UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Revue de la littérature | 2022

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Neuropathie diabétique: mise au point

Andrade Lopes, Stéphanie; Fayolle, Damien; Jornayvaz, François

How to cite

ANDRADE LOPES, Stéphanie, FAYOLLE, Damien, JORNAYVAZ, François. Neuropathie diabétique: mise au point. In: Revue Médicale Suisse, 2022, vol. 18, n° 784, p. 1106–1109. doi: 10.53738/revmed.2022.18.784.1106

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:169201
Publication DOI: 10.53738/revmed.2022.18.784.1106

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Neuropathie diabétique: mise au point

Dre STÉPHANIE ANDRADE LOPES[a], Dr DAMIEN FAYOLLE[b] et Pr FRANÇOIS R. JORNAYVAZ[a]

Rev Med Suisse 2022; 18: 1106-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.784.1106

La neuropathie diabétique est une entité hétérogène regroupant des atteintes multiples, dont la forme la plus classique est la polyneuropathie distale symétrique (PNDS). Son diagnostic repose dans la majorité des cas sur une anamnèse et un examen clinique compatibles. Le dépistage de la PNDS, pour permettre la mise en place de mesures préventives de ses complications, reste la pierre angulaire de la prise en charge en l'absence de traitement spécifique. Nous proposons dans cet article une revue des différentes formes de neuropathie diabétique et de leur prise en charge.

Diabetic neuropathy: an update

Diabetic neuropathy is a heterogeneous entity, grouping multiple disorders, of which the most classic form is distal symmetric polyneuropathy (DSPN). Its diagnosis is based in most cases on a compatible history and clinical examination. Screening for DSPN, to allow the implementation of preventive measures against its complications, remains the cornerstone of management, in the absence of specific treatment. In this article, we propose a review of the different forms of diabetic neuropathy and their management.

INTRODUCTION

La neuropathie diabétique est une entité hétérogène regroupant plusieurs formes d'atteintes nerveuses chez les personnes diabétiques. Sa classification se répartit entre une atteinte diffuse, qui peut toucher le système nerveux autonome ou les nerfs périphériques distaux, ou une forme mononeuropathique, plus atypique. Des formes plus rares de neuropathie, comme les polyradiculoplexopathies ou encore la neuropathie induite par le traitement du diabète, ont été décrites.

La physiopathologie est multifactorielle et les mécanismes semblent différents selon le type de diabète. L'hyperglycémie, facteur commun aux patients atteints de diabète de type 1 (DT1) et de diabète de type 2 (DT2), est un facteur clé dans la pathogenèse des lésions nerveuses. L'excès de glucose va mener à une suractivation des différentes voies de métabolisation du glucose qui entraînera une surcharge mitochondriale, amenant à la création d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à des lésions cellulaires directes. L'hyperglycémie va également mener à la génération de produits de glycation avancés qui activent des voies inflammatoires, entraînant des lésions nerveuses directes. On sait actuellement que la dyslipidémie, souvent prévalente chez les patients avec DT2, va également mener à la création de produits de glycation avancés, entraîner des mécanismes pro-inflammatoires et la création de ROS. Enfin, l'insuline elle-même a des actions neurotrophiques qui seront modifiées chez les patients atteints d'un DT2, du fait de leur résistance à l'insuline, et diminuées chez ceux avec DT1.[1]

[a]Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient, Département de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, [b]Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
stephanie.andradelopes@hcuge.ch | damien.fayolle@hcuge.ch
francois.jornayvaz@hcuge.ch

POLYNEUROPATHIE DISTALE SYMÉTRIQUE

Épidémiologie

La polyneuropathie distale symétrique (PNDS) est la forme la plus commune de neuropathie diabétique. Sa prévalence est difficile à estimer et basée sur les différentes études populationnelles: on estime qu'au moins 20% des patients avec DT1 en souffrent après 20 ans de maladie, alors que 10 à 15% de ceux avec DT2 la contractent au moment du diagnostic. Ce chiffre s'élève à plus de 50% après 10 ans de maladie. Le lien entre prédiabète (associé ou non à un syndrome métabolique) et PNDS reste débattu, certaines études populationnelles ayant montré une association, alors que d'autres non. Dans tous les cas, les formes sont souvent moins sévères que chez les patients atteints de diabète.[2]

La PNDS est le facteur de risque le plus important d'ulcères au niveau des pieds et sa présence entraîne une morbimortalité importante. Elle est un prérequis pour le développement d'une ostéoarthropathie du pied diabétique ou «pied de Charcot», entraîne une augmentation du risque d'amputation, mais également du risque de chutes. On estime qu'aux États-Unis, toutes les 20 secondes, un patient diabétique va subir une amputation. Les coûts estimés sont de 13 milliards de dollars par an.[1]

Classification et diagnostic

La PNDS peut se manifester par une atteinte des petites fibres nerveuses (Aδ et C), responsables de la nociception et de la sensation thermique, ou des grosses fibres nerveuses (Aα et Aβ), responsables de la sensation de pression et de proprioception. Dans la majorité des cas, l'atteinte neuropathique est mixte et il convient de rechercher à l'anamnèse une atteinte de ces deux types de fibres: sensation de brûlures, piqûre, prurit, allodynie, hypo- ou anesthésie thermique ou algique (petites fibres), mais également sensations d'engourdissements, de paresthésies et de troubles de l'équilibre (grosses fibres). Il est important de préciser la cinétique d'installation, souvent très progressive, et la localisation des plaintes qui est distale et symétrique.

À l'examen clinique, une atteinte des petites fibres se manifestera par une éventuelle hypo- ou anesthésie thermique ou algique, ou éventuellement par une allodynie. Une atteinte des grosses fibres se manifestera plutôt par une altération de la pallesthésie, du sens de la proprioception ou lors du test au monofilament de 10 g. On peut également mettre en évidence

une abolition des réflexes. L'atteinte motrice, typiquement distale, est à l'arrière-plan et se présente plus tardivement. Le diagnostic repose actuellement sur la présence de signes et/ou symptômes typiques, en présence d'un diabète et en l'absence d'autres causes possibles, résumées dans le **tableau 1**. L'électroneuromyographie (ENMG) est peu utile en cas de clinique classique, mais il est proposé d'effectuer une évaluation neurologique en cas de situation atypique, avec, par exemple, une atteinte motrice prédominante, une atteinte asymétrique ou une progression rapide des symptômes.[2]

Facteurs prédisposants et de progression

De nombreuses études observationnelles ont étudié l'effet du contrôle glycémique sur l'évolution de la PNDS. Chez les patients avec DT1, il semble qu'un contrôle glycémique strict permette de retarder l'apparition et de ralentir la progression de la neuropathie diabétique, sans mise en évidence de régression de l'atteinte nerveuse.[3,4] Chez les patients avec DT2, les résultats sont moins clairs, avec certaines études montrant un bénéfice d'un traitement intensif du diabète à long terme[5,6] alors que d'autres ne révèlent pas de différence significative.[7] D'autres facteurs semblant également associés à l'apparition d'une PNDS sont résumés dans le **tableau 2**.[3-8]

DOULEUR NEUROPATHIQUE ET TRAITEMENTS

Bien que 50% des patients atteints de PNDS soient asymptomatiques, 15 à 30% d'entre eux souffrent de douleurs neuropathiques. Ces douleurs sont décrites comme des brûlures, des picotements, des décharges électriques et peuvent être associées à des paresthésies, une hyperalgésie ou une allodynie. Elles sont typiquement plus intenses le soir. Les facteurs de risque associés à la présence de douleurs sont la durée du diabète, l'âge, l'obésité et le sexe féminin.[9]

En Suisse, différents traitements sont approuvés dans le cadre des douleurs neuropathiques. Les traitements classiques regroupent les traitements antiépileptiques comme la prégabaline et la gabapentine, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les tricycliques (ATC).

Ces traitements sont tous approuvés en première ligne pour le traitement des douleurs neuropathiques. Notons que les ATC devraient être utilisés avec prudence chez les patients des plus de 65 ans (dose maximale de 75 mg) en raison du risque d'effets sédatifs, de chute et de troubles du rythme cardiaque.[10] En cas d'utilisation d'un traitement antiépileptique, la gabapentine serait à privilégier par rapport à la prégabaline en raison d'un meilleur niveau d'évidence.[11] Un récapitulatif des dosages et des principaux effets secondaires de ces traitements est résumé dans le **tableau 3**. Les douleurs neuropathiques restent en général difficiles à traiter. En cas d'inefficacité d'un traitement, un relais, voire l'ajout d'une autre classe médicamenteuse, est à proposer, à pondérer en fonction du risque d'effets secondaires. L'ajout d'un traitement de tramadol ou d'opiacé fort est à éviter en raison du risque de développement d'une dépendance. Une consultation multidisciplinaire de la douleur peut s'avérer utile chez certains patients avec des douleurs réfractaires.

TABLEAU 1 Principales causes de neuropathie

En gras, les causes fréquentes (non exhaustives).

- Toxique (alcool, médicaments)
- **Déficit en vitamine B12** et autres vitamines du groupe B
- **Dysfonction thyroïdienne**
- **Maladie rénale chronique**
- Pathologies oncologiques (notamment **gammapathies monoclonales**)
- Vasculites
- Infections (VIH, VHB, VHC, maladie de Lyme)
- Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
- Polyneuropathies génétiques

TABLEAU 2 Facteurs de risque de développement d'une neuropathie diabétique

HbA1c: hémoglobine glyquée; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein.

Type 1	Type 2
• HbA1c	• Âge
• Durée du diabète	• Durée du diabète
• Grande taille	• Sexe masculin
• Tabac	• Grande taille
• HTA	• Tabac
• Triglycérides élevés, LDL élevé, HDL bas	• HTA diastolique
• Micro ou macroalbuminurie	• HDL bas
• Maladie cardiovasculaire établie	• Maladie cardiovasculaire établie

TABLEAU 3 Traitements antalgiques ciblés sur les douleurs neuropathiques

ECA: état confusionnel aigu; IRSN: inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; SJS: syndrome de Stevens-Johnson; SMN: syndrome malin des neuroleptiques.

Traitements (mécanismes d'action)	Dosages	Effets secondaires principaux
Gabapentine (antiépileptique – ligand du canal calcique)	Dose initiale: 100-300 mg Dose max: 3600 mg	SJS, idées suicidaires, crises d'épilepsie
Prégabaline (antiépileptique – ligand du canal calcique)	Dose initiale: 25-75 mg Dose max: 600 mg	Angiœdème, hépatotoxicité, rhabdomyolyse, idées suicidaires, thrombopénie, crises d'épilepsie
Duloxétine (IRSN)	Dose initiale: 20-30 mg Dose max: 60-120 mg	SJS, hépatotoxicité, crise HTA, ECA, arythmies, infarctus, hyponatrémie, syndrome sérotoninergique, SMN, crises épileptiques, manie, fragilité osseuse, idées suicidaires
Venlafaxine (IRSN)	Dose initiale: 37,5 mg Dose max: 225 mg	
Amitriptyline (tricyclique)	Dose initiale: 10-25 mg Dose max: 150 mg	ECA, problèmes cardiaques, AVC, crises épileptiques, hépatotoxicité, manie, syndrome sérotoninergique, SMN, hyponatrémie, fragilité osseuse

NEUROPATHIE AUTONOME

La neuropathie diabétique autonome peut toucher tous les organes et ainsi entraîner des manifestations variées.

La neuropathie autonome cardiaque, la plus étudiée, peut être asymptomatique ou se manifester par une tachycardie de repos, une hypotension orthostatique, une altération du cycle circadien de la tension artérielle ou une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque. Elle est associée à un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire.[12] Sa prévalence augmente avec la durée du diabète: on l'estime à au moins 30% chez les patients avec DT1 après 20 ans et jusqu'à 60% chez ceux avec DT2 après 15 ans. Elle est à rechercher cliniquement (étourdissements, faiblesses, vertiges, palpitations, malaises, tachycardie de repos, test de Schellong) chez les patients avec longue durée de diabète et atteintes microvasculaires. Des examens plus spécialisés, comme une recherche de variabilité de l'intervalle RR à la respiration, au Valsalva ou en orthostatisme, ou un test d'effort cardiologique sont parfois proposés. Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement spécifique mais uniquement symptomatique.

Au niveau digestif, les atteintes peuvent se manifester par un trouble de la motilité œsophagienne entraînant une symptomatologie de reflux gastro-œsophagien, des altérations du transit avec possiblement une incontinence fécale ou une gastroparésie. Cette dernière est à évoquer en cas de nausées ou de vomissements inexpliqués, de ballonnements, de perte d'appétit, de satiété précoce ou de contrôles erratiques de la glycémie, sans autres causes associées. Il est important d'éliminer une cause fonctionnelle et toxique, notamment médicamenteuse, chez les patients diabétiques avec de nombreux traitements ayant des effets secondaires digestifs (inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidyl peptidase-4), analogues du GLP1 (Glucagon-like Peptide-1), opiacés...). Les traitements sont à nouveau symptomatiques en premier lieu, avec éviction des facteurs favorisants et adaptation des repas (pauvres en graisses, fractionnés). Un traitement de métoclopramide peut parfois s'avérer utile.

Au niveau urogénital, des troubles érectiles et une baisse de la libido peuvent apparaître, pour lesquels un traitement par inhibiteur de la phosphodiestérase-5 peut être proposé en l'absence de contre-indications et de cause alternative. Au niveau vésical, on peut mettre en évidence une incontinence, une pollakiurie et une sensibilité aux infections urinaires.

Enfin, dans les dernières formes de neuropathie autonome, on peut mentionner une dysfonction sudomotrice, une insensibilité aux hypoglycémies ou une altération de la fonction pupillaire.[13]

MONONEUROPATHIES DIABÉTIQUES

L'atteinte nerveuse liée au diabète peut également se manifester par une atteinte mononeuropathique. D'une part, le diabète augmente le risque de mononeuropathie compressive sur syndrome canalaire avec comme atteintes les plus fréquentes celles du nerf médian au canal carpien, du nerf ulnaire au coude, du nerf radial à la gouttière humérale, du nerf fibulaire commun au col fibulaire, ou encore du nerf cutané fémoral latéral au niveau du ligament inguinal.[14] Un avis neurologique et un ENMG sont dans ces cas utiles, afin de confirmer l'altération de la conduction nerveuse au site d'enclavement et d'évaluer l'indication à une éventuelle intervention chirurgicale.[14]

Par ailleurs, on note plus rarement une mononeuropathie crânienne, en particulier le nerf oculomoteur (III), trochléaire (IV), abducens (VI) ou facial (VII) dont l'étiologie est le plus souvent microangiopathique. La symptomatologie est plus aiguë et souvent spontanément résolutive en quelques mois. Un avis neurologique est nécessaire afin d'exclure une cause alternative (notamment inflammatoire ou infectieuse).[2]

FORMES PLUS RARES DE NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Deux formes de neuropathies plus rares nous semblent importantes à mentionner, en raison de leur présentation clinique atypique.

La radiculoplexopathie diabétique lombosacrée (également connue sous le nom d'amyotrophie diabétique) est une entité rare (4,2/100 000 personnes-années) qui touche généralement les patients de sexe masculin d'âge moyen avec DT2. Elle se manifeste par des douleurs souvent unilatérales de type brûlure au niveau de la hanche, de la cuisse ou du dos, qui irradient au membre inférieur puis parfois au membre inférieur controlatéral. L'apparition est relativement aiguë et est souvent associée à une perte de poids initiale importante. Une faiblesse musculaire à prédominance proximale accompagne le tableau, avec une atteinte sensitive peu marquée. À l'ENMG, on observe des signes d'atteinte des racines lombosacrées, du plexus et des nerfs. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée, mais semble être liée à des atteintes inflammatoires microvasculaires. La corticothérapie pourrait être bénéfique, bien qu'à pondérer au risque de déséquilibre du diabète. La récupération se fait en 12 à 24 mois et peut être incomplète.[13]

Enfin, la neuropathie induite par le traitement du diabète (également connue comme neurite à l'insuline) est une neuropathie aiguë, apparaissant dans les suites d'une amélioration rapide du contrôle glycémique (2 à 6 semaines après amélioration du contrôle glycémique). Sa prévalence est inconnue et elle se manifeste par des douleurs neuropathiques aiguës longueur-dépendantes ou généralisées, pouvant parfois être très sévères, associées à des symptômes autonomes (hypotension orthostatique, hyperhidrose, satiété précoce, dysfonction érectile). La sévérité des symptômes est proportionnelle à la variabilité du contrôle glycémique. La physiopathologie n'est pas comprise et plusieurs hypothèses ont été avancées, notamment une hypoglycémie relative ou un état pro-inflammatoire. Une stabilisation du profil glycémique, avec abaissement progressif de la HbA1c (hémoglobine glyquée) (pas plus de 1% par mois), est proposée dans la littérature.[13]

CONCLUSION

La neuropathie diabétique est une entité hétérogène, avec des atteintes multiples. Elle est associée à une morbimortalité

élevée (risque d'amputation, chutes, douleurs chroniques, mortalité cardiovasculaire). À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique, et elle n'est pas réversible. Dans ce contexte, il est important d'orienter la prise en charge sur la prévention en optimisant le contrôle du diabète mais également des FRCV (facteurs de risque cardiovasculaire) et des autres complications. Pour la PNDS, au vu des formes paucisymptomatiques, un dépistage précoce est nécessaire, afin de sensibiliser le patient et prévenir les complications. La recherche est encore nécessaire pour obtenir des traitements ciblés et spécifiques de la neuropathie diabétique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La polyneuropathie diabétique est une entité hétérogène, qui peut se manifester par différentes atteintes nerveuses chez les patients diabétiques
- La polyneuropathie distale symétrique (PNDS) est la forme la plus commune, et doit être dépistée chez les patients diabétiques, car est associée à un risque augmenté de plaies au niveau des pieds
- Une clinique atypique (atteinte mononeuropathique, atteinte asymétrique d'évolution rapide ou à prédominance motrice) nécessite un avis spécialisé
- Le choix du traitement de la douleur neuropathique devrait se faire selon la présence d'éventuelles comorbidités. Le traitement de gabapentine est à privilégier en l'absence de contre-indications

1 *Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Clinical Manifestations and Current Treatments. Lancet Neurol 2012;11:521-34.
2 **Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136-54.
3 Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. Diabetes Care 2014;37:31-8.
4 Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy and Its Relation to Glycaemic Control and Potential Risk Factors: The EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1996;39:1377-84.
5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
6 Ismail-Beigi F, Craven T, ACCORD Trial Group, et al. Effect of Intensive Treatment of Hyperglycaemia on Microvascular Outcomes in Type 2 Diabetes: An Analysis of the ACCORD Randomised Trial. Lancet 2010;376:419-30.
7 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
8 Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth with Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care 2017;40:1226-32.
9 Tesfaye S, Chaturvedi N, EURODIAB Prospective Complications Study Group, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341-50.
10 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
11 *Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments for Neuropathic Pain: Systematic Review and French Recommendations. Rev Neurol (Paris) 2020;176:325-52.
12 Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The Association between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals with Diabetes: A Meta-Analysis. Diabetes Care 2003;26:1895-901.
13 *Gibbons CH. Diabetes and Metabolic Disorders and the Peripheral Nervous System. Continuum (Minneap Minn) 2020;26:1161-83.
14 Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal Entrapment Neuropathies in Diabetes. Diabetes Care 2004;27:1783-8.

* **à lire**
** **à lire absolument**