTROLE AUTONOMIQUE DU CŒUR DES PATIENTS ATTEINTS DE NEPHROPATHIE DIABETIQUE

Résumé

Introduction : La néphropathie diabétique est une complication redoutable du diabète. Elle est associée à une mortalité élevée, surtout en cas d'association avec une neuropathie autonome cardiaque (NAC). Ainsi l'objectif de ce travail était d'évaluer le contrôle autonome du cœur des patients atteints de néphropathie diabétique.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude prospective et transversale visant à évaluer la variabilité de fréquence cardiaque (VFC) des patients atteints de néphropathie diabétique suivis dans les services de néphrologie des hôpitaux de Dakar. L'étude s'est déroulée durant la période du 01/07 au 30/09/2021. Les paramètres anthropométriques, de la pression artérielle ainsi que les données de la maladie ont été recueillis. Le contrôle autonome du cœur a été évalué par la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) à l'aide d'un Holter ECG AR4plus Shiller® chez des patients couchés en décubitus dorsal pendant 10 minutes et en orthostatisme pendant 7 minutes. La fonction vasculaire a aussi été explorée par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls doigts-orteil (VOPdo). Les diagnostics de NAC et de l'altération du baroréflexe ont été retenus selon les critères décrits par Bellavere et coll. Les paramètres biochimiques ont été recueillis et ont permis de classer la sévérité de la maladie rénale selon MOGENSEN. Les données recueillies ont été analysés par le logiciel R version 3.4.

Résultats : Au total, 50 patients atteints de néphropathie diabétique, âgés en moyenne de $49,92 \pm 12,46$ ans avec un sex-ratio de 1,94 en faveur des hommes. L'HTA de grade 1 et systolique pure était les formes les plus fréquentes. La VOPdo était supérieure à la normale chez 46 % des patients. Nous avons retrouvé que l'index de la VFC (iVFC) était en moyenne de $11,71 \pm 7,95$. Il était négativement corrélé à la sévérité de la maladie rénale ($p = 0,0005$; $r = -0,47$). Le diagnostic de NAC a été retrouvé chez 41 patients soit 82% ($p < 0,0001$) avec une prédominance de la forme sévère 22/41 ($p < 0,0001$). Nous avons noté que les paramètres du domaine temporel et fréquentiel qui explore le parasympathique tels que le pNN50, la RMSSD et le HF diminuaient significativement avec la sévérité de la NAC. Alors que ceux explorant le sympathique comme le stress index et la LF ont significativement augmenté. L'altération du baroréflexe était plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant une NAC sévère ($p < 0,001$). Les patients hypertendus avec NAC avaient des valeurs de HF et de LF comparables à celles des patients non hypertendus sans NAC. L'atteinte autonome était comparable entre les groupes de patients répartis selon la classification de MOGENSEN.

Conclusion : Globalement, la majorité de nos patients explorés présentait une NAC et la forme sévère était la plus fréquemment retrouvée. Cette dysautonomie semblait ne pas dépendre de l'association avec une HTA ou avec les stades de la maladie. Ainsi, un dépistage précoce de la NAC serait nécessaire afin de limiter sa progression vers le stade sévère.

Mots-clés : Néphropathie diabétique – Variabilité de la fréquence cardiaque – Neuropathie autonome cardiaque