

# LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE

D. DIVE (1), I. LIEVENS (2), G. MOONEN (3), F. C. WANG (4)

**RÉSUMÉ :** Une neuropathie périphérique est très fréquemment rencontrée chez le patient qui souffre de diabète. Elle peut s'exprimer dans des tableaux cliniques divers qui nécessitent parfois un traitement très spécifique. Le diagnostic précoce de cette neuropathie est un élément important de la prise en charge du patient diabétique. Le diagnostic différentiel entre une neuropathie diabétique et d'autres types de neuropathie, voire une affection focale ou systémique d'une nature différente, est parfois difficile. Il requiert une bonne connaissance des multiples expressions que la neuropathie diabétique peut revêtir. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et intriqués, soit strictement liés au désordre métabolique, soit vasculaires, soit dysimmuns. Le traitement de la neuropathie diabétique repose essentiellement sur le contrôle glycémique, la prise en charge spécifique des douleurs et, si nécessaire, de la dysautonomie.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète sucré - Physiopathologie - Neuropathie périphérique*

## DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY

**SUMMARY :** Peripheral neuropathy is a very frequent consequence of diabetes mellitus. Its clinical expression is quite variable. A specific therapy is sometimes necessary. Early diagnosis of diabetic neuropathy is a cornerstone of patient's follow-up. Differential diagnosis of diabetic neuropathy is sometimes difficult from another type of neuropathy or a focal, even systemic, disease. It is mandatory to know how a diabetic neuropathy may express. Pathophysiological mechanisms involved in diabetic neuropathy are complex and interrelated. Hyperglycaemia alone, even mild or moderate, vascular disorders and dysimmune factors may be combined to induce axonal injury. Glycaemic control is the cornerstone of effective treatment for neuropathy associated with diabetes. Specific pain control and therapies of autonomic disturbances are regularly required.

**KEYWORDS :** *Diabetes mellitus - Pathophysiology - Peripheral neuropathy*

## INTRODUCTION

La neuropathie périphérique rencontrée chez le patient diabétique est une maladie plurielle. Si certaines formes de cette complication neurologique classique du diabète sont plus fréquentes que d'autres, la détection précoce de chacune d'entre elles est un élément important dans l'évaluation du pronostic fonctionnel global du patient. Il faut également souligner la survenue de certaines neuropathies spécifiques redevables d'une approche thérapeutique particulière. Ces dernières années ont vu se développer une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'une maladie intrinsèque du nerf périphérique chez le patient diabétique. Des cascades métaboliques, micro-vasculaires et la survenue de perturbations auto-immunes sont intriquées pour donner naissance à une souffrance du nerf périphérique qui est susceptible de s'exprimer très diversement sur le plan clinique.

Le diabète sucré est la cause la plus courante de neuropathie périphérique dans nos pays industrialisés (1). Le diabète de type 2 est, de loin, le plus fréquent. Il représente 85 à 90 % des patients diabétiques et concerne environ 330.000 belges. Dix millions de diabétiques ont été diagnostiqués en Europe, soit une prévalence de 4 % environ. En 2001, selon la Fédération Internationale du Diabète, plus de 150 millions

de personnes dans le monde souffraient de diabète de type 2. Le lien classique entre diabète et neuropathie périphérique est reconnu depuis la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, mais est mieux décrit, notamment sur le plan clinique, depuis le début des années 1950. Au cours d'une étude prospective menée en Belgique entre 1947 et 1973 auprès de 4.400 patients diabétiques, la fréquence des neuropathies périphériques a été estimée à 12 % au moment du diagnostic de l'affection métabolique pour atteindre plus de 50 % après 25 ans de suivi (2). Ces chiffres sont généralement retrouvés lors d'études contrôlées, multicentriques (3). Quelle que soit la méthodologie d'évaluation, essentiellement clinique mais également électrophysiologique pour certaines études, une neuropathie périphérique est détectée chez le patient diabétique avec une fréquence qui s'accroît avec l'âge et la durée d'évolution du diabète (3, 4). Les patients qui présentent un diabète de type 1 développent une neuropathie périphérique avec une incidence similaire à celle rencontrée dans le diabète de type 2, lorsque les effets d'âge et de durée d'évolution du diabète sont pris en considération (5, 6). De nombreuses controverses subsistent quant au degré de sévérité et à la durée de l'hyperglycémie nécessaire à la souffrance du nerf périphérique. Le rôle des mécanismes physiopathologiques dysimmuns est l'objet d'un constant débat.

## FORMES CLINIQUES DE NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

La distinction d'entités nosologiques précises et spécifiques est rendue complexe par l'intrica-

(1) Chef de Clinique, (2) Assistante en Neurologie, (3) Professeur, Chef de Service, Service de Neurologie, CHU de Liège

(4) Chef de Clinique, Chef de Service Associé, Service de Médecine Physique (Pr Crielaard), CHU de Liège.

tion, chez le même patient, de formes différentes et par un continuum des manifestations cliniques et des anomalies neurophysiologiques. La classification habituelle, bien que schématique, à laquelle la majorité des auteurs se réfère repose sur des critères cliniques simples basés sur la notion d'atteinte symétrique et relativement diffuse du système nerveux périphérique, opposée aux formes focales. Elle est présentée dans le tableau I et a été initialement établie par Thomas en 1973 (5, 7, 8).

#### LA POLYNEUROPATHIE SENSITIVE OU SENSITIVO-MOTRICE DISTALE

Il s'agit, avec la neuropathie autonome, de la forme de neuropathie périphérique la plus fréquemment observée chez des patients diabétiques. L'évaluation de sa prévalence dépend des critères utilisés (cliniques, électrophysiologiques et histologiques). Parmi les différentes approches proposées, Dyck et al. (9) soulignent la nécessité de coexistence entre un diabète, une hyperglycémie chronique prolongée, une neuropathie périphérique sensitivo-motrice, l'exclusion d'autres étiologies ou d'une autre forme de neuropathie diabétique et la présence d'une rétinopathie ou d'une néphropathie en proportion de la neuropathie. Une telle approche garantit un haut degré de spécificité, mais risque de méconnaître une neuropathie diabétique authentique chez certains patients. Une neuropathie de ce type est démontrée chez 15 à 20 % des patients, au moment où le diagnostic de diabète est établi. L'intolérance au glucose, telle qu'elle est définie par les mesures réalisées au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), peut, à elle seule, être associée à une neuropathie périphérique symptomatique. De la même manière, une hyperglycémie post-prandiale prolongée est plus fréquemment rencontrée chez des patients qui souffrent d'une neuropathie périphérique douloureuse, par ailleurs idiopathique, que chez des sujets contrôles appariés pour l'âge (5, 10). La réalisation d'un test de provocation par absorption, à jeun, d'une charge

TABLEAU I : FORMES CLINIQUES DE NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Polyneuropathies symétriques généralisées
1. Polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice
2. Neuropathie autonome
Neuropathies focales ou multifocales
1. Neuropathie asymétrique des membres inférieurs – radiculo-plexopathie lombo-sacrée (syndrome de Bruns-Garland)
2. Mononeuropathies compressives
3. Radiculoneuropathies thoraco-abdominales
4. Neuropathies crâniennes

orale de 75 gr de glucose est donc une étape d'exploration essentielle, qui doit être considérée comme pratiquement indispensable, chez tout patient qui présente une neuropathie périphérique, *a fortiori* à prédominance sensitive et distale.

L'expression de cette neuropathie est éminemment variable, mais très largement dominée par une atteinte sensitive ou mixte, sensitive et motrice, tant sur le plan clinique qu'électrophysiologique (tableau II).

Les symptômes sensitifs sont le plus souvent positifs (paresthésies, dysesthésies sous la forme de sensations de brûlure, douleurs lancinantes ou qui surviennent par crises aiguës) avec une recrudescence lors du repos, dans la période vespérale ou au cours de la nuit. Ils peuvent être négatifs. Les patients décrivent alors une diminution insidieuse de sensibilité qui concerne tant les fibres de petit calibre (douleur et sensations thermiques) que les fibres de grand diamètre (arthrokinésie et sensibilité superficielle). Le déficit sensitif est souvent méconnu jusqu'à l'installation d'une ataxie locomotrice. Une perte de force est rarement rapportée par le patient. L'examen clinique soigneux permet cependant de la détecter au niveau des petits muscles des pieds. Les réflexes ostéotendineux sont typiquement diminués ou absents. L'exploration électrophysiologique par électroneuromyographie (ENMG) est fondamentale et doit être très rigoureuse. Les perturbations enregistrées sont, le plus souvent, très évocatrices, mais non pathognomoniques d'une neuropathie métabolique. La diminution de l'amplitude de la réponse H du réflexe de Hoffmann dans le territoire S1 bilatéralement et des potentiels sensitifs distaux des membres inférieurs est l'anomalie la plus couramment et la plus précocement rencontrée (Figure 1). Ensuite, l'altération réflexologique et de la neurographie sensitive s'accroît, témoin de la progression de la perte axonale sensitive. Une composante motrice est alors fré-

TABLEAU II : EXPRESSION CLINIQUE ET NEUROPHYSIOLOGIQUE DE LA NEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE DISTALE. D'APRÈS SINGLETON (5)

Type	Prévalence
Atteinte sensitive et motrice	70 %
Atteinte sensitive prédominante	30 %
Prédominance des signes sur les fibres de grands diamètres	5 %
Atteinte mixte	15 %
Prédominance des signes sur les petites fibres	10 %
Atteinte autonome prédominante	3 %
Atteinte motrice prédominante	< 1 %

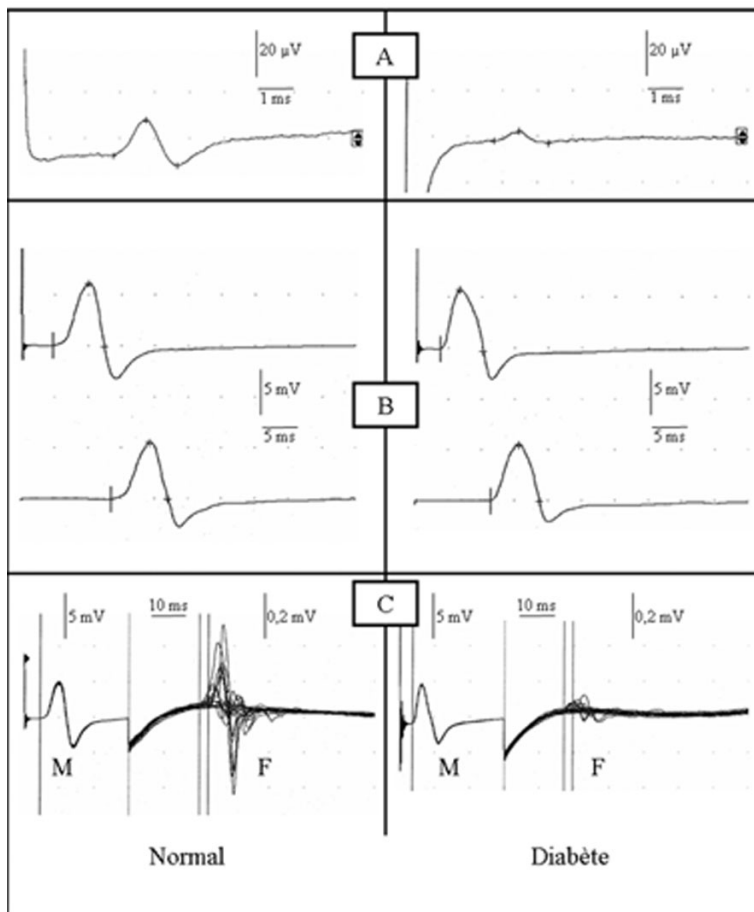


Fig. 1. **Enregistrements électrophysiologiques (ENMG) – neuropathie périphérique chez un patient diabétique.**

*A gauche*, les enregistrements ont été réalisés chez un sujet normal.

*A droite*, les enregistrements ont été obtenus chez une patiente qui présente un diabète de type I depuis plus de 10 ans.

**En A**, enregistrement du potentiel sensitif distal acquis à la malléole externe lors de la stimulation du nerf sural gauche au mollet. Chez le sujet normal, la réponse est obtenue avec une latence de 2,8 ms (vitesse de conduction 50,0 m/s). L'amplitude est de 17 µV. Chez la patiente qui présente une neuropathie diabétique, le potentiel sensitif distal est de latence normale (2,8 ms) mais son amplitude est diminuée (4,8 µV).

**En B**, neurographie motrice. Le nerf stimulé est le nerf sciatique poplité externe gauche. Le potentiel moteur est recueilli au niveau du muscle pédieux. La différence de latences entre les réponses obtenues pour la stimulation à la cheville (au dessus) et à la tête du péroné (en dessous) permet de calculer la vitesse de conduction motrice. Les données obtenues chez le sujet témoin et chez la patiente diabétique sont comparables (vitesses de conduction : 44,1 m/s chez le sujet témoin et 46,1 m/s chez la patiente – amplitudes normales).

**En C**, neurographie motrice – enregistrement de la réponse F sur le muscle pédieux gauche. La stimulation est appliquée sur le nerf sciatique poplité externe (superposition de 20 traces).

Les réponses motrices distales (réponses M) sont comparables chez le sujet témoin et chez la patiente diabétique. Les réponses F sont de latences normales chez la patiente mais elles sont plus rares et de plus faibles amplitudes que chez le sujet témoin (ces différences ne sont cependant pas significatives).

quente, mais elle reste habituellement modérée. Elle associe des anomalies de détection en relation avec une dénervation chronique et des ralentissements multifocaux de conduction nerveuse périphérique. Ces derniers sont principalement secondaires à une démyélinisation multi-segmentaire modérée, induite par la perte axonale (11). Les amplitudes des réponses motrices distales sont le plus souvent normales ou modérément réduites en proportion de la progression de l'affection. La démonstration de signes de démyélinisation dont l'importance est hors de proportion par rapport aux anomalies axonales est exceptionnelle et impose de rechercher une neuropathie inflammatoire associée à la neuropathie sensitivo-motrice distale. Dans certaines situations peu fréquentes où le tableau clinique est largement dominé par des douleurs neuropathiques (et les répercussions d'une dysautonomie), la neurographie sensitive reste normale.

Une neuropathie douloureuse aiguë, sévère, accompagnée d'une importante perte de poids peut être rarement observée chez des patients de sexe masculin dont le diabète de type 1 est très

mal équilibré. Elle est également rencontrée chez des jeunes femmes qui réduisent très fortement leur alimentation pour obtenir un contrôle de leur diabète. La perte de poids est un élément cardinal du tableau clinique. Les douleurs distales des membres inférieurs sont sévères, décrites comme une sensation de brûlure ou de serrement du pied. Des manifestations dépressives ne sont pas rares. L'évolution est généralement favorable, après une période de l'ordre de 12 mois, lorsque l'équilibration métabolique a pu être obtenue dans de bonnes conditions et que le poids se stabilise à nouveau à des valeurs normales (5, 12).

Une neuropathie douloureuse sévère peut également survenir lors de l'accentuation du contrôle glycémique chez des patients déjà traités par insuline ou lors de l'initiation de ce traitement. La douleur est souvent intense, à recrudescence nocturne. L'examen neurologique reste parfois normal. Les anomalies ENMG peuvent rester minimales, voire absentes initialement. Ici aussi, une évolution favorable est le plus souvent obtenue après une période de quelques mois (12).

*NEUROPATHIE AUTONOME*

L'impuissance et la dysfonction cardiaque autonome sont les deux manifestations les plus fréquentes de la neuropathie autonome chez le patient diabétique. Des perturbations beaucoup plus sévères associées à un tableau clinique grave peuvent survenir. Elles sont présentes chez moins de 5 % des patients diabétiques (5). Elles associent, dans une proportion variable, anhidrose, salivation excessive, hypotension orthostatique, instabilité tensionnelle en décubitus, gastroparésie ou diarrhée, parésie vésicale et dysrythmie cardiaque. L'évaluation des réponses cutanées sympathiques peut être aisément réalisée au cours d'un examen ENMG, mais la sensibilité de ce test reste faible en dehors d'un tableau clinique floride de dysautonomie évoluée. En dehors du tableau clinique sévère décrit ci-dessus, la dénervation cardiaque parasympathique, l'impuissance et la dysrégulation hormonale en riposte à l'hypoglycémie sont les éléments cardinaux de la neuropathie autonome d'origine diabétique. La neuropathie autonome sort du cadre spécifique de cet article, mais certains de ces aspects, parmi les plus importants, sont abordés par ailleurs : la neuropathie autonome cardio-vasculaire (13), la dysfonction érectile (14) et la gastroparésie diabétique (15).

*NEUROPATHIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE ET DIABÈTE*

Il est maintenant clairement établi que les neuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques (CIDP) sont plus fréquemment rencontrées chez des patients diabétiques que dans la population générale (1). Une augmentation de risque de l'ordre de 11 fois a été décrite par certains auteurs (16). Cependant, un diagnostic clinique de CIDP se révèle particulièrement difficile chez les patients diabétiques (1). En dehors de données ENMG très précises, les éléments évocateurs d'une CIDP sont la survenue d'un déficit moteur évolutif, progressif ou rémittent, généralement symétrique, à prédominance distale et/ou proximale aux membres inférieurs, associé à un trouble sensitif, qui concerne préférentiellement les fibres de grand diamètre, et à une dissociation albumino-cytologique du LCR. Dans une étude rétrospective, Haget et al. (1) n'ont pas identifié d'autre facteur clinique que l'âge, plus élevé, comme élément de distinction entre un groupe de 9 patients diabétiques qui souffraient, par ailleurs, d'une neuropathie démyélinisante et 10 patients, non diabétiques, qui présentaient une CIDP idiopathique. Tous les patients avaient bénéficié d'une exploration ENMG très détaillée et des critères électrophysiologiques très stricts de démyélini-

sation avaient été respectés. L'amplitude moyenne des potentiels moteurs distaux était plus faible chez les patients diabétiques que chez ceux qui présentaient une CIDP idiopathique. Cette constatation est probablement liée à la coexistence, chez le patient diabétique, de deux affections distinctes du système nerveux périphérique. Une biopsie nerveuse (nerf sural) avait été systématiquement pratiquée. Elle a permis de démontrer qu'il n'existait pas de différence significative entre les stigmates histologiques de démyélinisation segmentaire, de remyélinisation ou de perte axonale, chez les patients qui présentaient une CIDP et les patients diabétiques qui souffraient de neuropathie démyélinisante. L'absence d'infiltrat inflammatoire au sein du nerf n'est pas associée à une mauvaise réponse clinique au traitement par immunoglobulines intraveineuses (IVIG) (1, 17). Des signes électrophysiologiques de démyélinisation, en particulier proximale, disproportionnés par rapport aux perturbations secondaires à l'axonopathie, sont suggestives d'une neuropathie démyélinisante dysimmune surimposée à une neuropathie diabétique. L'étude des conceptions motrices distales et proximales aux membres supérieurs est extrêmement utile dans ce type de circonstances chez un patient qui présente, par ailleurs, des signes d'axonopathie sensitive distale aux membres inférieurs (Figure 2). De même, la démonstration ultrastructurale, ou lors des techniques de teasing, de signes de démyélinisation étendue avec «axones nus» est hautement suggestive d'une neuropathie démyélinisante primaire chez un patient diabétique (1).

Le diagnostic précis de ce type de neuropathie est fondamental chez un patient diabétique qui souffre d'un handicap fonctionnel significatif, surtout si ce dernier est évolutif. L'administration d'un traitement par immunoglobulines permet, en effet, d'obtenir une évolution favorable des anomalies cliniques dans une proportion non négligeable de cas. Le recours à d'autres immunosuppresseurs, seuls ou en association avec les IVIG, peut éventuellement être discuté. Certains auteurs (18) recommandent l'instauration d'un traitement par IVIG chez tout patient diabétique qui présente une neuropathie sensitivo-motrice évolutive pour laquelle les critères électrocliniques de CIDP sont rencontrés.

*NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PROXIMALE ASYMÉTRIQUE*

Cette forme de neuropathie diabétique focale (amyotrophie diabétique – radiculo-plexite lombo-sacrée - syndrome de Bruns-Garland) concerne préférentiellement les patients âgés de plus de 50 ans. Elle est unilatérale ou bilatérale,

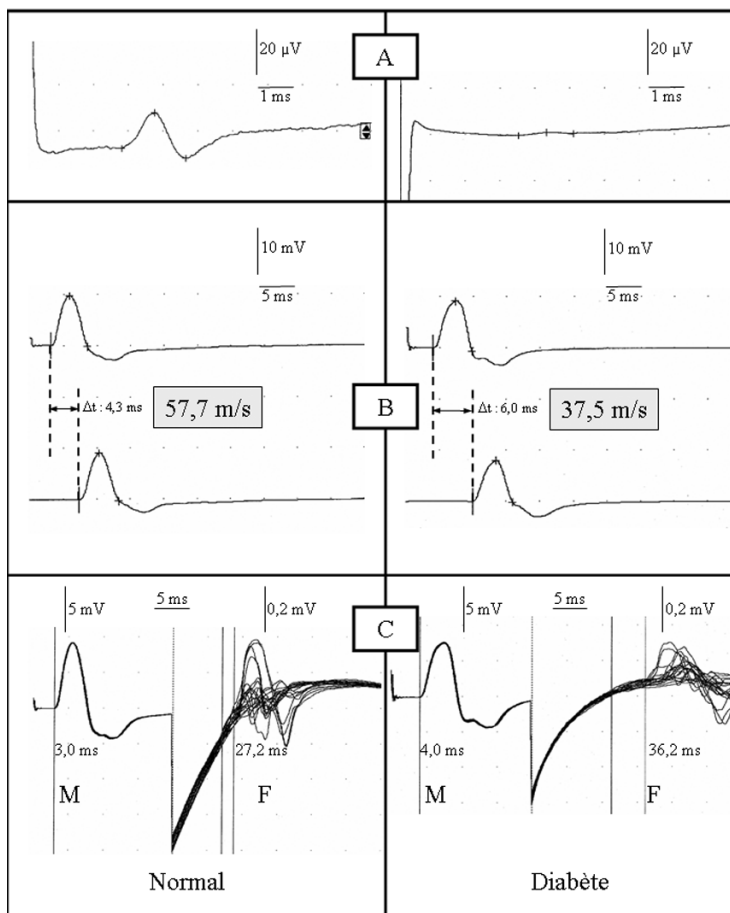


Fig. 2. Enregistrements électrophysiologiques (ENMG) – CIDP chez un patient diabétique.

A gauche, les enregistrements ont été réalisés chez un sujet normal.

A droite, les enregistrements ont été obtenus chez un patient âgé de 47 ans qui présente un diabète de type II depuis 4 ans. Une importante paraparesie s'est progressivement installée au cours d'une évolution de 3 mois. Elle est associée à une ataxie locomotrice. L'examen neurologique permet d'observer une perte de force diffuse, à prédominance distale, aux quatre membres, une aréflexie ostéotendineuse distale et un déficit sensitif qui concerne tant la sensibilité à la piqure que la sensibilité vibratoire.

En A, enregistrement du potentiel sensitif distal acquis à la malléole externe lors de la stimulation du nerf sural gauche au mollet. Chez le sujet normal, la réponse est obtenue avec une latence de 2,8 ms (vitesse de conduction 50,0 m/s). L'amplitude est de 17 µV. Chez le patient qui présente une neuropathie diabétique associée à une CIDP, la latence est augmentée (3,5 ms – vitesse de conduction 40 m/s) et l'amplitude est fortement diminuée (1,0 µV).

En B, neurographie motrice. Le nerf stimulé est le nerf médian droit, au poignet (tracé supérieur) puis au-dessus du coude (tracé inférieur). Le potentiel moteur est recueilli au niveau du muscle court abducteur du pouce. Chez le patient diabétique qui présente une CIDP, la vitesse de conduction motrice est diminuée, sans réduction des amplitudes des réponses motrices.

En C, neurographie motrice – enregistrement de la réponse F sur le muscle court abducteur du pouce droit. La stimulation est appliquée sur le nerf médian.

Les réponses motrices distales (réponse M) sont comparables chez le sujet témoin et chez le patient. Les réponses F observées chez le patient diabétique qui présente une CIDP sont retardées (différence de latences entre la réponse M et la réponse F la plus précoce : 32,2 ms). Ceci témoigne d'une démyélinisation motrice proximale.

mais dans ce cas avec une nette prédominance d'un seul côté. Sa prévalence reste faible, de l'ordre de 1 % par an parmi une population de patients atteints de diabète de type 2 (5). Le tableau clinique est essentiellement caractérisé par la survenue de douleurs proximales intenses d'un membre inférieur, associées à une perte de force proximale rapidement évolutive et à une amyotrophie. Les réflexes rotuliens sont typiquement diminués ou abolis. Le déficit de force reste relativement peu étendu, limité ou nettement prédominant dans le territoire du nerf crural. Cette distribution topographique contraste parfois avec l'extension des douleurs qui, elles, concernent souvent non seulement la cuisse, mais également le périnée, la fesse et le segment jambier. Le déficit sensitif, quant à lui, est minime ou de topographie très limitée. L'installation de cette neuropathie est le plus souvent aiguë ou subaiguë. Elle en impose parfois pour une radiculopathie compressive avec laquelle le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé. L'évolution est habituellement favorable après une période de quelques semaines à quelques mois, avec une récupération le plus souvent complète. L'évolution globale de cette neuropathie, en deux temps

(douleurs aiguës puis amyotrophie et perte de force) n'est pas sans rappeler celle du syndrome de Parsonage et Turner idiopathique qui concerne classiquement le membre supérieur. L'exploration complémentaire par imagerie (IRM) doit écarter la présence d'une radiculopathie lombaire compressive. La réalisation d'un scanner abdomino-pelvien est également souhaitable pour exclure toute compression nerveuse extrinsèque en relation avec un processus expansif. Le bilan ENMG révèle le caractère axonal de cette neuropathie avec la démonstration de signes de dénervation motrice active dans le territoire du nerf fémoral ou des racines L3/L4. Des phénomènes de vasculite et une infiltration inflammatoire directe du nerf sont reconnus comme les acteurs principaux qui sous-tendent la physiopathologie du syndrome de Bruns-Garland. Leur déterminisme primaire ou secondaire reste l'objet de controverses (5, 19).

#### NEUROPATHIES COMPRESSIVES

L'incidence de tous les syndromes canaux (syndrome du canal carpien, neuropathie cubitale au coude, neuropathie du sciatique poplité

externe à la tête du péroné, etc.) est accrue chez les patients diabétiques, de type 1 ou de type 2. Cette incidence peut atteindre 29 % lors de la recherche électrophysiologique d'un syndrome du canal carpien asymptomatique chez des patients qui présentent un diabète de type 2. Il faut y adjoindre 6 % de patients symptomatiques (5, 4). La cause précise qui intervient dans l'incidence plus fréquente de ces neuropathies monofocales chez le patient diabétique n'est pas bien connue. Parmi les mécanismes évoqués, il faut mentionner tant des facteurs strictement liés au nerf lui-même (plus grande fragilité à la compression dans un contexte de neuropathie diabétique diffuse) que des tissus environnants (modifications tissulaires avec fibrose, susceptibles d'exercer un traumatisme plus important), ou systémiques (obésité).

#### *RADICULONEUROPATHIE THORACO-ABDOMINALE*

Cette forme de neuropathie aiguë ou subaiguë partage de nombreux points communs avec la radiculo-plexite de Bruns-Garland, notamment dans son évolution temporelle et dans les mécanismes physiopathologiques invoqués. Le tableau clinique est celui de douleurs neuropathiques focales, unilatérales le plus souvent, thoraciques ou abdominales, dans le territoire de racines sensitives ou de nerfs intercostaux. Le patient décrit habituellement une sensation de brûlure spontanée associée à une hyperpathie avec allodynie (12). Lorsque la symptomatologie est abdominale, le déficit moteur peut être observé sous la forme d'une déhiscence de la paroi. Une perte de poids est fréquente. Le pronostic est généralement favorable, avec une récupération complète après quelques mois (12). Le bilan ENMG permet d'observer la présence de signes de dénervation active au sein des muscles para-vertébraux, intercostaux ou de la paroi abdominale (20). Leur démonstration peut se révéler très utile lorsque le tableau clinique douloureux est important et soulève le diagnostic différentiel avec un syndrome viscéral dont l'exploration reste par ailleurs négative.

#### *NEUROPATHIES CRÂNIENNES*

Les paralysies oculomotrices unilatérales sont caractéristiques des neuropathies crâniennes associées au diabète. Par ordre inverse de fréquence, le nerf VI, le nerf III et le nerf IV peuvent être concernés (5). La paralysie brutale de l'abduction (nerf VI), indolore, est plus fréquemment rencontrée chez le sujet âgé (12). Son pronostic est favorable dans l'immense majorité des cas, avec une récupération complète après 3 à 5 mois. La paralysie de l'oculomoteur com-

mun (III) survient également chez des patients de plus de 50 ans qui présentent des signes de neuropathie diabétique diffuse. Dans la moitié des cas, elle est associée, au stade initial, à des douleurs rétro-orbitaires qui peuvent persister pendant plusieurs jours (12). L'élément clé de la sémiologie neurologique repose sur la démonstration d'une épargne du contingent de fibres pupillo-motrices du nerf (5, 12). Celles-ci sont localisées dans les couches les plus externes du nerf III et sont, de ce fait, moins sensibles à l'ischémie du tronc nerveux que les fibres de l'oculomotricité extrinsèque. Ce sont, en effet, des mécanismes d'ischémie nerveuse qui sont habituellement considérés comme responsables de cette neuropathie. La réalisation d'une exploration par imagerie (en particulier IRM) est recommandée (12) afin d'exclure la présence d'une compression extrinsèque du nerf par un anévrisme de l'artère communicante postérieure. Dans cette circonstance, cependant, il est exceptionnel que les fonctions pupillo-motrices soient préservées. Des anomalies de signal T2 sont parfois observées au sein du mésencéphale (5, 12), en relation avec de petites zones d'ischémie.

Une paralysie faciale périphérique, dont l'expression clinique est similaire à la paralysie idiopathique de Bell, a été rapportée en association avec un diabète ou une intolérance au glucose chez 12 à 45 % des patients (5).

#### **PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE**

Trois facteurs principaux, associés et intriqués, sont considérés comme les éléments déterminants de la neuropathie diabétique : une agression axonale directe, d'origine métabolique, liée à l'hyperglycémie, une axonopathie ischémique secondaire à une micro-angiopathie des vasa nervorum et une agression auto-immune consécutive au développement d'anticorps anti-neurones (5).

L'hyperglycémie, dans une véritable cascade de désordres métaboliques où du sorbitol est produit en excès, est associée à une dysfonction cellulaire qui s'accompagne d'une accumulation de radicaux libres et d'un déficit de production du NO. Le rôle apoptotique direct de l'hyperglycémie, même modérée, a pu être étudié *in vivo*, notamment sur des cellules de ganglion rachidien postérieur (5, 21). L'hyperglycémie entrave également le transport axonal qui s'accompagne d'une dysfonction neuronale. Il semble que le dommage axonal précoce, d'ordre strictement

métabolique, est partiellement réversible à la faveur du contrôle glycémique.

Les mécanismes ischémiques ultérieurs, eux-mêmes secondaires à l'affection métabolique, sont responsables d'une axonopathie qui devient irréversible (5). La micro-angiopathie est la clé de cette axonopathie ischémique. Elle est associée à un excès de production de radicaux libres au sein de l'endothélium vasculaire et à une altération des mécanismes de vasodilatation (5).

Des mécanismes auto-immuns, primaires ou secondaires aux lésions axonales initiales, surviennent également et participent, parfois de façon prédominante, à certains tableaux cliniques dont nous avons fait mention. L'exposition de certains antigènes neuronaux, naturellement protégés par la barrière «sang – nerf», lors de l'axonopathie ischémique peut précipiter le déclenchement d'une réponse dysimmune qui aggrave la neuropathie préexistante.

#### TRAITEMENT DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

Le contrôle glycémique est la pierre angulaire du traitement de la neuropathie associée au diabète. Lors d'une étude prospective menée à grande échelle («Diabetes Control and Complications Trial» ou DCCT) chez 1441 patients diabétiques de type 1 (22), un traitement intensif qui permettait de maintenir le taux d'HbA<sub>1c</sub> à 7,2 % de moyenne était associé à une réduction de 64 % du risque à 5 ans de neuropathie périphérique cliniquement confirmée par rapport à des patients suivis de façon plus classique chez qui le taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen était de 9,1 %. La détection précoce d'une neuropathie chez un patient diabétique permet non seulement d'améliorer le traitement des manifestations neuropathiques, mais également d'optimiser la prise en charge métabolique et prévenir ou différer la survenue des autres complications du diabète telles que la rétinopathie et la néphropathie (5). Aucun niveau d'hyperglycémie, aussi faible soit-elle, ne permet de prévenir complètement la survenue d'une neuropathie chez le patient diabétique (5).

De nombreuses molécules (inhibiteurs d'aldose réductase, acide  $\alpha$ -linoléique, acide  $\gamma$ -lipoïque, inhibiteurs d'angiotensine convertase, facteurs de croissance) ont été étudiées afin de lutter contre la progression de la neuropathie diabétique. Si certaines ont démontré une efficacité chez l'animal et sur certains paramètres neurophysiologiques, aucune d'entre elles n'a apporté de démonstration convaincante d'un effet d'amélioration ou de ralentissement de progression de la neuropathie diabétique chez

l'homme (5). Les études cliniques qui ont été réalisées avec de tels produits ont inclus de larges populations de patients dont certains présentaient déjà une neuropathie évoluée. Cette notion explique probablement, au moins partiellement, les échecs encourus. Toutes les données actuelles plaident en faveur de l'instauration de molécules de ce type dans le traitement de patients qui ne présentent qu'une très courte durée d'évolution de leur affection, voire à un stade «pré-diabétique» (5).

Le traitement spécifique de la douleur neuropathique dépasse largement le cadre de cette revue. Seuls quelques points importants seront abordés. Les anti-épileptiques, les anti-dépresseurs tricycliques et les opiacés sont les classes thérapeutiques les plus efficaces et les plus couramment utilisées. Ces dernières années ont vu la gabapentine (Neurontin®) particulièrement mise en lumière dans le traitement de la douleur neuropathique chez le patient diabétique réfractaire aux dérivés tricycliques notamment. Cette molécule offre un avantage non négligeable de faible toxicité, notamment en raison de son élimination rénale qui prévient la survenue d'importantes interactions médicamenteuses. L'instauration très lentement progressive de la posologie optimale permet, le plus souvent, de réduire les symptômes de vertiges et de somnolence qui sont parmi les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés. La prégabaline (Lyrica®) est un nouvel anti-épileptique, analogue de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, qui s'est avéré être efficace dans la neuropathie diabétique douloureuse, avec un bon profil de tolérance. La carbamazépine (Tegretol®) ou l'oxcarbazépine (Trileptal®) sont également des anti-épileptiques qui présentent une efficacité significative sur la douleur neuropathique dans ce type d'indication. Les manifestations de décharges douloureuses aiguës et les paresthésies lancinantes semblent les plus sensibles à ces molécules (5). Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline, désipramine) sont utilisés de longue date dans le traitement de la douleur secondaire à une neuropathie diabétique. Ils ont été largement étudiés et leur efficacité est démontrée dans une telle indication. Ils ont un effet sédatif bienvenu dans l'exacerbation des symptômes au cours de la première partie de la nuit. Les effets secondaires, notamment anticholinergiques et sur le rythme cardiaque, mais aussi sur la compensation de l'hypotension orthostatique, limitent parfois leur utilisation. Ils peuvent exacerber un syndrome des jambes sans repos.

Les dérivés opiacés doivent être considérés comme un traitement adjuvant intéressant chez des patients qui souffrent de douleurs neuropathiques mal contrôlées par les autres drogues. Le tramadol et, également, des molécules à courte durée d'action telles que l'hydrocodone ou l'oxycodone sont souvent efficaces lorsque ces médicaments sont instaurés dans un contexte de prise en charge régulière et optimale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haq RU, Pendlebury WW, Fries TJ et al.— Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in diabetic patients. *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 465-470.
2. Pirart J.— Diabetes mellitus and its degenerative complications : a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part). *Diabetes Metab*, 1977, **3**, 245-256.
3. Feldman E.— Diabetes Mellitus. *Syllabi of the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology*, San Francisco, CA, 2004.
4. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al.— The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort : the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, **43**, 817-824.
5. Singleton J.R.— Diabetic Neuropathy. *Syllabi of the 56th Annual Meeting of the American Academy of Neurology*, San Francisco, CA, 2004.
6. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D et al.— Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve*, 1998, **21**, 72-80.
7. Thomas PK.— *Metabolic neuropathy*. *J R Coll Physicians Lond*, 1973, **7**, 154-160.
8. Thomas PK.— Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 1997, **46** (Suppl 2), S54-S57.
9. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al.— Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy : intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1479-1486.
10. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB.— Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1448-1453.
11. Said G.— Diabetic neuropathy : an update. *J Neurol*, 1996, **243**, 431-440.
12. Llewelyn JG.— The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, **74** (Suppl 2), ii15-ii19.
13. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— La neuropathie autonome cardiaque diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 498-504.
14. Andrianne R, Kallel Y.— La dysfonction érectile. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 505-508.
15. Stassen MP.— La gastroparésie diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 509-515.
16. Sharma KR, Cross J, Farronay O et al.— Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*, 2002, **59**, 758-765.
17. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC.— Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Arch Neurol*, 1995, **52**, 1053-1061.
18. Stewart JD, McKelvey R, Durcan L et al.— Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J Neurol Sci*, 1996, **142**, 59-64.
19. Said G, Elgrably F, Lacroix C et al.— Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. *Ann Neurol*, 1997, **41**, 762-770.
20. Kikta DG, Breuer AC, Wilbourn AJ.— Thoracic root pain in diabetes : the spectrum of clinical and electromyographic findings. *Ann Neurol*, 1982, **11**, 80-85.
21. Russell JW, Sullivan KA, Windebank AJ et al.— Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. *Neurobiol Dis*, 1999, **6**, 347-363.
22. 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**, 977-986.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr Dominique Dive, Service de Neurologie, CHU Sart-Tilman B35, 4000 Liège.  
Mail : dominique.dive@chu.ulg.ac.be