

Thérapie vasculaire par stimulation externe chez les patients diabétiques de type 2

Synthèse de la publication

Cardiovascular Diabetology (2022) 21:286 <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01710-6>¹

Situation dans le contexte de la maladie diabétique

Le diabète de type 2 touche plus de 537 millions dans le monde. Les complications vasculaires du diabète concernent les gros vaisseaux (artériopathie) et la microcirculation (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). Le diabète de type 2 et ses complications constituent des enjeux de santé publique majeurs, à la fois en termes de prise en charge et de prévention. En particulier, dans les pays dits développés, on procède à une amputation toutes les 30 secondes à cause du diabète.

Les cellules endothéliales jouent un rôle clef dans le bon fonctionnement physiologique. En particulier, elles libèrent du monoxyde d'azote (NO), un puissant vaso-dilatateur, sous l'effet de forces mécaniques générées par une augmentation de la vitesse du sang et des forces de cisaillement longitudinales dans les vaisseaux (forces appelées contraintes de cisaillement ou shear-stress)^{2,3}. Or, il est reconnu que la fonction endothéliale est altérée dans diverses pathologies, notamment chez les patients diabétiques de type 2 chez qui les cellules endothéliales jouent un rôle important dans la progression de la maladie diabétique^{4,5}.

Il a été également démontré, chez les patients diabétiques, que la stimulation mécanique des vaisseaux (le shear-stress) et la libération de NO par l'endothélium étaient diminuées, altérant la microcirculation sanguine⁶.

Il existe une forte relation entre la fonction endothéliale et la résistance et la sensibilité à l'insuline. En effet, un blocage systémique de la biodisponibilité du NO chez des sujets sains détériore significativement la tolérance au glucose en augmentant la clairance et en diminuant la sécrétion de l'insuline. Ces données supportent le fait que l'homéostasie du glucose est liée à la santé vasculaire et qu'une altération de cette dernière serait impliquée dans la pathogénèse du diabète de type 2⁷.

Enfin, il a été démontré que la réponse post-prandiale des micro-vaisseaux des muscles squelettiques est altérée chez les patients diabétiques, et que cette altération, probablement liée à l'insulino-résistance de la microcirculation, est également impliquée dans la pathogénèse du diabète type 2⁸. Ceci est cohérent avec la faiblesse musculaire souvent rapportée par les patients diabétiques de type 2.

Dès lors, une thérapie vasculaire (tout moyen qui stimule les cellules endothéliales augmentant le NO circulant et permettant de maintenir les flux sanguins des micro-vaisseaux) peut trouver sa place dans la prise en charge du patient diabétique type 2, dès lors qu'elle soit non invasive, qu'elle ait démontré un effet bénéfique direct sur l'endothélium vasculaire et qu'elle soit disponible et accessible aux patients.

Ainsi, une thérapie vasculaire par stimulation externe reproduisant le shear-stress, associée aux traitements anti-diabétiques oraux ou injectables, est susceptible de freiner l'évolution de la pathologie, considérant que

- le NO et la fonction endothéliale ont un impact sur l'homéostasie du glucose,
- la captation du glucose par les muscles est corrélée, chez les patients diabétiques de type 2, à l'insulino-résistance de la microcirculation,
- la fonction vasculaire est impliquée dans la pathogénie du diabète de type 2.

Une thérapie vasculaire par stimulation externe constitue donc un bon candidat potentiel pour stabiliser ou prévenir les complications diabétiques et notamment la neuropathie des membres inférieurs avec les risques de plaies diabétiques et d'amputation, qui représentent un enjeu majeur pour la population diabétique.

Le dispositif Stendo

Le dispositif Stendo a été développé dans le but de stimuler de manière non invasive les cellules endothéliales. Il comprend une console reliée à un pantalon pneumatique composé de quatre couches incluant une couche gélatineuse et une couche contenant l'air pulsé. Le dispositif applique ainsi sur la partie inférieure du corps des compressions / décompressions synchronisées sur la diastole (DSCD diastole-synchronized compressions/decompressions). La pression appliquée est de 60 mm Hg et la synchronisation cardiaque est effectuée grâce à une pince oxymétrique.

Une première étude menée chez 24 **volontaires sains** a montré que les DSCD induisaient un doublement du flux sanguin dans la microcirculation cutanée enregistrée par laser-Doppler de l'avant-bras⁹.

Les cellules des vaisseaux lymphatiques étant de même nature que celles des vaisseaux sanguins, une deuxième étude a été réalisée chez des 24 **patients souffrant de lymphoedème**. Cette étude contrôlée randomisée a démontré que le dispositif Stendo réduisait significativement le volume des membres inférieurs¹⁰, ce qui a permis d'obtenir le marquage CE en 2018. Stendo est utilisé, depuis, avec succès par les kinésithérapeutes et est très bien toléré. Notons qu'il existe également une altération de la fonction lymphatique des membres inférieurs dans l'obésité et dans le diabète de type 2, avec une association entre rétention interstitielle d'albumine et la présence d'une neuropathie périphérique¹¹.

Dispositif médical Stendo, exerçant les DSCD



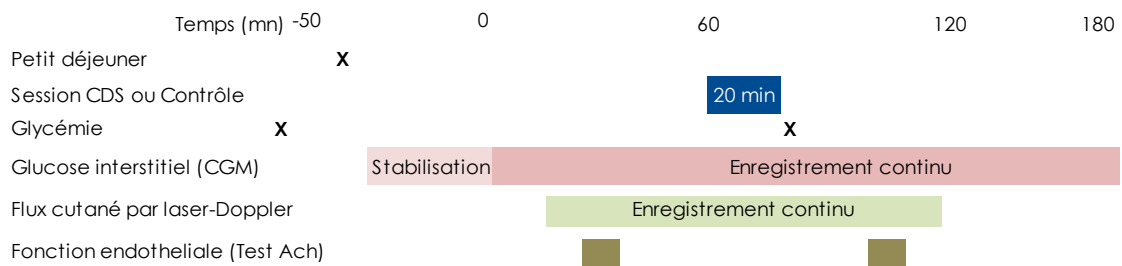
Etudes chez les patients diabétiques de type 2 avec le dispositif Stendo

Deux études monocentriques contrôlées, randomisées et en cross-over ont été effectuées :

- Une étude évaluant les effets en aigu chez 16 patients (Etude 1). Les effets d'une séance de DSCD Stendo (séance *verum*, 20 minutes) ont été évalués en comparaison avec une session suivante contrôle (séance DSCD simulée, 20 minutes) appliquée après une période libre (Wash-out) de deux semaines, ou vice versa (CHU Jean Verdier, Professeur Paul Valensi). Le glucose interstitiel (CGM) et le flux sanguin cutané (laser-Doppler, Periflux) de l'avant-bras ont été enregistrés de façon continue avant, pendant et après les sessions DSCD *verum* ou simulées. La fonction endothéliale a été évaluée avant et après les sessions.
- Une étude évaluant les effets en chronique sur 38 patients (Etude 2). Les effets de trois séances d'une heure de DSCD par semaine pendant 3 mois ont été évalués en comparaison avec une période suivante contrôle de 3 mois (absence de séances DSCD), les deux périodes étant séparées par une période libre (Wash-out) de 4 à 6 semaines, ou vice versa *c'est-à-dire période contrôle suivie de la période de DSCD* (CHU de Clermont Ferrand, Professeur Martine Duclos). Les évaluations de la fonction endothéliale de la microcirculation, métaboliques, de la composition corporelle et de l'activité physique ont été réalisées avant et après chaque période de 3 mois.

Dans les deux études, la microcirculation cutanée et la réactivité endothéliale ont été évaluées par laser-Doppler, sur l'avant-bras ou sur la face palmaire de la main, ces sites constituant un bon reflet des fonctions et des altérations de la microcirculation au sein des autres organes et tissus^{12,13,14}.

Dessin de l'Etude 1 (pour chaque visite)

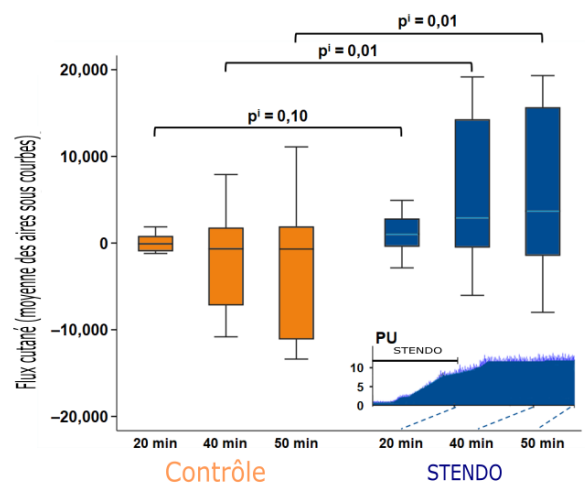


Dessin de l'Etude 2 (pour chaque période)

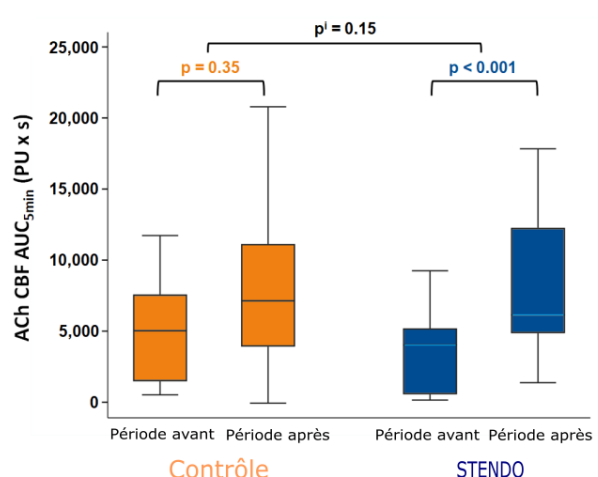
	Période de trois mois	
Session CDS (60 mn trois par semaine, trois mois) ou Contrôle		
Lipides	x	x
Composition corporelle	x	x
Fonction endothéliale (test hyperhémique avec laser-Doppler)	x	x
Quality de vie (SF-36)	x	x
Activité physique totale (IPAQ)	x	x

Résultats

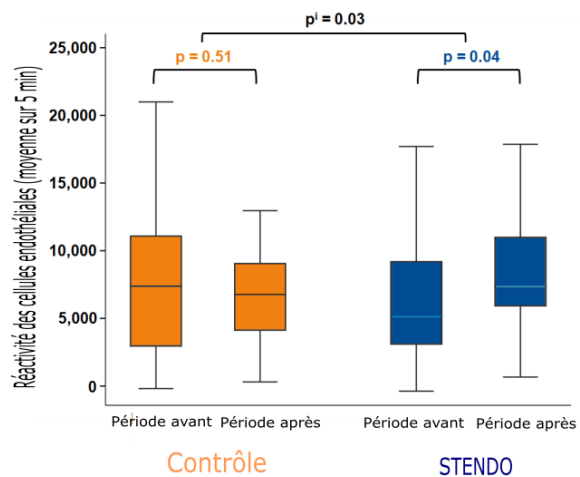
- Une séance DSCD Stendo de 20 mn induit un effet immédiat sur le flux de la microcirculation qui augmente significativement et qui persiste plus de 30 minutes après la fin de la session. L'aire sous la courbe du flux mesuré par laser-Doppler (Periflux) sur l'avant-bras est en moyenne six fois plus élevée 30 minutes après l'arrêt de la session DSCD verum (à T= 50 minutes) qu'après une session contrôle.



- Une séance DSCD Stendo de 20 mn induit une amélioration de la fonction endothéliale, évaluée par la vasodilatation endothélium-dépendante lors d'un test à l'acétylcholine (ACh) au niveau de l'avant-bras. L'augmentation de l'aire sous la courbe enregistrée pendant 5 minutes après administration locale iontophorétique d'ACh est 35% plus élevée après une session DSCD verum qu'après une session contrôle.



Plus de 24 heures après la dernière séance de DSCD *verum* de 3 mois, la fonction endothéliale est améliorée de façon significative en comparaison avec la période contrôle de 3 mois. La fonction endothéliale est ici mesurée par l'enregistrement laser-Doppler (Periflux) de l'aire sous la courbe du flux de reperfusion de la microcirculation de la face palmaire de la main pendant 5 minutes après relâche de l'occlusion de l'artère brachiale.



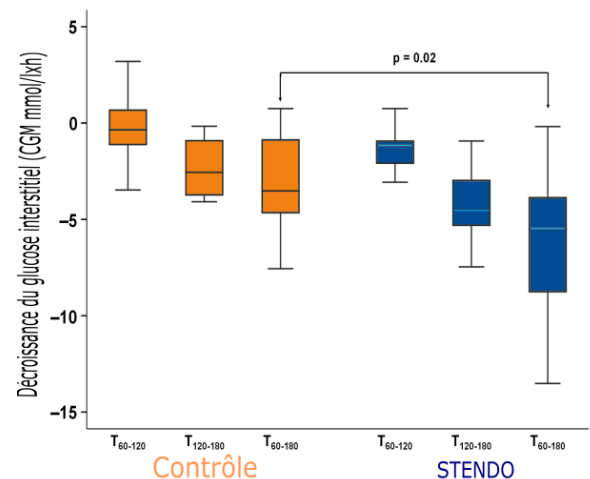
Les effets vasculaires des DSCD Stendo sont observés sans modification des autres paramètres cardio-vasculaires, en particulier, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le volume d'éjection ventriculaire gauche restent inchangés.

- Dans l'étude en chronique, l'amélioration des fonctions endothéliales était associée à une diminution d'environ 3% du liquide extra-cellulaire mesurée par impédancemétrie, ce qui est en cohérence avec la diminution du volume des membres inférieurs observée chez les patients avec lymphœdème.
- Les effets des DSCD sur les fonctions vasculaires ont été enregistrés sur l'avant-bras ou la main, à distance donc des compressions pulsatiles exercées sur la partie inférieure du corps. Ces effets persistent après l'arrêt des DSCD (30 minutes après l'arrêt d'une seule session, plus de 24 heures après la dernière session après 3 mois de DSCD), ce qui montre un effet prolongé sur les cellules endothéliales ainsi qu'un effet systémique passant probablement par la libération de substances vasoactives, dont le NO.

Ainsi, les compressions pulsatiles de Stendo semblent reproduire et/ou amplifier les contraintes de cisaillement ou shear-stress, nécessaires au bon fonctionnement vasculaire, lequel est altéré chez les patients diabétiques.

- Par ailleurs, l'amélioration de la fonction endothéliale s'accompagne d'une amélioration métabolique :

Une séance de DSCD *verum* améliore de façon significative la décroissance de la glycémie et du glucose interstitiel après le pic glycémique post-prandial. Le glucose interstitiel a été enregistré par CGM (Navigator II®, Abbott), l'aire sous la courbe étant calculée à partir du début de la séance DSCD ou de la séance contrôle (T=60) pendant deux heures (jusqu'à T=180). En outre la décroissance du glucose interstitiel était corrélée à l'augmentation de la vaso-dilatation endothélium-dépendante.



Après 3 mois de séances de DSCD le profil lipidique est significativement amélioré : augmentation du HDL- cholestérol, diminution du LDL-cholestérol et du non-HDL cholestérol et tendance marquée à la diminution des triglycérides.

- L'utilisation répétée de **DSCD améliore également de façon significative la vitalité** (questionnaire de qualité de vie SF-36) **et la capacité physique globale (mesurée par le questionnaire international d'activité physique IPAQ)**, critères qui sont altérés chez les patients diabétiques.

Conclusion et perspectives

- Pour la première fois ces études démontrent qu'un acte non invasif de thérapie vasculaire (ici des sessions DSCD appliquées par le dispositif Stendo) est capable d'améliorer la fonction endothéliale et d'augmenter la microcirculation chez des patients diabétiques de type 2.
- L'amélioration de la fonction endothéliale par le dispositif Stendo est mise en évidence sans induire aucun effet indésirable.
- Les études réalisées soulignent l'intérêt prometteur de ce nouveau type de thérapie pour améliorer la fonction endothéliale des patients diabétiques de type 2 et son potentiel dans la prévention des complications vasculaires à moyen et long terme.
- De surcroît, l'amélioration de la fonction vasculaire sous l'effet des DSCD Stendo est couplée à une amélioration métabolique :
 - Les DSCD Stendo induisent une plus forte décroissance de la glycémie en période post-prandiale, qui est corrélée à l'amélioration de la fonction endothéliale.
 - Le profil lipidique est significativement amélioré après trois mois de séance DSCD et le liquide extra-cellulaire est diminué,
- Comme cela a été mentionné précédemment l'amélioration de la fonction endothéliale et de la microcirculation observée ici chez les patients diabétiques de type 2 doivent contribuer à améliorer le flux circulatoire dans les tissus et ainsi
 - Améliorer l'oxygénation et la nutrition tissulaire, avec une réduction de la rétention de liquide extracellulaire ;
 - Améliorer l'homéostasie du glucose, par sa meilleure captation par les cellules musculaires, l'augmentation du flux sanguin cutané témoignant d'une augmentation du flux sanguin musculaire.
- Par ailleurs, l'ensemble des résultats acquis avec les DSCD avec le dispositif Stendo plaide en faveur du rôle physiopathologique de la fonction endothéliale sur la genèse et l'évolution du diabète de type 2, et soutient l'intérêt de tout moyen permettant de préserver et d'améliorer les composantes fonctionnelles de l'endothélium et de la microcirculation dans la prise en charge des patients diabétiques.

En particulier, les séances DSCD pourraient être particulièrement bénéfiques chez les patients diabétiques de type 2 présentant une symptomatologie des membres inférieurs avec lourdeur, sensation de gonflement, œdème et faiblesse musculaire, témoins cliniques de l'altération de leur fonction endothéliale.

- ¹ Paul Valensi, Nicolas Barber-Chamoux, Amel Rezki, Céline Lambert, Bruno Pereira, Christian Dualé, Dominique Delmas, Martine Duclos: Effects of single and multiple sessions of lower body diastole-synchronized compressions using a pulsating pneumatic suit on endothelium function and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes: Two controlled cross-over studies. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:286 <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01710-6>
- ² Cohen R, Vanhoute P. Endothelium-dependent hyperpolarisation. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation* 1995;92: 3337-334
- ³ Baeyens N, Schwartz MA. Biomechanics of vascular mechanosensation and remodeling. *Mol Biol Cell* 2016;27:7-11
- ⁴ Natali A, Ferrannini E. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:1559-1563
- ⁵ McVeigh GG, 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;35:771-77
- ⁶ Forts T, Lübber G, Hohberg C, Kann P, Sachara C, Gottschall V, Friedrich C, Roskopf R, Pfützner A. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005;12:543-550
- ⁷ Natali A, Ribeiro R, Baldi S, Baldi S, Tulipani A, Rossi M, Venturi E, Mari A, Macedo MP, Ferrannini E. Systemic inhibition of nitric oxide synthesis in non-diabetic individuals produces a significant deterioration in glucose tolerance by increasing insulin clearance and inhibiting insulin secretion. *Diabetologia* 2013;56:1183-1191
- ⁸ Russell RD, Roberts-Thomson KM, Hu D, Greenaway T, Betik AC, Parker L, Sharman JE, Richards SM, Rattigan S, Premilovac D, Wadley GD, Keske MA. Impaired postprandial skeletal muscle vascular responses to a mixed meal challenge in normoglycaemic people with a parent with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2022;65:216-22
- ⁹ Amah G, Voicu S, Bonnin P, Kubis N. Low-pressure sequential compression of lower limbs enhances forearm skin blood flow. *Clin Invest Med* 2016;39:204-212
- ¹⁰ Jonas P, Charlois S, Chevalerias M, Delmas D, Kerihuel JC, Blanchemaison P. Efficacy of the Stendo Pulsating Suit in patients with leg lymphedema: a pilot randomized study. *Eur J Dermatol* 2016;26:82-89
- ¹¹ Valensi P, Behar A, Attalah M, Cohen-Boulakia F, Pariès J, Attali JR. Increased capillary filtration of albumin in diabetic patients--relation with gender, hypertension, microangiopathy, and neuropathy. *Metabolism*. 1998 May;47(5):503-7. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90231-1.
- ¹² Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* 2008;105:370-37
- ¹³ Rossi M, Carpi A, Galetta F, Franzoni F, Santoro G. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? *Biomed Pharmacother* 2006;60:437-44
- ¹⁴ 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 (Lond.)* 2008;115:295-300