

**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2014**

**N° .....**

**THESE**

**Pour le**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : PNEUMOLOGIE**

**Par**

***Bénédicte MARTIGNAC***

**Née le 16 Octobre 1985 à Saint-Michel (16)**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2014**

---

**ETUDE DE LA FONCTION ENDOTHELIALE AU SEIN D'UNE POPULATION DE  
PATIENTS DIABETIQUES, PORTEURS D'UN SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES  
OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL.**

---

**Président : Monsieur le Professeur URBAN Thierry**

**Directeur : Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric**



**UNIVERSITE D'ANGERS**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2014**

**N° .....**

**THESE**

**Pour le**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : PNEUMOLOGIE**

**Par**

***Bénédicte MARTIGNAC***

**Née le 16 Octobre 1985 à Saint-Michel (16)**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2014**

---

**ETUDE DE LA FONCTION ENDOTHELIALE AU SEIN D'UNE POPULATION DE  
PATIENTS DIABETIQUES, PORTEURS D'UN SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES  
OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL.**

**Président : Monsieur le Professeur URBAN Thierry**

**Directeur : Monsieur le Professeur GAGNADOUX Frédéric**

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

<b>Doyen</b>	Pr. RICHARD
<b>Vice doyen recherche</b>	Pr. PROCACCIO
<b>Vice doyen pédagogie</b>	Pr. COUTANT

**Doyens Honoraires :** Pr. BIGORGNE, Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

**Professeur Émérite :** Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

**Professeurs Honoraires :** Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

<b>ABRAHAM Pierre</b>	Physiologie
<b>ASFAR Pierre</b>	Réanimation médicale
<b>AUBÉ Christophe</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>AUDRAN Maurice</b>	Rhumatologie
<b>AZZOUZI Abdel-Rahmène</b>	Urologie
<b>BARON Céline</b>	Médecine générale
<b>BARTHELAIX Annick</b>	Biologie cellulaire
<b>BATAILLE François-Régis</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>BAUFRETON Christophe</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>BEAUCHET Olivier</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BEYDON Laurent</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>BIZOT Pascal</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologique
<b>BONNEAU Dominique</b>	Génétique
<b>BOUCHARA Jean-Philippe</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CALÈS Paul</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CAMPONE Mario</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CAROLI-BOSC François-Xavier</b>	Gastroentérologie ; hépatologie
<b>CHABASSE Dominique</b>	Parasitologie et mycologie
<b>CHAPPARD Daniel</b>	Cytologie et histologie
<b>COUTANT Régis</b>	Pédiatrie
<b>COUTURIER Olivier</b>	Biophysique et Médecine nucléaire
<b>DARSONVAL Vincent</b>	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
<b>de BRUX Jean-Louis</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
<b>DESCAMPS Philippe</b>	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
<b>DIQUET Bertrand</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

<b>DUVERGER Philippe</b>	Pédopsychiatrie
<b>ENON Bernard</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>FANELLO Serge</b>	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
<b>FOURNIER Henri-Dominique</b>	Anatomie
<b>FURBER Alain</b>	Cardiologie
<b>GAGNADOUX Frédéric</b>	Pneumologie
<b>GARNIER François</b>	Médecine générale
<b>GARRÉ Jean-Bernard</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>GINIÈS Jean-Louis</b>	Pédiatrie
<b>GOHIER Bénédicte</b>	Psychiatrie
<b>GRANRY Jean-Claude</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>GUARDIOLA Philippe</b>	Hématologie ; transfusion
<b>HAMY Antoine</b>	Chirurgie générale
<b>HUEZ Jean-François</b>	Médecine générale
<b>HUNAUT-BERGER Mathilde</b>	Hématologie ; transfusion
<b>IFRAH Norbert</b>	Hématologie ; transfusion
<b>JEANNIN Pascale</b>	Immunologie
<b>JOLY-GUILLOU Marie-Laure</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>LACCOURREYE Laurent</b>	Oto-rhino-laryngologie
<b>LASOCKI Sigismond</b>	Anesthésiologie-réanimation
<b>LAUMONIER Frédéric</b>	Chirurgie infantile
<b>LE JEUNE Jean-Jacques</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>LEFTHÉRIOTIS Georges</b>	Physiologie
<b>LEGRAND Erick</b>	Rhumatologie
<b>LEROLLE Nicolas</b>	Réanimation médicale
<b>LERMITE Emilie</b>	Chirurgie générale
<b>LUNEL-FABIANI Françoise</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>MALTHIÉRY Yves</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>MARTIN Ludovic</b>	Dermato-vénéréologie
<b>MENEI Philippe</b>	Neurochirurgie
<b>MERCAT Alain</b>	Réanimation médicale
<b>MERCIER Philippe</b>	Anatomie
<b>NGUYEN Sylvie</b>	Pédiatrie
<b>PICHARD Eric</b>	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
<b>PICQUET Jean</b>	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
<b>PODEVIN Guillaume</b>	Chirurgie infantile
<b>PROCACCIO Vincent</b>	Génétique
<b>PRUNIER Fabrice</b>	Cardiologie
<b>REYNIER Pascal</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>RICHARD Isabelle</b>	Médecine physique et de réadaptation
<b>RODIEN Patrice</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROHMER Vincent</b>	Endocrinologie et maladies métaboliques
<b>ROQUELAURE Yves</b>	Médecine et santé au travail

<b>ROUGÉ-MAILLART Clotilde</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>ROUSSEAU Audrey</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROUSSELET Marie-Christine</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>ROY Pierre-Marie</b>	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
<b>SAINT-ANDRÉ Jean-Paul</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SENTILHES Loïc</b>	Gynécologie-obstétrique
<b>SUBRA Jean-François</b>	Néphrologie
<b>URBAN Thierry</b>	Pneumologie
<b>VERNY Christophe</b>	Neurologie
<b>WILLOTEAUX Serge</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>ZANDECKI Marc</b>	Hématologie ; transfusion
<b><u>MAÎTRES DE CONFÉRENCES</u></b>	
<b>ANNAIX Claude</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>ANNWEILER Cédric</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>AUGUSTO Jean-François</b>	Néphrologie
<b>BEAUVILLAIN Céline</b>	Immunologie
<b>BELIZNA Cristina</b>	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement
<b>BLANCHET Odile</b>	Hématologie ; transfusion
<b>BOURSIER Jérôme</b>	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
<b>BOUTON Céline</b>	Médecine générale
<b>CAILLIEZ Éric</b>	Médecine générale
<b>CAPITAIN Olivier</b>	Cancérologie ; radiothérapie
<b>CASSEREAU Julien</b>	Neurologie
<b>CHEVAILLER Alain</b>	Immunologie
<b>CHEVALIER Sylvie</b>	Biologie cellulaire
<b>CONNAN Laurent</b>	Médecine générale
<b>CRONIER Patrick</b>	Anatomie
<b>CUSTAUD Marc-Antoine</b>	Physiologie
<b>de CASABIANCA Catherine</b>	Médecine générale
<b>DUCANCELLE Alexandra</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
<b>DUCLUZEAU Pierre-Henri</b>	Nutrition
<b>FORTRAT Jacques-Olivier</b>	Physiologie
<b>GOHIER Bénédicte</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>GUARDIOLA Philippe</b>	Hématologie ; Transfusion
<b>HINDRE François</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>JEANGUILLAUME Christian</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>JOUSSET-THULLIER Nathalie</b>	Médecine légale et droit de la santé
<b>KEMPF Marie</b>	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
<b>LACOEUILLE Franck</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>LERMITTE Emilie</b>	Chirurgie Générale
<b>LETOURNEL Franck</b>	Biologie cellulaire
<b>LOISEAU-MAINGOT Dominique</b>	Biochimie et biologie moléculaire

<b>MARCHAND-LIBOUBAN Hélène</b>	Biologie cellulaire
<b>MAY-PANLOUP Pascale</b>	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
<b>MESLIER Nicole</b>	Physiologie
<b>MOUILLIE Jean-Marc</b>	Philosophie
<b>PAPON Xavier</b>	Anatomie
<b>PASCO-PAPON Anne</b>	Radiologie et Imagerie médicale
<b>PELLIER Isabelle</b>	Pédiatrie
<b>PENCHAUD Anne-Laurence</b>	Sociologie
<b>PIHET Marc</b>	Parasitologie et mycologie
<b>PRUNIER Delphine</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>PUISSANT Hugues</b>	Génétique
<b>ROUSSEAU Audrey</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
<b>SAVAGNER Frédérique</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>SIMARD Gilles</b>	Biochimie et biologie moléculaire
<b>TANGUY-SCHMIDT Aline</b>	Hématologie ; transfusion
<b>TURCANT Alain</b>	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

septembre 2013

## **COMPOSITION DU JURY**

### **Président du jury :**

Monsieur le Professeur Thierry URBAN

### **Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX

### **Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Thierry URBAN

Monsieur le Professeur Frédéric GAGNADOUX

Monsieur le Professeur Pierre ABRAHAM

Madame le Docteur Nicole MESLIER



## Remerciements

### A MONSIEUR LE PROFESSEUR URBAN :

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils et votre enseignement au cours de mon internat. Que ce travail au sein de votre service soit la marque de l'intérêt que je porte à votre discipline et le témoignage de ma gratitude.

### A MONSIEUR LE PROFESSEUR GAGNADOUX :

Qui est à l'origine de ce travail et me fait l'honneur de le juger. Je vous remercie de m'avoir guidée lors des différentes étapes de ce travail et de mon internat, de vos conseils et de votre disponibilité permanente. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAHAM :

Qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous remercie de l'intérêt que avez porté à mon travail. Veuillez trouver ici toute ma respectueuse considération.

### A MADAME LE DOCTEUR MESLIER :

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance respectueuse

- Aux Dr BADATCHEFF, Dr JEANFAIVRE, Dr HUREAUX, Dr OUKSEL, Dr PRIOU, Dr PERSON, Dr RATIARISON, Dr TRZEPIZUR, pour leurs conseils, leur aide précieuse et accompagnement durant ces années d'internat.
- Aux Dr RIVEREAU, Dr GIRARD, Dr GOUPIL, Dr PARIS, Dr MOLINIER, Dr PIRON et à l'équipe infirmière du service de Pneumologie du CH Le Mans, pour leur accueil chaleureux lors de mes premiers pas en Pneumologie.
- Aux équipes infirmières et aides soignant(e)s du service de Pneumologie, pour leur participation active à ma formation, et surtout pour leur bonne humeur constante.
- A l'équipe formidable de secrétaires de Pneumologie, (et tout particulièrement à Mylène), pour leur patience et leur aide à la réalisation de ce travail.
- A mes premières rencontres Angevines : Amélie, Coralie, Fairouz, Antoine.
- A mes compagnons d'internat et amis: Cécile, Marie, Arnaud, Tin, Lise, Emilie, Pierre Yves, Gonzague, Audrey W, Camille, Audrey C, Charlotte et, Anthony, Grégoire et tous les autres.
- A mes amis de longue date, Marie-Julie, Anne Emmanuelle, Romain, Amandine pour leur soutien à toute épreuve malgré la distance.
- A ma famille, pour avoir toujours cru en moi, et sans qui je n'aurais pas réussi toutes ces années.
- A ma sœur Caroline, à mon frère François, à mes parents, pour votre aide à la réalisation de ce travail, et au cours de toutes ces années, vos encouragements, votre soutien constant face aux difficultés, et pour votre présence tout simplement.
- A Pierre, pour ta patience, ton soutien et ta présence à mes cotés depuis toutes ces années.

Et à tous ceux que je n'ai pas cités.

## Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine

BMI : Body Masse Index

CVF : Capacité Vitale Forcée

DT2 : Diabète de Type 2

FDR CV : Facteurs De Risque Cardio-Vasculaires

FMD : Flow Mediated Dilation

HbA1C : Hémoglobine glyquée A1C

HOMA-IR : HOMeostasis Assessment Index

IAH : Index d'Apnée Hypopnée

ID : Index de Désaturation en oxygène à 3% par heure de sommeil

IME : Index de Micro Eveil par heure de sommeil

LTH : Hyperhémie Thermique Locale

NO : Monoxyde d'azote

PCO<sub>2</sub> : Pression partielle en dioxyde de carbone

PO<sub>2</sub> : Pression partielle en oxygène

PORH : Hyperhémie Réactive Post Occlusive

PSG : Polysomnographie

RHI : Index de Réactivité Hyperhémique

RH-PAT: Index de Réactivité Hyperémique mesurée par le Tonométrie Artérielle Périphérique

SAHOS : Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil

VEMS : Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

T90 : Temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90% au cours du temps total de sommeil

## Plan

### INTRODUCTION

- 1- Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.
- 2- Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et le diabète de type 2.
- 3- La fonction endothéliale.

### MATERIEL ET METHODES

### RESULTATS

- 1- Population de l'étude
- 2- Analyse des résultats

### DISCUSSION

### CONCLUSION

Bibliographie

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

## INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est une pathologie fréquente et sous diagnostiquée, touchant actuellement en population générale 2% des femmes et 4% des hommes de 30 à 60 ans <sup>(1)</sup>. Le diabète de type 2 (DT2), et le SAHOS <sup>(2), (3), (4)</sup> sont reconnus depuis plusieurs années comme des facteurs de risque cardio vasculaire (FDR CV), ayant une influence majeure dans la survenue d'événements cardio vasculaire (CV) <sup>(1), (5)</sup> par l'intermédiaire de la formation d'athérosclérose. De plus, ces deux pathologies sont souvent associées. En effet, dans la cohorte *Sleep AHEAD* <sup>(6)</sup>, la prévalence du SAHOS modéré à sévère était de 53 % chez des patients en surpoids ou obèses diabétiques de type 2. La dysfonction endothéliale est un phénomène essentiel dans les maladies cardiovasculaires précédant le changement structurel vasculaire et les manifestations cliniques. En conséquence, beaucoup de recherches récentes ont mis l'accent sur la détection précoce de la dysfonction endothéliale chez l'Homme. Plusieurs techniques existent, plus ou moins comparables, mesurant différentes composantes de la fonction endothéliale, dont l'hyperhémie réactive par tonométrie artérielle périphérique (RH-PAT), technique dérivée de la *flow mediated dilation* (FMD) et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle. La présence d'un SAHOS associée à un diabète suggère une altération plus prononcée de la fonction endothéliale.

Les objectifs de notre étude sont :

- de comparer deux techniques de mesure de fonction endothéliale : le RH-PAT versus la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle,
- d'évaluer l'impact de la sévérité du SAHOS sur la dysfonction endothéliale au sein d'une population de patients diabétiques,
- et d'étudier les différents paramètres cliniques, biologiques et polysomnographiques pouvant moduler la dysfonction endothéliale chez ces patients.

### 1-Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil.

Le SAHOS est caractérisé par une fermeture répétée des voies aériennes supérieures au cours du sommeil expliquée par des anomalies anatomiques (réduction de calibre) et/ou fonctionnelles par augmentation de la collapsibilité pharyngée (Figure 1). Ces anomalies sont responsables d'apnées entraînant une hypoxie répétée et d'une fragmentation du sommeil.

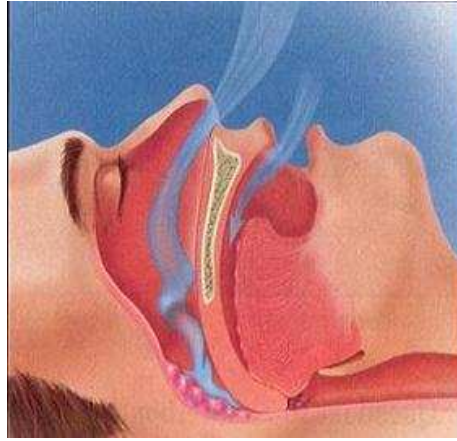


Figure 1 : Fermeture des voies aériennes supérieures au cours du sommeil.

Le SAHOS est défini, selon *l'American Academy of Sleep Medicine*, par la présence des critères A ou B et du critère C <sup>(7)</sup> :

A. Somnolence diurne excessive non expliquée par d'autres facteurs ;

B. Deux au moins des critères suivants non expliqués par d'autres facteurs :

- ronflements sévères et quotidiens
- sensations d'étouffement ou de suffocation pendant le sommeil
- sommeil non réparateur
- fatigue diurne
- difficultés de concentration
- nycturie (plus d'une miction par nuit) ;

C. Critère polysomnographique ou polygraphique : apnées + hypopnées  $\geq 5$  par heure de sommeil calculé par l'index d'apnée hypopnée (IAH).

La sévérité du SAHOS dépend de l'IAH. Un SAHOS léger est défini par un IAH entre 5 et 15 événements par heure, un SAHOS modéré par un IAH entre 15 et 30 événements par heure, un SAHOS sévère par un IAH supérieur ou égal à 30 événements par heure.

La polysomnographie (PSG) est le seul examen permettant de poser le diagnostic de certitude. Elle est indispensable pour documenter la désorganisation du sommeil. Cet examen n'est développé que depuis une trentaine d'années, et est réalisé dans un laboratoire spécialisé dans l'étude du sommeil. La PSG <sup>(7)</sup> permet l'étude des stades du sommeil. Elle comporte plusieurs capteurs (Figure 2) dont l'électroencéphalogramme, l'électro-oculogramme, l'électromyogramme des muscles périphériques et de la houppe du menton. Pour mettre en

évidence les apnées et les hypopnées, il faut mesurer le flux ventilatoire par l'utilisation de thermistances. D'autres méthodes existent dont la capnographie, l'enregistrement des sons trachéaux et la mesure de pression au moyen de canules nasales permettant d'obtenir des courbes de débit ventilatoire instantané. La méthode de référence reste la pneumotachographie, qui permet une appréciation quantitative du débit aérien bien que de mauvaise tolérance au cours du sommeil. Les efforts respiratoires sont analysés grâce aux mouvements thoraco-abdominaux, enregistrés par pléthysmographie d'inductance en utilisant des sangles thoraco-abdominales. L'analyse des mouvements permet de définir le caractère obstructif des apnées. Les répercussions des apnées sur la saturation en oxygène sont appréciées par l'oxymétrie de pouls. L'utilisation de logiciels dédiés permet l'analyse des paramètres cardio- respiratoires (Figure 3).

L'IAH est calculé après analyse de l'enregistrement du sommeil. Une apnée <sup>(7)</sup> obstructive est définie par un arrêt du débit aérien naso-buccal pendant au moins 10 secondes avec persistance d'efforts ventilatoires. Une hypopnée <sup>(7)</sup> est définie par un événement respiratoire d'au moins 10 secondes associé à :

- soit une diminution d'au moins 50 % d'un signal de débit validé par rapport au niveau de base,
- soit une diminution inférieure à 50 % ou un aspect de plateau inspiratoire associé à une désaturation en oxygène d'au moins 3 % et/ou à un micro-éveil.



Figure 2 : Enregistrement nocturne par polysomnographie.



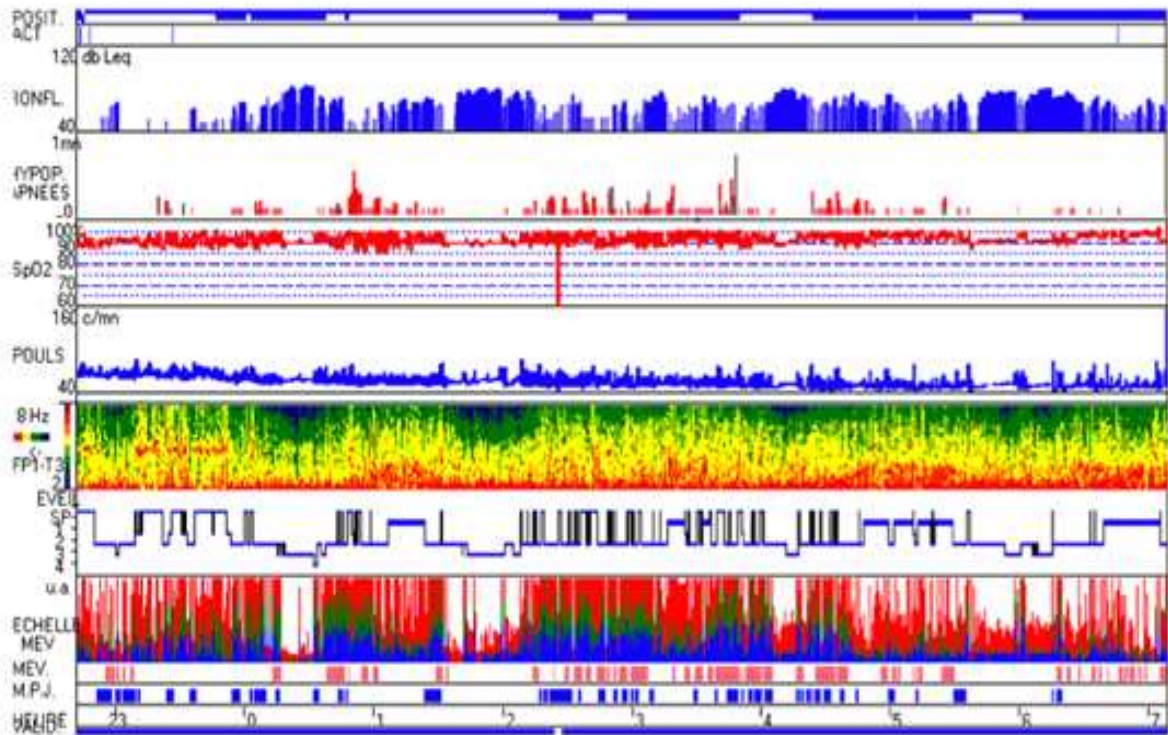


Figure 3 : Exemple de tracé d'un enregistrement nocturne de polysomnographie.

La prévalence du SAHOS augmente avec l'obésité, la prise d'hypnotiques, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'obstruction nasale, ou certaines pathologies endocriniennes comme l'hypothyroïdie. Il a été montré que les sujets américains d'origine africaine avaient un risque relatif plus élevé de développer un SAHOS que les sujets caucasiens <sup>(8)</sup>. La prévalence augmente aussi avec l'âge et devient maximale vers 60 ans <sup>(9)</sup>. La prépondérance masculine <sup>(10), (11)</sup> est considérable, de l'ordre de 80-90 %, mais le risque de SAHOS est aussi présent chez la femme ménopausée.

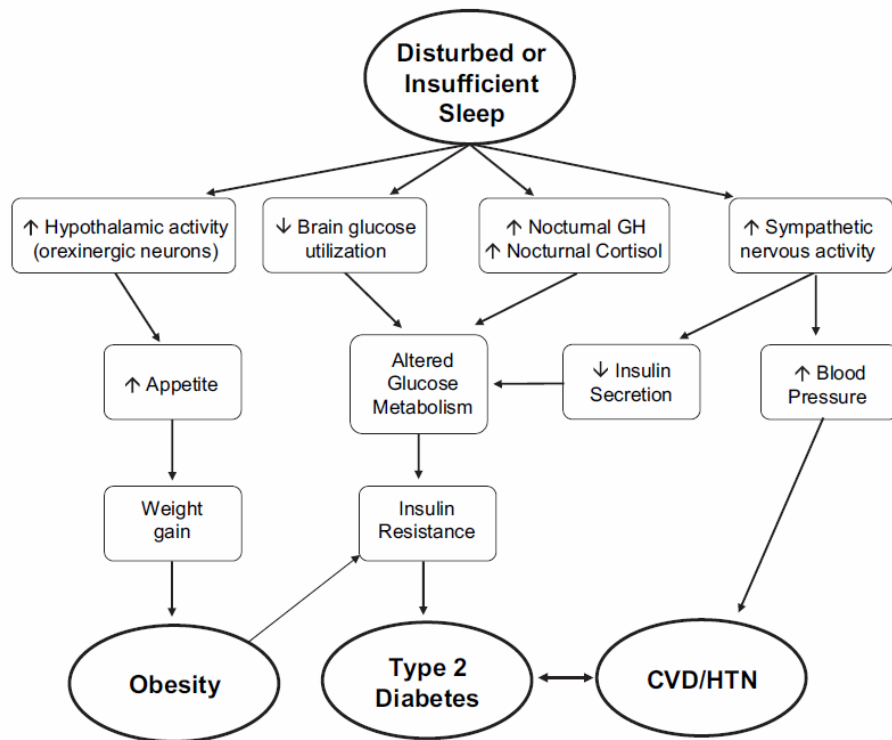
## 2-Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et le diabète de type 2.

Il a été démontré dans plusieurs études épidémiologiques que la prévalence du diabète était significativement supérieure chez les patients atteints de SAHOS en comparaison aux patients non apnéiques. La sévérité du SAHOS est associée à un risque accru de diabète <sup>(12), (13), (14)</sup> tout en sachant que l'obésité est un facteur de risque commun aux deux pathologies. L'altération du métabolisme glucidique est un des mécanismes responsables, par le biais d'une insulino-résistance <sup>(15), (16)</sup>. La résistance périphérique à l'insuline est mise en évidence par l'index



HOMA-IR, calculé selon la formule suivante :  $\text{Index HOMA-IR} = (\text{glycémie} \times \text{insulinémie} / 22,5)$ .

Un résultat supérieur à 2,4 témoigne d'une insulino-résistance.



**Figure 4** : Mécanismes physiopathologiques possibles de l'altération du métabolisme glucidique<sup>(17)</sup>. CVD : cardiovascular disease, HTN : hypertension

Différentes voies physiopathologiques (Figure 4) ont été évoquées, dont le rôle de l'hypoxie intermittente<sup>(18)</sup> et du stress oxydatif<sup>(19)</sup>. Les micro-éveils récurrents<sup>(17)</sup>, entraînant une fragmentation du sommeil, activent le système sympathique en stimulant de manière itérative l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, conduisant à une augmentation du taux de cortisol, à une diminution de l'activité des cellules bêta du pancréas, à des taux élevés d'hormone de croissance, et à des altérations de la régulation neuroendocrine de l'appétit (orexine/leptine)<sup>(12)</sup>,<sup>(20)</sup>,<sup>(21)</sup>,<sup>(22)</sup>.

### 3-La fonction endothéliale.

Décrit par le passé comme étant une surface inerte, l'endothélium est aujourd'hui considéré comme une réelle interface entre la circulation et le milieu intérieur, comme cela a été démontré par Furchgott et Zawadzki<sup>(23)</sup>, en participant de manière active à l'homéostasie du système circulatoire. Les mécanismes précis sont complexes et résultent d'interactions entre le sang, l'endothélium et les cellules musculaires lisses<sup>(24)</sup>.

a-Régulation du tonus vasculaire. Les cellules endothéliales sont sensibles aux variations des forces de cisaillement du flux sanguin, aux stimulations neuro-hormonales et pharmacologiques. Elles secrètent des molécules vasodilatatrices dont le monoxyde d'azote (NO), le plus puissant vasodilatateur physiologique, et vasoconstrictrices (endothéline-1) qui vont respectivement, relâcher ou contracter, la fibre musculaire lisse de la paroi artérielle.

b-La dysfonction endothéliale. L'altération de la fonction endothéliale est un marqueur précoce d'athérosclérose. La preuve initiale de l'existence d'une dysfonction endothéliale touchant les artères coronaires athéromateuses a été apportée en 1986 par *Ludmer et al*, qui, pour cela, ont eu recours à la perfusion intra coronaire d'acétylcholine et à la coronarographie quantitative <sup>(25)</sup>. La dysfonction endothéliale est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant pour l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies et les accidents vasculaires et cérébraux <sup>(26), (27), (28)</sup>. Des techniques d'évaluation et de mesures non invasives existent dorénavant <sup>(29), (30)</sup>.

c-Mesure de la fonction endothéliale. Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la fonction endothéliale <sup>(30), (31)</sup> dont certaines sont détaillées ci-dessous (Tableau I).

**Tableau I :** Avantages et inconvénients des techniques les plus fréquemment utilisées pour évaluer la fonction endothéliale <sup>(30)</sup>.

Technique	Vascular Bed	Advantages	Disadvantages	Stimulus (Examples)
FMD	Brachial artery	Easy access	Challenging to perform well	Reactive Hyperemia
	Conduit artery	Correlation with invasive epicardial vascular function Many outcome studies Inexpensive Possibility to assess other important parameters (flow, baseline arterial diameters, FMC)	Disparate protocols for performance and standardizations Need for standardization	
Venous occlusion plethysmography	Forearm vasculature	Easy access	Invasive (cannulation of the brachial artery)	Ach and other vasoactive substances
	Microvasculature	Vasoactive substances infused to generate a dose-response relationship Contralateral arm as a control	Time consuming	
EndoPAT	Finger	Easy to access and perform	Expense of disposable finger probes	Reactive hyperemia
	Microvasculature	Automated Low interobserver and intraobserver variability Correlation with invasive microvascular vascular function	PAT signal influenced by variable non endothelial factors	

Ach : acétylcholine, FMD : flow mediated dilation, FMC : flow mediated constriction, PAT : tonométrie artérielle périphérique.

### 1- La technique de dilatation médiée par le flux (FMD) :

La technique de FMD (*flow mediated dilation*) est la technique de référence. La capacité de l'artère à se dilater est mesurée pendant la phase d'hyperémie réactive correspondant à la phase de vasodilatation qui apparaît après une occlusion. L'occlusion de l'artère brachiale se fait à l'aide d'un brassard de tensiomètre gonflé à une pression supra-systolique pendant 5 minutes. Elle représente la relaxation endothélium dépendante de l'artère due à l'augmentation du flux sanguin<sup>(31), (32), (33), (34)</sup>. L'altération de la mesure de FMD prédit de façon indépendante et à long terme les événements cardiovasculaires chez des sujets sains<sup>(35)</sup>. Il existe cependant une grande variabilité inter et intra opérateur dépendante dans les mesures<sup>(30)</sup>.

### 2- L'hyperhémie réactive par tonométrie artérielle périphérique (RH-PAT) :

Il s'agit d'une méthode récente de mesure de la fonction endothéliale<sup>(36)</sup> utilisée depuis les années 2000. La tonométrie artérielle périphérique (PAT) permet de mesurer les modifications pulsatiles du volume artériel par pléthysmographie digitale automatisée après occlusion artérielle supra systolique de quelques minutes. Cette technique s'appuie sur les principes de la FMD<sup>(37)</sup>. Il existe d'ailleurs une concordance entre les résultats obtenus par RH-PAT et la mesure échographique de FMD<sup>(38)</sup> dans une population présentant des FDR CV. L'enregistrement de l'onde de pouls artérielle est réalisé par des sondes pneumatiques digitales appelées Endopat®<sup>(30)</sup> (Figure 5 et 6). En conditions physiologiques, l'augmentation du volume sanguin artériel à l'extrémité du doigt accentue la modification de l'onde de pouls, augmentant le signal mesuré (Figure 7)<sup>(30)</sup>.

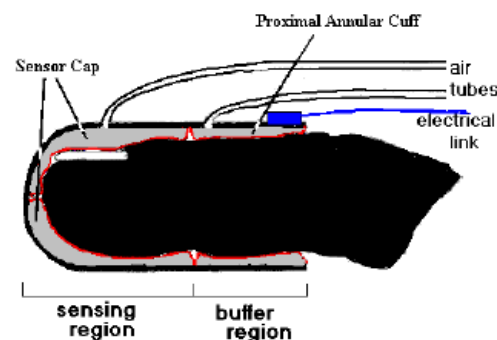


Figure 5 : Sonde pneumatique de pléthysmographie digitale<sup>(39)</sup>.



Figure 6 : Installation du patient et réalisation de la mesure par RH-PAT à l'aide de sonde pneumatique de pléthysmographie digitale <sup>(37)</sup>.

L'amplitude du volume d'impulsion numérique est mesurée et analysée par la méthode RH-PAT (*EndoPAT 2000, Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel*). L'index de réactivité hyperémique (RHI) permet d'évaluer la fonction endothéliale microcirculatoire, il correspond au ratio de la moyenne de l'amplitude du RH-PAT sur une période de 1 minute commençant 1,5 minute après le dégonflement du brassard et le niveau de base, pris sur le bras controlatéral <sup>(37), (40)</sup>. Ce calcul est effectué par un logiciel dédié (*Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel*). Une mesure est réalisée de manière simultanée sur le bras controlatéral, dit bras témoin, afin de pallier à toute modification du tonus vasculaire systémique, (Figure 8). Il a été établi dans la littérature qu'un RHI inférieur à 1,67 indiquait une dysfonction endothéliale <sup>(41)</sup>.

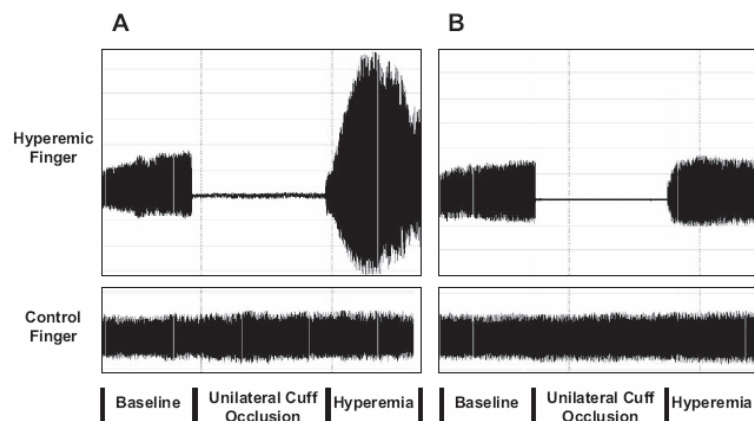


Figure 7 : Mesure du signal enregistré par les sondes de pléthysmographie digitale Endopat® <sup>(42)</sup>. Comme le montre le schéma, l'amplitude du signal est enregistrée; puis pendant le gonflage du brassard de tensiomètre, le flux sanguin est interrompu et augmente au cours de la période d'hyperhémie post occlusive chez un patient sain (A) et chez un patient ayant une réponse atténuée (B). Dans le bras contrôle, l'amplitude du signal reste stable témoignant d'un flux sanguin continu.

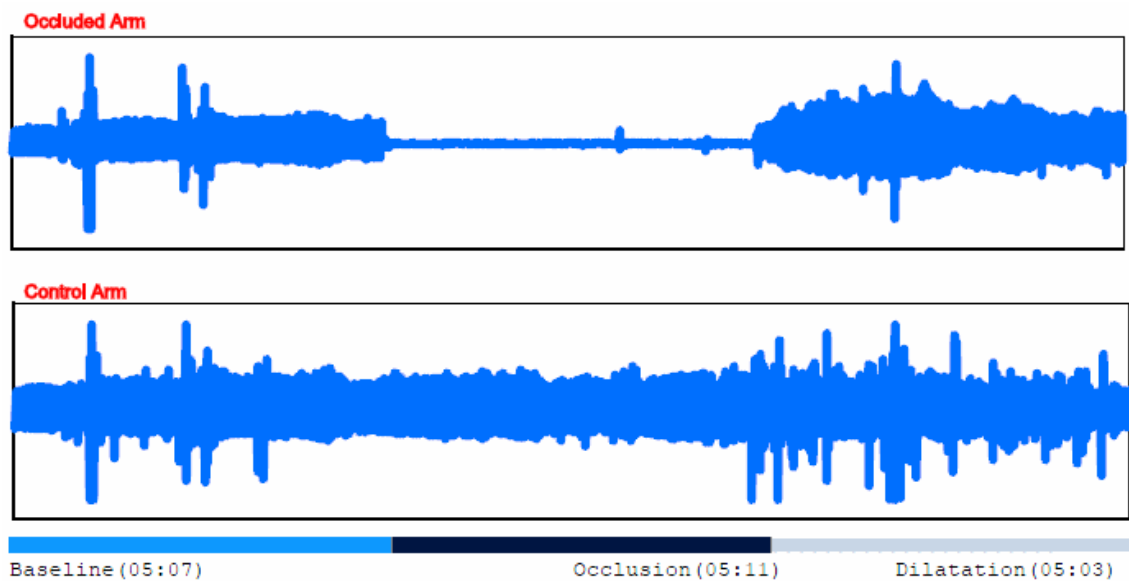


Figure 8 : Tracé de RH-PAT d'un patient diabétique, porteur d'un SAHOS.

L'intérêt du RH-PAT en tant qu'outil d'évaluation de la fonction endothéliale, et sa valeur prédictive vis-à-vis du risque cardio-vasculaire ont été récemment démontrés. Une corrélation inverse entre le RH-PAT et la présence de FDR CV a été établie au sein de plusieurs études transversales dont la cohorte *Framingham* <sup>(36), (42)</sup>, comme l'obésité, le diabète <sup>(42)</sup>, le tabac, et l'hypercholestérolémie <sup>(43), (44)</sup>. Récemment, *Bonetti et al* ont montré qu'un faible RHI était corrélé à une atteinte de la micro circulation coronaire <sup>(41)</sup>. *Itzhaki et al* ont aussi objectivé un faible RHI chez des patients porteurs d'un SAHOS modéré à sévère <sup>(45)</sup>. Néanmoins, l'augmentation de l'amplitude de l'onde de pouls faisant suite à l'hypérémie réactive demeure une réponse complexe à l'ischémie <sup>(30)</sup>.

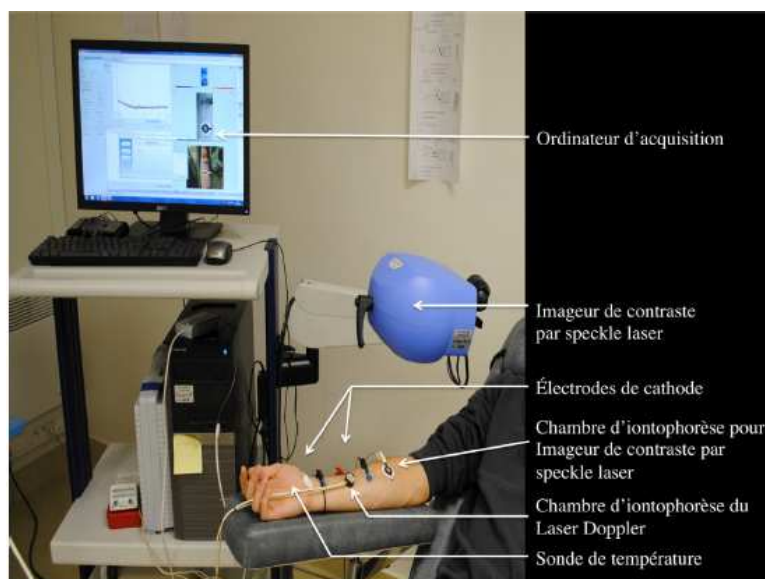
En comparaison aux autres méthodes d'évaluation de la fonction endothéliale, l'EndoPAT® offre l'avantage d'être une méthode non invasive, non opérateur dépendante et reproductible <sup>(46)</sup>. De plus, par rapport aux méthodes échographiques dont la FMD, elle ne nécessite aucune expertise spécifique. La variabilité de la mesure dans le temps est acceptable et comparable aux autres méthodes non invasives <sup>(47)</sup>.

### 3- Iontophorèse couplée au laser doppler Speckle.

a-**Généralités.** La iontophorèse est une méthode non invasive et indolore, à la différence de la plethysmographie d'occlusion veineuse ayant un abord intra vasculaire (Tableau I), permettant d'étudier la microcirculation cutanée dont principes restent les mêmes.

Du fait de son accessibilité, la microcirculation cutanée a été suggérée comme un modèle de la fonction microvasculaire généralisée <sup>(48), (49)</sup>.

La technique d'iontophorèse permet la migration de molécules chargées au sein de la microcirculation cutanée en utilisant un courant électrique de faible intensité (Figure 9). La réponse microcirculatoire, captée par le laser doppler Speckle, est liée à la charge de la molécule. La technique du laser Speckle par imagerie de contraste donne une image en temps réel de la circulation sanguine <sup>(50)</sup> en regard de la microcirculation cutanée <sup>(51)</sup>. Les techniques par lasers peuvent être couplées à différents tests de provocation pharmacologiques comme l'acétylcholine ou physiques dont l'hyperhémie thermique locale (LTH), ou l'hyperhémie réactive post occlusive (PORH) permettant d'explorer la fonction endothéliale <sup>(37), (50)</sup>. Cette technique a une bonne reproductibilité par rapport aux autres techniques de fluxmétrie <sup>(37), (48), (49)</sup> et une excellente reproductibilité intra et inter opérateur <sup>(52)</sup>.



**Figure 9 :** Enregistrement de la microcirculation cutanée par laser doppler Speckle au cours d'une iontophorèse d'acétylcholine <sup>(37)</sup>.

**b-L'hyperémie réactionnelle post occlusive (PORH).** Le retour du flux sanguin suite à une occlusion artérielle supra systolique (principe similaire à celui de la FMD et du PAT) induit un pic de vasodilatation (Figure 10) dont l'origine semble être en partie endothélium-dépendante <sup>(37), (50), (53)</sup>. Cependant, plusieurs études rapportent le rôle quasi inexistant du NO dans la vasodilatation induite par l'hyperhémie réactive post occlusive <sup>(54)</sup>.

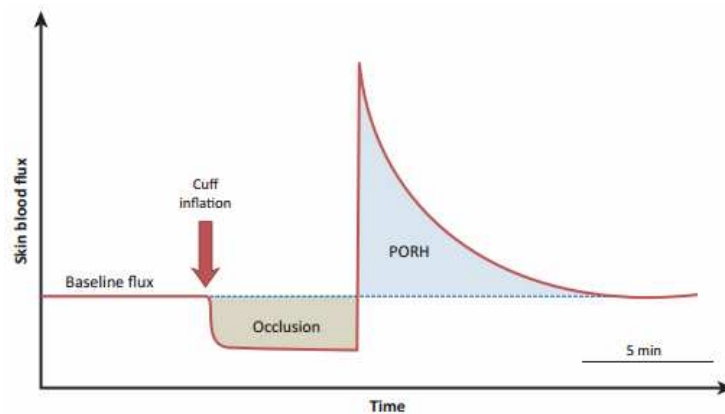


Figure 10: Evolution du flux sanguin microcirculatoire après une occlusion supra systolique <sup>(55)</sup>.

**c-L'hyperhémie thermique locale (LTH).** Les sondes de iontophorèse appliquées sur la peau sont chauffées à 44° <sup>(56), (57)</sup>, entraînant une réponse microcirculatoire bi phasique indolore (Figure 11) avec un pic et un plateau de vasodilatation <sup>(56), (58), (59)</sup>. Une boucle reflexe sensorielle axonale est responsable du pic <sup>(50)</sup>, alors que le plateau de vasodilatation serait lié à une réaction NO dépendante <sup>(50), (59)</sup>. *Smith et al* ont montré une diminution de la vasodilatation cutanée endothéliale chez les patients hypertendus <sup>(60)</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients diabétiques <sup>(56), (61)</sup>.

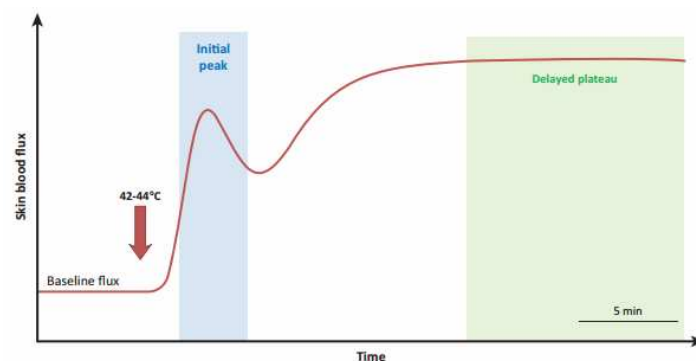


Figure 11: Evolution du flux sanguin microcirculatoire après hyperhémie thermique locale <sup>(55)</sup>.

**d-Iontophorèse de drogues vasoactives.** La fonction endothéliale peut être évaluée en mesurant la réactivité vasculaire à l'acétylcholine (Ach) qui stimule la production de NO en agissant sur les récepteurs muscariniques endothéliaux, il s'agit d'une vasodilatation endothélium dépendante. La vasodilatation endothélium indépendante est étudiée par l'ajout de nitroprussiate de sodium (SNP), évaluant la relaxation des cellules musculaires lisses <sup>(50)</sup>.



L'administration d'Ach ou de SNP se fait au sein de la paroi cutanée, grâce à un courant électrique indolore. Des études ont montré que la vasodilatation cutanée induite par l'Ach était corrélée de manière significativement positive avec le NO <sup>(62)</sup>, marqueur de la fonction endothéliale systémique, et la microcirculation coronaire <sup>(63)</sup>. Certains traitements dont l'aspirine sont susceptibles de modifier la réponse endothéliale <sup>(64), (65), (66)</sup>.

Le diabète <sup>(66), (67), (68), (69)</sup> et le SAHOS <sup>(70), (71), (72), (73)</sup> sont pourvoyeurs de dysfonction endothéliale. Leur association chez un même patient potentialiserait l'altération de la fonction endothéliale, mais aucune étude ne l'a pour l'instant démontré.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la dysfonction endothéliale attendue plus sévère chez les patients présentant l'association d'un DT2 et d'un SAHOS par deux techniques de mesure différentes, le RH-PAT et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle, qui par la suite ont été comparées. L'impact de la sévérité du SAHOS sur la dysfonction endothéliale a été recherché. Les paramètres cliniques, biologiques, et polysomnographiques ont été analysés afin d'évaluer leur influence sur la dysfonction endothéliale.

## MATERIEL et METHODES

Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude prospective, réalisée sur le CHU d'ANGERS, incluant des patients suivis au sein de la cohorte DIVAS, effectuée de manière conjointe dans les services de pneumologie, d'endocrinologie diabétologie et d'explorations fonctionnelles vasculaires, d'Octobre 2011 à Juillet 2014.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients de plus de 18 ans, ayant un DT2 précédemment diagnostiqué en état stable, avec un traitement antidiabétique oral ou une insulinothérapie non modifiés au cours des trois derniers mois. Les critères d'exclusion étaient un taux d'hémoglobine glyquée (HBA1c)  $\geq 9\%$ , un SAHOS précédemment diagnostiqué et traité au cours des 3 derniers mois, une pathologie CV précédemment diagnostiquée (insuffisance cardiaque, coronaropathie, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs), une insuffisance respiratoire chronique précédemment documentée. Les patients sous tutelle ou curatelle ont été exclus.

Protocole. Après vérification des critères requis d'inclusion et d'exclusion, les patients retenus étaient adressés au laboratoire du sommeil par la consultation d'endocrinologie diabétologie, afin de rechercher un SAHOS. Un enregistrement nocturne a été effectué par PSG en analysant



manuellement le sommeil et les événements respiratoires conformément aux recommandations actuelles <sup>(7)</sup>. Les données polysomnographiques suivantes ont été relevées :

- index de micro-éveil par heure de sommeil (IME),
- index d'apnée-hypopnée par heure de sommeil (IAH),
- index de désaturation en oxygène  $\geq 3\%$  par heure de sommeil (ID),
- temps de sommeil avec une saturation  $< 90\%$  en minutes au cours du temps de sommeil total (T90)
- saturation moyenne en oxygène au cours du temps de sommeil total.

Le lendemain, un prélèvement sanguin a été réalisé, comprenant :

- une gazométrie artérielle au repos
- un dosage du taux d'HbA1C
- une glycémie à jeun
- un dosage de l'insulinémie permettant le calcul de l'HOMA-IR

Une exploration fonctionnelle respiratoire a ensuite été effectuée par la réalisation d'une boucle débit-volume afin de mesurer en pourcentage respectif des valeurs théoriques le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF). Puis, une première mesure de fonction endothéliale a été réalisée par la technique du RH-PAT. Une deuxième mesure a été réalisée par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle, dans le service d'Explorations fonctionnelles vasculaires.

Après une période de repos suffisante pour obtenir la stabilisation des variables hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque) et un confort thermique du patient, il a été réalisé d'abord une iontophorèse d'acétylcholine (Ach), et d'eau désionisée, puis ensuite une hyperémie réactionnelle post occlusive (PORH), suivie d'une hyperhémie thermique locale (LTH).

Analyse statistique. Les analyses statistiques ont été effectuées avec l'aide des logiciels SPSS et PRISM 4. L'analyse univariée a été réalisée en utilisant les coefficients de corrélation  $r$  de Pearson, et de Spearman, avec un seuil de significativité de 5% ( $p < 0.05$ ). L'impact de la prise d'aspirine sur la fonction endothéliale étant décrit dans la littérature, l'étude a tout d'abord été menée sur la population totale, puis dans un sous-groupe prenant de l'aspirine (Aspirine +) et ne prenant pas d'aspirine (Aspirine -) au long cours.

## RESULTATS

Population de l'étude. Il s'agit d'une analyse intermédiaire d'un sous-groupe de 54 sujets, inclus d'une manière prospective et unicentrique. Les patients étaient âgés de 37 à 81 ans, tous diabétiques de type 2, sans atteinte cardiovasculaire organique connue. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau II.

La population étudiée comprenait 32 hommes (59.3%), et 22 femmes (40.7%), l'âge moyen était de 60 ans  $\pm$  9.3. Les patients étaient diabétiques depuis en moyenne 11 ans  $\pm$  8.6. Le BMI moyen était de 34 kg/m<sup>2</sup>, et 77 % des patients étaient obèses avec un BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. L'IAH moyen était de 34,6 par heure de sommeil  $\pm$  24. Un SAHOS modéré à sévère (IAH  $\geq$  15 par heure de sommeil) a été diagnostiqué chez 44 patients soit 81 % de la population. Seulement 3 patients (soit 5,5 % de la population étudiée) ne présentaient pas de SAHOS. La très grande majorité des sujets (90%) était sevrés de leur tabagisme. Parmi ces patients, 93% bénéficiaient d'un traitement antidiabétique oral. Un traitement par aspirine à posologie antiagrégante était pris par 37 % de la population. Un RHI inférieur à 1,67, témoin selon la littérature d'une dysfonction endothéliale (27), a été retrouvé chez 22 patients soit seulement 40 % de la population étudiée (n = 48).

Tableau II : Caractéristiques cliniques de la population.

<i>Variables</i>	<i>Population totale</i>
N, patients	54
Age, années	59,7 (9.36)
Homme, %	59,7
Femme, %	40,3
BMI, kg/m2	34 (6,43)
Tabagisme sevré, %	90
Obésité (BMI $\geq$ 30 kg/m2), %	77
Ancienneté diabète, années	11 (8.6)
Taux d'HbA1C, %	7.9 (1.15)
Hypertension artérielle, %	64
PAS, mmHg	132 (16.2)
PAD, mmHg	75 (10)
<b>Données respiratoires diurnes</b>	
PO <sub>2</sub> , mmHg	83 (15)
PCO <sub>2</sub> , mmHg	38.2 (4.34)
VEMS, %	100 (19.8)
CVF, %	100 (19.9)
<b>Données respiratoires nocturnes</b>	
Index de désaturation à 3% par heure	30.9 (26)
Index apnée hypopnée (IAH)	34,3 (26.4)
IAH < 5, %	5,5
IAH $\geq$ 5, %	94,5
IAH $\geq$ 15, %	81
IAH $\geq$ 30, %	44
Saturation moyenne, %	91 (2,1)
T90, minute	52 (82,4)
Index de micro éveil par heure	29.5 (20.5)
<b>Traitements médicamenteux</b>	
Prise d'insuline, %	7
Prise d'ADO, %	93
Prise d'aspirine, %	37

Les données sont exprimées en moyenne (écart type), ou en pourcentages (%).

BMI : body masse index, HbA1C : hémoglobine glyquée A1C, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, PO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en oxygène au repos en mmHg, PCO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone au repos en mmHg, VEMS : volume expiratoire maximal en une seconde en pourcentage de la théorique, CVF : capacité vitale forcée en pourcentage de la théorique, T90 : temps passé au cours du temps de sommeil total avec une saturation inférieure à 90% en minutes, ADO : antidiabétique oral.

## Analyse des résultats.

Les recherches de corrélations ont été réalisées avec des mesures d'iontophorèse exprimées en valeur absolue. Les paramètres de pression artérielle moyenne étaient stables au cours de l'examen.

- Comparaison des deux techniques de mesure de la fonction endothéliale.

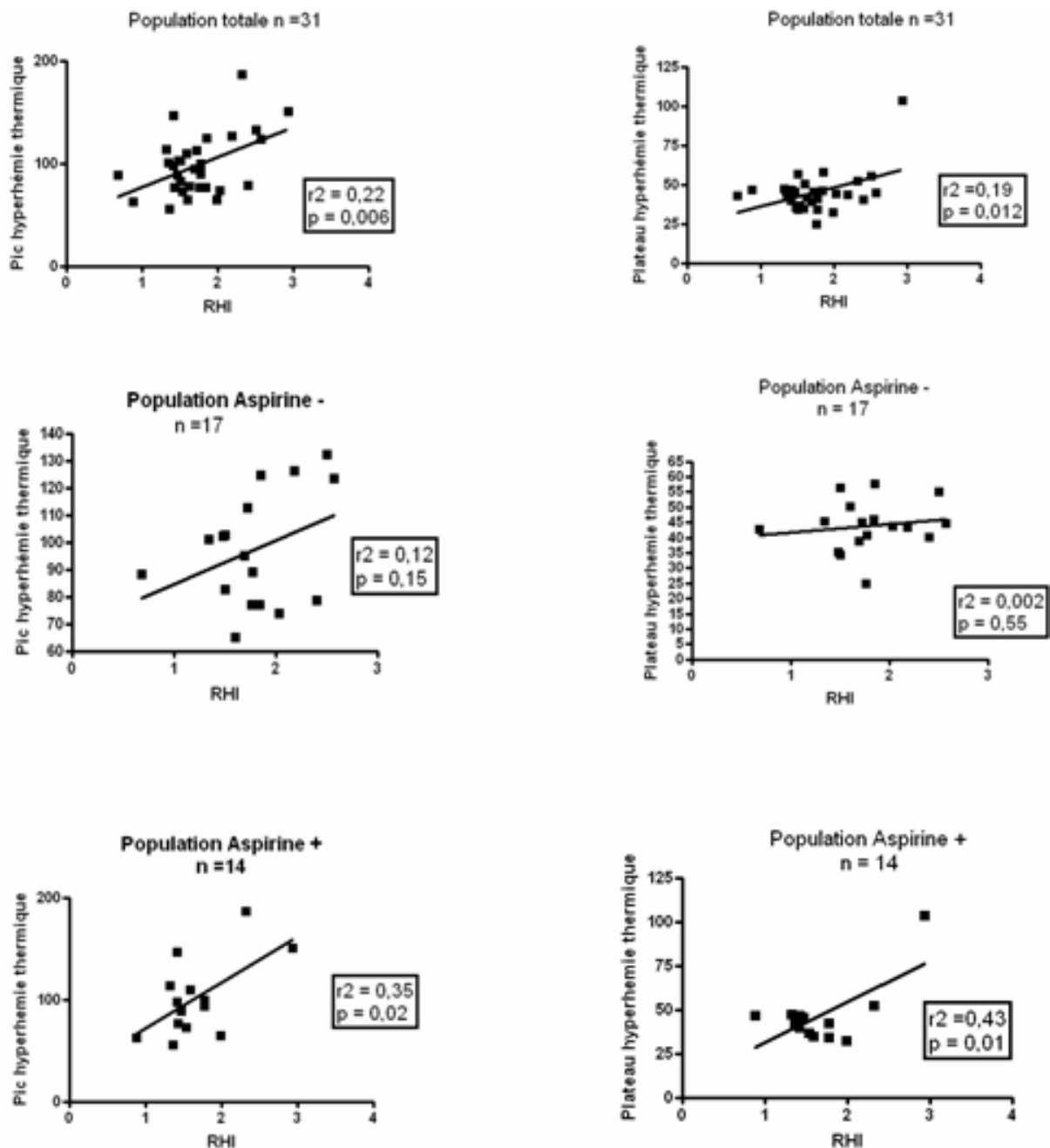
Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le RHI mesuré par RH-PAT et les mesures de fonctions vasculaires effectuées après iontophorèse d'Ach ou hyperhémie réactive post occlusive (Tableau III). Cependant, une corrélation significativement positive a été observée entre le RHI et les mesures de vasodilatation observées après la réalisation d'une hyperhémie thermique locale (Figure 8), tant au niveau du pic ( $r = 0.47$ ,  $p = 0.006$ ) que du plateau ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.012$ ).

Tableau III : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des mesures de fonctions vasculaires du RH-PAT avec la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

Iontophorèse	RHI		
	Population totale n = 31	Aspirine – n = 17	Aspirine + n = 14
Pic PORH	0,24	0.21	0.30
Pic hyperhémie thermique	0,47 **	0.36	0.59 *
Plateau hyperhémie thermique	0,43 *	0.15	0.66 *
Pic Ach 2	0,12	0.11	0.17
Pic Ach 3	0,06	- 0.007	0.20
Pic Ach 4	0,18	0.24	0.11
Plateau Ach	0,33	0.44	0.09

RHI : index d'hyperhémie réactive, PORH : hyperhémie réactive post occlusive, Ach : acétylcholine, Aspirine - : pas de prise d'aspirine au long cours, Aspirine + : prise d'aspirine au long cours, \*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0.01$

Après ajustement sur la prise d'aspirine, nous avons observé une corrélation positive forte entre le RHI et les résultats de fonctions vasculaires par hyperhémie thermique locale (Figure 12, Tableau III) pour le pic et le plateau de vasodilatation (pic :  $r = 0.59$ ,  $p = 0.024$ , plateau :  $r = 0.66$ ,  $p = 0.01$ ). Cette corrélation a disparu dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine.



**Figure 12 :** Corrélation entre le RHI et le pic puis le plateau de vasodilatation après hyperhémie thermique locale, significative dans la population totale, non significative dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine, et significative dans le sous-groupe prenant de l'aspirine par un coefficient de corrélation de Pearson  $r^2$  et un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

- Corrélation avec les données cliniques.

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les différentes données cliniques de la population et les mesures de fonctions vasculaires par RH-PAT ou iontophorèse (Tableau IV) concernant le BMI, l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, la pression artérielle systolique ou diastolique, la fréquence cardiaque et l'hypertension artérielle ancienne traitée.

- Corrélation avec les données respiratoires nocturnes.

Aucune corrélation significative n'a été observée entre les résultats du RH-PAT et les données de polysomnographie (Tableau V). Une corrélation significativement négative a été observée entre le quatrième pic de vasodilatation obtenu après iontophorèse d'acétylcholine (Pic Ach 4), et le temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90% (T90) au cours du temps de sommeil total ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.03$ ). Des résultats similaires ont été obtenus après ajustement sur l'absence de prise d'aspirine au long cours ( $r = -0.58$ ,  $p = 0.005$ ) (Tableau VI). Par contre, aucune corrélation ne fut observée chez les patients prenant de l'aspirine au long cours.

- Corrélation avec les données respiratoires diurnes.

Nous avons mis en évidence une corrélation négative significative forte (Tableau V) entre la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone au repos ( $PCO_2$ ), et le pic de vasodilatation (pic Ach) après iontophorèse d'Ach ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.037$ ). Ceci a été retrouvé lors des différents pics successifs de vasodilatation (Figure 13), mais il n'y a pas eu de corrélation retrouvée avec le plateau de vasodilatation (plateau Ach).

Après ajustement sur la prise d'aspirine, nous avons observé que dans le sous-groupe de patients prenant de l'aspirine au long cours ( $n = 16$ ), cette corrélation disparaissait (Tableau VI). Dans le sous-groupe de patients ne prenant pas d'aspirine au long cours ( $n = 20$ ), le coefficient de corrélation de Spearman est resté significativement négatif ( $r = -0.67$ ,  $p = 0.007$ ) (Figure 13). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre la pression partielle artérielle en oxygène ( $PO_2$ ), et les données vasculaires mesurées par RH-PAT et iontophorèse.

Tableau IV : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des données cliniques et des mesures de fonctions vasculaires mesurées par le RH-PAT et par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

	Age	Sexe	BMI	Ancienneté diabète	PAS	PAD	FC	HTA
RHI, n = 48	0,09	0,20	- 0,2	0,005	- 0,15	0,19	- 0,05	0,03
Iontophorèse, n= 36								
Pic PORH	- 0,29	0	0,19	- 0,1	0,04	0,14	0,07	0, 16
Pic hyperhémie thermique	- 0,19	0,009	0, 22	0,01	0,02	0, 25	0,09	0,23
Plateau hyperhémie thermique	0,02	- 0,24	0,06	0,17	-0,11	0,03	- 0,07	0, 09
Pic Ach 2	- 0,02	0,10	- 0,72	0,02	-0,01	0,04	0, 13	0,05
Pic Ach 3	- 0,09	0,04	- 0,11	-0,01	-0,06	0,03	0,12	- 0,10
Pic Ach 4	- 0,08	0,07	0,006	0, 14	-0,04	0, 06	0,01	0,02
Plateau Ach	0,17	- 0,02	0,005	0,28	- 0,07	0,06	- 0,05	0,03

RHI : index de réactivité hyperhémique, PORH : hyperhémie réactive post occlusive, Ach : acétylcholine, BMI : body masse index, PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC : fréquence cardiaque, HTA : hypertension artérielle traitée, \*  $p < 0.05$

**Tableau V** : Coefficient de corrélation Spearman  $r$  des données respiratoires diurnes et nocturnes avec les mesures de fonctions vasculaires mesurées par le RH-PAT et par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

	Données diurnes				Données nocturnes				
	PO2	PCO <sub>2</sub>	VEMS	CVF	IAH	ID	T90	IME	Saturation moyenne
RHI, n = 48	0.07	- 0.59	0.27	0.25	- 0.13	- 0.1	- 0.10	- 0.17	0.11
Iontophorèse, n = 36									
Pic PORH	0.07	-0.52	0.11	0.03	0.09	0.01	- 0.31	0.11	0.28
Pic hyperhémie thermique	0.04	0.05	0.19	0.05	- 0.03	- 0.07	- 0.26	- 0.03	0.25
Plateau hyperhémie	0.68	0	-0.11	-0.25	0.01	0.10	-0.05	- 0.12	0.06
Pic Ach 2	0.3	-0.4*	0.24	0.15	-0.15	- 0.17	- 0.26	0.09	0.31
Pic Ach 3	0.28	-0.38*	0.25	0.17	-0.26	- 0.25	- 0.24	- 0.04	0.27
Pic Ach 4	0.16	-0.34*	0.4*	0.3*	-0.17	- 0.13	-0.34*	- 0.88	0.25
Plateau Ach	0.17	-0.22	0.25	0.17	0.04	-0.006	- 0.12	- 0.11	0.10

RHI : index de réactivité hyperhémique, PORH : hyperhémie réactive post occlusive, Ach : acétylcholine, IME : index de micro-éveil par heure de sommeil, T90 : temps passé au cours du temps total de sommeil avec une saturation < 90%, IAH : index apnée hypopnée, ID : index de désaturation à 3% par heure de sommeil, PO2 : pression partielle artérielle en oxygène au repos, PCO<sub>2</sub> : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone au repos, VEMS : volume maximal expiré en une seconde, CVF : capacité vitale forcée, \*  $p < 0.05$



Tableau VI : Coefficient de corrélation Spearman  $r$  du temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90 % (T90) au cours du temps de sommeil total et de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone diurne ( $PCO_2$ ) avec les mesures de fonctions vasculaires par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques, selon la prise d'aspirine.

	$PCO_2$		T90	
	Aspirine – n = 20	Aspirine + n = 16	Aspirine – n = 20	Aspirine + n = 16
Iontophorèse, n=36				
Pic PORH	- 0.12	- 0.02	- 0.20	- 0.44
Pic hyperhémie thermique	- 0.07	0.18	- 0.17	- 0.35
Plateau hyperhémie thermique	- 0.19	0.18	- 0.27	0.13
Pic Ach 2	- 0.62 **	- 0.24	- 0.40	- 0,18
Pic Ach 3	- 0.63 **	- 0.15	- 0.28	- 0.24
Pic Ach 4	- 0.67 **	0.02	-0.58 **	- 0.17
Plateau Ach	- 0.32	- 0.14	- 0.21	0.04

PORH : hyperhémie réactive post occlusive, Ach : acétylcholine, T90 : temps passé au cours du temps de sommeil total avec une saturation en oxygène inférieure à 90%,  $PCO_2$  : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone au repos, Aspirine - : absence de prise d'aspirine au long cours, Aspirine + : prise d'aspirine au long cours. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

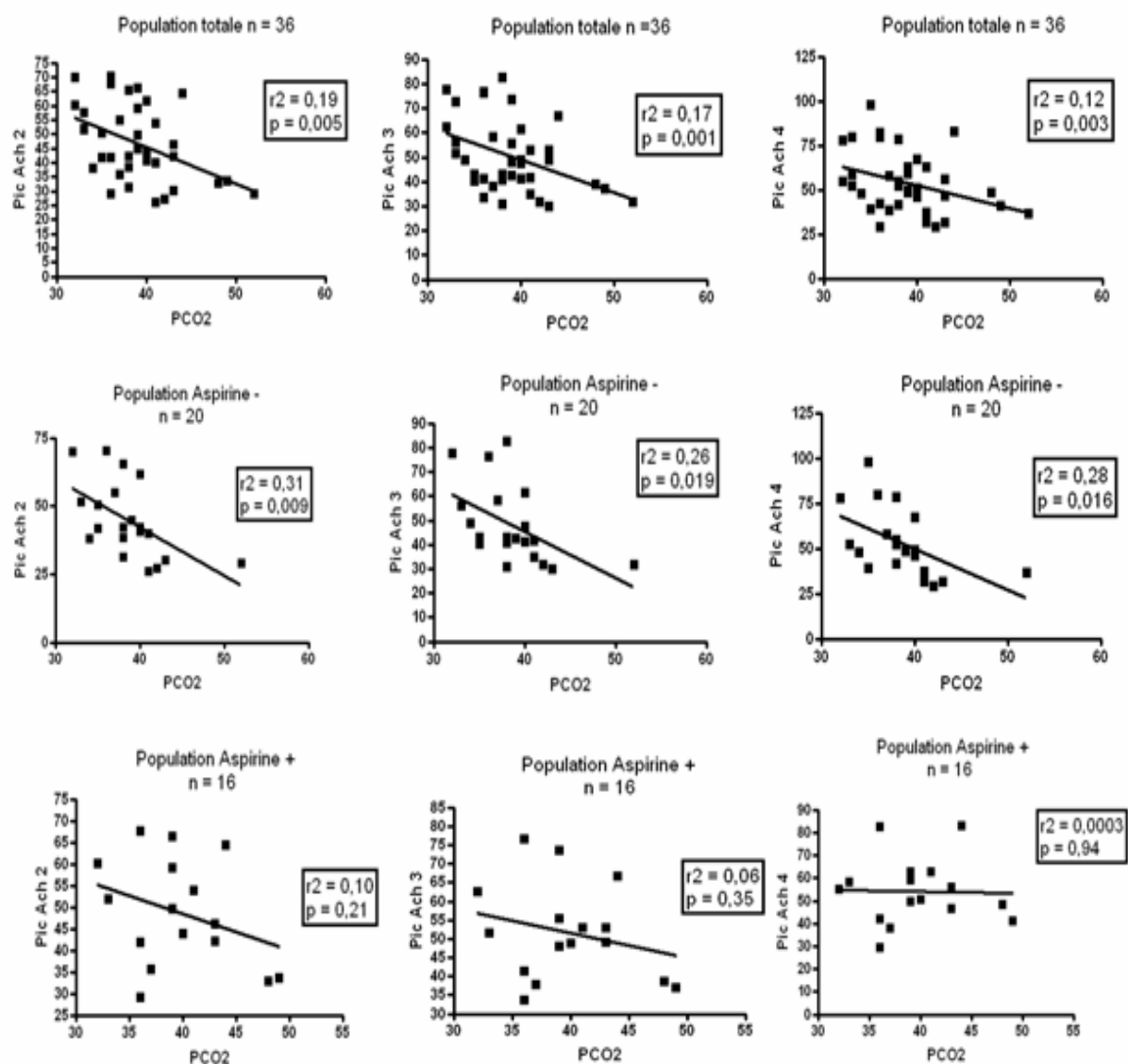


Figure 13 : Corrélation entre la pression partielle artérielle diurne en dioxyde de carbone ( $PCO_2$ ) et les pics successifs de vasodilatation en iontophorèse d'acétylcholine, significative dans la population totale ( $n = 36$ ), significative dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine ( $n = 20$ ), et non significative dans le sous-groupe prenant de l'aspirine ( $n = 16$ ) par un coefficient de corrélation de Pearson  $r^2$ , et un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

Une relation significativement positive a été observée entre les données fonctionnelles respiratoires (Tableau V) par VEMS et CVF avec le pic de vasodilatation (Pic Ach 4) en iontophorèse d'acétylcholine (VEMS:  $r = 0.4$ ,  $p = 0.012$ , CVF:  $r = 0.33$ ,  $p = 0.042$ ), (Figure 14).

Une corrélation positive mais non significative ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.056$ ) a été observée entre le VEMS et la mesure de fonction endothéliale par RH-PAT.

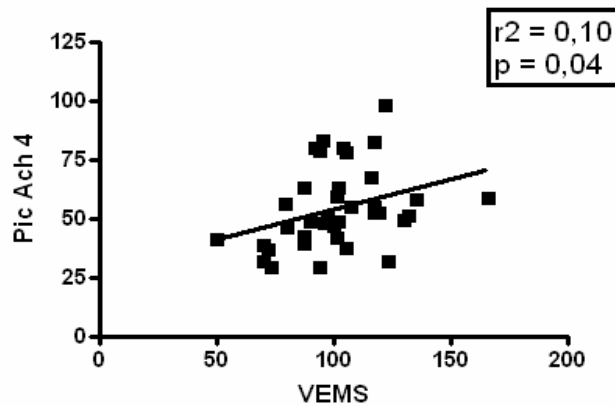


Figure 14 : Corrélation significative entre le volume expiratoire maximal en une seconde en pourcentage de la valeur théorique (VEMS) et le pic de vasodilatation après iontophorèse d'acétylcholine (Pic Ach) par un coefficient de corrélation de Spearman  $r^2$ , et un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

- Corrélation avec les données biologiques du diabète (Tableau VII).

Une corrélation significativement négative a été mise en évidence entre l'index d'insulino-résistance HOMA-IR et la mesure de fonction endothéliale par RH-PAT ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.01$ ), (Figure 15).

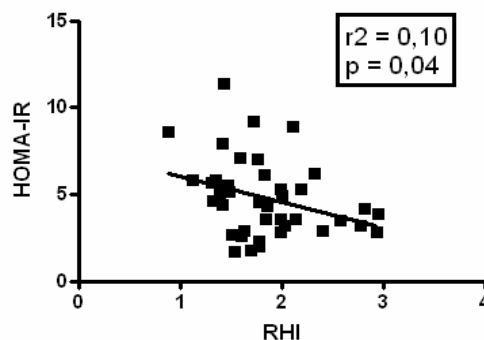


Figure 15 : Corrélation négative significative entre l'index de réactivité hyperhémique (RHI), et l'index d'insulino-résistance HOMA-IR par un coefficient de corrélation Pearson  $r^2$ , et un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

Tableau VII : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des données biologiques du diabète avec les mesures de fonctions vasculaires du RH-PAT, et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

	Glycémie à jeun	Insulinémie	HbA1C	HOMA-IR
RHI, n = 48	- 0,17	- 0,25	- 0,49	- 0,38 *
Iontophorèse, n = 36				
Pic PORH	- 0,05	0,02	- 0,68	0,13
Pic hyperhémie thermique	- 0,71	0,12	- 0,22	0,11
Plateau hyperhémie thermique	0,06	- 0,006	- 0,78	- 0,13
Pic Ach 2	0,19	- 0,19	- 0,55	- 0,04
Pic Ach 3	0,24	- 0,22	- 0,62	- 0,03
Pic Ach 4	0,03	0,22	-0,18	0,04
Plateau Ach	- 0,47	0,34 *	- 0,27	- 0,21

RHI : index de réactivité hyperhémique, PORH : hyperhémie réactive post occlusive, Ach : acétylcholine, HbA1C : hémoglobine glyquée A1C, HOMA-IR : index d'insulino résistance, \* $p < 0.05$ .

Nous avons observé une relation significativement positive entre l'insulinémie et le plateau de la vasodilatation obtenue après iontophorèse d'acétylcholine (Plateau Ach) ( $r = 0.34$ ,  $p = 0.042$ ). (Figure 16).

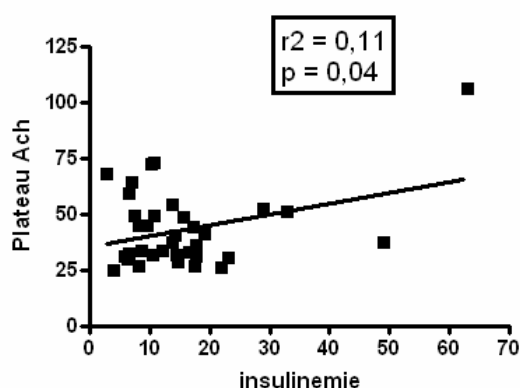


Figure 16 : Correlation positive entre l'insulinémie et le plateau de vasodilatation après iontophorèse d'acétylcholine (Plateau Ach) par un coefficient de corrélation Pearson  $r^2$ , et un seuil de significativité  $p < 0.05$ .

## DISCUSSION

Les résultats obtenus n'ont pas mis en évidence de corrélation, entre l'hyperhémie réactive mesurée par tonométrie artérielle périphérique (RH-PAT) et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle au sein d'une population présentant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire dont le diabète, et le SAHOS, excepté avec l'hyperhémie thermique locale. Aucune relation n'a notamment été trouvée entre le RH-PAT et la iontophorèse d'acétylcholine (Ach), ces deux méthodes étant décrites comme témoin d'une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante. La sévérité des troubles respiratoires nocturnes dont le SAHOS ne semble pas aggraver la fonction endothéliale chez les patients diabétiques en dehors d'un effet modeste du temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90 % au cours du temps total de sommeil (T90). Cependant, une corrélation inverse significative est mise en évidence entre la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone ( $PCO_2$ ) diurne et le pic de vasodilatation en iontophorèse d'Ach. Des corrélations ont été observées après ajustement sur la prise d'aspirine faisant discuter le rôle de cette molécule dans ces techniques de mesures dites de fonction endothéliale.

- Comparaison des deux techniques de mesures :

Tout d'abord, aucune corrélation n'a été trouvée entre la mesure du RH-PAT, la iontophorèse d'Ach et l'hyperhémie réactive post occlusive (PORH). Les études sont discordantes vis-à-vis de du rôle du monoxyde d'azote (NO) dans l'hyperhémie post occlusive <sup>(54)</sup>, discutant même la place du système nerveux autonome dans la réponse du tonus vasculaire <sup>(74), (75)</sup>. Il est décrit que l'augmentation de l'amplitude de l'onde de pouls post occlusive mesurée dans le RH-PAT est une réponse complexe à l'ischémie ne reflétant qu'une réponse partiellement médiée par le NO <sup>(30), (76), (77)</sup>. L'Ach est un donneur de NO et reflète la vasodilatation endothélium dépendante, bien évaluée par la technique d'iontophorèse. Le rôle partiel du NO dans la vasodilatation de l'hyperhémie post occlusive peut expliquer l'absence de corrélation entre ces deux techniques. A ce jour, dans la littérature, aucune étude n'a comparé ces deux techniques.

Il est noté cependant une corrélation significativement positive entre l'index de réactivité hyperhémique (RHI) et le pic puis le plateau de vasodilatation secondaire à l'hyperhémie thermique locale. Dans l'hyperhémie thermique locale, une boucle réflexe sensorielle axonale est responsable du pic, alors que le plateau est lié à une réaction NO dépendante <sup>(59)</sup>. Il a été décrit le rôle du système nerveux autonome dans les résultats du RH-PAT <sup>(74)</sup> et une réponse

partiellement médiée par le NO <sup>(30), (76), (77)</sup>. En outre, la peau présente une forte densité de fibres nerveuses par rapport à d'autres tissus, ce qui explique la grande influence du contrôle neural sur la réactivité microvasculaire de la peau <sup>(55)</sup>. Il est montré que la réponse à l'hyperhémie thermique locale est altérée chez les patients diabétiques <sup>(78)</sup>. Cette technique entraîne une réponse vasodilatatrice maximale par le relâchement total des fibres musculaires lisses.

Cela nous laisse supposer que différents paramètres de la fonction vasculaire tels que la vasodilatation endothélium dépendant et le système nerveux autonome, entre autres peuvent être compris dans le résultat émis par le RH-PAT.

Après ajustement sur la prise d'aspirine au long cours, cette corrélation persiste dans le groupe dont le traitement comprend une prise d'aspirine, mais disparaît dans le groupe ne prenant pas d'aspirine. A ce jour, aucune étude n'a comparé la technique de RH-PAT avec celle de l'hyperhémie thermique locale couplée au laser doppler Speckle. En l'état actuel des connaissances, nous n'avons pas d'explication concernant ce possible lien. Un résultat biaisé par un risque statistique de deuxième espèce de type  $\beta$  ne peut être exclu, du fait d'un manque de puissance de l'étude.

- Corrélation avec les données respiratoires nocturnes :

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les données du sommeil (rappelées ci dessous) et le RH-PAT : l'index d'apnée hypopnée par heure de sommeil (IAH), l'index de désaturation en oxygène à 3% par heure de sommeil (ID), le temps passé au cours du temps de sommeil total avec une saturation en oxygène inférieure à 90% (T90), l' index de micro éveil par heure de sommeil (IME), et la saturation moyenne en oxygène au cours du sommeil. La majorité des patients inclus dans notre étude était porteurs d'un SAHOS recherché de manière systématique par polysomnographie (n = 51, 94,5%). Des études récentes retrouvent une corrélation négative significative entre le RHI et l'IAH, l'index de désaturation <sup>(96)</sup>. En analyse multivariée, seul l'IAH garde une corrélation significative avec le RHI pour le SAHOS sévère (IAH > 30 par heure de sommeil) <sup>(96)</sup>. Aucune corrélation n'a été trouvée en FMD pour les SAHOS modéré <sup>(97), (98)</sup>. Dans la littérature, les résultats restent discordants <sup>(98), (99)</sup>.

La seule corrélation significative entre les données nocturnes et la iontophorèse a été une corrélation inverse entre le T90 et le pic de vasodilatation en iontophorèse d'Ach (Pic Ach 4). Le T90 est plus un reflet de l'hypoxie nocturne que du SAHOS. D'abondantes recherches suggèrent que l'hypoxie intermittente induit des effets néfastes sur la fonction endothéliale par différentes voies physiopathologiques incluant le stress oxydatif ou la diminution de biodisponibilité du NO

<sup>(98), (99)</sup>. Les données de la littérature sont discordantes en ce qui concerne la corrélation entre le T90, reflet de l'hypoxie <sup>(98), (99), (100)</sup> et la dysfonction endothéliale. Les données de la *Sleep Heart Health Study* ne mettent pas en évidence de corrélation entre le T90 et la dysfonction endothéliale mesurée par FMD <sup>(99)</sup>. Dans un sous-groupe de patients âgés de cette même cohorte <sup>(99)</sup>, une corrélation était mise en évidence entre le diamètre de l'artère brachiale et l'hypoxie globale mesurée par le T90, cela n'était toutefois pas corrélé à l'IAH après ajustement sur le BMI. L'étude de 2001, montre une corrélation significative inverse entre la FMD et le T90, mais, sans prise en compte des facteurs confondants <sup>(101)</sup>. De plus, la plupart de ces études sont basées sur la technique du FMD, dont on connaît maintenant le caractère inter et intra opérateur dépendant dans la variabilité des résultats de la mesure de fonction endothéliale <sup>(30)</sup>. Une étude transversale américaine à partir d'une population de 267 patients <sup>(98)</sup> publiée en 2013 montre une corrélation négative entre l'hypoxie intermittente modérée à sévère reflétée par l'index de désaturation en oxygène à 3% et le RHI. Il n'y a pas eu de corrélation entre l'IAH, le T90 et le RHI. L'équipe de *Chung et al*, en 2009 <sup>(102)</sup>, retrouvait une corrélation significative entre la désaturation en oxygène nocturne et une réponse en FMD altérée chez des patients porteurs de SAHOS mais seulement pour des patients d'âge moyen ; cette corrélation s'annulait pour les patients âgés. Une corrélation positive significativement a été trouvée entre la FMD et le T90, l'ID, et la saturation moyenne nocturne au sein d'une population de SAHOS dans les études de *Kraiczi et al* <sup>(101)</sup> datant de 2001 et de *Chung et al* datant de 2007 <sup>(103)</sup>. Aucune étude n'a comparé, à ce jour, les techniques d'iontophorèse à l'hypoxie nocturne.

Dans la population de notre étude, nous avons constaté une corrélation négative significative entre le T90 et le pic de vasodilatation après iontophorèse d'Ach en corrélation univariée de Spearman. Cette corrélation reste significative dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine mais disparaît dans le sous-groupe prenant de l'aspirine. Cela pourrait être le reflet de l'altération de la fonction endothéliale par diminution de biodisponibilité du NO résultant de l'hypoxie chronique, mais il s'agit d'une prise d'Aspirine à faible posologie comme cela a été mentionné précédemment. L'hypothèse d'une réaction propre à la technique d'iontophorèse en lien avec une réponse neurovasculaire plus faible chez les patients présentant un T90 élevé reste plausible comme cela sera souligné ultérieurement, d'autant plus que cette relation disparaît lors de la prise d'aspirine.

- Corrélation avec les données respiratoires diurnes :

#### Rôle de la PCO<sub>2</sub>.

Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) joue un rôle majeur dans la vasoréactivité. Il a été montré cette chémorégulation était NO dépendante <sup>(79)</sup>. Les chémorécepteurs du CO<sub>2</sub> sont centraux et périphériques. *Fathi et al* en 2011 ont prouvé que les variations de CO<sub>2</sub> sanguin entraînaient des modifications dans la production de NO par la NO synthase (NOase), en étudiant les cellules endothéliales cérébrales humaines, et fœtales <sup>(79)</sup>. L'hypercapnie est responsable d'une vasodilatation au sein de la microcirculation cérébrale, par une augmentation de la NOase, indépendamment du pH <sup>(80)</sup>. La pression partielle artérielle en dioxyde de carbone est décrite comme un marqueur de dysfonction endothéliale, en se basant sur la mesure du RHI et de la FMD chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) <sup>(81)</sup>, <sup>(82)</sup>. Aucune étude à ce jour n'a mis en évidence cette relation par iontophorèse. Dans une étude publiée en 2009, *Borel et al* <sup>(83)</sup> ont comparé l'altération de la fonction endothéliale au sein d'un groupe de patient atteint d'un syndrome d'obésité hypoventilation (SOH) par rapport à un groupe témoin concluant que l'hypercapnie, même à une valeur proche de la normale, était associée à un RHI bas. Cependant, cela n'est pas été confirmé en analyse multivariée.

Une dysfonction endothéliale entraîne notamment une altération de la production de NO et une vasodilatation moindre, ce qui est concordant avec nos résultats. Il a été observé dans notre population une corrélation inverse significative entre la pression partielle artérielle diurne en dioxyde de carbone et le pic de vasodilatation en iontophorèse d'Ach ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.037$ ). Nous n'avons pas observé de corrélation avec le RH-PAT. Après ajustement sur la prise d'aspirine au long cours, nous avons noté la persistance de cette corrélation significative inverse entre le taux de dioxyde de carbone et les pics de vasodilatation de l'Ach dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine. Cette relation disparaissait dans le sous-groupe prenant de l'aspirine.

#### Effets de la prise d'aspirine.

L'effet anti-agrégant de l'aspirine administrée à faible dose est bien documenté. L'aspirine administrée à forte dose affecte, par ses propriétés anti inflammatoires, le stress oxydatif, l'inflammation vasculaire, la fonction endothéliale et le métabolisme glucidique. *Kharbanda et al* <sup>(84)</sup> ont montré, dans une étude publiée en 2002, l'effet protecteur de la prise d'aspirine à la posologie d'un gramme par jour, sur la fonction endothéliale en diminuant l'inflammation systémique. L'aspirine module la vasodilatation périphérique induite par l'acétylcholine chez les



patients atteints d'athérosclérose, en réduisant le stress oxydatif peut-être par l'inhibition d'un ou plusieurs vasoconstricteurs dépendant des cyclo-oxygénase<sup>(85)</sup>.

Dans notre population, la prise d'aspirine au long cours s'effectue dans le cadre d'une prévention primaire d'évènements cardio-vasculaires, à posologie anti-agrégante. L'effet de cette prise ne peut donc pas être pris en compte dans la vasoréactivité cholinergique constatée, et ne peut donc pas se répercuter sur la fonction endothéliale.

Il a été décrit une réponse aspécifique dans la réponse cholinergique en iontophorèse liée à la technique elle-même, et dont l'origine reste inconnue. En effet, la réaction de vasodilatation cholinergique est liée pour 20 % à une réponse aspécifique, disparaissant sous aspirine<sup>(86), (87)</sup>. Il a été précédemment observé que la réponse vasodilatatrice après iontophorèse d'Ach était diminuée en présence d'aspirine orale. Un des mécanismes évoqués est l'inhibition de la production de prostanoïdes vasoactifs<sup>(64)</sup>; l'autre hypothèse est celle d'une vasodilatation liée à une réponse neuro vasculaire inhibée sous aspirine.

La réponse neurovasculaire est impliquée dans la physiologie des complications micro vasculaires du diabète, notamment la neuropathie et le mal perforant plantaire (ou "pied diabétique")<sup>(88), (86)</sup>. Cette réponse est diminuée dans la neuropathie diabétique<sup>(64), (89)</sup>. *Quattrini et al*, dans une étude publiée en 2007, ont montré une altération de la réponse à l'Ach en iontophorèse, chez les patients porteurs d'une neuropathie diabétique<sup>(90)</sup>. Plusieurs études dont celles des équipes de *Hamdy et al* en 2001<sup>(86)</sup>, et de *Walmsley et al* en 1991<sup>(91)</sup> ont montré que ces faibles réponses à l'acétylcholine en iontophorèse étaient dues à une dysrégulation de la réponse neurovasculaire plutôt qu'à une atteinte de la fonction endothéliale même. La corrélation négative observée dans notre étude entre la PCO<sub>2</sub> et le pic de vasodilatation après iontophorèse d'Ach peut donc être le témoin d'une réponse neurovasculaire altérée chez des patients à haut risque vasculaire pouvant s'intégrer dans les mécanismes physiopathologiques de la survenue de micro angiopathie diabétique telle que la neuropathie.

L'abolition de cette corrélation dans le groupe prenant de l'aspirine à faible posologie renforce cette hypothèse. Cependant des études complémentaires à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

#### Rôle des paramètres fonctionnels respiratoires :

La vasodilatation endothélium dépendant est altérée chez les patients atteints de maladies pulmonaires obstructives dont la BPCO<sup>(81)</sup>. La sévérité de la dysfonction endothéliale est corrélée à la sévérité de la BPCO<sup>(92), (93)</sup> aussi bien sur le plan veineux qu'artériel en dosant le NO et la NOase au sein du réseau vasculaire<sup>(94)</sup>. Ce constat est en accord avec les résultats

observés dans la population de notre étude. Nous avons obtenu une corrélation significativement positive (Tableau V) entre le VEMS, la CVF et le pic de vasodilatation après iontophorèse d'Ach (VEMS:  $r = 0.4$ ,  $p = 0.012$ ).

- Corrélation avec les données cliniques :

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les données cliniques des patients de notre population dont le BMI, avec les mesures de fonctions vasculaires par RHI ou iontophorèse (Tableau IV). Selon l'étude de *de Jongh et al*, publiée en 2004, une altération de la microcirculation endothélium-dépendante avait été mise en évidence par iontophorèse d'Ach, chez les patients obèses <sup>(95)</sup>. Plusieurs études transversales retrouvent des corrélations négatives significatives entre le RHI et le BMI ou le sexe masculin au sein de population présentant des FDR CV <sup>(36)</sup>. L'âge, la pression artérielle systolique (PAS), la pression artérielle diastolique (PAD), et la fréquence cardiaque (FC) n'avaient aucune corrélation dans cette même étude <sup>(36)</sup>. Une mauvaise distribution des données cliniques de notre population avec une population trop homogène peut avoir affecté nos résultats.

- Corrélation avec les données biologiques du diabète :

L'hyperglycémie est la caractéristique biologique du diabète et de multiples essais cliniques ont montré qu'un mauvais contrôle glycémique était à l'origine de complications micro <sup>(104)</sup> et macro vasculaires avec atteintes coronaires <sup>(105)</sup> et vasculaires périphériques <sup>(106)</sup>. L'hyperglycémie induite entraîne une altération de la fonction endothéliale <sup>(107)</sup>. L'étude transversale d'une équipe Japonaise, publiée en 2013, a montré, en analyse univariée, une corrélation négative significative entre la FMD et l'HbA1C puis la glycémie à jeun <sup>(108)</sup>. Les résultats sont similaires dans la *Framingham Heart Study* avec le RH-PAT <sup>(42)</sup>.

Dans la population étudiée, une corrélation négative mais non significative a été trouvée entre l'HbA1C et le plateau de vasodilatation en iontophorèse d'Ach. Aucune relation n'a été mise en évidence entre le RHI et l'HbA1c. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux préciser ces corrélations.

L'insulino-résistance, le SAHOS, et le diabète sont des facteurs de risque conduisant à la survenue d'évènements cardio-vasculaires potentiellement sévères. Dans le diabète de type 2 (DT2), le dysfonctionnement des cellules endothéliales est caractérisé non seulement par la diminution de NO, mais aussi par une augmentation de la synthèse des prostanoïdes

vasoconstricteurs et de l'endothéline <sup>(109)</sup>. Plusieurs études ont examiné la relation entre l'insulino-résistance et la dysfonction endothéliale <sup>(110), (111), (112)</sup>. La fonction endothéliale est altérée chez les patients obèses morbides seulement en cas d'insulino-résistance comme le montre une étude récente de 2013 <sup>(113)</sup>. Le RHI est abaissé chez les adolescents obèses présentant une insulino-résistance comparés à un groupe de sujets sains selon *Mahmud et al* <sup>(114)</sup>. *Miniello et al*, dans une étude récente de 2014 <sup>(115)</sup> montre une corrélation inverse significative entre la FMD et l'HOMA-IR ( $r = -0.282$ ,  $p < 0.01$ ) chez 150 enfants et adolescents sains italiens, en analyse multivariée. Il a déjà été montré dans des études épidémiologiques que le RHI était plus bas chez les patients diabétiques <sup>(94)</sup>.

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre le RHI et l'HOMA-IR, ce qui est concordant avec la littérature <sup>(115), (116), (117), (118)</sup>.

Une corrélation significative positive est trouvée entre le taux sanguin d'insuline et le plateau de vasodilatation après iontophorèse d'Ach. L'insuline a une action vasodilatatrice en stimulant la production de NO <sup>(119)</sup> par augmentation de l'activité de la NOase. Chez les sujets sains, l'insuline augmente la vasodilatation endothélium-dépendante. Chez des sujets insulino-résistants, la vasodilatation endothélium-dépendante est réduite. En outre, l'élimination du glucose médiée par l'insuline est corrélée inversement à la sévérité de l'altération de la vasodilatation endothélium-dépendante <sup>(120)</sup>. Des patients avec un métabolisme glucidique anormal, bien que non diabétiques, présentent une dysfonction endothéliale. Outre l'insulino-résistance, l'obésité a été aussi décrite comme étant associée à une dysfonction endothéliale <sup>(111)</sup>. Les réponses à l'acétylcholine ont été étudiées chez les descendants (sains) de parents diabétiques, montrant des anomalies de la fonction endothéliale présentes avant même l'apparition du diabète <sup>(121)</sup>.

Les limites suivantes de l'étude doivent être mentionnées. Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une population de patients inclus dans étude prospective actuellement en cours, justifiant le faible effectif de patients. Le caractère homogène de notre population a pu affecter certains résultats. Tous les patients étaient diabétiques, majoritairement obèses, et seuls 4 patients étaient tabagiques actifs. La majorité des patients étaient porteurs d'un SAHOS (94,5% de la population étudiée) dont 81 % avaient un SAHOS modéré à sévère. L'obésité était un facteur confondant dans cette population. Il est aussi probable que la population de patients sélectionnés ait une atteinte endothéliale déjà sévère du fait d'un diabète ancien et d'une obésité, et que donc les troubles respiratoires surajoutés ne modifient pas les valeurs déjà altérées de fonction endothéliale. Le T90 est un mauvais marqueur du SAHOS ; il reflète l'hypoxie liée aux

comorbidités associées dont la BPCO, et l'obésité. Enfin, les mesures de iontophorèse ont été exprimées en valeurs absolues. Dans la littérature, les résultats sont représentés <sup>(50)</sup> soit en pourcentage par rapport au niveau de base, soit en conductance, soit calculés par rapport à la résistance cutanée. Il n'existe pas de consensus sur la valeur la plus appropriée, cela dépend du protocole de recherche mis en place. Cependant, les résultats en valeurs absolues sont ceux ayant la meilleure reproductibilité <sup>(50)</sup>, la conductance étant soumise aux variations de pression artérielle moyenne durant l'examen.

## CONCLUSION

Une mesure fiable de la fonction endothéliale est indispensable afin de détecter de manière précoce la survenue d'évènements cardio-vasculaires, chez les patients à risque. Les mesures de fonction vasculaire par RH-PAT et iontophorèse couplée au laser doppler Speckle notamment après ajout d'acétylcholine puis par hyperhémie réactive post occlusive, utilisées fréquemment comme marqueur d'une altération de la vasodilatation endothélium dépendante, ne sont pas concordantes, excepté pour l'hyperhémie thermique locale. Les résultats obtenus par RH-PAT prennent en compte différentes mesures de fonction vasculaire, encore mal définies, dont une réponse du système nerveux autonome méritant des explorations complémentaires.

La sévérité des troubles respiratoires nocturnes dont le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil ne semble pas influencer la dysfonction endothéliale chez des patients diabétiques, alors que l'hypoxie nocturne semble jouer un rôle néfaste au niveau de la microcirculation cutanée. Comme cela est décrit dans la littérature, une pression partielle artérielle en dioxyde de carbone élevée altère la microcirculation cutanée ; cela pouvant s'intégrer dans les mécanismes physiopathologiques du développement de la neuropathie diabétique par l'intermédiaire d'une altération de la réponse neurovasculaire. Une analyse multivariée des résultats de l'étude DIVAS, portant sur un effectif supérieur et plus homogène, permettra de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction endothéliale. L'étude du stress oxydatif, et l'évaluation de la réponse neurovasculaire permettront une meilleure compréhension des corrélations obtenues dans notre étude.

## Références bibliographiques

1. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071 – 1078.
2. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82–93.
3. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea□: Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94(1):9–14.
4. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336(8710):261–4.
5. Baquet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(12):679–88.
6. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):353–64.
7. Lemarie E, Valeyre D, Housset B. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *Rev Mal Respir*. 2010;27:113–4.
8. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:688–91.
9. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144–8.
10. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study . *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230–5.
12. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Am J Med*. 2009;122(12).
13. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;22:156–60.
14. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: Role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;4:703–15.

15. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:521–30.
16. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1590–5.
17. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: A review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(5):731–43.
18. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J.* 2009;34:243–60.
19. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review. *World J Diabetes.* 2013;4(6):238–44.
20. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM.. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96(4):1897–904.
21. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2005;127:1674–9.
22. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2005;165:447–52.
23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–6.
24. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: A key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis.* 2008;197:1–11.
25. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046–51.
26. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168–75.
27. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res.* 2000;23:233–8.
28. Wierzbicki AS, Chowienczyk PJ, Cockcroft JR, Brett SE, Watts GF, Jenkins BS, Ritter JM. Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction. *Clin Sci.* 2004;107(609-615).
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111–5.

30. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126:753–67.
31. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74:247–53.
32. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
33. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakali EH, Thuilliez C, uscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1341–9.
34. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93–100.
35. Konttinen J, Lindholm H, Sinisalo J, Kuosma E, Halonen J, Hopsu L, Uitti J. Association between lowered endothelial function measured by peripheral arterial tonometry and cardio-metabolic risk factors – a cross-sectional study of Finnish municipal workers at risk of diabetes and cardiovascular disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13:83
37. Puissant C, Abraham P, Durand S, Mahé G. La fonction endothéliale: rôle, méthodes d'évaluation et limites. *J Mal Vasc*. 2013;
38. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J*. 2003;146(1):168–74.
39. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of Endothelial Function Using Digital Pulse Amplitude Tonometry. *Trends Cardiovasc Med*. 2009;19:6–11.
40. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:775–89.
41. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT. Non invasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–41.
42. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:2467–74.
43. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;57:390–6.

44. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lerman A, Lerman LO. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010;31:1142–8.
45. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005;28:594–600.
46. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr*. 2009;154:901–5.
47. Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of Peripheral Arterial Tonometry in the Measurement of Endothelial Function in Healthy Men. *Clin Cardiol*. 2009;32:700–4.
48. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105:370–2.
49. Mahe G, Humeau-Heurtier A, Durand S, Leftheriotis G, Abraham P. Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 5. 2012;5(1):155–63.
50. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current Concepts in Assessment of microvascular Endothelial Function Using Laser Doppler Imaging and Iontophoresis. *Trends Cardio vasc Med*. 2008;18(4):109–16.
51. Humeau-Heurtier A, Guerreschi E, Abraham P, Mahe G. Relevance of laser Doppler and laser speckle techniques for assessing vascular function: state of the art and future trends. *Relevance IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60:659–66.
52. Humeau-Heurtier A, Abraham P, Durand S, Mahe G. Excellent inter- and intra-observer reproducibility of microvascular tests using laser speckle contrast imaging. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;
53. Cracowski JL, Gaillard-Bigot F, Cracowski C, Sors C, Roustit M, Millet C. Involvement of cytochrome epoxygenase metabolites in cutaneous postocclusive hyperemia in humans. *J Appl Physiol*. 2013;114:245–51.
54. Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *J Appl Physiol*. 2003;95(2):504–10.
55. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373–84.
56. Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol*. 2010;109(4):1239–46.



57. Zhao JL, Pergola PE, Roman LJ, Kellogg DL Jr. Bioactive nitric oxide concentration does not increase during reactive hyperemia in human skin. *J Appl Physiol.* 2004;96:628–32.
58. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: an insight into methods. *Microcirculation.* 2012;19(1):47–64.
59. Johnson JM, Kellogg DL Jr. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *J Appl Physiol.* 2010;109(4):1229–38.
60. Smith CJ, Santhanam L, Bruning RS, Stanhewicz A, Berkowitz, Holowatz LA. Upregulation of inducible nitric oxide synthase contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans. *Hypertension.* 2011;58:935–42.
61. Wigington G, Ngo B, Rendell M. Skin blood flow in diabetic dermopathy. *Arch Dermatol.* 2004;140:1248–50.
62. Elherik K, Khan F, McLaren M. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males. *Clin Sci.* 2002;102:547–52.
63. Khan F, Patterson D, Belch JJ, Hirata K, Lang CC. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clin Sci.* 2008;115(9):295–300.
64. Khan F, Davidson NC, Littleford RC. Cutaneous vascular responses to acetylcholine are mediated by a prostanoid-dependent mechanism in man. *Vasc Med.* 1997;2(2):82–6.
65. Abou-Elenin K, Xydakis A, Hamdy O. The effect of aspirin and various iontophoresis solution vehicles on skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2002;63:91–5.
66. Ramsay JE, Ferrell WR, Greer IA, Sattar N. Factors critical to iontophoretic assessment of vascular reactivity: implications for clinical studies of endothelial dysfunction. *J Cardio vasc Pharmacol.* 2002;39:9–17.
67. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1992;35(8):771–6.
68. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(3):567–74.
69. Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. A physiologic perspective. *Diabetes.* 1995;44(7):721–6.
70. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996;14(5):577–84.

71. Phillips BG, Kato M, Roberts-Thomson P, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607–10.
72. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):351–62.
73. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*. 2003;290:1906–14.
74. Tomiyama H, Yoshida M, Higashi Y, Takase B, Furumoto T, Kario K, Ohya Y, Yamashina A. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2014.
75. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):683–8.
76. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol*. 2006;101(2):545–8.
77. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Post ischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996;270:1435–40.
78. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with type 2 diabetes – a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med*. 2009;26(1):83–8.
79. Lavi S1, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vaso reactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:1856–61.
80. Fathi AR, Yang C, Bakhtian KD, Qi M, Lonser RR, Pluta RM.. Carbon dioxide influence on nitric oxide production in endothelial cells and astrocytes: cellular mechanisms. *Brain Res*. 2011;1386:50–7.
81. Minet C, Vivodtzev I, Tamsier R, Arbib F, Wuyam B, Timsit JF, et al. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):128–34.
82. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, Van Gestel AJ, Rossi VA et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42:1194–204.
83. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamsier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, et al. Endothelial Dysfunction and Specific Inflammation in Obesity Hypoventilation Syndrome. *PLoS One*. 2009;4(8):e6733.

84. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, Vallance P. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation*. 2002;105:2600–4.
85. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 1998;97:716–20.
86. Hamdy O, Abou-Elenin K, LoGerfo FW, Horton ES, Veves A. Contribution of nerve-axon reflex-related vasodilation to the total skin vasodilation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24(2):344–9.
87. Rousseau P, Mahe G, Fromy B, Ducluzeau PH, Saumet JL, Abraham P. Axon-reflex cutaneous vasodilatation is impaired in type 2 diabetic patients receiving chronic low-dose aspirin. *Microvasc Res*. 2009;78(2):218–23.
88. Holowatz, L.A, Kenney, W.L. Chronic low-dose aspirin therapy attenuates reflex cutaneous vasodilation in middle-aged humans. *J Appl Physiol*. 106(2):500–5.
89. Parkhouse N, LeQuesne PM. Impaired neurogenic vascular response in patients with diabetes and neuropathic foot lesions. *N Engl J Med*. 1988;318:1306–9.
90. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin microvascular reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2007;30:655–9.
91. Walmsley D, Wiles PG. Early loss of neurogenic inflammation in the human diabetic foot. *Clin Sci*. 1991;80(6):605–10.
92. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*. 1998; 274(6):908–13.
93. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1539–47.
94. Yang Q, Shigemura N, Underwood MJ, Hsin M, Xue HM, Huang Y, et al. NO and EDHF pathways in pulmonary arteries and veins are impaired in COPD patients. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(2-4):113–8.
95. de Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*. 2004;109(21):2529–35.
96. Siarnik P, Carnicka Z, Krizova L, Wagnerova H, Sutovsky S, Klobucnikova K, et al. Predictors of impaired endothelial function in obstructive sleep apnea syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(2):142–8.

97. Blomster H, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Vanninen E, Gylling H, Peltonen M, et al. Endothelial function is well preserved in obese patients with mild obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18(1):177–86.
98. Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Mehra R. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res*. 2013;22(4):443–51.
99. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:354–60.
100. Chami HA, Keyes MJ, Vita JA, Mitchell GF, Larson MG, Fan S, Vasan RS et al. Brachial artery diameter, blood flow and flow-mediated dilation in sleep-disordered breathing. *Vasc Med*. 2009;14:351–60.
101. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*. 2001;119:1085–91.
102. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Ahn HJ. Endothelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2009;13(1):11–7.
103. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Lee T. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007;30:997–1001.
104. The Diabetes Control, and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
105. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*. 1994;43:960–7.
106. Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38:86–96.
107. Williams SB, Goldfina AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*. 1998;97(17):1695–701.
108. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart* 2013;99(24):1837–1842.
109. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130:963–74.

110. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* 2009;335:165–89.
111. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *J Clin Invest.* 1996;97:2601–10.
112. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2007;99:6–14.
113. El Assar M, Ruiz de Adana JC, Angulo J, Pindado Martinez ML, Hernandez Matias A, et al. Preserved endothelial function in human obesity in the absence of insulin resistance. *J Transl Med.* 2013;11:263.
114. Mahmud FH, Hill DJ, Cuerden MS, Clarson CL. Impaired vascular function in obese adolescents with insulin resistance. *J Pediatr.* 2009;155(5):678–82.
115. Miniello VL, Faienza MF, Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, Zito A, Basile M et al. Insulin resistance and endothelial function in children and adolescents. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):343–7.
116. Urban MH, Ay L, Funk GC, Burghuber OC, Eickhoff P, Wolzt M, et al. Insulin resistance may contribute to vascular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cent Eur J Med.* 2014;126(3-4):106–12.
117. Dattilo G, Lamari A, Crosca S, Tavella S, Fuga P, Conti A, et al. Correlation between insulin resistance and endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilation. *Recenti Prog Med.* 2012;103(9):328–32.
118. Gupta AK, Ravussin E, Johannsen DL, Stull AJ, Cefalu WT, Johnson WD. Endothelial Dysfunction: An Early Cardiovascular Risk Marker in Asymptomatic Obese Individuals with Prediabetes. *Br J Med Med Res.* 2012;2(3):413–23.
119. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res.* 2001;38:415–22.
120. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation.* 2000;101:676–81.
121. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, King GL, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48:1856–62.

## Liste des figures

Figure 1 : Fermeture des voies aériennes supérieures.

Figure 2 : Enregistrement nocturne par polysomnographie.

Figure 3 : Exemple d'un enregistrement nocturne de polysomnographie.

Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques possibles de l'altération du métabolisme glucidique.

Figure 5 : Sonde pneumatique de pléthysmographie digitale.

Figure 6 : Installation du patient et réalisation de la mesure par RH-PAT à l'aide de sonde pneumatique de pléthysmographie digitale.

Figure 7 : Mesure du signal enregistré par les sondes de pléthysmographie digitale Endopat®.

Figure 8 : Tracé de RH-PAT d'un patient diabétique, porteur d'un SAHOS.

Figure 9 : Enregistrement de la microcirculation cutanée par laser doppler Speckle au cours d'une iontophorèse d'acétylcholine.

Figure 10 : Evolution du flux sanguin microcirculatoire après occlusion supra systolique.

Figure 11 : Evolution du flux sanguin microcirculatoire après hyperhémie thermique locale.

Figure 12 : Corrélation entre le RHI et le pic puis le plateau de vasodilatation après hyperhémie thermique locale, significative dans la population totale, non significative dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine, et significative dans le sous-groupe prenant de l'aspirine par un coefficient de corrélation de Pearson  $r^2$  et un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

Figure 13 : Corrélation entre la pression partielle artérielle diurne en dioxyde de carbone ( $PCO_2$ ) et les pics successifs de vasodilatation après iontophorèse d'acétylcholine, significative dans la population totale, significative dans le sous-groupe ne prenant pas d'aspirine, et non significative dans le sous-groupe prenant de l'aspirine.

Figure 14 : Corrélation significative entre le volume expiratoire maximal en une seconde en pourcentage de la valeur théorique (VEMS) et le pic de vasodilatation après iontophorèse d'acétylcholine.

Figure 15 : Corrélation négative significative entre l'index de réactivité hyperhémique (RHI), et l'index d'insulino-résistance HOMA-IR.

Figure 16 : Correlation positive entre l'insulinémie et le plateau de vasodilatation après iontophorèse d'acétylcholine.

## Liste des Tableaux

Tableau I : Avantages et inconvénients des techniques les plus fréquemment utilisées pour évaluer la fonction endothéliale.

Tableau II : Caractéristiques cliniques de la population.

Tableau III : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des mesures de fonctions vasculaires du RH-PAT avec la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

Tableau IV : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des données cliniques et des mesures de fonctions vasculaires mesurées par le RH-PAT et par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

Tableau V : Coefficient de corrélation Spearman  $r$  des données respiratoires diurnes et nocturnes avec les mesures de fonctions vasculaires mesurées par le RH-PAT et par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

Tableau VI : Coefficient de corrélation Spearman  $r$  du temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90 % (T90) au cours du temps de sommeil total et de la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone diurne ( $\text{PCO}_2$ ) avec les mesures de fonctions vasculaires par iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques, selon la prise d'aspirine.

Tableau VII : Coefficient de corrélation Pearson  $r$  des données biologiques du diabète avec les mesures de fonctions vasculaires du RH-PAT, et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle en utilisant différentes techniques chimiques et physiques.

## Table des matières

Remerciements .....	7
Liste des abréviations .....	9
Plan .....	10
INTRODUCTION .....	11
1-Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. ....	11
2-Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil et le diabète de type 2. ....	14
3-La fonction endothéliale.....	15
a-Régulation du tonus vasculaire .....	16
b-La dysfonction endothéliale.....	16
c-Mesure de la fonction endothéliale .....	16
MATERIEL et METHODES .....	22
RESULTATS.....	24
Population de l'étude.....	24
Analyse des résultats. ....	26
DISCUSSION.....	35
CONCLUSION .....	42
Références bibliographiques.....	43
Liste des figures.....	52
Liste des Tableaux .....	53



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

**Je, soussignée MARTIGNAC Bénédicte**

**déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.**

**En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.**

**signé par MARTIGNAC Bénédicte le 21/08/2014**

40 rue de rennes – BP 73532

49035 Angers cedex

Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

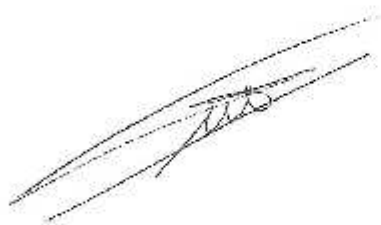
PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Mademoiselle MARTIGNAC  
Bénédicte**

**Vu, le Directeur de thèse**

  
Pr. Stéphane GAGNADOUX  
N° 1475420007200  
Exp. 01/01/2014 à 01/01/2015  
CHU d'ANGERS MÉDEX

**Vu, le Président du jury de thèse**



**Vu, le Doyen de la  
Faculté de Médecine  
d'ANGERS**

  
Professeur RICHARD  


**Vu et permis d'imprimer**



## **ETUDE DE LA FONCTION ENDOTHELIALE AU SEIN D'UNE POPULATION DE PATIENTS DIABETIQUES, PORTEURS D'UN SYNDROME D'APNEES HYPOPNEES OBSTRUCTIVES DU SOMMEIL.**

Introduction. Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) et le diabète sont pourvoyeurs de dysfonction endothéliale. La tonométrie artérielle périphérique (PAT) et la iontophorèse couplée au laser doppler Speckle par acétylcholine (Ach), par hyperhémie réactive post occlusive (PORH) puis hyperhémie thermique locale (LTH), sont des techniques d'évaluation de la fonction endothéliale fréquemment utilisées en clinique. Objectif. Comparer ces techniques chez des patients diabétiques, pour lesquels un SAHOS est recherché, puis évaluer l'impact de la sévérité du SAHOS sur la fonction endothéliale. Méthodes. Il s'agit de l'analyse intermédiaire de sujets diabétiques inclus dans la cohorte DIVAS, réalisée sur le CHU d'Angers. Résultats. Sur 54 sujets, aucune concordance n'a été trouvée entre les techniques, exceptée pour LTH. Aucune corrélation n'a été observée avec l'index d'apnée hypopnée. Des corrélations négatives significatives ont été relevées entre le pic de vasodilatation d'Ach et le temps passé avec une saturation en oxygène inférieure à 90% et avec la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO<sub>2</sub>). Conclusion. Le PAT mesure d'autres paramètres de fonction vasculaire, encore mal définis, dont en partie la vasodilatation endothélium dépendante. La sévérité du SAHOS n'influence pas la dysfonction endothéliale, alors que l'hypoxie nocturne pourrait y contribuer. La PCO<sub>2</sub> altère la microcirculation cutanée, par baisse de la réponse neurovasculaire, impliquée dans le développement de la neuropathie diabétique. L'analyse des résultats de l'étude DIVAS permettra une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la dysfonction endothéliale.

Mots clés : Dysfonction endothéliale – Syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil – Diabète - Tonométrie artérielle périphérique – Iontophorèse couplée au laser doppler Speckle.