

Les neuropathies périphériques chez les diabétiques

Agnès Hartemann, Pierre Lozeron

Quelques chiffres

Le diabète est la principale cause de neuropathie dans le monde. La forme la plus commune est la polyneuropathie distale symétrique à prédominance sensitive (PDS). L'estimation de sa prévalence est variable en fonction des critères utilisés (formes symptomatiques ou non) et des outils utilisés (aucun : diagnostic clinique uniquement, monofilament, exploration quantitative instrumentale de la sensibilité ou électroneuromyogramme). On estime qu'elle atteint environ 30 % des sujets diabétiques au moment du diagnostic [1] avec des extrêmes allant de 8 à 54 % dans le diabète de type 1 et de 13 à 46 % dans le diabète de type 2 [2].

La neuropathie diabétique est-elle une microangiopathie comme les autres ?

La démonstration de l'implication de l'hyperglycémie à l'origine de l'atteinte nerveuse a été clairement démontrée par l'étude du DCCT au cours de laquelle l'équilibre glycémique intensif de patients atteints de diabète de type 1 prévenait l'apparition de la polyneuropathie et ralentissait son aggravation [3].

Mais la physiopathologie de l'atteinte des nerfs est complexe. Le glucose pénètre dans le neurone périphérique et dans les cellules endothéliales sans intervention de l'insuline. Au cours de l'hyperglycémie chronique sa concentration intracellulaire peut être augmentée d'un facteur 4. La voie de la glycolyse est alors saturée. D'autres voies métaboliques habituellement peu ou pas actives sont mises en jeu (voie des polyols, voie des produits de glycation terminaux, voie des hexosamines et voie de la protéine kinase C) responsables d'une

Stimulus	Type de fibres	Examen clinique	EMG
Thermique Froid Chaud Chaud douloureux Froid douloureux	A δ C C, A δ C, A δ	Tube chaud et tube froid	Normal
Mécanique Tact Vibration Frottement Piqûre Pression	A β A β A β A δ , C A δ , C	Monofilament 10 g Diapason Coton Aiguille Doigt	Anormal Anormal Anormal Normal Normal

toxicité nerveuse et vasculaire par différents mécanismes (stress oxydatif, inflammation, hyperosmolarité).

La PDS est habituellement classée parmi les complications microangiopathiques. En effet, la PDS est associée aux autres complications microangiopathiques [4] et l'atteinte microvasculaire qui survient précocement [5] est corrélée à l'atteinte nerveuse clinique, histologique et électrophysiologique [6]. La diminution du débit sanguin endoneural n'a pu être systématiquement retrouvée [7, 8] mais l'hypoxie endoneurale est acceptée par tous [9].

Contrairement aux autres complications microangiopathiques que sont la rétinopathie et la glomérulopathie, l'effet à retardement de ce que l'on appelle la « mémoire glycémique » n'est pas certain [10] pour la polyneuropathie. Il semble que son évolution soit contemporaine de celle de l'hyperglycémie.

D'autres facteurs de risque de survenue de l'atteinte nerveuse ont été identifiés comme l'âge, la grande taille, l'insuffisance rénale, le tabac mais il a aussi été suggéré que des facteurs présents dans le syndrome métabolique puissent être délétères, comme le surpoids et la dyslipidémie [11]. Cepen-

dant une étude plus récente semble ne pas retrouver d'association entre l'intolérance au glucose et la survenue d'une neuropathie périphérique [12].

Présentation clinique

La polyneuropathie distale symétrique à prédominance sensitive

C'est de loin la forme clinique la plus fréquente. Elle comporte toujours une atteinte des *petites* fibres amyéliniques qui sont les plus nombreuses [13]. On distingue les petites fibres myélinisées (A delta) qui conduisent la sensibilité au froid et à la piqûre, et les petites fibres non myélinisées (C) conduisant la sensibilité à la chaleur et à la douleur (Tableau 1). Les fibres neurovégétatives (sympathiques et parasympathiques) sont également des petites fibres A delta et C. Elles sont responsables d'une atteinte dysautonomique qui peut prendre de multiples formes (cardiovasculaire, digestive, génitosphinctérienne, troubles de la sudation). Les *grosses* fibres myélinisées qui conduisent la sensibilité au tact (testée par le monofilament) et la proprioception (testée par le diapason), sont atteintes plus tardivement.

Comment faire le diagnostic de neuropathie diabétique ?

Le diagnostic de PDS est clinique.

A l'interrogatoire le patient rapporte des symptômes sensitifs distaux symétriques débutant toujours aux membres inférieurs après plusieurs années d'hyperglycémie chronique. Les plaintes du patient sont absentes dans environ la moitié des cas. Dans d'autres cas, il s'agit d'engourdissements, de paresthésies ou de douleurs. Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en 4 questions) (Figure 1) apparaît particulièrement intéressant pour confirmer le diagnostic de neuropathie douloureuse car rapide, facile à utiliser et validé [14]: un score $\geq 4/10$ a une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90% pour identifier la douleur neuropathique. Mais l'absence de plainte n'élimine pas le diagnostic.

L'examen clinique montre une perte de la sensibilité des petites et des grosses fibres prédominant toujours au niveau des pieds. Les deux types de fibres semblent précocement atteintes (même s'il existe actuellement une tendance à considérer que l'atteinte des petites fibres est plus précoce) [15]. Les réflexes ostéotendineux sont abolis au niveau achilléen voire rotulien. Il n'y a pas (ou très peu de déficit moteur). On peut utiliser le Neuropen®, petit stylo muni à une de ses extrémités d'un monofilament de 10g pour tester la sensibilité tactile (grosses fibres) et d'une pointe mousse à l'autre extrémité pour tester la sensibilité à la piqûre (petites fibres) (Tableau 1). Cet instrument permet de détecter une neuropathie sensitive avec une très bonne fiabilité. Différentes échelles de diagnostic ont été validées, tel le MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) qui à travers des données d'interrogatoire et d'examen établit un score de probabilité diagnostique. Cet instrument sert surtout dans les études cliniques. L'atteinte neurovégétative intéresse 40 % des patients [16].

L'altération de la sensibilité au diapason gradué de 128 Hz et le monofilament (Tableau 1) exposent les patients au risque podologique (risque de développer une plaie chronique). Ces deux outils diagnostiques (diapason, monofilament) sont très régulièrement utilisés en diabétologie car

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Figure 1. Questionnaire DN4

ils sont simples. Mais le monofilament par exemple n'a une sensibilité que de 80 %, et ne permet pas de récuser le diagnostic de neuropathie s'il est normal, en particulier devant un patient présentant des douleurs neuropathiques, typiques d'une atteinte des petites fibres. Le diapason est encore moins sensible (70 %) mais plus spécifique (90 %) que le monofilament.

D'autres outils diagnostiques simples sont en développement comme le Neuro-pad® qui est un patch qui change de couleur en cas d'anomalie de la sudation. Il a une bonne sensibilité (85 %) mais est très peu spécifique (56 %) [17]. Le Vibratip® [18] est d'utilisation très simple et semble avoir une sensibilité (80 %) et spécificité (82 %) comparables à celles du monofilament.

L'électromyogramme n'est pas indiqué pour le diagnostic positif de PDS: il peut être normal en cas d'atteinte limitée aux petites fibres. Il n'est indiqué qu'en cas d'atypie majeure venant faire douter du diagnostic de PDS (atteinte asymétrique, déficit moteur important, atteinte des membres supérieurs ou autre étiologie possible).

Deux complications de la neuropathie diabétique : la plaie chronique et le pied de Charcot

• La plaie chronique

Définie par une plaie du pied durant plus de 3 semaines, la plaie chronique est une complication grave de la polyneuropathie. La plaie la plus caractéristique est le mal perforant plantaire, appelé par les anglo-saxons « ulcère neuropathique ».

La neuropathie entraîne une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires avec des points d'hyper appui. Les points d'appui anormaux subissent une pression permanente. La réaction à cette pression, favorisée par la sécheresse cutanée est l'hyperkératose. Elle peut être majeure et constituer un durillon, équivalent de corps étranger. C'est l'absence de douleur qui va être responsable de la deuxième étape : à chaque pas, à chaque appui, le durillon s'appuie dans les tissus mous sous-jacents. Cette pression répétée va conduire à une dilacération des tissus mous, et à la formation de collections stériles sous la corne. Le durillon peut se fissurer en créant une porte d'entrée pour les germes cutanés vers la col-

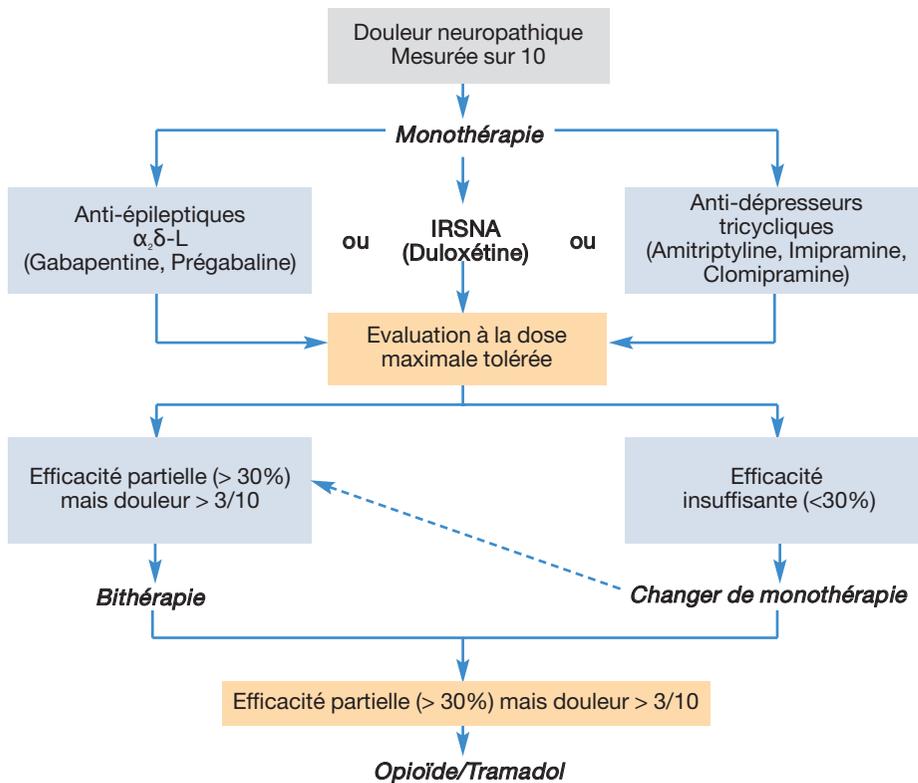


Figure 2. Traitement médicamenteux de la NDD : algorithme décisionnel
 α, δ -L : Ligand de la sous-unité $\alpha 2\delta$ du canal calcique
 IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Nor-Adrénaline

lection, milieu de culture idéal. À cette étape, peut se former une collection infectée, c'est-à-dire un abcès sous le durillon qui peut évoluer vers la dermo-hypodermite, et après au moins 3 semaines d'évolution, plus ou moins refroidie par des antibiotiques, vers l'ostéite.

Le traitement du mal perforant plantaire repose sur le débridement et la mise en décharge.

Le pied de Charcot

C'est une complication grave de la PDS. Le pied de Charcot est secondaire à une atteinte des petites fibres, et en particulier les fibres neurovégétatives. Il débute par des micro-fractures qui passent souvent inaperçues en raison de la neuropathie, mais entraînent brutalement un pied rouge et gonflé (Photo 1). A ce stade seule l'IRM permet de poser le diagnostic. Une immobilisation immédiate et prolongée (plusieurs mois) per-

met d'éviter la dislocation de la voûte plantaire.

La physiopathologie est maintenant mieux connue : l'inflammation locale secondaire aux traumatismes entraîne une activation des ostéoclastes via le système RANK/RANKI. En l'absence d'immobilisation, cette activation entraîne en 2 à 3 semaines une ostéolyse massive [19].

Le seul traitement recommandé à ce jour est l'immobilisation. Les biphosphonates n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et sont même déconseillés [20].

Les autres formes cliniques de neuropathie périphérique

Des formes atypiques de PDS sont décrites [21]. Elles peuvent survenir à n'importe quelle période au cours de l'évolution du diabète. Leur début est volontiers aigu, subaigu, chronique. Leur évolution est monophasique ou récurrente. Elles se

manifestent surtout par des douleurs et une dysautonomie et sont très invalidantes. Leur physiopathologie est mal connue mais pourrait faire intervenir des mécanismes immuns. Elles peuvent en particulier être déclenchées par un contrôle rapide de la glycémie avec une prévalence qui augmente avec la vitesse de réduction de l'hémoglobine glyquée. Elle est de 15 % pour une réduction de 2-2.9% de réduction de l'hémoglobine glyquée en 3 mois [22].

La neuropathie diabétique proximale (NDP) ou amyotrophie diabétique

Il s'agit d'une forme beaucoup plus rare, dont la présentation caractéristique est celle d'une atteinte extrêmement douloureuse d'une cuisse (cruralgie) évoluant rapidement vers un déficit moteur et une amyotrophie. L'atteinte peut s'étendre à la jambe ou à la cuisse controlatérale. Elle s'associe à une perte de poids importante et à un syndrome dépressif. Il s'agit d'une atteinte inflammatoire avec microvascularite endoneurale.

La neuropathie thoraco abdominale

Rare, elle se présente comme des douleurs thoraciques ou abdominales en hémicinture correspondant à un ou plusieurs niveaux entre D4 et D12 pouvant faire à tort suspecter une étiologie intra abdominale. Elle peut s'associer à la NDP.

Les mononévrite et multinévrites

La mononévrite représente 5 à 10 % des neuropathies sensorimotrices. Manifestée sur un mode aigu, elle est asymétrique par définition. Aucun nerf n'est théoriquement épargné. Les plus fréquentes sont les paralysies unilatérales des nerfs crâniens (notamment la paralysie du III, voire du VI, IV ou VII). L'atteinte des membres se traduit le plus souvent par un déficit brutal et douloureux de l'extension d'une cheville. Le mécanisme est là encore une microvascularite endoneurale. Les membres supérieurs sont moins souvent touchés.

Il faut les différencier des compressions focales des nerfs qui sont habituelles et communes au cours du diabète. Le syndrome du canal carpien est le plus fréquent, souvent bilatéral, même s'il est asymétrique.



Figure 3. Pied de Charcot droit à la phase aiguë inflammatoire

Traitement

Un seul traitement a été validé jusqu'à présent : l'équilibre glycémique ! Il peut permettre de stabiliser la perte de sensibilité surtout dans le diabète de type 1, mais ne la fait pas régresser [23].

Par ailleurs, lorsque la PDS commence à se compliquer de déformations (orteils en griffes, pied creux, hallux erectus...), il est probable que ces déformations s'auto-aggravent. Le port de chaussures et semelles orthopédiques est indispensable pour éviter ce cercle vicieux.

Les traitements symptomatiques sont également importants. Il peut s'agir du traitement des signes végétatifs ou plus habituellement du traitement des douleurs.

Une fois le diagnostic de neuropathie douloureuse posé, avant d'entreprendre un traitement, on doit mesurer l'intensité de la douleur (cotation sur 10) sur une échelle

visuelle analogique ou numérique, afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Les approches sont non médicamenteuses et médicamenteuses. Dans ce dernier cas, les classes de médicaments ayant prouvé leur efficacité sont les anti-convulsivants (gabapentine et prégabaline), les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline). Toutes ces molécules ont une efficacité comparable [24-26]. Des recommandations précises de leur utilisation dans la NDD ont été publiées ces dernières années [27] (Figure 2).

Agnès Hartemann¹, Pierre Lozeron²

1- Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Institut Hospitalo-Universitaire ICAN, Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, APHP, 75013 Paris

2- Service de Physiologie clinique - Explorations fonctionnelles
Hôpital Lariboisière, APHP, 75010 Paris

Correspondance :

Agnès Hartemann.

Service de diabétologie, Hôpital de la Pitié, 75013 Paris

Tel : 01.42.17.81.18. Fax : 1.42.17.82.39.
agnes.hartemann@psl.ap-hop-paris.fr

Références

1. Edwards E and Fox, Pharmacol Ther 2008 ; 13:233.
2. Ziegler D et al, Diabetes Care 2008 ; 31:464.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, N Engl J Med 1993 ; 329:977.
4. Dyck PJ et al, Diabetes Care 1999 ; 22:1479.
5. Malik RA, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 ; 55:557.
6. Giannini C and Dyck PJ, Ann Neurol 1994 ; 36:408.
7. Theriault M et al, Brain 1997 ; 120:1131.
8. Ibrahim S et al, Diabetologia 1999 ; 42:737.
9. Zochodne DW, Int Rev Neurobiol 2002 ; 50:161.
10. Martin C et al, Diabetes Care 2014 ; 37:31
11. Tefayes S et al, N Engl J Med 2005 ; 352:341
12. Dyck PJ et al, Diabetes Care 2012 ; 35:584.
13. Quattrini C et al, Diabetes 2007 ; 56:2148
14. Bouhassira D et al, Pain 2005 ; 114:29
15. Callaghan BC et al, Lancet Neurol 2012 ; 11:521.
16. Vinik AI et al, Diabetes Care 2003 ; 26:1553.
17. Tentolouris N et al, Diabetologia 2011 ; 54:A1154.
18. Bracwell N et al, Diabetic Med 2012 ; 29:1553.
19. Mabiliau G et al, Diabetologia 2008 ; 51:1035.
20. Rogers LC et al, Diabetes Care 2011 ; 34 :2123.
21. Tesfaye S et al, Diabetes Care 2010 ; 33:2285.
22. Gibbons CH and Freeman R, Brain 2014 Nov 11. pii: awu307.
23. Callaghan BC et al, Curr Opin Neurol 2012 ; 25:536.
24. Boyle J et al, Diabetes Care 2012 ; 35:2451.
25. Kaur H et al, Diabetes Care 2011 ; 34:818.
26. Tesfaye S et al, Pain 2013 ; 154:2616.
27. Hartemann A et al, Diabetes Metab 2011 ; 37:377.