



**HAL**  
open science

## Le pied diabétique : physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et place du pharmacien d'officine

Cécile Maroselli

► **To cite this version:**

Cécile Maroselli. Le pied diabétique : physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et place du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01383453

**HAL Id: dumas-01383453**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01383453>**

Submitted on 18 Oct 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2002

N°d'ordre : 7042

*Le pied diabétique*  
*Physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et*  
*place du pharmacien d'officine*

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

Cécile MAROSELLI

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
LE 22 OCTOBRE 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

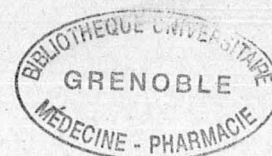
**Président de jury :** M. le Professeur Christophe RIBUOT

**Membres :**

Mme le Docteur Diane GODIN-RIBUOT

Mme le Docteur Sylvie PRADINES

M. le Docteur Patrice FAURE



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2002

N°d'ordre :

*Le pied diabétique*  
*Physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et*  
*place du pharmacien d'officine*

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Cécile MAROSELLI**

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
LE 22 OCTOBRE 2002

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

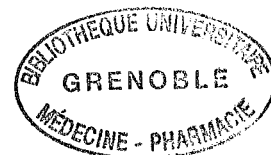
**Président de jury** : M. le Professeur Christophe RIBUOT

**Membres** :

Mme le Docteur Diane GODIN-RIBUOT

Mme le Docteur Sylvie PRADINES

M. le Docteur Patrice FAURE



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Mercl 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>ALARY</b>	<i>Joseffe</i>	<i>Chimie Analytique</i>
<b>BAKRI</b>	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
<b>BENOIT-GUYOD</b>	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
<b>CALOP</b>	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
<b>CUSSAC</b>	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
<b>DECOUT</b>	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
<b>DEMENGE</b>	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
<b>DROUET</b>	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
<b>FAVIER</b>	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
<b>GOULON</b>	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
<b>GRILLOT</b>	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
<b>MARIOTTE</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
<b>RIBUOT</b>	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
<b>ROUSSEL</b>	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
<b>STEIMAN</b>	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
<b>WOUESSIDJEWÉ</b>	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

**ALDEBERT**  
**ALLENET**  
**BARTOLI**  
**BOUMENDJEL**  
**BURMEISTER**  
**CARON**  
**CHARLON**  
**DELETRAZ**  
**DIJOUX-FRANCA**  
**DURMORT-MEUNIER**  
**ESNAULT**  
**FAURE**  
**FAURE-JOYEUX**  
**FOUCAUD-GAMEN**  
**GEZE**  
**GILLY**  
**GUIRAUD**  
**GROSSET**  
**HININGER-FAVIER**  
**KRIVOBOK**  
**MORAND**  
**NICOLLE**  
**PERA**  
**PEYRIN**  
**PINEL**  
**RAVEL**  
**RIBUOT**  
**RICHARD**  
**RIONDEL**  
**TAILLANDIER**  
**VILLEMMAIN**  
**VILLET**

*Delphine*  
*Benoit*  
*Marie-Hélène*  
*Ahcène*  
*Wilheim*  
*Cécile*  
*Claude*  
*Martine*  
*M.-Geneviève*  
*Claire*  
*Danielle*  
*Patrice*  
*Marie*  
*Jacqueline*  
*Annabelle*  
*Catherine*  
*Pascale*  
*Catherine*  
*Isabelle*  
*Serge*  
*Jean-Marc*  
*Edwige*  
*Marie-Hélène*  
*Eric*  
*Claudine*  
*Anne*  
*Diane*  
*Jean-Michel*  
*Jacqueline*  
*Georges*  
*Danièle*  
*Annick*

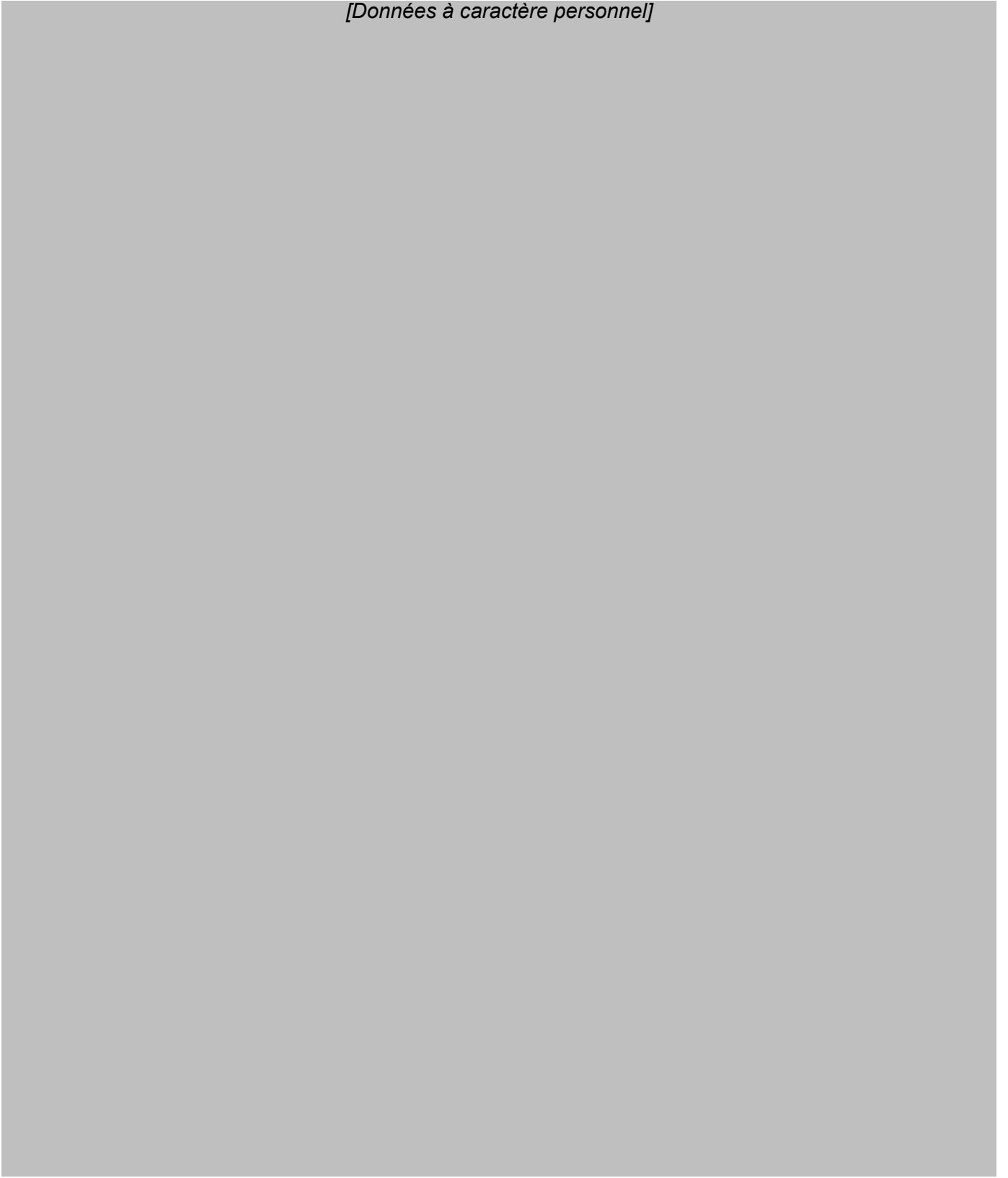
*Parasitologie*  
*Pharmacie Clinique*  
*Pharmacie Clinique et Biotech.*  
*Pharmacognosie*  
*Physique*  
*Biologie Moléculaire*  
*Chimie Pharmacie*  
*Droit Economie pharmaceutique*  
*Pharmacognosie*  
*Virologie moléculaire structur*  
*Chimie Analytique*  
*Biochimie C*  
*Physiologie-Pharmacologie.*  
*Bactériologie-Virologie.*  
*Pharmacotechnie Galénique*  
*Chimie Thérapeutique*  
*Biologie cellulaire*  
*Chimie analytique*  
*LBSO-Biochimie C*  
*Botanique-Cryptogamie*  
*Chimie thérapeutique*  
*Chimie organique*  
*Chimie organique*  
*Chimie Analytique Alimentaire*  
*Parasitologie*  
*Chimie Analytique*  
*Physio. Pharmaco*  
*Chimie Toxico-Écotoxicologie*  
*Physiologie Pharmacologie*  
*Chimie organique*  
*Physique Pharmacie*  
*Chimie analytique*

## REMERCIEMENTS

*[Données à caractère personnel]*



*[Données à caractère personnel]*





## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	10
<b>1. EPIDÉMIOLOGIE ET COÛT DES ATTEINTES DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE</b> .....	12
<b>1.1. Epidémiologie</b> .....	12
1.1.1. <i>Lésions ulcérées</i> .....	12
1.1.2. <i>Amputations</i> .....	13
1.1.3. <i>Facteurs démographiques associés</i> .....	13
<b>1.2. Données économiques</b> .....	14
<b>2. PHYSIOPATHOLOGIE DES LÉSIONS DU PIED DIABÉTIQUE</b> .....	16
<b>2.1. La neuropathie diabétique périphérique</b> .....	17
2.1.1. <i>Mécanismes pathogéniques</i> .....	17
2.1.2. <i>Physiopathologie de la neuropathie</i> .....	19
2.1.3. <i>Signes cliniques</i> .....	19
2.1.4. <i>Diagnostic</i> .....	20
2.1.5. <i>Complications de la neuropathie</i> .....	20
a) <i>Le mal perforant plantaire</i> .....	20
b) <i>Les ostéo-arthropathies nerveuses</i> .....	22
<b>2.2. L'artériopathie diabétique des membres inférieurs</b> .....	24
2.2.1. <i>Mécanismes pathogéniques</i> .....	24
2.2.2. <i>Signes cliniques</i> .....	25
2.2.3. <i>Diagnostic</i> .....	25
2.2.4. <i>Complications de l'artériopathie</i> .....	26
a) <i>Les troubles trophiques</i> .....	26
b) <i>La gangrène</i> .....	28
<b>2.3. L'infection</b> .....	27
2.3.1. <i>Signes cliniques</i> .....	28
2.3.2. <i>Diagnostic</i> .....	28
2.3.3. <i>Bactéries en cause</i> .....	29
<b>2.4. Les facteurs déclenchant les plaies</b> .....	30
<b>2.5. Les facteurs de risque d'ulcération et d'amputation</b> .....	31

<b>3. TRAITEMENT</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1. Rappels sur la cicatrisation cutanée</b> .....	<b>33</b>
3.1.1. <i>Physiologie de la cicatrisation cutanée</i> .....	<b>33</b>
3.1.2. <i>Mécanismes retardant la cicatrisation au cours du diabète</i> .....	<b>34</b>
<b>3.2. Les troubles trophiques</b> .....	<b>35</b>
3.2.1. <i>Bilan initial</i> .....	<b>36</b>
3.2.2. <i>Mesures communes aux deux types de plaies</i> .....	<b>37</b>
a) Mesures générales.....	<b>37</b>
b) Décharge de la plaie.....	<b>37</b>
c) Traitement des phénomènes infectieux.....	<b>37</b>
3.2.3. <i>Prise en charge des plaies à prédominance neuropathique</i> .....	<b>41</b>
a) Traitement étiologique de la neuropathie.....	<b>41</b>
b) Débridement.....	<b>41</b>
c) Soins locaux.....	<b>42</b>
3.2.4. <i>Prise en charge des plaies à prédominance artériopathique</i> .....	<b>43</b>
a) Traitement de l'artériopathie diabétique des membres inférieurs.....	<b>44</b>
b) Techniques de revascularisation.....	<b>44</b>
c) Amputations.....	<b>45</b>
d) Traitement local.....	<b>46</b>
<b>3.3. Le pied de Charcot</b> .....	<b>46</b>
<b>3.4. Les nouvelles thérapeutiques : perspectives d'avenir</b> .....	<b>48</b>
3.4.1. <i>Les facteurs de croissance</i> .....	<b>48</b>
a) Les recherches cliniques.....	<b>48</b>
b) Regranex®.....	<b>50</b>
3.4.2. <i>Les substituts cutanés vivants</i> .....	<b>57</b>
a) Les substituts dermiques.....	<b>57</b>
b) Les substituts composites.....	<b>58</b>
3.4.3. <i>L'oxygénothérapie hyperbare</i> .....	<b>58</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>59</b>
<b>4. STRUCTURES SPÉCIALISÉES DE PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>60</b>
<b>4.1. Approche multidisciplinaire</b> .....	<b>60</b>
<b>4.2. Centres multidisciplinaires et consultations spécialisés</b> .....	<b>61</b>
<b>4.3. Réseaux de santé</b> .....	<b>63</b>
4.3.1. <i>Principes généraux</i> .....	<b>63</b>
4.3.2. <i>Exemple d'un réseau : Resdiab06</i> .....	<b>63</b>

<b>5. PRÉVENTION</b> .....	<b>65</b>
<b>5.1. Dépistage des patients à risque</b> .....	<b>65</b>
<b>5.2. Chaussage du pied diabétique</b> .....	<b>67</b>
<b>5.3. Education</b> .....	<b>70</b>
5.3.1. <i>Hygiène et soins des pieds</i> .....	<b>70</b>
5.3.2. <i>Soins de pédicurie</i> .....	<b>71</b>
5.3.3. <i>Eviter les situations à risques</i> .....	<b>72</b>
5.3.4. <i>Plaies et mycoses</i> .....	<b>72</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>73</b>
<b>6. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</b> .....	<b>74</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>80</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>82</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>92</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### *Tableaux*

Tableau 1 :	Répartition des ulcérations des pieds chez le diabétique en fonction de l'étiologie.....	16
Tableau 2 :	Sensibilités et spécificités des différentes méthodes de diagnostic d'une ostéite.....	28
Tableau 3 :	Différences entre plaie artérielle et plaie neurotrophique.....	35
Tableau 4 :	Classification des antibiotiques en fonction de leur diffusion osseuse...	40
Tableau 5 :	Présentation de quatre essais cliniques du Regranex® .....	51
Tableau 6 :	Classification du risque podologique selon le Consensus International sur le Pied Diabétique.....	66

### *Figures*

Figure 1 :	Monofilament de Semmes-Weinstein.....	20
Figure 2 :	Mal perforant plantaire en regard du premier métatarsien.....	21
Figure 3 :	Formation d'un mal perforant plantaire.....	21
Figure 4 :	Pied de Charcot avec un effondrement de la voûte plantaire.....	23
Figure 5 :	Mal perforant plantaire sur pied de Charcot .....	23
Figure 6 :	Facteurs déclenchants exogènes dans les lésions du pied diabétique....	30
Figure 7 :	Facteurs de risque de développer un trouble trophique du pied chez le patient diabétique.....	31
Figure 8 :	Classification de Wagner.....	36
Figure 9 :	Chaussure de décharge de l'avant-pied Barouk®.....	38
Figure 10 :	Conclusions de plusieurs revues médicales indépendantes sur Regranex® .....	54
Figure 11 :	Regranex® : points importants pour le pharmacien.....	56



# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le diabète sucré est une maladie chronique définie biologiquement par une hyperglycémie permanente, soit une **glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l (ou 1,26 g/l) à deux reprises** (définition de l'OMS). On distingue deux sortes de diabète sucré :

- le diabète insulino-dépendant ou de type 1, atteignant en général des patients jeunes (moins de 20 ans) et lié à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices pancréatiques,
- le diabète non insulino-dépendant ou de type 2, survenant souvent après l'âge de 50 ans et dû à un déficit de la production d'insuline associé à une insulino-résistance des tissus périphériques.

En 1995, 135 millions de personnes souffraient de diabète dans le monde. Les prévisions pour 2025 annoncent 250 à 300 millions de patients [13,43]. Il apparaît donc que la situation ne s'améliore pas mais qu'au contraire elle s'aggrave. Cette tendance concerne surtout le diabète de type 2, dont l'accroissement annuel est de 40 % dans les pays industrialisés et plus de 170 % dans les pays en voie de développement [43]. En France, selon deux études de la CNAM, la prévalence du diabète a augmenté de 26,4 % entre 1994 et 1999. Cette croissance serait liée aux modifications du mode de vie (urbanisation, sédentarité, obésité croissantes), au vieillissement de la population ainsi qu'au meilleur dépistage des malades [66]. Actuellement, la France compte **2 millions de patients diabétiques**, dont 85 % de malades non insulino-dépendants [68].

Maladie évolutive, le diabète induit des complications multiples : atteintes micro-angiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et atteintes macro-angiopathiques (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs).

La conjonction des affections neuropathiques et artériopathiques expose en particulier le pied des patients diabétiques à des risques de troubles trophiques et d'amputation, complications regroupées sous le terme de "**pied diabétique**".

Le pied diabétique constitue un problème important de santé publique de part la fréquence des atteintes et leurs répercussions sur les plans humain, social et économique. Ainsi, on dénombre en France 50 000 à 60 000 cas de troubles trophiques par an [15] et

5 000 à 15 000 amputations par an chez des patients diabétiques [25], occasionnant un coût global estimé entre 380 et 455 millions d'euros [26].

Après quelques **données épidémiologiques et économiques**, nous aborderons la **physiopathologie** des lésions du pied diabétique. Nous développerons ensuite leur **traitement** en détaillant les thérapeutiques apparues récemment, en particulier la bécaplermine (Regranex<sup>®</sup>), premier facteur de croissance à obtenir une autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France. Nous évoquerons ultérieurement les **structures spécialisées de prise en charge** des patients diabétiques porteurs de plaies du pied. Nous poursuivrons avec les **mesures de prévention** à mettre en œuvre et nous terminerons par une réflexion sur la **place du pharmacien d'officine** dans la prise en charge du pied diabétique.

EPIDEMIOLOGIE ET COUT DES ATTEINTES  
DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE



# **1. EPIDEMIOLOGIE ET COUT DES ATTEINTES DU PIED CHEZ LE PATIENT DIABETIQUE**

## **1.1. Epidémiologie**

Les troubles trophiques des pieds chez le diabétique sont des complications fréquentes. Quelques chiffres permettent de montrer l'ampleur du problème en termes de santé publique.

Les deux facteurs principaux à considérer sont les lésions ulcérées, en particulier le mal perforant plantaire, et les amputations.

### *1.1.1. Lésions ulcérées*

Selon deux études réalisées aux Etats-Unis en 1992, l'incidence annuelle du mal perforant plantaire dans la population diabétique est de l'ordre de 2 à 4 %. Elle augmenterait avec l'âge [42]. En France, les études épidémiologiques sont rares. Le parallèle peut être fait avec les autres pays industrialisés. Ainsi, l'incidence des troubles trophiques dans la population diabétique française est estimée entre 50 000 et 60 000 cas par an [15].

En ce qui concerne la prévalence du mal perforant plantaire, il existe une grande variabilité entre les études [42]. Dans les pays développés, le taux de prévalence des ulcères du pied varie de 4 à 10 % pour les individus diabétiques, avec des fluctuations en fonction de l'âge et de la population étudiée. Ainsi, les études basées sur des sujets plus jeunes avec à la fois des diabétiques de type 1 et 2 montrent des taux de prévalence plus faibles, autour de 1,7 à 3,3 %, alors que quand la majorité des patients sont soit âgés, soit de type 2, les taux de prévalence approchent plutôt 5 à 10 % [27].

Les lésions du pied toucheront un jour ou l'autre 15 % des patients diabétiques [11]. Elles occasionnent un grand nombre d'hospitalisations (20 % des admissions). Les lésions ulcérées sont des pathologies récidivantes. Dans une étude prospective, le taux de récurrence à un, trois et cinq ans était respectivement de 44, 61, et 70 %. Les ulcères du pied précéderaient environ 85 % des amputations [27].

En dernier lieu, il faut souligner que la présence d'un trouble trophique est associée avec une diminution de l'espérance de vie des diabétiques [13]. Le risque de décès est multiplié par 2,4 par rapport à un patient diabétique sans lésions ulcérées [49].

### *1.1.2. Amputations*

L'incidence annuelle des amputations dans différents pays industrialisés (Etats-Unis, Japon, Allemagne) avoisine 0,5 % pour la population diabétique. Aux Pays-Bas, le taux est plus faible avec 0,36 % [42]. Dans ce cas également, les études épidémiologiques françaises manquent. En France, le nombre d'amputations des membres inférieurs dans la population diabétique se situerait entre 5 000 et 15 000 par an [25].

On estime que 5 à 10 % des diabétiques subiront une amputation au cours de leur existence, soit un risque multiplié par 10 à 15 par rapport aux patients non diabétiques [15,33]. Aux Etats-Unis, la moitié des amputations non traumatiques des membres inférieurs est réalisée chez des patients diabétiques [58].

Le pronostic après une amputation reste incertain. D'une part, 50 % des patients déjà amputés auront une amputation controlatérale dans les 5 ans [15]. D'autre part, la mortalité pour les amputés des membres inférieurs est de 11 à 41 % à un an, de 20 à 61 % à 3 ans et de 36 à 68 % à 5 ans [24]. Ceci est nuancé par le fait que les taux de mortalité standardisés des amputations des orteils (1,95 %) et du pied (1,56 %) sont nettement inférieurs à ceux des amputations hautes (3,17 % pour la jambe et 6,65 % pour la cuisse), ces dernières étant moins fréquentes de nos jours [42].

En 1989, sous la direction de l'OMS, des représentants des gouvernements européens, des associations de patients et des spécialistes du diabète se réunissaient pour rédiger un texte de recommandations pour une meilleure prise en charge du diabète sucré : la déclaration de Saint-Vincent. Un des objectifs à 5 ans était la réduction de moitié du nombre des amputations dues à la gangrène diabétique, but qui ne semble pas atteint 13 ans après [74].

### *1.1.3. Facteurs démographiques associés*

Le risque de troubles trophiques et d'amputation augmente avec l'âge. Cependant, le risque relatif par rapport à la population non diabétique baisse avec l'âge, passant de 60 en dessous de 45 ans à 10 au-dessus de 75 ans [42].

Les hommes seraient plus exposés que les femmes aux ulcérations du pied et aux amputations [24,42], mais ces résultats restent à confirmer.

En conclusion, le pied diabétique reste encore une complication fréquente, aux conséquences parfois gravissimes, malgré une meilleure connaissance de la pathologie et les progrès en diabétologie.

## **1.2. Données économiques**

Les troubles trophiques de part leur fréquence et leur gravité ont des répercussions considérables pour le patient diabétique et son entourage : nombreuses consultations, hospitalisations prolongées, cessations d'activités, séquelles, récurrences fréquentes, amputation, impact psychologique... Il en résulte bien sûr un coût social et économique important [26].

Une estimation des conséquences économiques doit tenir compte des coûts directs et indirects. Les coûts directs représentent les dépenses d'hospitalisation, de soins, de rééducation, d'orthèses, de séjours en centres de convalescence, ainsi que les frais en ambulatoire (consultations, radiographies et examens complémentaires, antibiothérapie, compresses, pansements...). Les coûts indirects sont ceux des arrêts de travail, de la perte de main d'œuvre productive sur le marché du travail, des pensions d'invalidité, des handicaps.

Les plaies et les amputations qui peuvent découler des problèmes de pied diabétique conduisent à de nombreuses hospitalisations dont la durée est importante. Aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas, on considère que 20 % des hospitalisations des patients diabétiques sont liées à un problème de pied [58]. En 1997, dans le service d'endocrinologie de l'hôpital civil de Strasbourg, le délai moyen d'hospitalisation liée à un mal perforant était de 21 jours. Au Danemark, en 1993, la durée moyenne de séjour des patients diabétiques hospitalisés pour plaie chronique des membres inférieurs atteignait 40 jours [38].

Selon certaines études, le coût total d'un ulcère est de 25 000 dollars alors que celui d'une amputation majeure oscille entre 40 000 et 60 000 dollars [43]. En 1986, aux Etats-Unis, la prise en charge des ulcérations du pied a été estimée à 150 millions de dollars, dont 100 millions liés aux dépenses d'hospitalisation [58].

En 1993, Halimi et al. réalisaient une évaluation des coûts directs et indirects liés aux troubles du pied diabétique en France. « Au total, c'est un minimum de 2 500 à 3 000 millions de francs (soit 381 à 457 millions d'euros) que coûterait chaque année le pied diabétique au budget de la santé en France » [26].

A une époque où la maîtrise des dépenses de santé est au centre des préoccupations, on comprend la nécessité d'une meilleure prise en charge de ces patients.

PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS  
DU PIED DIABETIQUE

## 2. PHYSIOPATHOLOGIE DES LESIONS DU PIED DIABETIQUE

Les troubles trophiques du pied diabétique résultent de trois processus physiopathologiques :

- la neuropathie périphérique,
- l'artériopathie des membres inférieurs,
- l'infection.

La neuropathie périphérique et l'artériopathie des membres inférieurs sont deux complications du diabète. L'infection est un phénomène qui peut s'y rajouter. L'intervention de ces trois mécanismes est variable, mais ils sont souvent intriqués (cf. Annexe I).

L'atteinte artérielle chez le diabétique est plus distale que chez le non diabétique. La neuropathie diabétique atteint, quant à elle, de nombreux organes mais touche particulièrement les fibres nerveuses les plus longues. Le pied, de par sa localisation anatomique à la distalité du système nerveux périphérique et de l'arbre circulatoire, est alors plus exposé. En outre, son rôle d'interface entre le corps et le sol le soumet à des plus grandes pressions et à des contraintes à la fois statiques et dynamiques [58]. Chez le patient diabétique, le pied est donc un organe particulièrement sensible aux plaies.

L'implication de la neuropathie ou de l'artériopathie dans la nature des ulcérations a été évaluée dans plusieurs études. Le Tableau 1 résume quatre de ces études.

Auteurs	Nombre d'ulcérations	Type d'ulcération (en %)			
		Neurologique	Vasculaire	Mixte	Divers
Edmonde (1986)	239	62	13	25	
Boulton (1992)	43	37	19	30	14
Walters (1992)	33	39	24	36	
Nelzén (1993)	85	26	9	58	8

Tableau 1 - Répartition des ulcérations des pieds chez le diabétique en fonction de l'étiologie [58]

La proportion des ulcères d'origine neurologique, ischémique ou mixte varie assez selon les études. Cependant, il apparaît clairement que la neuropathie est retrouvée seule

ou en association dans la majorité des plaies (70 à 80 % des cas). Elle constitue un terrain extrêmement favorable aux lésions ulcérées.

Ces chiffres ont été confirmés par d'autres études. Dans une étude japonaise de 1994, 80 % des sujets diabétiques hospitalisés pour un mal perforant plantaire ou une gangrène présentaient une neuropathie [42].

## **2.1. La neuropathie diabétique périphérique**

La neuropathie périphérique est une complication fréquente du diabète responsable de 60 à 80 % des ulcères [35]. C'est le facteur de risque d'ulcération le plus important. Elle multiplie par 16 le risque d'hospitalisation des patients diabétiques [43].

Il s'agit dans la majorité des cas d'une polyneuropathie sensitivo-motrice, distale, symétrique et en chaussettes. Elle touche toutes les fibres nerveuses, myélinisées comme amyéliniques [38]. Les deux complications défavorables d'une telle atteinte sont le mal perforant plantaire et les ostéo-arthropathies diabétiques.

L'incidence de la neuropathie est proportionnelle à l'ancienneté du diabète et à la sévérité de l'hyperglycémie, qui constituent les deux principaux facteurs de risque de sa survenue. Elle apparaît rarement avant 5 ans d'ancienneté du diabète. Au delà de 20 ans de durée de diabète, 42 % des patients présentent une neuropathie périphérique. Selon les publications, on note une grande disparité dans les taux de prévalence de la neuropathie diabétique. Pour Ha Van et al., la prévalence se situe entre 13 à 54 % [24]. Selon le Consensus International sur le Pied Diabétique [27], elle varie entre 30 à 70 % en fonction de la population étudiée, des critères diagnostiques et de définition. On estime en général que 60 % des diabétiques développeront une neuropathie au cours de leur vie [43].

### *2.1.1. Mécanismes pathogéniques*

La neuropathie périphérique diabétique touche les systèmes nerveux :

- sensitif,
- autonome (végétatif),
- moteur.

L'atteinte des fibres sensibles est à l'origine d'une diminution voire une perte totale de la sensibilité tactile, positionnelle et thermoalgique [24]. Les traumatismes ne sont alors plus perçus. L'absence de signaux d'alarme (douleur, chaleur, pression...) va non seulement favoriser la survenue d'une plaie mais permettre également son extension. Le patient ne souffrant pas aura tendance à négliger et à sous-estimer la gravité de la lésion. Ce phénomène est aussi à l'origine d'un retard de consultation.

Une atteinte de la sensibilité profonde occasionne des troubles de la marche et conduit à long terme à des déformations [68].

La neuropathie autonome ou végétative est responsable d'une dyshidrose à l'origine d'une sécheresse cutanée importante, se traduisant par des callosités, des fissures, puis des ulcérations cutanées [38]. Les fissures situées au talon peuvent se surinfecter et évoluer rapidement vers une nécrose talonnière en cas d'artériopathie associée [21].

De plus, l'atteinte du système nerveux végétatif réduit la vascularisation capillaire par ouverture de shunts artério-veineux, ce qui provoque une ischémie tissulaire [76]. Le pied apparaît chaud, rouge, et donc faussement bien vascularisé. La neuropathie augmenterait le flux sanguin osseux, ce qui activerait la résorption osseuse en créant des déformations dont le stade ultime est le pied de Charcot [24].

L'atteinte motrice de la neuropathie est d'apparition plus tardive que l'atteinte sensitive. Elle se traduit d'une part par une atrophie des muscles intrinsèques du pied (interosseux, lombricaux), d'autre part par un déséquilibre entre les muscles extenseurs et fléchisseurs du pied, enfin par une abolition des réflexes achiliens puis rotuliens [19]. Ces anomalies provoquent à long terme des déformations osseuses telles que les orteils en griffe ou en marteau, le pied creux ou l'affaissement de la voûte plantaire. 50 % des sujets diabétiques seraient porteurs d'orteils en griffe. Ces déformations modifient les points d'appui et créent des zones de pressions excessives. Comme chez le sujet sain, ces zones d'hyperpression vont être le siège d'une hyperkératose réactionnelle à l'origine de durillons. Sans mesures thérapeutiques, un durillon évolue insidieusement vers le mal perforant plantaire. Cette hyperkératose est accentuée par la sécheresse cutanée due à l'atteinte végétative [38].

Les patients neuropathiques présentent en outre des altérations du contrôle postural avec des troubles de la marche, ce qui est corrélé avec un plus grand risque de blessures et



d'ulcérations. Les troubles de la marche sont la conséquence également de la diminution de la mobilité articulaire qui peut toucher les patients diabétiques, surtout en cas de diabète évolué. Cette limitation de la mobilité articulaire serait due à la glycolysation non enzymatique du collagène [24].

### 2.1.2. *Physiopathologie de la neuropathie*

L'étiologie de la neuropathie diabétique est controversée. Plusieurs théories ont été proposées.

L'hyperglycémie activerait la voie des polyols qui métabolise le glucose en sorbitol lui-même déshydrogéné en fructose. Le sorbitol, puis secondairement le fructose, s'accumuleraient ainsi au niveau intracellulaire et notamment au niveau des cellules de Schwann. Les conséquences, au terme d'une cascade d'événements, sont des perturbations fonctionnelles de la cellule nerveuse avec un ralentissement de la conduction de l'influx nerveux, mais aussi des altérations membranaires des capillaires neuronaux. L'hyperosmolarité intracellulaire qui découle de l'accumulation du sorbitol provoquerait également un œdème et la mort des cellules de Schwann [47]. L'hyperglycémie interviendrait de plus par augmentation du stress oxydatif et altération des systèmes de réparation [72], par glycosylation non enzymatique à l'origine de modifications des fonctions protéiques ...

Une autre hypothèse met en cause des troubles vasculaires dus à l'atteinte des capillaires neuronaux responsables d'une ischémie des nerfs périphériques [1].

### 2.1.3. *Signes cliniques*

Les signes cliniques de la neuropathie diabétique sont peu spécifiques et absents dans 40 à 60 % des cas [1]. La symptomatologie du pied neuropathique est : [11,33]

- pied chaud, sec, insensible,
- veines dilatées, pouls bondissants,
- orteils et pied déformés, voûte plantaire effondrée,
- hyperkératose,
- aréflexie ostéo-tendineuse.

Selon les auteurs, 10 à 30 % des neuropathies entraînent des douleurs ou des dysesthésies douloureuses. Elles se traduisent par des paresthésies des extrémités (picotements, brûlures) souvent soulagées par la marche. Dans certains cas (2 %), les

douleurs sont très invalidantes et dépressives (crampes, sensation d'écrasement en profondeur des jambes...). Elles sont alors difficiles à traiter [1].

#### 2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de la neuropathie peut être réalisé très facilement à l'aide du monofilament 10-g de Semmes-Weinstein (Figure 1). Il s'agit d'un filament de Nylon flexible, fixé perpendiculairement à un manche. En se courbant lors de l'application cutanée, il exerce une pression calibrée de 10 grammes. Les zones à tester sont surtout la pulpe du gros orteil, les première et cinquième têtes métatarsiennes. L'absence de détection du filament est corrélée à un risque d'ulcération et d'amputation. C'est la méthode la plus simple et la mieux évaluée pour dépister précocement les sujets porteurs de neuropathie. Le diagnostic peut également reposer sur la recherche de la perception des vibrations au diapason qui teste la sensibilité profonde. Cependant, cette méthode doit encore faire l'objet d'études qui confirmeront sa valeur prédictive [46]. Enfin, les zones d'hyperpressions plantaires et les troubles de la statique consécutifs à la neuropathie peuvent être repérés par un examen podologique (prise d'empreintes, podoscope) [19].

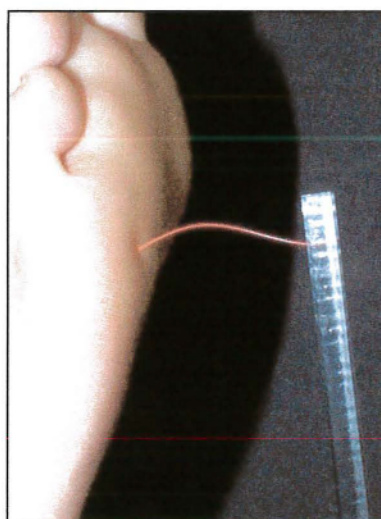


Figure 1 - Monofilament de Semmes-Weinstein [70]

#### 2.1.5. Complications de la neuropathie

Il s'agit du mal perforant plantaire et des ostéo-arthropathies nerveuses.

##### a) Le mal perforant plantaire

Le mal perforant plantaire est une ulcération cutanée indolore entourée d'une "couronne" d'hyperkératose (Figure 2). Il est classiquement décrit comme un "*durillon qui a mal tourné*". Il siège sur des points d'appui anormaux, préférentiellement en regard de la

tête du premier et du cinquième métatarsiens ou sous la pulpe d'un orteil en griffe [44]. On estime que 10 % à 15 % des diabétiques développeront un mal perforant plantaire au cours de leur vie [13,43].

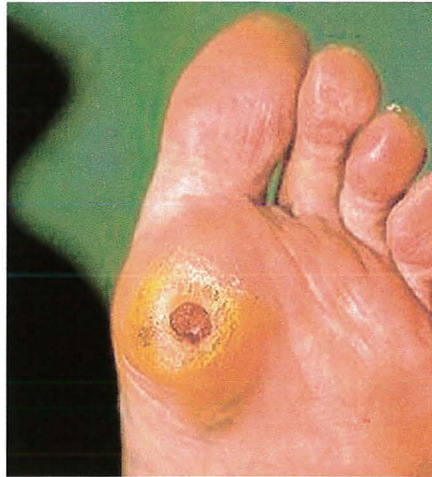


Figure 2 - Mal perforant plantaire en regard du premier métatarsien [71]

La Figure 3 décrit les étapes de formation d'un mal perforant plantaire.

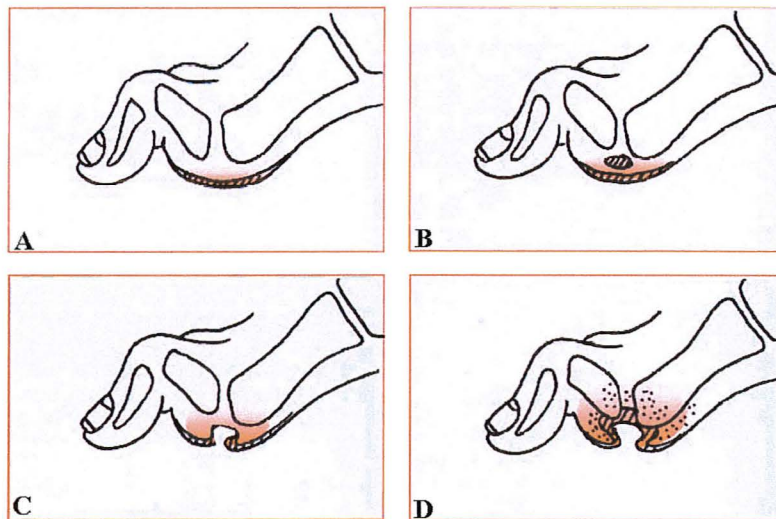


Figure 3- Formation d'un mal perforant plantaire [18]

La lésion initiale est le durillon (schéma A) dont l'effet aux points de pression est comparable à un corps étranger venant blesser le pied à chaque pas. La pression exercée par le durillon lèse le tissu sous-cutané et forme une vésicule remplie d'eau souvent associée à une hémorragie sous-cornéenne (schéma B). A ce stade, selon les auteurs, deux enchaînements sont décrits ; ils aboutissent de toute façon au même résultat.

Le premier : la cavité se surinfecte (les germes pénètrent par les fissures de l'hyperkératose) et constitue un véritable abcès sous-cutané qui peut gagner l'os ou les parties molles ou bien s'ouvrir à la peau en donnant le mal perforant plantaire [68].

Le second : les zones de fissurations permettent l'effraction de la vésicule vers l'extérieur ; c'est le mal perforant plantaire (schéma C), constituant une porte ouverte aux germes. L'infection se propage ensuite en évoluant vers l'ostéite ou l'ostéo-arthrite (schéma D) [38].

Le mal perforant plantaire est généralement la conséquence de microtraumatismes (frottements de la chaussure ou des chaussettes, corps étranger, choc, blessure) qui pourraient être évités dans la plupart des cas [38]. L'indolence du mal perforant a pour conséquence que le patient peut ignorer la présence de cette lésion ou sous-estimer sa gravité. Le mal perforant plantaire est une lésion récidivante, souvent au même endroit. Certains auteurs considèrent qu'il est toujours infecté.

#### b) Les ostéo-arthropathies nerveuses [38]

L'ostéo-arthropathie est une complication dévastatrice, en général irréversible, de la neuropathie périphérique diabétique, avec pour conséquence la destruction de l'architecture du pied. Elle évolue vers le stade ultime du "*pied cubique de Charcot*". Les ostéo-arthropathies nerveuses n'atteignent pas que le pied ; dans de très rares cas le genou, la hanche ou le rachis sont touchés [4].

Le diabète est actuellement la cause la plus fréquente d'ostéo-arthropathie nerveuse, les autres origines (la lèpre, l'absence congénitale de douleur...) étant désormais plus rares.

La prévalence est peu élevée, variant de 0,08 % à 7 % selon les études. L'ostéo-arthropathie nerveuse touche surtout les personnes souffrant de diabète depuis plus de 15 ans, mais une apparition plus précoce est possible. Les patients présentent en général un diabète compliqué de rétinopathie et néphropathie (syndrome "œil-pied-rein") ou un diabète ancien et très mal équilibré. L'ostéo-arthropathie nerveuse atteint les deux pieds dans 30 % des cas.

La physiopathologie semble liée en grande partie à l'atteinte végétative et motrice de la neuropathie diabétique. L'ostéo-arthropathie est souvent causée par un traumatisme extrinsèque à la neuropathie (chute, entorse de la cheville ...). Une différenciation avec un phénomène infectieux est importante pour éviter les erreurs de diagnostic et une possible amputation [27].

Le premier stade se manifeste par un gonflement important du pied, chaud, très inflammatoire, érythémateux mais **indolore** (ce qui est à l'origine du retard de consultation). La pathologie évolue rapidement vers une ostéolyse donnant un aspect osseux en "sucre d'orge sucé". La résorption osseuse serait due à l'augmentation du flux sanguin osseux associée à la neuropathie autonome et à la stimulation de l'activité des ostéoclastes [24]. L'apparition de fractures spontanées, et notamment de microfractures est fréquente. Elles surviennent au niveau des zones de contraintes maximales. Des mécanismes de reconstruction osseuse, anarchiques et hypertrophiques, se mettent alors en place. L'aspect inflammatoire régresse à ce moment-là. Sous l'effet du poids, les fractures, nécroses et luxations provoquent l'effondrement de la voûte plantaire. L'architecture du pied est alors totalement modifiée. Le pied est plat, raccourci dans le sens de la longueur, élargi transversalement : c'est le pied cubique de Charcot. Les déformations peuvent même conduire à une inversion de la courbure de la voûte plantaire donnant au pied un aspect en chaise à bascule ou en tampon buvard (Figure 4) [49].



*Figure 4 - Pied de Charcot  
avec un effondrement de la voûte plantaire  
(formation d'une proéminence osseuse) [75]*



*Figure 5 -  
Mal perforant plantaire sur pied de Charcot [76]*

Le patient présente alors des difficultés pour marcher et se tenir en position debout. Les déformations deviennent le siège de zones de pressions élevées et donc de maux perforants plantaires (Figure 5). L'ostéo-arthropathie nerveuse est associée dans 50 % des cas à un mal perforant plantaire encore évolutif ou cicatrisé. En cas de surinfection, l'évolution s'oriente vers une ostéo-arthrite septique.

L'ostéo-arthropathie nerveuse au stade initial inflammatoire est une urgence médicale qui requiert la mise en décharge immédiate du pied.

## **2.2. L'artériopathie diabétique des membres inférieurs**

L'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique diffère de celle des patients non diabétiques. Elle est plus fréquente, de localisation plus diffuse et plus distale dans la population diabétique. L'atteinte est souvent bilatérale [15]. Les femmes et les hommes sont touchés de la même manière. Chez le diabétique, l'artériopathie est plus grave ; elle se complique plus fréquemment de gangrène et de troubles trophiques [24].

L'incidence augmente avec l'âge et l'ancienneté du diabète. Une artériopathie est présente dans 8 % des cas au moment du diagnostic du diabète, dans 15 % après 10 ans de diabète, et 42 % après 20 ans [24].

### *2.2.1. Mécanismes pathogéniques*

L'artériopathie des membres inférieurs résulte essentiellement de la macro-angiopathie. Le rôle de la micro-angiopathie dans la genèse des ulcérations du pied diabétique semble désormais contesté comme le montre les bons résultats des pontages distaux [24,33].

L'artériopathie est liée à l'athérosclérose. Elle provoque une hypoperfusion du pied et donc une ischémie tissulaire [15]. La perfusion tissulaire étant diminuée, le risque d'ulcération est supérieur. L'artérite diabétique joue à la fois un rôle dans l'apparition de la plaie mais aussi dans le retard à la cicatrisation. L'hypoxie locale gêne la guérison. En effet, il faut 10 à 20 fois plus d'oxygène pour obtenir la cicatrisation d'une plaie que pour maintenir l'intégrité cutanée [19,44]. Les phénomènes ischémiques diminuent l'apport des nutriments au niveau de la lésion, mais aussi la distribution tissulaire des médicaments et notamment des antibiotiques. Les infections sont donc plus difficiles à traiter en présence d'une artériopathie [72].

Les patients diabétiques peuvent souffrir de médiocalcose (la fréquence au niveau des jambes est plus élevée que chez les non-diabétiques). Il s'agit d'une dégénérescence et d'une calcification des fibres musculaires de la tunique moyenne (la média) des artères. Ce phénomène occasionne une baisse de la compliance artérielle à l'origine d'une difficulté dans la réalisation d'exams complémentaires [35]. Les mesures de pressions (pression systolique à la cheville notamment) sont faussées par la rigidité artérielle. En outre, la médiocalcose complique le traitement des artériopathies (chirurgie vasculaire, angioplastie

par ballonnet...) [24]. Du fait des calcifications, la médiacalcosse apparaît sur les clichés radiographiques.

L'artériopathie des membres inférieurs est aggravée par l'association de facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'hypertension artérielle, le tabac, les dyslipidémies [35]. L'âge, l'ancienneté du diabète et les prédispositions génétiques sont les facteurs de risque de survenue d'une artérite les plus importants, mais également ceux qui ne peuvent pas être corrigés [24].

### 2.2.2. *Signes cliniques*

L'artériopathie diabétique est parfois découverte tardivement car elle peut se développer sans aucun signe fonctionnel. Il arrive même que la gangrène soit le signe révélateur de l'artériopathie [19].

Le tableau clinique du pied ischémique montre : [33,68]

- un pied froid, pâle en position surélevée, cyanosé en déclivité,
- un pied maigre, atrophié,
- une peau fine, fragile, glabre et brillante,
- des ongles épaissis, fragiles,
- une claudication intermittente, des douleurs de décubitus (signes inconstants),
- des pouls distaux absents ou faibles.

Du fait de la neuropathie fréquemment associée, le diagnostic est difficile. En effet, la claudication intermittente n'est présente que dans 15 % des cas. Les pouls peuvent être bondissants, le pied chaud, rouge, et cela malgré l'ischémie tissulaire [11]. Dans 50 % des cas, il n'y a aucune manifestation douloureuse [19].

### 2.2.3. *Diagnostic*

Pour diagnostiquer l'artériopathie des membres inférieurs, la méthode recommandée est la palpation des pouls pédieux et tibiaux postérieurs. La non perception des deux pouls est associée à un plus grand risque d'ulcération et d'amputation. Cependant, cette recherche peut être faussée par la présence associée d'une neuropathie à l'origine de pouls bondissants. Certains auteurs préconisent également le calcul de l'indice de pression systolique cheville/bras dont la mesure peut être gênée par la médiacalcosse [&]. Enfin, pour quelques praticiens, la mesure de pression systolique du gros orteil est une méthode de choix pour diagnostiquer une artériopathie distale [59]. La TcPO<sub>2</sub> ou mesure

transcutanée de la pression partielle d'oxygène est très utile. Elle permet d'évaluer l'oxygénation tissulaire et d'estimer le degré d'hypoxie. Elle indique ainsi la capacité de cicatrisation des plaies. Elle est réalisable même en cas de médiocalcose. La valeur est normale si elle dépasse 50 mmHg. La guérison est envisageable avec une valeur de TcPO<sub>2</sub> supérieure à 30 mmHg. L'artériographie permet de préciser la topographie des lésions. Mais c'est un examen invasif et qui en raison de la présence d'iode peut se révéler dangereux chez des patients ayant une fonction rénale affaiblie (néphropathie diabétique). Elle ne sera réalisée que lorsqu'un geste de revascularisation est envisagé [38].

#### 2.2.4. Complications de l'artériopathie

Il s'agit des troubles trophiques et de la gangrène.

##### a) Les troubles trophiques

Les troubles trophiques qui découlent de l'artériopathie sont des lésions nécrotiques dont le stade ultime est la gangrène. Les plaies siègent principalement au pourtour externe du pied, sur la région péri-unguéalé ou au talon. Elles sont entourées d'un halo érythémateux. Les lésions sont très douloureuses, sauf en cas de neuropathie associée [35]. Elles sont provoquées par des traumatismes du pied même minimes (frottement de la chaussure, ongle incarné, mycoses interdigitales). En raison de l'ischémie, elles ne cicatrisent pas, se surinfectent facilement et évoluent vers la nécrose. Une amputation chirurgicale plus ou moins large peut alors être nécessaire.

##### b) La gangrène

La gangrène des extrémités est 40 fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique [68]. Environ 20 % des diabétiques souffrant d'artériopathie développeront une gangrène dans leur vie [24]. Le risque augmente avec l'âge et la durée du diabète [42].

Elle peut débiter par une tache violette ou une phlyctène (vésicule, bulle). Elle touche souvent les orteils et évolue vers un noircissement progressif d'un ou plusieurs orteils. On distingue la gangrène sèche, plutôt limitée et qui évolue vers la momification, de la gangrène humide qui s'étend en profondeur, se surinfecte et menace le pronostic du membre [35].



### 2.3. L'infection

L'infection est rarement un agent causal des plaies du pied diabétique mais plutôt un facteur très aggravant. Les bactéries en dégradant les facteurs de croissance tissulaire entravent le processus de cicatrisation. Certains auteurs parlent de "masse critique" de bactéries au-delà de laquelle les chances de cicatrisation sont minces. En dessous de  $10^5$  bactéries par gramme de tissu, 94 % des plaies peuvent cicatriser. Au-dessus de ce seuil, le taux n'est plus que de 19 % [11].

La surinfection va aggraver les phénomènes ischémiques en augmentant les besoins en oxygène [24] et en causant des thromboses artériolaires et veinulaires [38]. Les plaies artériopathiques évoluent alors rapidement vers la nécrose.

Elle joue un rôle prépondérant dans les deux tiers des amputations [11].

Le diabète est un terrain propice aux infections ; il diminue les défenses immunitaires. L'hyperglycémie est responsable d'une altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles (chimiotactisme, adhérence, phagocytose, lyse bactérienne). Ce phénomène est lié à une baisse du transport intracellulaire de l'acide ascorbique. Le déséquilibre glycémique facilite donc la survenue d'une surinfection. Inversement, les phénomènes infectieux occasionnent des perturbations de l'équilibre glycémique. De plus, les phénomènes de diapédèse sont perturbés par l'épaississement de la paroi capillaire [11]. A cause de l'artériopathie, le diabète favorise la pérennisation des processus infectieux en entravant la diffusion tissulaire des antibiotiques.

Les mycoses et les maux perforants plantaires constituent des portes d'entrée pour les surinfections bactériennes [38]. Les phénomènes infectieux compliquent fréquemment une plaie neuropathique, vasculaire ou toute plaie mécanique (verre, clou...). Les infections superficielles peuvent s'étendre rapidement en profondeur et gagner les tissus sous-jacents (os, tendons, articulations). On peut rencontrer deux types d'infection des parties molles : la cellulite infectieuse et la nécrose [24]. Le pronostic vital peut être mis en jeu (septicémie).

### 2.3.1. Signes cliniques

Les signes cliniques locaux d'une infection sont :

- syndrome inflammatoire (chaleur, érythème, ...),
- douleur,
- induration,
- drainage purulent,
- formation d'un orifice,
- crépitations,
- visualisation de l'os.

Ils ne sont pas forcément présents. Un diagnostic différentiel avec l'ostéoarthropathie nerveuse doit être réalisé, cette dernière occasionnant elle-aussi en phase de poussée un syndrome inflammatoire. Dans deux tiers des cas, les signes généraux comme la fièvre ou les frissons sont absents même lors d'atteintes sévères (abcès, gangrène). Les signes biologiques (augmentation de la vitesse de sédimentation, élévation de la protéine C-réactive, hyperleucocytose) sont eux aussi inconstants. L'équilibre glycémique peut servir d'indice ; en cas de déséquilibre, une infection doit être suspectée [11,54].

### 2.3.2. Diagnostic

Le diagnostic d'une infection et surtout d'une ostéite n'est donc pas aisé, les signes cliniques et biologiques faisant souvent défaut. L'ostéite va conditionner le choix du traitement. Elle peut être recherchée par différentes méthodes dont la sensibilité et la spécificité sont reportées dans le Tableau 2 :

	Sensibilité	Spécificité
Radiographies	62 %	64 %
IRM	99 %	81 %
Scintigraphie Tc99	85 %	45 %
Scintigraphie leucocytes marqués	89 %	79 %
Double scintigraphie	100 %	95 %
Styler métallique	66 %	85 %

Tableau 2 - Sensibilités et spécificités des différentes méthodes de diagnostic d'une ostéite [21]

La méthode de choix est la recherche d'un contact osseux, dur plus ou moins friable, par le styler métallique ou une sonde métallique à bout mousse. C'est une technique simple qui permet de diagnostiquer rapidement deux tiers des ostéites. En cas de

négativité, le diagnostic d'ostéite ne peut être éliminé [54]. Différents auteurs conseillent d'effectuer d'abord cette recherche, puis de demander des clichés radiologiques et en dernier lieu éventuellement une double scintigraphie ou un IRM [21]. Les signes radiologiques d'une ostéite ne sont pas visibles en phase précoce ; ils apparaissent avec un retard de dix jours à trois semaines [19,11]. De plus, les clichés sont difficiles à interpréter. Les foyers d'ostéolyse pouvant être aussi la conséquence d'une ostéo-arthropathie nerveuse. La neuro-arthropathie diabétique peut également induire des faux négatifs avec la scintigraphie osseuse au technétium Tc99. Les zones d'hyperfixation peuvent être le signe de cette atteinte comme d'une ostéite [11].

Les prélèvements doivent être effectués aussi profondément que possible (par curetage, aspiration à la seringue ou biopsie). Les prélèvements superficiels sont fréquemment colonisés par la flore commensale cutanée. En plus, ils ne concordent pas toujours avec les prélèvements profonds opératoires (qui ont une plus grande valeur). Selon les auteurs, les germes mis en cause ne sont pas correctement identifiés avec les prélèvements superficiels dans 59 à 73 % des cas. Ce n'est pas vrai pour *Staphylococcus aureus*. En effet, une étude a montré que si on isole cette bactérie dans un écoulement purulent, il y a une forte probabilité qu'elle soit impliquée dans les ostéites sous-jacentes. La biopsie osseuse doit être évitée si possible ; elle est traumatique et peut être à l'origine de surinfection ou de nécroses. En cas d'infections profondes, les prélèvements peropératoires à travers la peau saine sont ceux qui permettent une identification précise [54].

### 2.3.3. Bactéries en cause

Les infections superficielles sont en général colonisées par un seul germe (46 % des cas), notamment par *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus sp.* Les infections profondes, quant à elles, sont polymicrobiennes dans la majorité des cas (70 %). On dénombre en moyenne 5 à 6 germes [40]: On retrouve une association de bactéries aérobies et anaérobies dans 40 % des cas [11]. Les germes aérobies et aéro-anaérobies les plus fréquemment incriminés sont *Staphylococcus aureus*, les entérobactéries (dont *Proteus mirabilis*) et les entérocoques. Les germes anaérobies rencontrés sont les *Peptostreptococcus sp.*, les *Bacteroides sp.* et les *Clostridium sp.* [54]. Les germes aérobies gram-négatifs et anaérobies sont mis en cause d'autant plus que la plaie est profonde [13]. Le spectre de l'antibiothérapie devra donc être large et couvrir les germes anaérobies [38].

## 2.4. Les facteurs déclenchant les plaies

L'origine des plaies ulcérées du pied diabétique est très souvent un traumatisme mineur, non ressenti par le patient. Les lésions sont souvent causées par : [11,24]

- un corps étranger qui s'introduit dans la chaussure,
- les chaussures elles-mêmes, lorsqu'elles sont inadaptées (trop serrées) ou avec des coutures apparentes ou blessantes,
- une hygiène insuffisante,
- l'hyperkératose (durillons, fissures...),
- les troubles unguéaux (ongle incarné, onychomycoses),
- les soins de pédicurie mal réalisés (coupe d'ongle traumatique),
- les sources de chaleur non perçues à cause de la neuropathie (température du bain trop élevée).

Les chaussures sont la principale source de blessures. Dans une étude portant sur 80 diabétiques amputés, un traumatisme lié aux chaussures était en cause dans 36 % des cas [46]. Ekoe et Assal, qui ont étudié l'implication des facteurs exogènes dans la formation des plaies du pied diabétique, arrivent à la même conclusion (Figure 6).

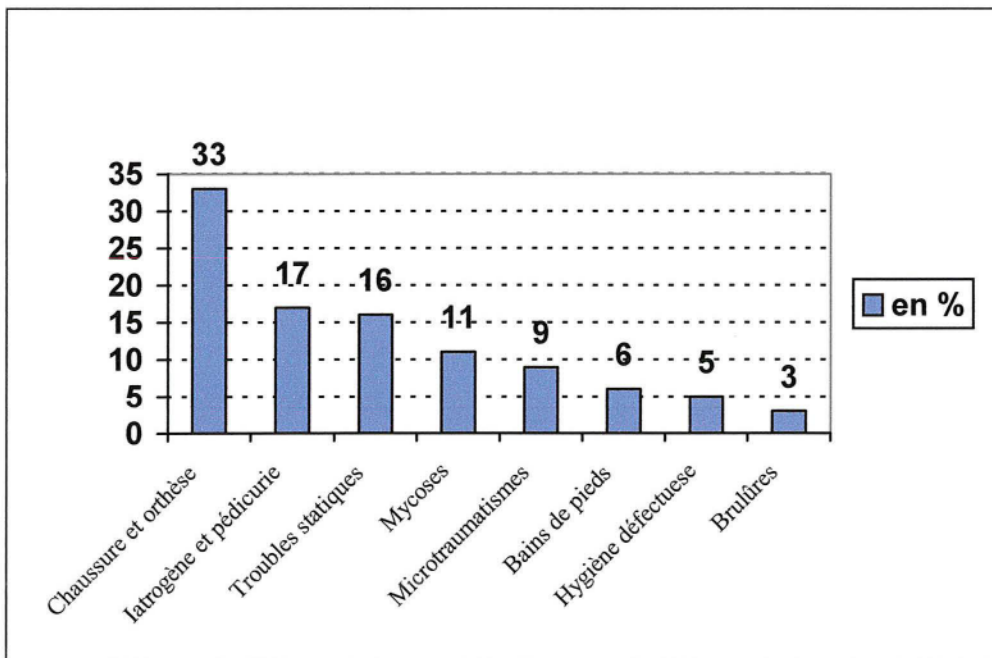


Figure 6 - Facteurs déclenchants exogènes dans les lésions du pied diabétique [58]

Du fait de la perte de la sensibilité, les patients atteints de neuropathie ne ressentent pas toujours les objets qui se glissent dans les chaussures. Il est toujours surprenant de lire les cas cliniques rapportés : punaise plantée dans le pied, bouchon de rouge à lèvres encastré dans la pointe de la chaussure, pièce de Lego ou Coton-Tige retrouvés dans la chaussure [21,50].

Les facteurs déclenchants doivent toujours être recherchés afin d'arrêter le processus de blessures. Cependant, dans de nombreux cas, l'agent causal n'est pas identifié. L'origine étant généralement un traumatisme externe, les spécialistes considèrent qu'environ 80 à 90 % des plaies pourraient être évitées par des mesures simples. Les patients diabétiques devraient être informés par un programme éducatif des causes éventuelles des lésions du pied afin de les prévenir.

## **2.5. Les facteurs de risque d'ulcération et d'amputation**

Les facteurs de risque de développer un ulcère du pied (Figure 7) semblent être les mêmes que ceux d'une amputation du membre inférieur. Cependant cela n'a pas été réellement prouvé.

- *Antécédents d'ulcération du pied ou d'amputation*
- *Artériopathie des membres inférieurs*
- *Neuropathie des membres inférieurs*
- *Troubles de la statique du pied*
- *Durée d'évolution du diabète*
- *Age avancé*
- *Rétinopathie, néphropathie*
- *Baisse de l'acuité visuelle*
- *Faible niveau socio-économique*

Figure 7 - Facteurs de risque de développer un trouble trophique du pied chez le patient diabétique [15]

Il est reconnu que le facteur de risque le plus important est la présence d'une neuropathie sensitivo-motrice. Les troubles statiques et les facteurs biomécaniques

(mobilité articulaire réduite, proéminences et déformations osseuses, durillons...) jouent un rôle important.

Les antécédents d'ulcère sont un facteur de risque étant donné que les troubles trophiques du pied diabétique sont des lésions récidivantes. Un patient ayant déjà présenté une plaie au pied a 13 à 57 fois plus de risque de développer un nouvel ulcère et le risque d'amputation est alors multiplié par 2 à 10 selon les études [8]. C'est aussi un élément qui permet d'affirmer que le patient présente un risque podologique.

La diminution de l'acuité visuelle limite l'auto-surveillance et favorise les traumatismes (coupe d'ongles...) [1].

Les facteurs socio-économiques (milieux défavorisés, accès limité au système de soins, non observance/négligence) jouent un rôle prépondérant également. Les personnes vivant seules, manquant d'éducation, de faible niveau socio-économique présenteraient un risque d'amputation plus élevé [27].

# TRAITEMENT

### 3. TRAITEMENT

Après un rappel sur la physiologie de la cicatrisation cutanée, nous développerons la prise en charge de deux complications du pied diabétique : les troubles trophiques et le pied de Charcot. En dernier lieu, nous aborderons les nouvelles thérapeutiques et les perspectives d'avenir.

#### 3.1. Rappels sur la cicatrisation cutanée

##### 3.1.1. *Physiologie de la cicatrisation cutanée [16,41,52]*

Le processus de cicatrisation se déroule en 3 phases, qui se chevauchent dans le temps et dans l'espace :

- la phase vasculaire et inflammatoire ou phase de détersion,
- la phase proliférative ou cellulaire,
- la phase de remodelage.

La phase vasculaire et inflammatoire dure 2 à 4 jours. La blessure à l'origine de la plaie provoque une extravasation d'éléments sanguins (cellules, protéines), en particulier les plaquettes. Ces dernières activent la coagulation qui va aboutir à la formation du clou plaquettaire et à l'arrêt des saignements. D'autre part, les plaquettes sécrètent des facteurs chimiotactiques et mitogènes qui attirent les cellules inflammatoires que sont les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes. Ceux-ci vont nettoyer la plaie (détersion) grâce à la sécrétion d'enzymes protéolytiques, lutter contre les infections locales et libérer, à leur tour, des facteurs de croissance et des facteurs chimiotactiques.

La phase proliférative ou cellulaire dure 10 à 15 jours ; elle correspond à la formation du tissu de granulation ou bourgeonnement (synthèse de la matrice extracellulaire et angiogenèse) et à la fermeture de la plaie par épidermisation (ou réépithélialisation). Sous l'influence des facteurs de croissance et des facteurs chimiotactiques libérés par les plaquettes et les cellules inflammatoires, diverses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales et kératinocytes) migrent au niveau de la plaie et y prolifèrent afin de reformer le tissu lésé. Les fibroblastes vont élaborer une nouvelle



matrice extra-cellulaire dermique composée de collagène, de fibronectine et de protéoglycanes. Les cellules endothéliales, pour leur part, participent à la néo-angiogenèse. Enfin, les kératinocytes recouvrent la matrice extra-cellulaire néoformée, se multiplient puis se différencient pour reconstituer l'épiderme. La jonction dermo-épidermique est alors rétablie.

La phase de remodelage est la plus longue ; elle peut durer jusqu'à 18 mois. Les tissus nouvellement formés se restructurent et subissent des modifications de composition afin de retrouver une fonctionnalité proche des tissus d'origine.

### *3.1.2. Mécanismes retardant la cicatrisation au cours du diabète [22,52]*

Le diabète freine le processus de cicatrisation par altération de la vascularisation, de la réponse inflammatoire et de la production de tissu conjonctif.

La vascularisation est modifiée à cause des lésions artérielles liées à l'athérosclérose, en raison de l'épaississement des membranes basales des vaisseaux, d'anomalies rhéologiques par hyperagrégabilité érythrocytaire et accumulation de polynucléaires, d'une augmentation de la formation de médiateurs vasoconstricteurs comme l'endothéline 1. Il en résulte une réduction de l'oxygénation des tissus, cette dernière étant indispensable à la cicatrisation. L'hypoxie bloque le métabolisme et la multiplication cellulaires.

La réponse inflammatoire est perturbée. Le diabète altère les fonctions des polynucléaires neutrophiles, acteurs primordiaux des phases précoces de la cicatrisation. Les infections locales sont alors favorisées, ce qui retarde encore le processus de cicatrisation. La sécrétion de cytokines, d'interleukines et de certains facteurs de croissance est diminuée.

La production du tissu conjonctif est altérée. L'hyperglycémie est responsable d'une augmentation de la glycosylation non enzymatique du collagène à l'origine d'une perte de fonctionnalité.

Tous ces phénomènes expliquent le caractère torpide et la gravité des plaies chez le patient diabétique.

### 3.2. Les troubles trophiques

Toute plaie du pied chez un patient diabétique doit être considérée comme une **urgence médicale**. L'évolution vers la perte d'un orteil peut se faire en quelques jours, la transformation d'une infection localisée en cellulite étendue nécessitant l'amputation peut même se produire en quelques heures. Les urgences chirurgicales sont la gangrène gazeuse, la cellulite extensive et les collections purulentes à inciser [24].

Une plaie superficielle et localisée peut être prise en charge en ambulatoire. L'hospitalisation sera nécessaire en cas de plaie profonde ou étendue (grades 3 à 5 de la classification de Wagner ou grade 2 associé à des signes généraux d'infection ; cf. Figure 8 au paragraphe 3.2.1) ainsi qu'en cas de déséquilibre glycémique ou de problèmes sociaux [76].

Il est nécessaire de différencier les plaies à prédominance neuropathique des plaies à prédominance ischémique (Tableau 3). En effet, le traitement et le pronostic ne seront pas les mêmes dans les deux cas. Les premières ont de grandes chances de cicatriser grâce à un traitement médical bien conduit associé à une décharge parfaite, tandis que les secondes nécessitent habituellement une revascularisation pour guérir.

	Plaie artérielle	Plaie neurotrophique
<b>Douleur</b>	Oui	Non
<b>Localisation</b>	Orteils, talon (fissures)	Plaqué d'hyperkératose
<b>Aspect</b>	Ulcérations violacées entourées d'un halo érythémateux, nécrose	Ulcération dans la zone hyper-kératosique, parfois profonde, réalisant au maximum un mal perforant plantaire
<b>Suintement</b>	Non	Parfois (si surinfection)
<b>Signes associés</b>	Signes d'artériopathie : pied froid, disparition des pouls	Signes de neuropathie périphérique et/ou végétative Pied chaud, pouls présents
<b>Evolution</b>	Nécrose : gangrène sèche, dure et noirâtre	Déformations, ostéolyse

Tableau 3 - Différences entre plaie artérielle et plaie neurotrophique [44]

Un bilan initial précis permettra de réaliser cette distinction, mais la différenciation n'est pas facile car les deux mécanismes sont souvent intriqués. La prise en charge d'une lésion ulcérée du pied chez le diabétique ne se limite pas à de simples soins locaux. Il s'agit d'une stratégie thérapeutique globale et multifactorielle (cf. Annexe II). Le traitement passe par quelques mesures générales, la suppression de l'appui sur la plaie

(décharge), la prise en charge des phénomènes infectieux ainsi que des mesures plus spécifiques aux deux types de plaies.

### 3.2.1. Bilan initial

Un bilan initial est nécessaire pour préciser le type et le pronostic de la plaie. La taille, la profondeur, l'étendue, l'ancienneté de la plaie sont notées pour suivre son évolution. L'examen doit rechercher des signes de neuropathie. L'état vasculaire doit être exploré afin d'évaluer la capacité de perfusion tissulaire au niveau de la plaie (palpations des pouls, TcPO<sub>2</sub>). Le bilan doit permettre de vérifier l'absence de signes d'infection et d'écarter la possibilité d'une ostéite (par recherche de contact osseux grâce à un stylet). L'origine de la lésion doit toujours faire l'objet d'investigations précises afin de prévenir d'éventuelles récurrences, en supprimant la cause et en informant le patient des gestes à éviter [35].

Le niveau de gravité de chaque plaie peut être évalué grâce à de nombreuses classifications. Il n'existe pas de consensus pour désigner celle qui paraît la plus appropriée. Une des plus anciennes, la classification de Wagner (Figure 8) est la plus utilisée dans la pratique et la plus citée dans les publications. Elle permet de faire correspondre à chaque stade de la classification des mesures thérapeutiques. Cependant, il s'agit d'une classification principalement basée sur la profondeur de la plaie ; elle ne tient pas compte de la localisation et de la cause de la lésion [27].

Stades de gravité des troubles trophiques selon Wagner :

- Grade 0 : Absence d'ulcération, mais pied à risque (orteils en griffes, hyperkératose fermée)
- Grade 1 : Ulcération superficielle
- Grade 2 : Extension en profondeur vers les tendons, l'os, les articulations, par contiguïté
- Grade 3 : Ostéite, ostéomyélite, abcès ou cellulite profonde
- Grade 4 : Gangrène localisée à un orteil ou à l'avant-pied
- Grade 5 : Gangrène massive et extensive du pied

Figure 8 - Classification de Wagner [15,39]

Il est primordial de bien observer et classer la plaie pour choisir le traitement adéquat.

### 3.2.2. Mesures communes aux deux types de plaies

Toutes les plaies du pied chez le diabétique requièrent la mise en œuvre de mesures générales, la mise en décharge de la plaie et le traitement des phénomènes infectieux.

#### a) Mesures générales [44]

L'hyperglycémie joue un rôle prépondérant dans la survenue de toutes les complications du diabète. L'obtention d'un bon équilibre glycémique, facteur favorable pour la cicatrisation, est donc la première mesure à entreprendre. Une adaptation du traitement anti-diabétique peut s'avérer nécessaire, avec en particulier un passage provisoire à l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2.

Les douleurs liées à la neuropathie peuvent être soulagées par des antalgiques simples, par des anti-épileptiques ou des antidépresseurs tricycliques. Malheureusement, elles sont parfois rebelles et deviennent très invalidantes. Les douleurs associées aux plaies ischémiques, quant à elles, requièrent souvent des antalgiques majeurs surtout au moment des soins locaux [49].

Un bon état nutritionnel est important pour la cicatrisation. En cas de dénutrition, un régime hyperprotidique doit être instauré.

La prophylaxie antitétanique doit être mise à jour, si ce n'est pas le cas.

La prévention du risque thrombo-embolique, surtout en cas d'alitement et d'infection (risques de thrombose septique), passe par l'administration d'héparines de bas poids moléculaire.

En cas d'œdème, celui-ci sera pris en charge par une surélévation des membres inférieurs, par le port de bas de contention (si l'état artériel le permet) ou par la prescription de diurétiques. Les œdèmes peuvent gêner la circulation cutanée et retarder la cicatrisation de la plaie [24].

La prévention des escarres devra être assurée en cas d'alitement prolongé ou d'ischémie. Elle sera réalisée au moyen de matelas anti-escarres ou de protections permettant de soulever la jambe et de laisser le talon dans le vide, pour éviter les escarres talonnières.

#### b) Décharge de la plaie

La mise en décharge complète des zones ulcérées est une mesure incontournable pour obtenir une bonne cicatrisation. Elle vise à supprimer les pressions et les agressions exercées sur la plaie par l'appui. Elle doit être immédiate et totale. Un ulcère ne cicatrisera

pas, même si la vascularisation est bonne, tant que l'appui ne sera pas supprimé. Cette mesure est difficile à faire respecter par le patient, la lésion étant indolore en cas de neuropathie. Elle doit être poursuivie jusqu'à la guérison (c'est-à-dire la cicatrisation complète).

La décharge pourra être obtenue grâce à des chaussures thérapeutiques de décharge de type Barouk<sup>®</sup> en cas de lésion de l'avant-pied (Figure 9) ou de type Sanital<sup>®</sup> en cas de plaie au talon. Des cannes anglaises peuvent être nécessaires pour marcher. Ce type de chaussures ne permet que des marches sur de courtes distances (démarche instable) [39]. Une autre alternative est l'utilisation de chaussures de décharge avec une semelle épaisse dans laquelle sera réalisé un trou en regard de la plaie [10].

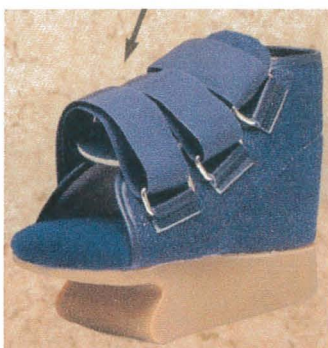


Figure 9 - Chaussure de décharge de l'avant-pied Barouk<sup>®</sup>  
d'après la fiche informative des laboratoires Mayzaud

Cependant, le port de ces chaussures de décharge n'est pas toujours respecté par les patients. C'est pourquoi certains médecins utilisent le plâtre de décharge ou la botte en résine non amovible, qui ont prouvé leur efficacité et qui assurent une compliance forcée. Toutefois, ils doivent être utilisés avec prudence et par du personnel expérimenté. Ils exigent une surveillance étroite car ils peuvent causer des ulcérations secondaires. En outre, ils ne permettent pas des soins locaux réguliers ; ils devront alors être refaits toutes les semaines. Une autre solution consiste à réaliser une fenêtre en regard de la plaie, rendant possible les soins quotidiens [23,27].

Une étude sur 93 maux perforants plantaires, opposant la décharge par botte en résine fenêtrée et des chaussures Barouk<sup>®</sup> ou Sanital<sup>®</sup>, a montré que le délai de cicatrisation et le risque d'ostéite secondaire étaient inférieurs avec la décharge par botte. Toutefois, il faut signaler que cinq patients ont dû retirer la botte à cause d'ulcérations secondaires liées à un œdème [23].

De nouvelles orthèses de décharge amovibles (comme la botte pneumatique ou l'orthèse jambière à appui sous-rotulien bivalvée) permettent de réaliser quotidiennement les soins locaux et de surveiller l'évolution de la plaie. La compliance est alors moins bonne en raison du caractère amovible [43].

Les patients inobservants ou les cas les plus sévères requièrent une immobilisation stricte au lit ou l'emploi d'un fauteuil roulant.

Il est primordial de faire comprendre au patient la nécessité de la décharge de l'appui ; quelques pas sur la lésion suffisent pour entraver la cicatrisation. La suppression de l'appui doit se faire en toutes circonstances, que le patient marche à l'intérieur comme à l'extérieur de chez lui, qu'il soit debout ou assis et cela jusqu'à la cicatrisation complète des plaies [27].

### c) Traitement des phénomènes infectieux

Le traitement des infections vient compléter les mesures de décharge, de drainage des collections purulentes, de débridement des plaies et de revascularisations éventuelles. L'antibiothérapie n'est pas systématique devant une plaie du pied diabétique. Une lésion ulcérée superficielle non infectée ne doit pas être traitée par des antibiotiques. Le traitement ne sera pas le même dans le cas d'une plaie superficielle ou d'une plaie profonde.

Les protocoles proposés sont différents selon les auteurs, mais les principes généraux orientant le choix de l'antibiotique sont identiques : [49,31]

- L'antibiothérapie est au départ probabiliste ; le choix s'effectue en fonction des bactéries les plus probables et de la diffusion tissulaire recherchée. Elle sera ensuite adaptée aux résultats des prélèvements, à l'antibiogramme et à l'évolution.
- Le *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment retrouvé, surtout dans les infections superficielles mais aussi dans les infections profondes. Il est de plus en plus souvent résistant à la méticilline, en particulier chez les patients déjà traités par plusieurs antibiothérapies ou hospitalisés depuis un certain temps.
- Les aminosides (antibiotiques néphrotoxiques) ne doivent être utilisés qu'en phase aiguë et sous stricte surveillance de la créatininémie et du dosage plasmatique de l'antibiotique.
- Les antibiotiques doivent diffuser jusqu'à l'infection. La pénétration osseuse est un critère de choix important dans le cas d'une ostéite (Tableau 4 infra). S'il existe une

artériopathie associée, la diffusion tissulaire des antibiotiques peut s'en trouver réduite. De fortes doses d'antibiotiques sont alors nécessaires.

Pénétration osseuse		
Excellente	Moyenne	Faible
- fluoroquinolones - lincosamides - rifampicine* - acide fusidique* - fosfomycine*	- bêtalactamines - glycopeptides - cotrimoxazole	- aminosides

Tableau 4 - Classification des antibiotiques en fonction de leur diffusion osseuse d'après [11]

\* La rifampicine, l'acide fusidique et la fosfomycine ne doivent pas être utilisés en monothérapie à cause du risque de sélection de mutants résistants.

En cas de plaies superficielles avec critères de gravité, une antibiothérapie probabiliste per os contre le staphylocoque doré et les streptocoques peut être mise en œuvre sans avoir nécessairement recours à un prélèvement (compte tenu de la qualité des résultats obtenus avec les prélèvements superficiels) [49]. Le traitement peut se faire en ambulatoire. S'il n'y a pas lieu de suspecter la présence d'un staphylocoque doré méticilline-résistant, plusieurs possibilités de traitement s'offrent au praticien (l'association amoxicilline et acide clavulanique, une pénicilline du groupe M, la clindamycine...). Il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement [11,54].

En cas d'infections profondes (tissus mous, ostéite), le traitement doit agir contre le staphylocoque doré, les bacilles Gram négatif et les germes anaérobies. Une hospitalisation est nécessaire pour la réalisation d'un débridement chirurgical et la mise en place du traitement antibiotique par voie parentérale. Les auteurs proposent de nombreuses associations pour l'antibiothérapie probabiliste (une bêtalactamine à large spectre avec un inhibiteur des bêtalactamases, l'association de clindamycine et d'une fluoroquinolone...). En cas d'infections à staphylocoques méti-résistants, l'addition d'un glycopeptide (vancomycine, téicoplanine) s'impose. Le traitement est ensuite adapté à l'antibiogramme. Un relais par voie orale est souvent assuré par la suite. En cas d'ostéite ou d'infections sévères et étendues, certains auteurs conseillent l'exérèse totale de l'os infecté ou l'ablation des tissus touchés, alors que d'autres préfèrent une attitude conservatrice avec une antibiothérapie prolongée (pendant au moins 3 mois) [11,54].

### 3.2.3. *Prise en charge des plaies à prédominance neuropathique*

#### a) Traitement étiologique de la neuropathie

Il n'existe pas de traitements qui permettent de faire disparaître la neuropathie périphérique. Certains médicaments sont en cours d'évaluation, comme les inhibiteurs de l'aldose réductase ou l'aminoguanidine. La seule mesure thérapeutique dans le cas d'une neuropathie douloureuse est l'obtention d'un bon équilibre glycémique [1]. Un bon équilibre du diabète peut faire régresser une neuropathie diabétique au stade de début, par contre cette possibilité semble moins sûre pour une neuropathie ancienne [38].

#### b) Débridement

Le débridement est une étape primordiale dans la prise en charge des plaies. Plus il est fréquent et large, plus les chances de guérison sont grandes. Les zones hyperkératosiques, les tissus infectés ou nécrotiques sont excisés afin d'obtenir une plaie propre et de favoriser le développement d'un tissu de granulation. Le pus et les dépôts de fibrine sont éliminés régulièrement. Une anesthésie n'est pas nécessaire dans la plupart des cas, en raison de la perte de la sensibilité associée à la neuropathie.

L'hyperkératose entourant le mal perforant plantaire, et le recouvrant parfois, freine le processus de bourgeonnement et par conséquent retarde la cicatrisation spontanée. Elle est responsable, en outre, de la pérennisation de la plaie en exerçant des pressions élevées [15]. Elle doit donc être retirée à l'aide d'un scalpel, d'une pince ou de ciseaux (détersion mécanique). Le débridement permet également d'apprécier la taille réelle de la lésion. La plaie peut au départ avoir la taille d'une tête d'épingle, puis après débridement s'avérer en réalité de la taille d'une pièce de 5 centimes d'euros. Dans les cas les plus sévères et les plus étendus, le débridement de la plaie sera chirurgical.

La détersion peut aussi être réalisée grâce à l'utilisation de certains pansements comme les hydrogels (détersion autolytique), qui en créant un milieu humide vont faciliter la détersion physiologique (par les macrophages et les polynucléaires). L'utilisation de larves de mouches éliminant les tissus nécrosés (détersion biologique) commence à se répandre. La détersion chimique (à l'aide d'enzymes protéolytiques) est peu efficace [37].



### c) Soins locaux

Des soins locaux doivent être effectués quotidiennement. Les pieds et la plaie sont lavés sous la douche qui a l'avantage d'exercer un effet de détersion mécanique (surtout pas de bains de pieds où l'eau stagne). La plaie est ensuite nettoyée à l'aide de sérum physiologique puis séchée en tamponnant avec des compresses stériles (il ne faut pas frotter pour ne pas altérer le tissu de granulation).

Actuellement, l'utilisation d'antibiotiques ou d'antiseptiques locaux n'est plus préconisée. L'emploi des antiseptiques colorés était déjà banni des protocoles de soins car ils masquaient l'aspect de la plaie. Désormais, les autres antiseptiques semblent déconseillés également (mais cette précaution ne fait encore pas l'unanimité chez les praticiens). Entre autres, l'iode, l'alcool et l'eau oxygénée utilisés sans dilution sont cytotoxiques pour les cellules participant à la cicatrisation (ils risquent donc de retarder la réparation) [56]. Les auteurs qui continuent à utiliser des antiseptiques conseillent de les rincer ensuite au sérum physiologique. Les antibiotiques locaux, pour leur part, ont peu d'efficacité sur les germes pathogènes ; ils ne font que sélectionner les germes les plus résistants (émergence de résistance) et tuent la flore bactérienne utile à la cicatrisation. Il faut signaler, en outre, que les antiseptiques et les antibiotiques locaux sont des principes actifs allergisants qui peuvent occasionner des dermatites.

La plaie est ensuite pansée. Il n'existe pas de consensus sur le choix des pansements dans les plaies du pied diabétique. Le pansement idéal doit absorber l'exsudat, maintenir un environnement humide et chaud propice à la cicatrisation, protéger la plaie d'une contamination secondaire et pouvoir être retiré sans causer de dommages supplémentaires au niveau de la lésion [56]. Il faut noter que les plaies du pied diabétique sont rarement exsudatives (elles peuvent l'être au début seulement). Le choix du pansement se fera en fonction du type de plaie, du stade de guérison (détersion, bourgeonnement et épithélialisation), de la localisation de la plaie et de l'état de la peau péri-lésionnelle (cf. Annexes III, IV, V). Un mauvais choix peut entraîner des conséquences désastreuses. Certains pansements doivent être évités chez le patient diabétique comme les pansements occlusifs qui fragilisent l'épiderme et provoquent des phénomènes de macération. Leur utilisation avec une grande prudence est possible uniquement pour couvrir les hydrogels. Les hydrocolloïdes sont déconseillés en cas d'infection et de plaies très exsudatives (car ils occasionnent une macération). De plus, pour être efficaces, ils doivent être maintenus deux à trois jours, ce qui n'est pas compatible avec les plaies du pied diabétique qui nécessitent des soins quotidiens. Les

pansements à base de corticoïdes seront réservés aux plaies hyperbourgeonnantes (mais avec un délai d'utilisation très court, de 3 à 4 jours maximum). D'une manière générale, les pansements contenant un agent potentiellement allergisant (baume du Pérou, lanoline, antiseptiques, antibiotiques) sont déconseillés sur les plaies chroniques [37]. De nouveaux pansements ont fait leur apparition, comme ceux à base d'acide hyaluronique (Ialuset<sup>®</sup>) ou à activité anti-protéasique (Promogran<sup>®</sup>), mais leurs indications ne sont pas encore bien définies [2].

Il ne faut jamais mettre d'adhésif directement sur la peau car celui-ci peut causer une plaie lors de son retrait. Le maintien du pansement primaire se réalise alors à l'aide d'une bande extensible, fixée par un sparadrap ou par une gaze tubulaire dont le diamètre devra être adapté (pour éviter les phénomènes compressifs) [21].

La cicatrisation totale de la plaie est l'objectif final qui peut demander plusieurs semaines, voire plusieurs mois, pour y parvenir. L'utilisation de nouvelles thérapeutiques comme les facteurs de croissance ou les substituts cutanés (développés au chapitre 3.4) permettraient d'accélérer la cicatrisation des plaies neuropathiques. Un mal perforant qui ne cicatrise pas doit faire suspecter trois causes possibles, qui devront être explorées : [21]

- une mauvaise compliance de la décharge,
- une ostéite sous-jacente,
- une artériopathie associée mal évaluée.

#### *3.2.4. Prise en charge des plaies à prédominance artériopathique*

Le traitement et le pronostic de l'artériopathie diabétique sont les mêmes que chez les patients non diabétiques.

Si la TcPO<sub>2</sub> est supérieure à 30 mmHg, une cicatrisation spontanée peut être espérée et la prise en charge de la plaie sera réalisée par des soins locaux. Par contre, en cas de valeur de TcPO<sub>2</sub> inférieure à 30 mmHg, une ischémie sévère est à craindre. Une tentative de revascularisation doit alors être discutée après bilan artériographique. Grâce aux techniques de revascularisation, le pied peut être désormais conservé. Cependant, dans certains cas, l'amputation est inévitable.

#### a) Traitement de l'artériopathie diabétique des membres inférieurs

C'est le traitement traditionnel de toute artériopathie qui passe par l'élimination des facteurs de risque cardio-vasculaires (tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, sédentarité), la pratique régulière d'un exercice physique (la marche est particulièrement recommandée), l'administration d'aspirine à des doses d'antiagrégants plaquettaires [44]. La normalisation de la glycémie est importante également.

Les traitements traditionnels par vasodilatateurs (buflo médil, naftidrofuryl, pentoxifylline, analogues des prostacyclines comme l'iloprost...) sont peu efficaces chez le diabétique.

La sympathectomie chirurgicale ou chimique est une alternative thérapeutique pour l'artériopathie des membres inférieurs. Elle vise à abolir le tonus vasoconstricteur et à entraîner une hyperhémie permanente. Cependant, elle est en général moins efficace chez le patient diabétique en raison de la médiocalcose et de la neuropathie autonome (générant une autopatholyse) [35].

#### b) Techniques de revascularisation

Grâce aux nouvelles techniques de revascularisation, le nombre et le niveau d'amputations ont réellement diminué. Les pontages artériels permettent d'éviter l'amputation dans 92 % des cas [68]. La probabilité de sauvetage de membre est désormais plus élevée. Les techniques utilisées et les résultats obtenus ne diffèrent pas de ceux des patients non diabétiques. Dans les deux populations, le taux de survie à 5 ans après revascularisation est de l'ordre de 30 à 60 % [43].

L'artériographie permet de visualiser les lésions et de choisir la technique de revascularisation la plus appropriée parmi :

- le pontage chirurgical,
- l'angioplastie endoluminale percutanée, seule ou couplée à une thrombolyse locale,
- l'insertion de stent endovasculaire.

Les pontages permettent de court-circuiter le segment artériel sténosé en créant une dérivation soit à l'aide d'autogreffe veineuse (souvent une veine saphène) soit au moyen d'une prothèse. L'artériopathie diabétique épargne en général les vaisseaux du pied permettant ainsi, grâce aux progrès dans ce domaine, un geste de revascularisation par pontage distal [24]. Les complications principales de cette intervention sont les infections et les thromboses au niveau de l'anastomose. Chez les patients diabétiques, 87 % des pontages artériels sont perméables 3 ans après l'intervention [68].

L'angioplastie endoluminale percutanée par ballonnet s'adresse surtout aux sténoses proximales et courtes. Cette technique consiste à introduire un ballonnet, situé à l'extrémité d'un cathéter, dans la lumière vasculaire au niveau de la sténose (cf. Annexe VI). Le ballonnet est ensuite gonflé lentement et la plaque athéromateuse est alors remodelée. Sous l'effet du ballonnet, la média va se distendre, ce qui sera rendu difficile en cas de médiacalcosse. On observe 20 à 30 % de resténose dans les six mois qui suivent l'angioplastie [57].

Les stents ou endoprothèses sont des tuteurs cylindriques métalliques qui sont souvent montés sur ballonnet (cf. Annexe VII). Une fois le ballonnet gonflé, le stent tapisse la paroi artérielle et améliore le diamètre endoluminal. On retire ensuite le ballonnet en laissant le stent en place [57].

En cas d'échec ou d'incapacité à réaliser une revascularisation, le recours ultime est l'amputation.

### c) Amputations

Le traitement chirurgical consiste en un débridement large des zones nécrotiques et infectées jusqu'à l'amputation éventuellement [43]. Les indications de l'amputation sont les plaies gangreneuses dès lors qu'un geste de revascularisation est irréalisable, les phénomènes infectieux compromettant le pronostic vital ou du membre et les douleurs résistantes aux analgésiques ayant des répercussions sur l'état général [15]. Un ulcère qui ne cicatrise pas n'est pas un motif d'amputation. Une fois décidée, l'amputation doit être réalisée le plus tôt possible (avant d'éventuelles complications générales comme la septicémie) [40].

Les amputations doivent être aussi conservatrices que possible. Mais ce principe ne s'applique pas à tous les cas. Une amputation transmétatarsienne est parfois préférable à la conservation d'orteils isolés pour lesquels l'appareillage sera plus difficile [39]. Le geste sera donc effectué de manière à pouvoir appareiller ensuite le membre amputé pour que le patient puisse marcher à nouveau [40].

Le niveau d'amputation est décidé en fonction de la clinique, de l'artériographie, de l'expérience du chirurgien... Elle doit être exécutée de façon à éviter des réinterventions successives [33].

En cas de gangrène sèche d'un ou plusieurs orteils, l'élimination de la partie atteinte peut être spontanée par momification [49]. Dans ce cas, le traitement par pansement est sec de façon à favoriser la démarcation.

La qualité de vie des patients amputés est altérée. Les amputations peuvent être à l'origine d'une perte d'autonomie. Aux Etats-Unis, environ 77 % des patients de plus de 75 ans ayant subi une amputation ne peuvent plus retourner vivre dans leur propre logement après l'intervention et ont besoin d'un soutien financier et social [27]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études en Europe de l'Ouest. L'impact psychologique des amputations est important (l'amputation est mal vécue par le malade et son entourage, provoquant des états dépressifs).

Les patients amputés présentent un risque d'amputation controlatérale ; un programme de surveillance à long terme du pied épargné est donc primordial.

#### d) Traitement local

Le débridement en cas de plaie ischémique sera prudent et limité ; il faut éviter de faire saigner pour ne pas aggraver les lésions. Une fois la revascularisation effectuée ou le geste d'amputation réalisé, des soins locaux avec des pansements prennent le relais. Les protocoles de soins et les critères de choix des pansements sont les mêmes que pour les plaies neuropathiques. Certains pansements sont à éviter en cas de plaies ischémiques, comme les hydrocolloïdes. L'interdiction d'utiliser des sparadraps est d'autant plus importante chez un patient souffrant d'artériopathie que sa peau est souvent fine ; les risques de l'arracher au moment du retrait sont plus importants [24].

### **3.3. Le pied de Charcot**

La prévention et le dépistage précoce des ostéo-arthropathies nerveuses sont primordiales. Une attention particulière doit être portée aux sujets à risques, c'est-à-dire les patients âgés de plus de 50 ans, diabétiques depuis plus de 10 ans et dont la maladie est mal équilibrée (inobservance du traitement, milieu social défavorisé) ou compliquée de néphropathie, de rétinopathie, d'artériopathie [4].

La phase aiguë du pied de Charcot (pied œdématisé, chaud et indolore) est une urgence médicale. Le membre controlatéral doit être surveillé étant donné que la survenue d'une atteinte bilatérale se produit dans 30 % des cas. En cas d'atteinte de l'articulation de la cheville, le pronostic est moins favorable [27].

La décharge du membre touché et la limitation d'activités sont les premières mesures à entreprendre. Pour cela, certains auteurs préconisent l'utilisation du plâtre de décharge avec tous les risques que cette méthode comporte (création de zones de compressions et de frictions pouvant générer des ulcérations). D'autres préfèrent l'utilisation d'une orthèse jambière à appui sous-rotulien, bivalvée, fabriquée sur mesure, qui assure une bonne décharge et permet une surveillance de la plaie grâce à son caractère amovible [24]. En cas d'infection, l'immobilisation au lit est indispensable.

La mise au repos du pied permet d'éviter la survenue de fractures ou de luxations. Si elle a lieu avant les phénomènes de résorption osseuse ou à un stade de lyse très localisée, le processus peut être enrayé ; une reconstruction ad integrum est parfois possible. Malgré tout, une rechute est malheureusement à craindre [38].

La durée de la décharge ne fait l'objet d'un consensus, mais les spécialistes conseillent de maintenir le dispositif tant que la température de la peau n'est pas normalisée et que l'œdème n'est pas résorbé. A partir de ce moment, la reprise de l'appui se fera progressivement à l'aide de cannes anglaises, puis de chaussures de décharge [39].

L'utilisation des bisphosphonates en phase précoce paraît prometteuse. Des essais sur six personnes avec le pamidronate en intraveineux ont permis de diminuer la chaleur locale du pied. Une baisse des phosphatases alcalines a également été observée, laissant suggérer une diminution du turn-over osseux [24]. Dans une autre étude, portant sur cinq patients, les perfusions de pamidronate ont permis d'améliorer l'état inflammatoire du pied (en diminuant le flux sanguin cutané), mais contrairement à ce que les expérimentateurs espéraient, aucun effet sur les fonctions sensorielles n'a été démontré [55]. Des essais correctement menés sur un grand nombre de patients sont nécessaires pour le confirmer [27]. La mise en place d'un protocole est envisagée dans le cadre du Groupe Français d'Etude du Pied Diabétique, sur l'initiative du Service de Diabétologie du CHU de Strasbourg.

Certains auteurs conseillent un traitement chirurgical. Mais ces opérations présentent des complications fréquentes (infection, amputations secondaires, absence de consolidation) et de nombreuses contre-indications. Seule la résection d'un os proéminent en regard d'une ulcération chronique semble acceptable [24].

### **3.4. Les nouvelles thérapeutiques : perspectives d'avenir**

Les perspectives d'avenir reposent sur les facteurs de croissance, les substituts cutanés et l'oxygénothérapie hyperbare.

#### *3.4.1. Les facteurs de croissance*

Les facteurs de croissance sont des molécules polypeptidiques qui se fixent sur des récepteurs membranaires et stimulent la prolifération tissulaire. Ils interviennent dans les différentes phases de la cicatrisation et sont produits par des cellules impliquées au niveau de la plaie (plaquettes, macrophages, monocytes, fibroblastes, cellules endothéliales) [34].

La plupart des produits contenant des facteurs de croissance sont encore au stade des recherches cliniques ; seul Regranex<sup>®</sup> a reçu l'agrément de l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et est commercialisé en France.

#### a) Les recherches cliniques

L'utilisation locale des facteurs de croissance dans le traitement des plaies diabétiques a été suggérée en raison de leur rôle dans le processus de cicatrisation et compte tenu de l'hypothèse d'un déficit en facteurs de croissance induit par le diabète. On distingue deux sortes de produits :

- les mélanges de plusieurs facteurs de croissance,
- les facteurs de croissance utilisés seuls.

#### *Les mélanges de facteurs de croissance [48]*

Un des premiers produits utilisés, le PDWHF (Platelet-Derived Wound Healing Formula, CT-102), contient plusieurs facteurs de croissance (facteur plaquettaire 4, PDGF, TGF- $\beta$ , PDAF, PDEGF) extraits des plaquettes soit d'un pool de donneurs (plaquettes homologues), soit du patient lui-même à partir d'un prélèvement sanguin. L'application de la solution obtenue s'effectue sur une gaze (jusqu'à saturation) recouverte d'un tulle gras pour éviter l'évaporation du produit. Le CT-102 a fait l'objet de deux études : la première sur un faible nombre de patients, la seconde sur 97 patients dont 70 évaluables. Ces études ont montré une efficacité supérieure du traitement par CT-102 versus placebo sur le nombre de cicatrisations complètes au bout de 20 semaines et la réduction de la surface des plaies dans le même temps. La tolérance du produit était bonne. Dans chaque étude,

l'application s'est accompagnée de soins infirmiers fréquents et d'une décharge complète de la lésion. Aux Etats-Unis, le CT-102 est utilisé dans les Wound Care Centers (centres spécialisés dans le traitement des plaies). Il n'est pas disponible en France, où des essais ont néanmoins été réalisés sans que les résultats n'aient été publiés.

Des études supplémentaires, menées rigoureusement et sur un grand nombre de patients, sont nécessaires pour conclure sur l'intérêt de ces mélanges de facteurs de croissance dans la prise en charge des plaies diabétiques.

### *Facteurs de croissance utilisés seuls*

Depuis le développement des techniques de génie génétique, la production de facteurs de croissance isolés est possible par insertion d'un gène dans le génome de levures ou de bactéries.

Le facteur b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor) fut le premier testé. Il participe à l'angiogénèse et à l'épithélialisation. Il est synthétisé par les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales. Alors que les résultats des essais sur les souris étaient prometteurs en termes de vitesse de cicatrisation, les travaux chez l'homme n'ont pas été concluants. L'utilisation du b-FGF semble être tombée dans l'oubli [48].

Le facteur PDGF (Platelet Derivated Growth Factor ou facteur de croissance plaquettaire) intervient dans le processus de cicatrisation par chimiotactisme sur les fibroblastes, les cellules de l'inflammation et les cellules musculaires lisses artérielles. C'est également un agent mitogène des cellules mésenchymateuses et des fibroblastes. Il augmente la synthèse du collagène et contribue à la phase de remodelage de la matrice extra-cellulaire. Il participe donc à toutes les phases de la cicatrisation. Le PDGF est sécrété, comme son nom l'indique, par les plaquettes mais aussi par les monocytes, les macrophages et les fibroblastes. Le PDGF est constitué de deux chaînes A et B. Il existe trois isoformes du PDGF (AA, AB et BB). Seul l'isomère BB a fait l'objet d'études (isomère le plus actif sur les fibroblastes) ; il est commercialisé en Europe et aux Etats-Unis sous la Dénomination Commune Internationale (DCI) de **bécaplermine**. La bécaplermine (Regranex<sup>®</sup>) est actuellement le seul facteur de croissance cellulaire indiqué dans les plaies diabétiques en France [48,41]. Elle sera développée dans le chapitre b infra.

Une étude randomisée versus placebo a été réalisée avec le G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor). Il s'agit d'un facteur de croissance hématopoïétique utilisé, quant à lui, par voie parentérale (Neupogen<sup>®</sup>) dans le traitement et la prévention des neutropénies induites par chimiothérapie. Le G-CSF stimule la production et la libération



médullaire des polynucléaires neutrophiles. Il ne participe donc pas au processus de cicatrisation, mais intervient dans la lutte contre les phénomènes infectieux. Dans cette étude effectuée chez des patients diabétiques souffrant d'ulcères neuropathiques très infectés (cellulite généralisée), l'injection quotidienne de G-CSF recombinant pendant une semaine a permis de diminuer le délai de guérison de l'infection, et par conséquent la durée de l'antibiothérapie et de l'hospitalisation. Le G-CSF, obtenu par génie génétique, est très cher ; une étude coût-bénéfice s'impose [48].

#### b) Regranex<sup>®</sup>

En France, depuis mars 2001, les laboratoires Janssen-Cilag commercialisent Regranex<sup>®</sup>. Il s'agit d'un gel aqueux contenant 0,01 % de bécaplermine, facteur PDGF-BB recombinant humain. La bécaplermine est obtenue par génie génétique, en insérant le gène de la chaîne B du facteur de croissance PDGF humain dans le génome de levures (*Saccharomyces cerevisiae*).

La bécaplermine agit en se fixant sur deux types de récepteurs membranaires présents sur les cellules cibles du PDGF : les récepteurs  $\alpha$  et les récepteurs  $\beta$ . Elle active alors le processus chimiotactique et la prolifération des cellules impliquées dans la cicatrisation. Des tests ont prouvé qu'au contact de la plaie et de ses sécrétions, la bécaplermine reste active biologiquement [30].

Selon l'autorisation de mise sur le marché, Regranex<sup>®</sup> est indiqué « en association à d'autres soins adaptés de la plaie, pour la stimulation de la granulation et de la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques profonds d'origine neuropathique et de surface inférieure ou égale à 5 cm<sup>2</sup> ». On entend par soins adaptés : un débridement initial complet de tous les tissus non viables, des débridements complémentaires si nécessaire et des consignes de décharge de la plaie [60]. Ces mesures sont primordiales ; la simple application de facteur de croissance ne permet pas d'obtenir une cicatrisation. Selon la fiche d'information thérapeutique, seuls les ulcères neuropathiques de grade III et IV de la classification IAET (International Association of Enterostomal Therapy, cf. Annexe VIII) doivent être traités par Regranex<sup>®</sup> [29].

### Essais cliniques

La bécaplermine a fait l'objet de quatre essais cliniques randomisés, en double aveugle quand il s'agissait d'une étude versus placebo (gel témoin), en simple aveugle (expérimentateur aveugle) quand l'essai comparait la bécaplermine à des soins locaux adaptés seuls (Tableau 5).

Etude	Méthodologie	Traitements	Nombre de patients	
Etude pivot 92-22120-K	Randomisé	Gel témoin	127	382
	Double aveugle	Bécaplermine gel - 30 µg/g	132	
	Groupe parallèle	Bécaplermine gel - 100 µg/g	123	
PDGF DBFT-001	Randomisé	Soins adaptés à la plaie seuls	68	172
	Double aveugle	Gel témoin	70	
	Evaluateur en aveugle (soins seuls)	Bécaplermine gel - 100 µg/g	34	
	Groupe parallèle			
PDGF-DBFT-002	Randomisé	Soins adaptés à la plaie seuls	122	250
	Evaluateur en aveugle	Bécaplermine gel - 100 µg/g	128	
	Groupe parallèle			
92-22120-F	Randomisé	Gel témoin	57	118
	Double aveugle	Bécaplermine gel - 30 µg/g	61	
	Groupe parallèle			

Tableau 5 - Présentation de quatre essais cliniques du Regranex<sup>®</sup> [29]

Avant la randomisation, les ulcères infectés ont bénéficié d'un traitement antibiotique adapté. Tous les patients ont reçu des soins locaux de la plaie tels qu'ils sont décrits dans l'AMM. La plaie était nettoyée (au sérum physiologique) et pansée deux fois par jour (gazes humidifiées par du sérum physiologique et maintenues par une bande). L'application du gel testé ou témoin était effectuée le soir. Le traitement n'a jamais dépassé 20 semaines. Les critères d'efficacité jugés étaient la **cicatrisation complète** et le **délai de cicatrisation** [29].

L'étude pivot, la plus importante, a été conduite sur 382 patients diabétiques de type 1 et 2. Elle compare l'efficacité et la tolérance de deux concentrations de gel de bécaplermine (30 et 100 µg/g) à un gel témoin (contenant les excipients des gels testés), appliqués au maximum 20 semaines sur des ulcères neuropathiques profonds des membres inférieurs. Pour que le patient soit inclus, l'ulcère "cible" devait évoluer depuis au moins

huit semaines malgré des tentatives de traitement. Il devait s'étendre en profondeur jusqu'au tissu sous-cutané au moins (stades III et IV de la classification IAET). En outre, la mesure de TcPO<sub>2</sub> devait dépasser 30 mmHg (absence d'ischémie) et aucune ostéomyélite sous-jacente ne devait être présente (les expérimentateurs se sont donc placés dans des conditions favorables de cicatrisation) [62].

Selon cette étude, la bécaplermine à 100 µg/g (Regranex<sup>®</sup>) **accroît de façon significative le taux de cicatrisation complète de 43 %** par rapport au gel placebo (50 % pour Regranex<sup>®</sup> versus 35 % pour le gel témoin,  $p = 0,007$ ). En revanche, le taux de cicatrisation complète avec la bécaplermine à 30 µg/g (36 %) n'est pas statistiquement différent de celui du placebo (35 %). C'est pourquoi, la concentration à 100 µg/g de bécaplermine a été retenue pour l'AMM. Pourtant, dans une étude précédente sur 118 patients (92-22120-F), Steed *et al.* avaient rapporté que le taux de cicatrisation complète avec le gel de bécaplermine à 30 µg/g était significativement meilleur que le gel témoin (respectivement 48 % versus 25 %,  $p < 0,01$ ) [62]. Mais, dans cette étude, le volume des plaies du groupe placebo avant traitement était plus important que celui du groupe traité par bécaplermine [51].

D'autre part, Regranex<sup>®</sup> **réduit significativement le délai de cicatrisation complète** par rapport au gel témoin **de 32 %** (86 jours versus 127 jours respectivement,  $p = 0,013$ ) [62].

La nature et la fréquence des effets indésirables pendant le traitement et 3 semaines après l'arrêt du traitement étaient similaires dans tous les groupes [62].

L'objectif de la deuxième étude présentée dans le Tableau 5, portant sur 172 patients, était de déterminer si le gel placebo n'avait pas d'effets délétères sur la cicatrisation des ulcères. Au contraire, le taux de cicatrisation complète avec le placebo s'est révélé plus haut que celui avec les soins seuls, mais cette différence n'était pas significative. Quelques patients de l'étude ont reçu un traitement par Regranex<sup>®</sup> ; cependant l'étude manque de puissance pour pouvoir établir des comparaisons statistiques [61].

L'étude sur 250 patients, opposant Regranex<sup>®</sup> aux soins locaux, n'a pas démontré de différence significative entre les deux stratégies thérapeutiques en termes de cicatrisation complète (taux de cicatrisation complète de 36 % sous Regranex<sup>®</sup> versus 32 % avec les soins locaux adaptés seuls). Les médecins et les patients non observants

furent plus nombreux dans cette étude que dans les trois autres, ce qui peut expliquer le manque de différence statistique [61].

Une méta-analyse des quatre essais regroupant au total 922 patients a été réalisée puisque la méthodologie des quatre études était identique (même critères d'inclusion et d'exclusion, protocoles de soins similaires, suivis des patients analogues). Sur les 922 patients, 93 % présentaient des ulcères au pied, les 7 % restants souffraient de lésions ulcérées situées soit à la cheville soit à la jambe [61].

Les résultats de cette méta-analyse confirment ceux révélés par l'étude pivot. En ne prenant en compte que les résultats des patients dont la surface de l'ulcère "cible" mesurait moins de 5 cm<sup>2</sup> (environ 84 % des ulcères), il apparaît que le taux de cicatrisation complète avec Regranex<sup>®</sup> est significativement supérieur à ceux trouvés sous gel placebo (respectivement 47 % et 35 %, p = 0,009) et à ceux du groupe traité par soins locaux seuls (respectivement 47 % et 30 %, p = 0,001). En termes de délai de cicatrisation, les ulcères traités par Regranex<sup>®</sup> cicatrisent en moyenne plus vite que ceux traités par gel placebo (respectivement 92 jours versus 131 jours, p = 0,008), ou par soins locaux seuls (respectivement 92 jours et 141 jours) [30]. Le taux de récurrences était d'environ 30 % dans tous les groupes après 3 mois sans traitement, démontrant ainsi que la durabilité de la cicatrisation dans le groupe Regranex<sup>®</sup> était comparable à celles des groupes placebo et soins locaux seuls [61].

Regranex<sup>®</sup> semble pouvoir améliorer de façon modérée la cicatrisation d'ulcères neuropathiques (Figure 10 infra). Des études supplémentaires sur l'efficacité du Regranex<sup>®</sup> sur les autres types d'ulcères du pied diabétique (ischémiques) et sur des ulcères neuropathiques de surface supérieure à 5 cm<sup>2</sup> doivent être conduites. Les bénéfices en termes d'amélioration de qualité de vie du patient et de réduction d'amputation restent à prouver.

#### *Effets indésirables*

Selon les tests effectués in vitro ou sur l'animal (souris), la bécaplermine ne présente pas d'effets mutagènes [30].

Deux études d'absorption portant sur des patients diabétiques atteints d'ulcères profonds (grade III et IV de la classification IAET) n'ont révélé qu'un seul cas de passage

systemique négligeable après 14 jours d'application quotidienne de Regranex<sup>®</sup> en couche fine sur la plaie. Par conséquent, aucun effet systémique n'est attendu [53].

L'évaluation de la tolérance de Regranex<sup>®</sup> a été menée sur six études (dont les deux études d'absorption précitées). Les patients sous bécaplermine à 100 µg/g ont présenté une fréquence d'effets indésirables liés à l'ulcère (infection, ostéomyélite, cellulite) similaire à celle des groupes sous placebo ou soins seuls. Un rash érythémateux est apparu chez 2 % des patients traités par Regranex<sup>®</sup> ou gel témoin (une infection était suspectée chez ces patients), alors qu'aucun cas n'est apparu dans le groupe sous soins locaux seuls. Les effets indésirables décrits dans ces études (infection, ulcérations cutanées, douleur et rarement bulles ou œdèmes) n'ont pas été clairement imputés à la bécaplermine à 100 µg/g [53].

Regranex<sup>®</sup> est donc un médicament **bien toléré**. Par contre, on ne connaît pas les effets à long terme de la bécaplermine, en particulier en termes de risque cancéreux.

- ✓ *La Revue Prescrire (France)* : « Dans le cadre très étroit de son AMM, le gel de bécaplermine à 0,01 % (Regranex<sup>®</sup>) est susceptible de permettre, pour quelques patients, une cicatrisation non obtenue par des soins classiques. Mais on ne sait rien des effets du produit en dehors de ce cadre, ni à long terme ».
- ✓ *The Medical Letter (Etats-Unis)* : « Le gel de bécaplermine semble sans risque important et un peu efficace pour améliorer la cicatrisation des ulcères diabétiques des membres inférieurs, mais il est onéreux et les données publiées sont éparses ».
- ✓ *Info Fran Lakemedelverket (Suède)* : « L'efficacité de la bécaplermine dans les essais cliniques a été modérée. Le traitement devrait être prescrit en accord avec un praticien ayant l'expérience de la prise en charge des ulcères diabétiques ».
- ✓ *Geneesmiddelenbulletin (Pays-Bas)* : « La bécaplermine, en association avec de bons soins locaux, a un effet supplémentaire sur la guérison de la plaie. Ce médicament est très cher et ne prévient pas la récurrence de l'ulcère diabétique. L'application appropriée de la bécaplermine semble mieux garantie dans un centre de soins spécialisé pour la prise en charge des ulcères diabétiques ».

Figure 10 - Conclusions de plusieurs revues médicales indépendantes sur Regranex<sup>®</sup>

d'après *La Revue Prescrire* [45]

### Modalités d'utilisation [29]

Regranex<sup>®</sup> doit être appliqué **une fois par jour** à l'aide d'un applicateur propre (spatule ou doigt ganté) en couche mince sur la surface de la lésion ulcérée après avoir rincé la plaie au sérum physiologique ou à l'eau (pour enlever le gel résiduel de l'application précédente). La lésion est ensuite recouverte par une compresse imbibée de chlorure de sodium isotonique et maintenue par une bande de fixation. Les pansements

occlusifs sont contre-indiqués avec l'utilisation de Regranex<sup>®</sup>. Celui-ci ne doit pas être employé en même temps que d'autres médicaments topiques. La manipulation du tube doit se faire de manière à éviter la contamination du produit (éviter de mettre le tube en contact avec la plaie).

La tolérance de la bécaplermine 0,01 % au-delà de 20 semaines n'ayant pas été évaluée, la durée du traitement sous Regranex<sup>®</sup> doit se limiter à 20 semaines. Au terme de la dixième semaine, le traitement doit être évalué. Ce dernier sera arrêté si aucune amélioration n'est observée à cette échéance.

#### *Contre-indications et précautions d'emploi [60]*

L'utilisation de Regranex<sup>®</sup> est contre-indiquée en cas :

- d'hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients du produit,
- de lésion(s) néoplasique(s) connue(s) au niveau ou à proximité du site d'application.

Regranex<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante (aucune étude n'ayant été réalisée chez ces populations de patientes). L'efficacité et la sécurité du Regranex<sup>®</sup> chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été testés.

Regranex<sup>®</sup> stimulant la prolifération cellulaire, il doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'affection maligne en raison de l'absence de données dans ce domaine. Il ne doit pas être employé pour des ulcères d'étiologies autres que la neuropathie, des ulcères de surface supérieure à 5 cm<sup>2</sup> ou infectés (l'arrêt du traitement s'impose en cas d'infection) [60].

#### *Avis de la commission de transparence [29]*

La commission de transparence est chargée d'apprécier, pour les médicaments remboursés par la Sécurité Sociale, le service médical rendu et l'intérêt par rapport à la thérapeutique déjà sur le marché. Elle propose également un avis favorable ou non à l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Selon cette commission, le service médical rendu par Regranex<sup>®</sup> est **important**. Par contre, « Regranex<sup>®</sup> apporte une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) **modeste** (niveau III) par rapport aux soins adaptés (soins infirmiers et mise en décharge de la plaie) ».

### *Remboursement*

Regranex<sup>®</sup> est remboursé par les organismes sociaux à 65 %, mais il est pris en charge à 100 % dans le cadre de l'affection longue durée. Il est agréé aux collectivités publiques [60].

### *Délivrance*

Regranex<sup>®</sup> est un médicament à délivrance particulière (Figure 11) ; il s'agit d'un médicament d'exception en raison de son coût économique élevé. Le prix d'un tube de 15 grammes s'élève à 357,83 euros (soit 2 347,22 francs). Le coût total moyen d'un traitement n'a pas été évalué. Des études coût-efficacité doivent être entreprises (afin de comparer le coût du traitement par rapport au gain économique réalisé, notamment en termes de journées d'hospitalisation et de soins infirmiers).

#### *Règles de délivrance :*

- La prescription peut émaner de **tout médecin**, spécialiste ou non.
- La prescription doit être réalisée en conformité avec la fiche d'information thérapeutique, sur une **ordonnance à quatre volets** pour médicament d'exception dûment complétée.
- Lors de la délivrance, le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance la quantité délivrée, la date de délivrance et le numéro d'inscription à l'ordonnancier. Il doit apposer le tampon de l'officine et conserver le volet 4.

#### *Conseils au patient :*

- Regranex<sup>®</sup> doit être conservé au **réfrigérateur** entre + 4 °C et + 8 °C.
- Une fois entamé, le tube doit être utilisé dans les **six semaines**.

Figure 11 - Regranex<sup>®</sup> : points importants pour le pharmacien [65]

### 3.4.2. Les substituts cutanés vivants

Les substituts cutanés vivants sont des tissus humains, obtenus par bio-ingénierie et métaboliquement actifs. Ils permettent d'apporter des facteurs de croissance mais aussi des cellules pouvant intervenir dans la réparation tissulaire. Il existe trois sortes d'équivalents cutanés vivants : les équivalents épidermiques, dermiques et composites (association de structures dermiques et épidermiques). Les substituts épidermiques n'ont pas été étudiés chez le patient diabétique ; nous ne les aborderons donc pas.

#### a) Les substituts dermiques

Il s'agit de fibroblastes humains prélevés à partir de prépuces de nouveau-né et cultivés sur une matrice bio-résorbable. A partir d'un seul prépuce, il est possible d'obtenir une surface de tissu équivalent à quatre terrains de football. Les fibroblastes sécrètent des facteurs de croissance, des glycoprotéines et des protéines (collagène, fibronectine) de la matrice extra-cellulaire aboutissant à la formation d'un néo-derme. Ils sont vivants et restent actifs. Des biopsies cutanées, réalisées six mois après la dernière application, ont mis en évidence la présence de ces fibroblastes au niveau de la plaie [34].

Dermagraft<sup>®</sup> est le premier substitut dermique indiqué dans les ulcères neuropathiques diabétiques commercialisé aux Etats-Unis et dans quelques pays européens. Il se présente sous la forme d'une pièce stérile de 5 cm sur 7,5 cm. Il est conservé à - 70 °C. Au moment de l'utilisation, après avoir été réchauffé au bain-marie, rincé plusieurs fois au sérum physiologique, il est découpé à la taille de la lésion, appliqué puis recouvert d'un pansement non adhérent. Une étude américaine randomisée contrôlée en simple aveugle portant sur 280 patients a montré un taux de cicatrisation significativement supérieur dans le groupe Dermagraft<sup>®</sup> (50,8 %) par rapport au groupe témoin (31,7 %) à la 12<sup>ème</sup> semaine après une application hebdomadaire pendant sept semaines. De plus, la cicatrisation était obtenue plus rapidement dans le groupe Dermagraft<sup>®</sup>. A la 32<sup>ème</sup> semaine, le nombre de cicatrisation sous Dermagraft<sup>®</sup> était encore significativement supérieur par rapport au groupe témoin, bien que la différence entre les deux soit moindre. Par contre, le taux de récurrence était à peu près identique dans les deux groupes (25 %), avec tout de même un délai sans récurrence un peu plus long pour le groupe Dermagraft<sup>®</sup> [34]. Une autre étude, selon le même protocole, a confirmé ces résultats. Aucun problème de tolérance majeur n'a été révélé par ces études.

Le coût total du traitement par Dermagraft<sup>®</sup> est estimé entre 2 800 et 3 200 euros en moyenne (soit entre 18 000 et 20 000 francs), avec un coût par unité de 396,40 euros (soit



2 600 francs) [49]. Selon une étude anglo-saxonne et un essai français, Dermagraft® semble avoir un rapport coût-efficacité dans les ulcères diabétiques favorable par rapport aux soins traditionnels [48].

#### b) Les substituts composites

Apligraf® (Graftskin®) est le seul équivalent composite commercialisé aux Etats-Unis, au Canada et en Suisse. Il est constitué de deux couches : une couche dermique composée de fibroblastes issus de prépuces de nouveau-né et se développant sur une matrice de collagène, et une couche épidermique formée par des kératinocytes humains. Le résultat est un substitut vivant présenté sous la forme d'un disque de 75 mm de diamètre et de 0,75 mm d'épaisseur. Apligraf® est implanté dans la plaie puis recouvert d'un pansement non adhérent. Les premières études sur l'efficacité d'Apligraf® dans le traitement des plaies neuropathiques du pied diabétique montrent un bénéfice en faveur du substitut cutané par rapport aux pansements traditionnels (cicatrisation plus rapide et plus fréquente) [48].

L'utilisation des substituts cutanés vivants semble une perspective d'avenir prometteuse pour accélérer la cicatrisation des plaies diabétiques. Elle ne dispense pas des principes de base tels la décharge de la plaie, le débridement et l'équilibre glycémique. Toutefois, elle se heurte en France aux contraintes législatives concernant l'importation des dérivés humains.

#### 3.4.3. L'oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare consiste à administrer de l'oxygène à une pression supérieure à 1,2 bar, ce qui produit une augmentation de l'oxygène dissous. Elle est de plus en plus utilisée mais doit faire encore l'objet d'études complémentaires. Elle semble pouvoir compléter les soins locaux des plaies. Elle serait efficace dans le traitement des plaies aiguës surinfectées du diabète et pourrait diminuer le nombre d'amputations. Une hypothèse relie cet effet à la toxicité de l'oxygène sur les germes anaérobies [39]. L'oxygène hyperbare facilite la phagocytose des polynucléaires, la synthèse du collagène, la prolifération des fibroblastes ainsi que l'angiogénèse et la micro-circulation [9].

Il faut toutefois noter que cette technique est limitée par le manque d'infrastructures (par exemple, à Grenoble, il n'existe plus de caisson hyperbare).

## **Conclusion**

Le traitement d'une plaie chez le diabétique passe par une prise en charge multifactorielle et donc multidisciplinaire. Des consensus sur les protocoles et les bonnes pratiques de soins manquent. La guérison pourra être affirmée devant la cicatrisation totale et en l'absence de récurrence [54].

Les plaies du pied diabétique sont des pathologies récurrentes. On compte 83 % de récurrences à 3 ans d'après les études anglo-saxonnes [34]. Les patients diabétiques avec des antécédents de lésions ulcérées du pied ont de grands risques de développer un nouvel ulcère et de subir une amputation. Ils doivent donc bénéficier d'une surveillance particulière au long terme et d'une formation sur les mesures préventives.

STRUCTURES SPECIALISEES  
DE PRISE EN CHARGE

## **4. STRUCTURES SPECIALISEES DE PRISE EN CHARGE**

Le pied diabétique est un problème multifactoriel qui nécessite donc l'intervention de nombreuses spécialités. Une approche multidisciplinaire combinant prévention, éducation du patient et traitement des ulcères du pied réduit selon les études le taux d'amputation de 43 à 85 % [27]. Elle pourrait conduire également à diminuer le nombre des récurrences et à raccourcir la durée d'hospitalisation. Elle peut s'organiser au travers de centres ou de consultations spécialisés ainsi qu'au sein de réseaux de santé.

### **4.1. Approche multidisciplinaire**

Une telle approche du traitement des troubles trophiques du pied diabétique permet une prise en charge globale et précoce du traitement de la plaie ne se limitant pas au pied. L'Annexe IX détaille les spécialités concernées par le problème de pied diabétique ; on peut remarquer que celle-ci n'inclut pas le pharmacien.

Très souvent, en fonction du service qui accueille le patient (médecine interne, endocrinologie, chirurgie...), la prise en charge des troubles trophiques risque de se limiter au domaine de compétences du praticien alors qu'une approche globale s'avérerait nécessaire. Une concertation entre les différentes parties concernées doit s'établir. La gestion d'une lésion du pied diabétique implique évidemment le personnel soignant habituellement confronté aux plaies (médecins, infirmières), mais aussi celui qui prend en charge les patients diabétiques (diabétologues, diététiciennes, infirmières éducatrices, podologues). La composante ischémique des troubles du pied diabétique requiert l'intervention des angiologues, des radiologues et des chirurgiens vasculaires. Une amputation peut nécessiter la coopération d'orthopédistes, de rééducateurs, de kinésithérapeutes, de psychologues, d'assistantes sociales. En cas d'infection, les bactériologistes, les radiologues et les isotopistes collaborent pour le diagnostic. L'aide des infectiologues peut être utile pour le choix de l'antibiothérapie. Les chirurgiens apportent leur contribution si un débridement large ou une amputation sont nécessaires [20].

En France, le pharmacien est donc rarement cité parmi les professionnels de santé confrontés au problème. Pourtant, il apparaît comme un interlocuteur privilégié pouvant

informer et éduquer le patient diabétique. Celui-ci rencontre en général plus souvent son pharmacien (tous les mois au minimum pour le renouvellement de son traitement) que son médecin ou le spécialiste (tous les 3 à 6 mois). Nous examinerons donc au chapitre 6 quelle peut être la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge du pied diabétique.

## **4.2. Centres multidisciplinaires et consultations spécialisés**

Le regroupement de ces différentes spécialités peut se faire au sein d'un centre spécialisé, comme il en existe déjà plusieurs en Europe (Grande-Bretagne, Suisse, pays nordiques) et aux Etats-Unis (Wound Care Centers). Outre le diagnostic et le traitement des lésions ulcérées du pied, ces centres s'investissent dans l'éducation des patients et la formation du personnel de santé. Ils s'occupent également du suivi des patients amputés (surveillance de récurrences) et leur proposent des programmes de rééducation et de réinsertion sociale. Les premiers résultats obtenus sont encourageants, notamment sur le taux d'amputations [43].

En France, il n'existe pas d'équivalent des Wound Care Centers, mais de nombreux centres hospitaliers créent des services ou des consultations spécialisés dans la prise en charge des problèmes de pied diabétique. C'est le cas du service de diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble qui organise une consultation un jour par semaine. Celle-ci appartient au Groupe Français d'Etude sur le Pied Diabétique et au Groupe Européen d'Etude sur le Pied Diabétique (Diabetic Foot Study Group). J'ai eu l'occasion d'assister à deux séances pour me rendre compte concrètement de la prise en charge des plaies et de l'organisation de la consultation.

Les consultations se déroulent avec un médecin diabétologue spécialisé sur le sujet du pied diabétique, le Docteur Sylvie Pradines, ainsi qu'une équipe d'infirmières formées aux soins des plaies du pied chez les patients diabétiques. Les malades sont soit envoyés par leur médecin généraliste, ou sur demande d'infirmières libérales, soit sont reçus en relais de l'hospitalisation.

La plupart des plaies prises en charge sont des lésions à prédominance neuropathique. Toutefois, le médecin spécialiste travaille également en étroite

collaboration avec l'équipe vasculaire en cas de plaies ischémiques. Le geste principal dans le soin des plaies est **couper**. Après avoir nettoyé la plaie au sérum physiologique, une excision aussi large que possible de l'hyperkératose est réalisée. Les tissus mous et infectés ainsi que la fibrine sont éliminés. La plaie est ensuite mesurée grâce à une réglette en papier stérile, puis sondée pour en évaluer la profondeur et rechercher un éventuel contact osseux. Tous ces éléments sont consignés dans un dossier médical afin de suivre l'évolution au cours des semaines suivantes. Un prélèvement par écouvillon est réalisé (même si sa fiabilité est controversée). Le traitement antibiotique est réévalué avec l'antibiogramme. La plaie est ensuite pansée ; le choix du pansement s'effectue en fonction de l'aspect de la plaie. Les médecins ou les infirmières graissent à chaque fois la peau avec une crème hydratante. Ils réalisent également des soins de pédicurie (découpe des ongles) compte tenu du fait que les patients ne se rendent pas souvent chez un pédicure en l'absence de prise en charge par la Sécurité Sociale. Le temps consacré aux soins est mis à profit par le personnel soignant pour rappeler les principes de la prévention des plaies.

Il est demandé au patient de se munir d'un cahier qui sert de relais entre le médecin de la consultation et les médecins généralistes ou les infirmières libérales qui assurent les soins au domicile du patient. Le médecin spécialiste peut y rappeler les gestes de bonne pratique. Les professionnels non hospitaliers peuvent y consigner l'évolution de la plaie ou les problèmes rencontrés (mais ils le font rarement).

A raison d'une séance par mois, un podio-orthésiste et un médecin rééducateur se joignent à la consultation. Ils conseillent les patients sur le choix des chaussures (le patient peut apporter deux paires pour que les spécialistes déterminent avec lui quel modèle est le plus adapté). Ils évaluent aussi l'état des semelles, des orthoplasties ou des appareillages réalisés pour les pieds amputés ; ils jugent si des modifications doivent être réalisées. Au cours d'une des séances auxquelles j'ai assisté, le podio-orthésiste et le médecin rééducateur m'ont fait part de leurs difficultés à appareiller certains pieds amputés. Par exemple, ce jour-là un des patients de la consultation n'avait plus que deux orteils isolés qui s'étaient complètement déformés et qui rendaient le chaussage très difficile. Ces spécialistes pensent que l'idéal serait que les chirurgiens vasculaires puissent consulter des podio-orthésistes ou des médecins rééducateurs lors de la décision et du choix du niveau d'amputation. Ce cas illustre bien l'intérêt des équipes multidisciplinaires.

Les consultations spécialisées coordonnent les soins ambulatoires ce qui permet de diminuer la durée et par conséquent le coût des hospitalisations, mais elles se heurtent

également au manque de moyens (ces consultations ne sont pas assez nombreuses et fréquentes pour couvrir tous les besoins).

### **4.3. Réseaux de santé**

#### *4.3.1. Principes généraux*

Il existe actuellement une soixantaine de réseaux consacrés au diabète en France (essentiellement pour les diabétiques de type 2). La grande majorité (55) ont souhaité se réunir au sein d'une association : l'ANCRED (Association Nationale de la Coordination des Réseaux Diabète).

L'idée de créer des réseaux s'est imposée après le constat d'un manque de relations entre les médecins généralistes et les spécialistes, entre les professionnels libéraux (ville) et les unités d'hospitalisations.

Ce sont pour la plupart des réseaux territoriaux de bassins de vie, regroupant des médecins généralistes ou spécialistes (diabétologues, cardiologues, ophtalmologues), des pharmaciens, des chirurgiens-dentistes ainsi que des professionnels paramédicaux (infirmières, podologues, diététiciens, kinésithérapeutes). Il existe toujours une structure hospitalière en partenariat, mais il arrive qu'elle ne tienne pas une place centrale (cela dépend de l'initiateur du réseau : praticien hospitalier ou médecin libéral). Quand elle occupe une place centrale, on parle de réseau "ville-hôpital". Quelques laboratoires d'analyses médicales sont parfois inclus.

Les champs d'action des réseaux sont la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, le suivi du diabète et de ses complications. Les réseaux pallient le manque de recommandations en créant leurs propres guides de bonnes pratiques et protocoles de soins (volonté d'harmoniser les pratiques). Ils assurent la formation des professionnels de santé confrontés aux diabétiques (par exemple, formation des podologues par le réseau Revediab, du Val de Marne et de l'Essonne, en partenariat avec les Caisses d'Assurance Maladie).

#### *4.3.2. Exemple d'un réseau : Resdiab06 [73]*

Le réseau Resdiab06 m'a été présenté par Brigitte Lecointre, infirmière, que j'ai rencontrée dans les locaux de l'association.

Ce réseau vise à améliorer la prise en charge des diabétiques de type 2 des Alpes-Maritimes. Il regroupe des personnels de santé libéraux (à l'heure actuelle, médecins généralistes, diabétologues, infirmières, pédicures, podologues, pharmaciens). Les professionnels désirant faire partie du réseau s'engagent à suivre une formation initiale de trois jours, puis trois formations complémentaires plus approfondies (par exemple sur le pied diabétique, le passage à l'insuline...). Il faut noter que chaque session de formation est rémunérée.

Les patients peuvent entrer dans le réseau par le biais d'un professionnel adhérent. Ils bénéficient alors d'une formation initiale, en groupe, organisée en deux séances pluridisciplinaires de trois heures : la première avec un diabétologue, une psychologue et une infirmière, la seconde en compagnie d'un podologue et d'une diététicienne. En cas de difficultés, les patients peuvent avoir accès à des séances individuelles. Après trois mois, un médecin évaluateur juge les acquis du patient.

En ce qui concerne le pied diabétique, la mise en place du réseau a permis de rapprocher les acteurs de ville de la consultation spécialisée. Le patient est plus souvent adressé à la consultation. Les infirmières du réseau ont mis au point un protocole de soins ainsi qu'une fiche de suivi des pansements et un carnet de liaison entre elles et la consultation spécialisée ou le médecin généraliste.

Le réseau a instauré un dossier médical informatisé, partagé par les professionnels, ce qui permet une bonne communication entre les partenaires et un meilleur suivi du patient (éviter de refaire des examens inutilement ou de penser mutuellement qu'un confrère va réaliser telle analyse ou telle surveillance).

La création du réseau Resdiab06 a permis une amélioration de la prise en charge des diabétiques (retours positifs de la part des patients et des médecins), mais il n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation approfondie. Les projets envisagés sont prometteurs. Quand le réseau aura reçu l'agrément ministériel, le patient pourra bénéficier d'une à six consultations gratuites chez un pédicure (en fonction du stade de risque évalué par un médecin) ainsi que d'une à trois séances, non payantes également, avec une diététicienne. Le réseau veut en outre mettre en place un "forfait éducation" qui rémunérerait une séance de trois heures au cours de laquelle un médecin, accompagné d'une infirmière, d'un podologue ou d'une diététicienne, éduquerait quatre ou cinq patients à son cabinet. Pour pouvoir coordonner ces séances, le médecin devra suivre une formation spécialisée. On peut imaginer que les pharmaciens s'investissent dans ce type de mission au sein de leur officine.



# PREVENTION

## 5. PREVENTION

La prévention des troubles trophiques du pied diabétique s'articule autour de trois axes :

- le dépistage des patients à risque,
- l'adaptation du chaussage aux pieds du patient,
- l'éducation du patient et éventuellement de son entourage [19].

Le pied diabétique est un problème encore trop souvent négligé, à la fois par les patients et par les professionnels de santé. Un effort d'éducation et de formation doit être fourni pour ces deux catégories de personnes dans le but de réduire la fréquence des troubles trophiques et des amputations.

Selon une enquête descriptive menée auprès de quelques médecins généralistes de la région Ile de France, les praticiens connaissent mal l'état des pieds et les pratiques de leurs patients diabétiques (hygiène, capacité à s'auto-examiner, tabagisme...). Dans cette même étude, portant sur 256 patients, il apparaît que les malades ne sont pas toujours au courant des risques podologiques auxquels ils sont exposés du fait de leur diabète ainsi que des soins qu'ils doivent prodiguer à leurs pieds. Les patients sous insuline ou ceux déjà amputés sont ceux qui connaissent le mieux ces risques [32].

### 5.1. Dépistage des patients à risque

L'identification des patients à risque d'ulcération est l'élément le plus important dans la prévention des amputations chez le diabétique. Elle peut être réalisée au moyen d'un examen clinique approfondi du pied. Plusieurs guides de pratique clinique (français, américains et canadiens) recommandent que cet examen soit réalisé au minimum **une fois par an** [64]. Le médecin doit rechercher les signes d'une neuropathie, d'une artériopathie, de troubles statiques du pied (déformations) et repérer les zones d'hyperkératose ou les durillons. Ainsi, tous les facteurs de risques doivent être explorés (cf. recommandations de l'ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé en Annexe X). Le praticien ne doit surtout pas omettre d'inspecter l'état des chaussures et des semelles à la recherche de coutures saillantes ou d'objets. La capacité du patient à s'examiner (vue,

souplesse) doit également être évaluée. Le niveau socio-économique de la personne doit aussi être pris en compte (niveau de compréhension, personne entourée ou non) [39].

Un niveau de risque podologique peut alors être attribué au patient en fonction d'une classification proposée par le Consensus International sur le Pied Diabétique de mai 1999 et reconnu par de nombreuses organisations françaises (Tableau 6). La fréquence de l'examen clinique sera ainsi adaptée en fonction du niveau de risque podologique. Cet examen peut être l'occasion d'informer le patient sur les bonnes pratiques à réaliser et les dangers à éviter.

Grades	Profils de risque	Fréquence de l'examen clinique
0	Pas de neuropathie sensitive	Une fois par an
1	Neuropathie sensitive	Tous les six mois
2	Neuropathie sensitive et signes d'artériopathie et/ou déformations du pied	Tous les trois mois
3	Antécédent(s) d'ulcère	Tous les un à trois mois

*Tableau 6 - Classification du risque podologique  
selon le Consensus International sur le Pied Diabétique (mai 1999) [27]*

Une fois dépistés, les patients les plus exposés au risque de troubles trophiques doivent bénéficier d'un **programme éducatif** et d'un **suivi spécialisé**. Les pathologies non ulcératives comme les durillons, les mycoses ou les déformations doivent être traitées le plus précocement possible. Les déformations du pied peuvent être corrigées par le port d'orthèses (semelles, orthoplasties...). Une intervention chirurgicale préventive est même possible en cas de troubles morphostatiques (griffes d'orteils) [27].

## 5.2. Chaussage du pied diabétique

Les chaussures sont la cause principale de traumatisme à l'origine des plaies des pieds chez le diabétique. C'est donc un élément clé d'un programme de prévention des lésions. Les données sur l'efficacité du chaussage chez le diabétique sont rares. Cependant, quelques études semblent montrer que le port de chaussures adaptées, dites "protectrices", peut empêcher les récurrences dans 60 à 85 % des cas [27]. Dans une étude anglaise sur 386 ulcères neuropathiques et ischémiques, réalisée en 1986, le taux de récurrences chez les patients portant des chaussures conventionnelles était de 83 %, alors qu'il n'était plus que de 26 % chez ceux bénéficiant de chaussures spéciales [12]. Dans un autre essai randomisé, effectuant le suivi pendant un an de 69 patients avec un antécédent de plaies du pied ou souffrant de neuropathie, l'incidence des lésions ulcérées était significativement inférieure dans le groupe de patients portant des chaussures thérapeutiques, par rapport au groupe avec des chaussures habituelles (respectivement 28 % versus 58 %,  $p = 0,009$ ) [46].

Il est important pour un patient diabétique de porter des chaussures ou des chaussons en toutes circonstances, d'une part pour éviter les blessures auxquelles on s'expose quand on marche pieds nus, et d'autre part pour réduire les pressions plantaires (meilleure répartition des pressions par rapport à la marche pieds nus) [10]. Cependant, malgré son rôle bénéfique, la chaussure peut parfois blesser le pied. C'est pourquoi le choix des chaussures doit être adapté aux pieds diabétiques, afin de prévenir la formation initiale d'un ulcère et pour éviter les récurrences.

Le choix des chaussures va dépendre des déformations du pied et du niveau d'activité du patient. Un diabétique pratiquant de nombreuses activités est exposé à un plus grand risque de blessures du pied qu'une personne sédentaire. Le choix de la chaussure peut aller des chaussures conventionnelles ou des baskets de sport à des chaussures réalisées sur mesure en cas de déformations importantes et de forte activité [27].

Les patients ayant peu de déformations et une activité faible pourront acheter des chaussures conventionnelles, en cuir souple de préférence. Les chaussures idéales auront un petit talon (1 à 2 cm au maximum) afin de réduire la tension de la voûte plantaire. Elles devront être plus larges à l'avant, de façon à ce que les orteils aient suffisamment de place et ne se chevauchent pas [76]. Certains modèles proposent plusieurs largeurs pour la même

taille. Il existe également des chaussures spéciales pour pieds sensibles [21]. Les chaussures à lacets doivent être préférées car elles offrent une ouverture réglable aux pieds permettant l'insertion de semelles orthopédiques et elles occasionnent moins de frictions [21]. Elles ne doivent pas présenter de coutures intérieures pouvant créer des zones de frottement, et être dotées si possible d'une semelle en cuir, plus résistante. Les sandales doivent être bannies ; elles ne protègent pas assez le pied, permettent aux cailloux et aux morceaux de verre de se glisser sous le pied et le malade ne les sent pas en cas de neuropathie. Pour la maison, les chaussons devront obéir aux mêmes règles (pas de mules).

Les chaussures de sport telles que les baskets ou tennis à semelles épaisses peuvent convenir. Grâce à leurs semelles, elles permettent de réduire les pressions plantaires, parfois plus que les chaussures traditionnelles. En outre, on peut enlever les semelles d'origine pour les remplacer par des semelles orthopédiques [10].

Pour les pieds présentant des déformations importantes ou pour les pieds amputés, des chaussures thérapeutiques de série, des chaussures orthopédiques réalisées sur mesure ou un appareillage sont indispensables. Les chaussures thérapeutiques de série sont une solution intermédiaire entre les chaussures conventionnelles et celles fabriquées sur mesure (réservées aux cas les plus importants). Certaines peuvent être thermoformées aux pieds du patient. Quelques modèles sont agréés et ouvrent droit au remboursement par la Sécurité Sociale (tarif de remboursement d'environ 71 euros pour des paires de chaussures dont le prix varie entre 99 et 168 euros). Les chaussures sur mesure sont confectionnées sans coutures internes et avec des matériaux souples, par un podologue-orthésiste. Elles sont remboursées en partie par la Sécurité Sociale (deux paires la première année, puis une paire par an ensuite) [46]. L'appareillage des pieds amputés va dépendre du niveau d'amputation. En cas d'amputation d'un orteil intermédiaire, il est nécessaire de combler l'espace libre à l'aide d'orthoplasties (orthèses en silicone), afin d'éviter une désaxation et une déformation progressive des autres orteils. Les amputations transmétatarsiennes permettent parfois un chaussage normal. L'appareillage consiste à remplir la pointe de la chaussure. Un appareillage plus complexe (prothèses) s'impose pour les amputations plus hautes.

L'achat s'effectuera de préférence en fin de journée, alors que le pied est plus gonflé. Il faut souligner qu'un patient souffrant de neuropathie diabétique se sentira bien dans toutes les chaussures, même si celles-ci ont une taille de moins. Les patients

neuropathiques peuvent alors tracer le contour de leur pied sur une feuille en papier qu'ils découpent et placent à l'intérieur des chaussures qu'ils envisagent d'acheter [46].

Il est important d'encourager et d'éduquer le patient à porter en permanence ses chaussures dites "protectrices". Les nouvelles chaussures doivent être portées pendant de courtes périodes, après lesquelles le pied sera inspecté. Elles ne doivent pas occasionner d'ampoules ou de callosités [10]. Si c'est le cas, elles ne sont pas adaptées au pied et l'avis d'un podologue s'impose. Les chaussures, et surtout les semelles, doivent être examinées régulièrement et remplacées si nécessaire. Cela peut paraître évident, mais un patient ne doit jamais porter à nouveau des chaussures qui lui ont causé des ulcérations !

Les diabétiques doivent procéder à la vérification de leurs chaussures avant de les mettre (recherche de corps étrangers ou d'objets ayant transpercé la semelle). L'idéal est de posséder deux paires de chaussures à alterner un jour sur deux pour permettre aux chaussures de sécher et varier les appuis ainsi que les frottements.

Le port de chaussettes est vivement recommandé, même en été. Les chaussettes seront choisies de préférence en fibres naturelles (coton ou laine), qui absorbent la transpiration, contrairement aux fibres synthétiques comme le Nylon, qui favorisent la macération et qu'il faudra par conséquent éviter. Elles doivent être changées tous les jours. Idéalement, elles ne présenteront pas de coutures ou d'élastiques dans la partie haute pouvant serrer excessivement le pied [15,21].

En plus du port de chaussures adaptées, la prescription de semelles orthopédiques (ou orthèses plantaires) permet de corriger certaines déformations, mais également de répartir les appuis et les frottements sur l'ensemble du pied (et ainsi de prévenir la formation de cors et de durillons) [76]. Le remboursement des semelles est lui aussi partiel. Le patient doit apporter ses semelles orthopédiques avec lui quand il va acheter des chaussures [21].

La non compliance est la principale source d'échec de la prévention par le chaussage du pied diabétique. En effet, il arrive fréquemment que les patients mettent des chaussures conventionnelles, non prescrites, pour des occasions spéciales (escarpins à talons aiguilles...) [27].

### 5.3. Education

Les patients diabétiques doivent être avertis du risque podologique lié à leur diabète (blessure sans ressenti de douleur, retard de cicatrisation). Ils seront formés et éduqués aux soins des pieds ainsi que leurs famille et entourage proche. Il en va de même pour le personnel soignant s'occupant de diabétiques. Le message doit être adapté au niveau de risque du patient (il est difficile d'interdire à un jeune diabétique de marcher pieds nus sur la plage par exemple). L'information sera simple, pertinente et répétitive.

Les patients diabétiques doivent être capables d'identifier les problèmes potentiels de leur pied et connaître les mesures à prendre (essentiellement se diriger vers un médecin ou un professionnel spécialisé comme le podologue) [27]. Les mesures éducatives permettraient de baisser de 70 à 80 % le nombre d'ulcérations et d'amputations [58] ; cependant, les études sur l'efficacité d'un programme éducatif consacré au pied en termes de prévention sont peu nombreuses et leurs résultats sont contradictoires [46]. Malgré tout, les spécialistes s'accordent à dire que cette éducation est essentielle.

L'éducation des patients diabétiques sur les problèmes et les risques de leurs pieds doit aborder les thèmes suivants :

- le chaussage adapté (déjà développé supra),
- l'hygiène et les soins des pieds,
- les soins de pédicurie,
- les situations à risques et comment les éviter,
- les plaies et mycoses.

Eduquer consiste également à vérifier si le message a été compris et assimilé.

#### 5.3.1. Hygiène et soins des pieds [24]

Les pieds doivent être lavés quotidiennement puis séchés minutieusement, notamment entre les orteils afin d'éviter les phénomènes de macération et le développement de mycoses (portes d'entrée de surinfections). Les bains de pieds sont déconseillés car ils ramollissent la peau, favorisent la macération et sont à l'origine de fissures. Ils sont également source de brûlures à cause d'une mauvaise appréciation de la température liée à l'atteinte neuropathique. Pour la douche, la température de l'eau peut être évaluée avec le coude (température inférieure à 37 °C).

En cas de sécheresse cutanée, de fissures talonnières ou d'hyperkératose, les pieds doivent être graissés tous les jours dans le but de prévenir la formation de cors ou de durillons. Des crèmes hydratantes sont spécialement conçues pour les patients diabétiques (Alkidia<sup>®</sup>, Neutrogéna<sup>®</sup>, Podexine<sup>®</sup>), mais de la vaseline, du cold-cream ou de la Biafine<sup>®</sup> peuvent suffire. L'application ne se fera pas entre les orteils pour éviter la macération.

L'hyperkératose doit aussi être retirée, à l'aide d'une pierre ponce douce ou d'une ponceuse électrique type Mani-Quick (en faisant attention aux blessures). Les lames de rasoirs, râpes métalliques et couteaux sont proscrits : le risque de blessure étant trop important.

Les pieds à haut risque doivent être inspectés tous les jours, soit par le malade, soit par un membre de son entourage si sa vue (rétinopathie diabétique) ou sa souplesse ne le lui permettent pas. Le patient peut également placer un miroir sur le sol pour visualiser la surface plantaire (cette méthode exige une bonne acuité visuelle). Il doit vérifier l'intégrité cutanée et des sillons interdigitaux, l'absence de plaies, de phlyctènes ou de zones d'hyperkératose.

### 5.3.2. Soins de pédicurie [15]

Les ongles doivent être coupés grâce à un ciseau à bouts ronds ou limés. Ils seront coupés au carré et non pas arrondis, pas trop courts ni trop longs (Figure 12). Un ongle mal coupé peut blesser la pulpe de l'orteil ou un orteil voisin.

Les cors ou les durillons peuvent sans mesures thérapeutiques évoluer vers le mal perforant plantaire. Il est donc impératif de prendre en charge tout cor ou tout durillon. Les patients diabétiques ne doivent en aucun cas utiliser de coricides (feuille de saule, pommade Cochon<sup>®</sup>), trop agressifs pour lui. En cas de neuropathie, ils peuvent engendrer des ulcérations sans que la personne ne s'en aperçoive.

Les patients diabétiques âgés et mal voyants, ou bien à haut risque podologique, s'interdiront d'utiliser des objets tranchants ou coupants (coupe-ongles, ciseaux pointus, coupe-cors). Ils feront appel à un pédicure pour la coupe des ongles, le soin des cors et des durillons. Le patient doit toujours signaler au pédicure qu'il est diabétique afin que ce dernier soit plus vigilant (éviter de faire saigner...). Or, beaucoup de patients ne se rendent pas chez un pédicure, ce qui résulte en grande partie du fait que les soins de pédicurie ne sont pas, ou très peu, remboursés. Actuellement, si les soins sont prescrits par un médecin, la séance est remboursée moins de 2 euros, alors qu'elle coûte entre 18 et 30 euros selon les tarifs du podologue [46]. Un changement de situation est réclamé par les associations de



patients comme l'Association Française des Diabétiques (A.F.D.), mais également par les professionnels et les réseaux.

Les onychomycoses doivent être traitées car elles peuvent se compliquer de panaris.

### 5.3.3. *Eviter les situations à risques [46]*

Le patient doit éviter les situations dans lesquelles, en raison de sa neuropathie, le danger et les signaux d'alarme ne pourraient pas être ressentis.

Ainsi, un patient diabétique à haut risque ne doit pas marcher pieds nus, à l'intérieur de son domicile comme à l'extérieur : plages, pelouses... Il faut se méfier surtout des sols brûlants (carrelages ou bétons chauds l'été, chauffage par le sol).

Il faut éviter les sources de chaleurs qui pourraient occasionner des brûlures : bouillotte, couverture chauffante, réchauffement des pieds devant un radiateur ou un feu de cheminée. De même, la prévention des gelures est importante.

Rappelons que l'inspection des chaussures avant de les mettre doit devenir systématique chez le patient diabétique.

### 5.3.4. *Plaies et mycoses [58]*

Toute plaie ou mycose doit être signalée au médecin et traitée au risque d'évoluer vers la surinfection. Une consultation immédiate s'impose, d'autant plus que les signes d'infection sont souvent absents (pas de douleur, ni de fièvre). Le patient doit avoir connaissance des risques de complications et d'évolution rapide d'une lésion bénigne à l'origine (gangrène, amputation, septicémie).

En cas de plaie, les mesures et les précautions sont les mêmes que celles développées au chapitre "Traitement" supra. Le patient peut laver la lésion à l'eau et au savon de Marseille, ou au sérum physiologique, puis appliquer un tulle gras et une compresse stérile à fixer grâce à une bande. Il ne faut pas utiliser d'antiseptiques, en particulier les produits colorés. Le sparadrap ne sera pas collé sur la peau mais apposé sur la bande. Si la blessure ne cicatrise pas, devient rose, inflammatoire, douloureuse, le patient consultera en urgence son médecin.

Pour les mycoses, toute source de macération doit être évitée. Un traitement pourra être conseillé par le médecin ou le pharmacien.

## **Conclusion**

Les patients diabétiques doivent bénéficier d'un **examen clinique** des pieds une fois par an, au minimum. Or, il apparaît que seulement 49 % des médecins examinent annuellement les pieds de leurs patients diabétiques [59]. C'est pourquoi les réseaux consacrés au diabète veulent encourager les praticiens à dépister les patients à risque en lançant une grande campagne publicitaire dans la presse professionnelle (projet en cours de réalisation).

Les **mesures préventives ne sont pas assez connues** par le patient diabétique, ou peu respectées. Une étude sur 136 patients, après un examen et un interrogatoire, a révélé que 95 % des patients à plus haut risque marchaient pieds nus et que 82 % portaient des chaussures inappropriées [10].

Les **frais importants**, à la charge du patient, générés par les chaussures, les semelles ou les soins de pédicurie, insuffisamment ou non remboursés, freinent la prévention.

PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

## 6. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le pharmacien d'officine est un des professionnels de santé les plus accessibles. A ce titre, il est bien placé pour aider les patients diabétiques dans la prise en charge de leur maladie. Aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne, il est considéré comme un membre à part entière de l'équipe de soins du diabète [17]. Quelques études ont évoqué le rôle bénéfique du pharmacien (d'officine ou hospitalier) dans l'éducation du patient diabétique [63], pour le contrôle glycémique des patients de type 2 insulino-requérant [14] ou pour l'amélioration des valeurs de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée [28]. De nombreux diabétiques ignoreraient leur maladie ; ils seraient 400 000 en France [68]. Selon l'association Diabetes UK (United Kingdom), les pharmaciens peuvent participer au dépistage du diabète, en détectant notamment les personnes à risque grâce à un questionnaire [6].

Outre les conseils relatifs aux médicaments (explications du traitement, plan de prise, effets indésirables, interactions médicamenteuses), le pharmacien peut participer à l'éducation du patient diabétique en particulier sur : [17]

- l'utilisation des appareils d'auto-mesure de glycémie,
- les conseils nutritionnels,
- les signes et l'attitude à adopter en cas d'hypoglycémie,
- l'utilisation de stylo à insuline.

Concernant le pied diabétique, les pharmaciens peuvent contribuer de façon significative à la réduction du nombre des ulcères et à la prévention des amputations. Une éducation ciblée est une des mesures fondamentales pour la prévention des lésions ulcérées. C'est essentiellement dans cette voie que le pharmacien a un rôle important à jouer.

### *Quels messages faire passer ?*

La prévention des complications du pied passe par des mesures générales telles un contrôle glycémique étroit, une alimentation adaptée, l'arrêt du tabac, la pratique d'une activité physique régulière.

Pour réduire la fréquence de la neuropathie périphérique, les pharmaciens doivent encourager l'autosurveillance de la glycémie (lecteur de glycémie capillaire) et inciter le patient à bien observer son traitement antidiabétique [7].

Le pharmacien peut informer le patient sur les mesures de prévention spécifiques aux pieds : adopter une bonne hygiène des pieds, les inspecter tous les jours, éviter les traumatismes, porter des chaussures appropriées (conseils d'achat), détecter précocement les blessures du pied [8].

Les patients diabétiques, nous l'avons vu supra, doivent être examinés au niveau des pieds au moins une fois par an. Le pharmacien doit encourager ses patients à demander cet examen ou tout simplement leur conseiller d'enlever leurs chaussures et leurs chaussettes quand ils vont chez leur médecin. En se présentant pieds nus, ils ont plus de chance d'être examinés. Cette information est d'autant plus importante que seulement la moitié des médecins contrôlent annuellement les pieds de leurs patients diabétiques [59].

Toute plaie même minime doit être prise au sérieux. Il peut arriver qu'une simple ampoule se solde par une amputation. Malgré les efforts du pharmacien pour diriger le patient diabétique porteur d'une plaie vers un médecin, il restera toujours quelques patients qui refuseront d'aller consulter. Le pharmacien doit pouvoir conseiller ce type de patients. Le point essentiel du conseil réside dans le fait d'informer le patient que la plaie doit être examinée quotidiennement et qu'une plaie qui s'aggrave ou qui ne cicatrise pas, même si elle ne fait pas souffrir, doit être montrée à un médecin. Le pharmacien peut également conseiller de surveiller l'équilibre glycémique. Un déséquilibre peut être le signe d'une infection ; une consultation médicale s'impose alors. Les soins des plaies obéissent aux règles déjà développées dans les chapitres précédents.

Le pharmacien peut être amené à délivrer des chaussures de décharge. Il doit alors s'assurer que le modèle prescrit correspond bien à la plaie. Pour favoriser l'observance et améliorer la démarche du patient, le pharmacien peut lui conseiller de faire poser par un cordonnier une semelle sur une vieille chaussure afin que les deux pieds soient à la même hauteur. Pour obtenir une décharge complète, il est important d'expliquer comment marcher avec une chaussure de décharge d'avant-pied. Dans tous les cas, le pharmacien devra encourager fermement son patient à respecter la décharge de l'appui à tout moment, condition sine qua non pour guérir.

A chaque demande spontanée de coricides, il faut s'assurer que la personne n'est pas diabétique. Si le patient souffre du diabète, il faut lui expliquer que les coricides sont contre-indiqués avec son état et que la consultation d'un pédicure est préférable. En outre, la présence de cors ou de durillons est le signe d'une anomalie (déformations du pied, chaussures inadaptées) qu'il faut signaler à son médecin.

### *Comment informer les patients diabétiques et à quel moment ?*

Les pharmaciens peuvent diffuser des brochures informatives comme celles mises à disposition par les laboratoires pharmaceutiques (Becton Dickinson, Novo Nordisk...), mais ils ne doivent pas se contenter de donner le prospectus, qui risque de finir à la poubelle. Il faut reprendre les principaux points de l'éducation avec le patient de façon à éveiller sa curiosité et leur remettre un document simple et parlant (cf. Annexe XI).

Les pharmaciens pourraient aussi réaliser des vitrines éducatives autour du thème du pied diabétique, en informant les patients des risques et en présentant les produits adaptés aux pieds diabétiques (crèmes hydratantes, pierre ponce, ciseaux à bouts ronds). Cette vitrine peut être élaborée à un moment stratégique, par exemple dans le cas où serait organisée une journée ou une semaine du diabète.

Marialice S. Bennett, professeur de pharmacie aux Etats-Unis, propose de développer un rayon consacré aux soins des pieds avec une sélection de produits adaptés aux diabétiques [8]. Par exemple, la gamme Alkidia<sup>®</sup> (proposant une crème hydratante, une huile de bain et un lait de toilette) est destinée au patient diabétique. Mais la population visée n'étant pas toujours suffisamment importante pour justifier le développement d'un rayon entier, le pharmacien peut au moins détenir un exemplaire de chaque produit à proposer.

Les pharmaciens peuvent délivrer les mesures informatives :

- dès lors qu'un patient est traité pour une plaie du pied (lors de la délivrance de pansements ou de chaussures de décharge),
- lors du diagnostic de la maladie (première délivrance d'anti-diabétiques oraux, par exemple). Le pharmacien doit alors être vigilant dans son message et ne pas dramatiser la situation en présence de personnes souvent inquiètes ou en état de choc,
- parler du pied diabétique à chaque renouvellement d'ordonnance semble abusif, même s'il est souvent utile de répéter les messages pour qu'ils soient compris. Une fréquence annuelle semble un minimum. Certains logiciels informatiques permettent de tenir à jour un fichier des patients dans lequel le pharmacien peut consigner la date à laquelle il a évoqué le problème avec la personne concernée.

### *A qui délivrer l'information ?*

Tous les diabétiques doivent bénéficier de cette information. Mais le rôle du pharmacien dans l'éducation des patients diabétiques, comme pour tout autre professionnel de santé, prend toute son importance chez les patients non-insulinodépendants, auxquels il

doit accorder une attention particulière. Même si la majorité des lésions ulcérées des pieds surviennent chez les patients de type 2, ce n'est pas la seule raison. En effet, les diabétiques de type 2 sont en général des patients âgés de plus de 50 ans, dont le diagnostic de la maladie s'établit tardivement. Très peu bénéficient d'une hospitalisation et d'un programme d'éducation lors de la découverte du diabète, contrairement aux patients insulino-dépendants pour lesquels la mise en place du traitement nécessite un équilibre et une formation. Ils sont beaucoup moins informés que les patients de type 1 sur les règles à respecter ou à éviter. De plus, ils ne consultent pas forcément un diabétologue. Du fait de la moyenne d'âge des patients de type 2, qui est plus élevée, ces patients sont généralement moins souples et présentent souvent une acuité visuelle diminuée, ce qui complique l'auto-surveillance des pieds et peut être générateur de plaies (blessures lors de la coupe des ongles).

Le message sera adapté au patient et dirigé surtout sur les personnes ayant souffert d'une lésion ulcérée ou présentant une neuropathie ou une artériopathie. Mais le pharmacien d'officine ne connaît pas toujours l'état pathologique de son patient.

#### *Le pharmacien peut-il détecter les sujets à risque de pied diabétique ?*

De la même façon que pour le dépistage du diabète, on pourrait imaginer que les pharmaciens à l'aide d'un questionnaire précis puissent détecter les diabétiques qui présenteraient potentiellement des risques de complications du pied. Ceux-ci seraient alors dirigés vers une consultation spécialisée ou vers leur médecin traitant (après contact de la part de la pharmacie). Marialice S. Bennett suggère également que le pharmacien puisse examiner les pieds de ses patients pour évaluer les problèmes potentiels et déterminer si une consultation est nécessaire [7]. Elle propose même, qu'avec une formation appropriée, les pharmaciens soient en mesure d'effectuer le test du monofilament. Cela permettrait de détecter les patients à haut risque de développer un ulcère du pied [8]. Mais, à ce stade d'intervention, on peut tout de même se poser la question si le pharmacien ne sort pas de son cadre d'exercice tel qu'il est défini en France.

A défaut d'un questionnaire précis, le pharmacien peut poser les questions suivantes, pour tenter d'identifier des facteurs de risques : [21]

- Avez-vous déjà souffert de problèmes de pied (ulcères, amputations) ?
- Vous êtes-vous déjà blessé le pied sans avoir ressenti de douleur ?
- Percevez-vous la chaleur de l'eau sous la douche ou la fraîcheur du sol de la salle de bains ?

- Repérez-vous immédiatement un corps étranger ou une couture saillante dans vos chaussures ?
- Ressentez-vous parfois des douleurs au niveau du mollet au cours de la marche (sensations de pression, douleur obligeant à l'arrêt puis disparaissant) ?
- Avez-vous des déformations du pied, des durillons, des cors ou de l'hyperkératose ?

Le pharmacien doit connaître les signaux qui peuvent l'alerter et faire suspecter une complication du pied chez un diabétique. En présence de tels symptômes, il est nécessaire d'adresser le patient à un médecin : [7]

- changement de la couleur de la peau,
- changement de la température de la peau,
- pied ou cheville gonflés,
- douleurs au niveau des jambes à la marche ou au repos,
- plaies ouvertes, avec ou sans écoulements, qui sont lentes à cicatriser,
- ongles incarnés avec une mycose,
- cors ou durillons avec saignements sous-cutanés,
- fissures sèches dans la peau, en particulier autour du talon,
- pâleur à l'élévation ou rougeur en déclivité.

#### *Possibilités d'implications du pharmacien dans la prévention du pied diabétique*

Selon l'ADA (American Diabetes Association), il y aurait 17 millions de diabétiques aux Etats-Unis, ce qui représente 6,2 % de la population [69]. En France, les diabétiques ne représentent que 3,5 % de la population (soit 2 millions de personnes) [68]. Cette différence d'importance de population explique sûrement le fait qu'aux Etats-Unis les pharmaciens soient beaucoup plus impliqués dans la prise en charge des problèmes de pied diabétique (et d'une manière générale du diabète) qu'en France. Ainsi, certains pharmaciens américains (chaîne de pharmacies K-Mart) ont participé à un programme pilote pour offrir des conseils sur les soins appropriés du pied. Les retours positifs des patients ont incité à reconduire cette action l'année suivante. Lors de leur contribution à ce programme visant à diminuer les amputations des membres inférieurs, les pharmaciens ont aussi distribué plus de 100 000 monofilaments en un an aux patients [8].

En France, les pharmaciens commencent à s'investir dans les réseaux consacrés au diabète. Certains groupements pharmaceutiques (comme le groupement Pharm'Activ) souhaitent devenir "diabéto-compétents". Quelques pharmaciens développent un espace



"diabète" (à l'endroit consacré au matériel dans leur officine), où ils font la démonstration des appareils d'auto-mesure, peuvent dialoguer de façon plus confidentielle avec le patient, tout en ayant à proximité d'autres appareils utiles au suivi des diabétiques (balance, tensiomètre). Les dispositifs médicaux (pansements, appareils d'auto-mesure...) sont remboursés par la Sécurité Sociale selon le TIPS (Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires). En officine, ils peuvent être vendus à un prix égal ou supérieur au TIPS. Certains pharmaciens s'engagent à ne pas faire payer de dépassements sur les produits TIPS en rapport avec le diabète.

Les pharmaciens désirant s'impliquer dans la prise en charge des patients diabétiques ont la possibilité de se spécialiser en suivant des formations complémentaires ou en passant par exemple des Diplômes d'Université (DU) comme le "DU prise en charge du sujet diabétique" proposé par la Faculté de Médecine d'Amiens.

En outre, il est intéressant pour eux de prendre contact avec des consultations spécialisées dans les centres hospitaliers de leur région, pour voir de façon concrète les plaies du pied diabétique et leur traitement.

Par ailleurs, Internet est une bonne source d'information pour les pharmaciens. Certains sites proposent des vidéos expliquant par exemple le fonctionnement du monofilament [67] ou même des cours sur le pied diabétique destinés aux pharmaciens [72].

## CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Cécile MAROSELLI

TITRE : **Le pied diabétique : physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et place du pharmacien d'officine.**

## CONCLUSION

Le pied diabétique est une complication fréquente du diabète résultant de l'intrication de phénomènes neuropathiques, artériopathiques et infectieux. Afin de diminuer les répercussions humaines et économiques du pied diabétique, une **approche globale et multidisciplinaire** des troubles trophiques est nécessaire. Elle peut se traduire par la création de **centres spécialisés** ou la mise en place de **réseaux "ville-hôpital"** pour une prise en charge en ambulatoire plus importante, diminuant ainsi les coûts liés à l'hospitalisation. La réduction de l'incidence des troubles trophiques et des amputations passe par une **large campagne de dépistage et de prévention**. Elle doit s'appuyer sur un approfondissement de la **formation du personnel de santé** en contact avec les patients diabétiques (médecins généralistes et spécialistes, infirmières, pédicures, pharmaciens...). Elle repose aussi sur la recherche et la validation de **nouveaux protocoles thérapeutiques**, notamment ceux déjà utilisés à l'étranger.

A l'avenir, le **pharmacien d'officine** sera confronté à un nombre de plus en plus important de patients diabétiques. Il doit s'ensuivre une **intensification de son investissement dans la prise en charge des patients souffrant de diabète**, notamment dans le domaine du pied diabétique, afin de les aider à gérer leur maladie, d'améliorer leur qualité de vie et de retarder la survenue des complications. Cet enjeu nécessite un approfondissement spécifique des connaissances des pharmaciens et l'adoption de dispositions pratiques appropriées. Ainsi, les pharmaciens peuvent, par le biais de plaquettes informatives accompagnées de questions ciblées et par l'agencement des vitrines de leurs officines, éduquer le patient diabétique sur les mesures préventives à adopter. Ils doivent être capables de conseiller des produits d'hygiène et de soins adaptés aux diabétiques. L'implication des pharmaciens est cependant difficile à concrétiser si elle s'effectue de façon isolée. L'adhésion à un réseau de soins leur offre la possibilité

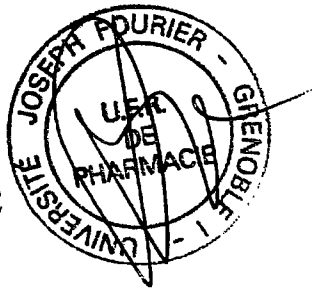
d'intégrer une équipe compétente et motivée et d'apporter une contribution positive en tant qu'acteurs du système de santé publique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25/03 2002

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

A handwritten signature in black ink, appearing to read "C. RIBUOT".

C. RIBUOT

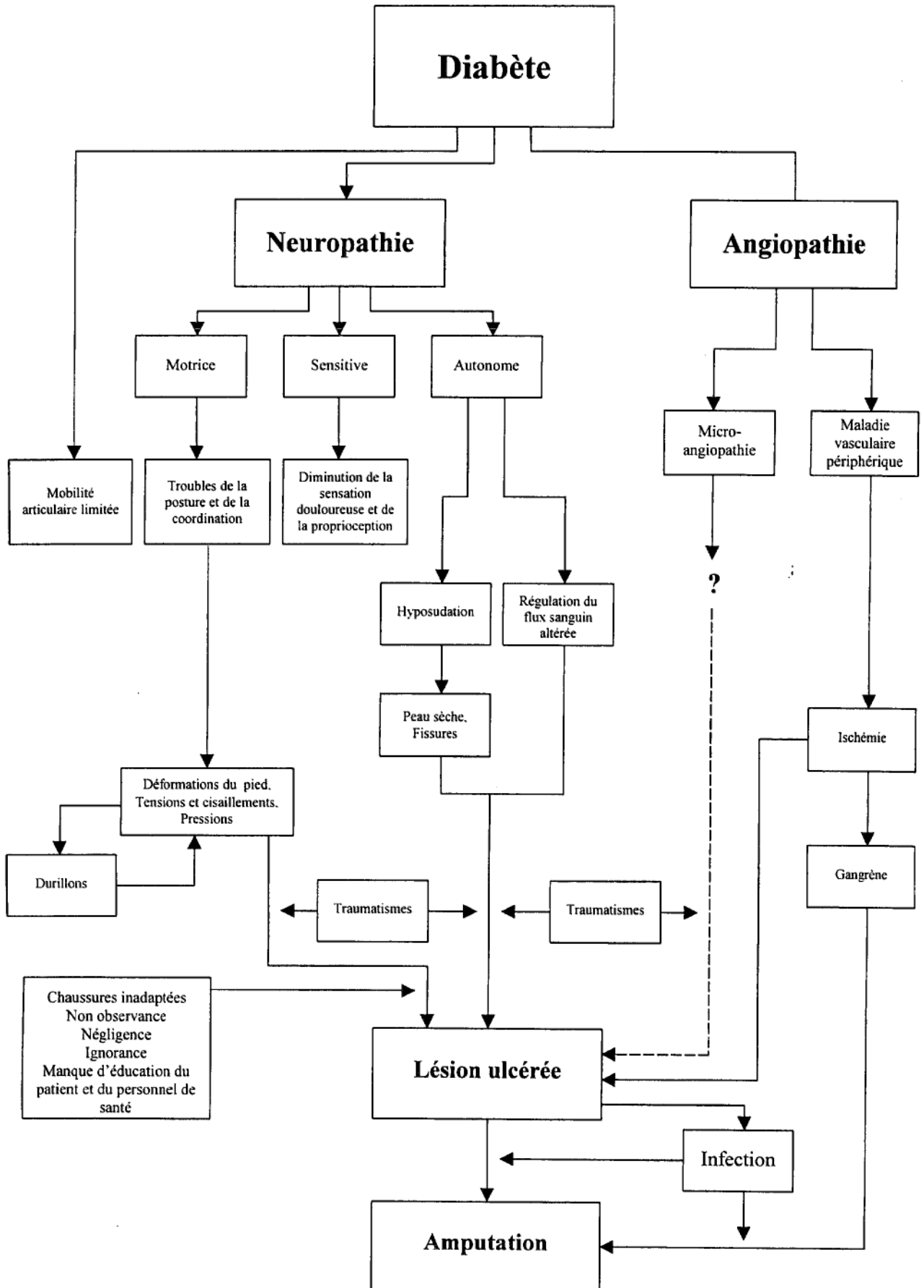
# ANNEXES

## **ANNEXES**

- Annexe I : Physiopathologie des lésions ulcérées du pied diabétique
- Annexe II : Synthèse de la prise en charge d'un ulcère du pied diabétique
- Annexe III : Choix du pansement en fonction du type de plaie
- Annexe IV : Choix du pansement en fonction du stade de guérison
- Annexe V : Caractéristiques des pansements utilisés dans les plaies du pied diabétique
- Annexe VI : Effets du ballonnet sur la plaque athéromateuse et la paroi artérielle
- Annexe VII : Pose d'un stent monté sur un ballonnet
- Annexe VIII : Classification IAET (International Association of Enterostomal Therapy)
- Annexe IX : L'approche multidisciplinaire du pied diabétique
- Annexe X : Dépistage des complications neurologiques et prévention de la plaie du pied - Recommandations de l'ANAES
- Annexe XI : Exemple de plaquette informative que pourrait remettre le pharmacien d'officine à ses patients diabétiques

ANNEXE I : Physiopathologie des lésions ulcérées du pied diabétique [27]

d'après le Consensus International sur le Pied Diabétique (mai 1999)



ANNEXE II : Synthèse de la prise en charge d'un ulcère du pied diabétique [13,27]

*d'après le Consensus International sur le Pied Diabétique (mai 1999)*

Objectifs	Stratégies
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer la circulation</li> </ul>	Exploration vasculaire non-invasive Angioplastie transluminale Chirurgie vasculaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter l'œdème</li> </ul>	Postures de drainage
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendre en charge la douleur</li> </ul>	Antalgiques Anxiolytiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter l'infection</li> </ul>	Antibiotiques (par voie orale ou parentérale) Culture, biopsie Radiographies, scintigraphie osseuse, IRM, tomодensitométrie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Améliorer l'équilibre métabolique</li> </ul>	Insuline
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Décharge</li> </ul>	Chaussures thérapeutiques Semelles Plâtre de décharge Béquilles Fauteuil roulant / immobilisation au lit
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement local</li> </ul>	Débridement Pansements Agents locaux Greffe de peau
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie du pied</li> </ul>	Incision / drainage Chirurgie correctrice Amputation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etat général</li> </ul>	Traitement cardiovasculaire Traitement de la rétinopathie et la néphropathie Prise en charge de la malnutrition Sevrage tabagique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mise en place</li> </ul>	Education du patient et des soignants Observance Surveillance multidisciplinaire



ANNEXE III : Choix du pansement en fonction du type de plaie

*D'après le cours du Dr Pradines donné aux infirmières libérales en 2001*

Types de plaies	Pansements préconisés
Plaie nécrotique sèche	Hydrogels
Plaie fibrineuse	Hydrogels Alginates
Plaie surinfectée	Alginates Charbons
Plaie bourgeonnante	Alginates Hydrocellulaires Pansements gras (tulles ou interfaces)
Hyperbourgeonnement	Corticoïdes (courte durée)
Plaies en voie d'épidermisation	Alginates Pansements gras (tulles ou interfaces) Hydrocolloïdes

ANNEXE IV: Choix du pansement en fonction du stade de guérison

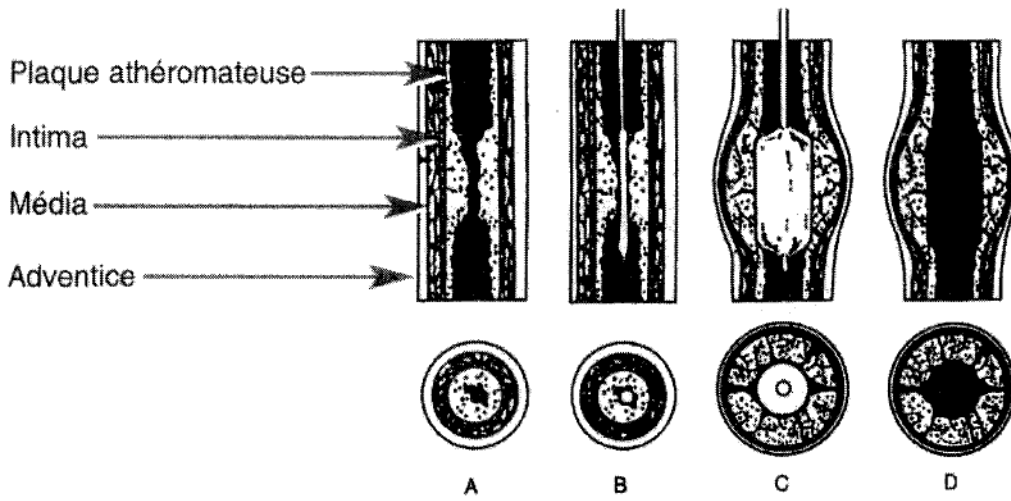
*D'après le cours du Dr Pradines donné aux infirmières libérales en 2001*

Stade de guérison		
Détersion	Bourgeonnement	Epithélialisation
<i>Détersion mécanique</i> +++ Hydrogels si plaque de nécrose sèche	Alginates Hydrocellulaires	Alginates Pansements gras (tulles ou interfaces)

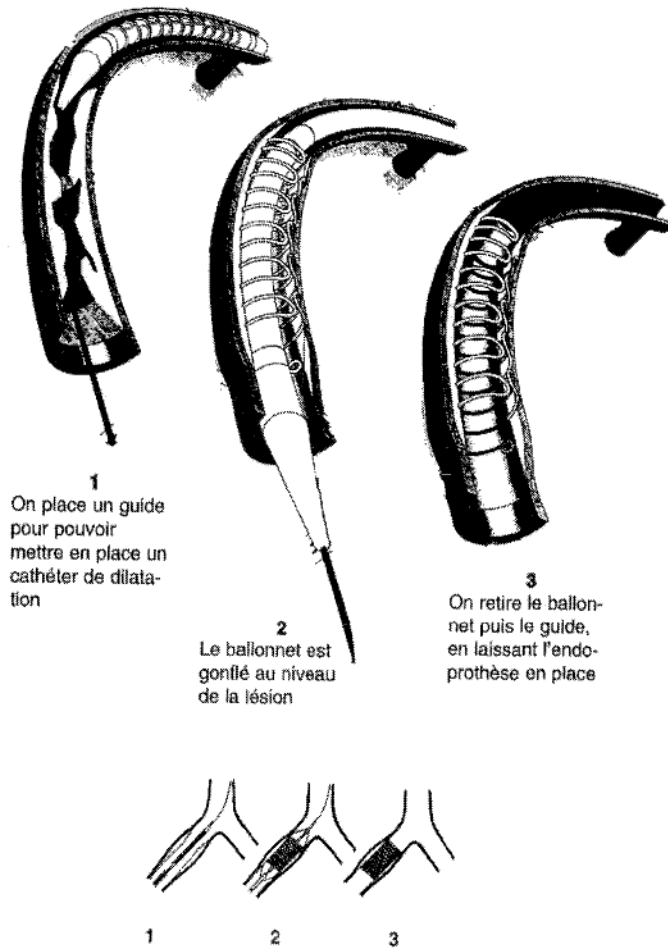
ANNEXE V: Caractéristiques des pansements utilisés dans les plaies du pied diabétique [2,36]

Types de pansements	Exemples de spécialités	Propriétés	Indications	Avantages	Inconvénients
ALGINATES	Algostéril Askina Sorb Comfell Seasorb Urgosorb	Absorbantes +++ Humidifiantes Hémostatiques Détersives Cicatrisantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaies exsudatives</li> <li>▪ Plaies infectées</li> <li>▪ Plaies hémorragiques</li> </ul> <i>(phase de détersion jusqu'à bourgeonnement)</i>	Ne se délitent pas (se gélifient au contact de l'exsudat) Retrait indolore	Adhèrent aux plaies peu exsudatives Problèmes de tolérance parfois Favorisent les infections dans de rares cas
HYDROCELLULAIRES	Allevyn Askina Transorbent Biatain Combiderm Tielle	Absorbantes ++ Humidifiantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaies exsudatives</li> </ul> <i>(du bourgeonnement à l'épidermisation)</i>	Ne se délitent et ne dégagent pas d'odeur nauséabonde Bonne tolérance, retrait indolore	
HYDROGELS	Askina gel Duoderm hydrogel Intrasite gel Urgohydrogel	Hydratantes +++ Action autolytique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaies sèches, peu ou pas exsudatives</li> </ul> <i>(détersion et cicatrisation)</i>	Non adhérents, retrait indolore Ramollissent les plaques de nécrose	Pour certains, la peau péri-lésionnelle doit être protégée (macération...)
CHARBONS (associés ou non à des ions d'argent)	Actisorb Carboflex plus 25 Carbonet	Adsorbent les bactéries (réduisent leur prolifération) Diminuent les odeurs nauséabondes Pouvoir bactériostatique de l'argent	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaies infectées et malodorantes</li> </ul> <i>(phase de détersion)</i>		
TULLES OU INTERFACES	Adaptic Jelonet Vaselitulle Urgotul	Pansements gras ou imprégnés de principes actifs	<i>(toutes les phases surtout l'épidermisation)</i>		Contiennent souvent des produits allergisants Retrait douloureux parfois
HYDROCOLLOÏDES	Algoplaque Askina Hydro Comfeel Duoderm E	Absorbantes + Humidifiantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plaies peu exsudatives</li> </ul>	Retrait indolore	Se délitent au contact de l'exsudat donnant alors une substance à odeur très désagréable Provoquent parfois macération

ANNEXE VI : Effets du ballonnet sur la plaque athéromateuse et la paroi artérielle [57]



ANNEXE VII : Pose d'un stent monté sur un ballonnet [57]

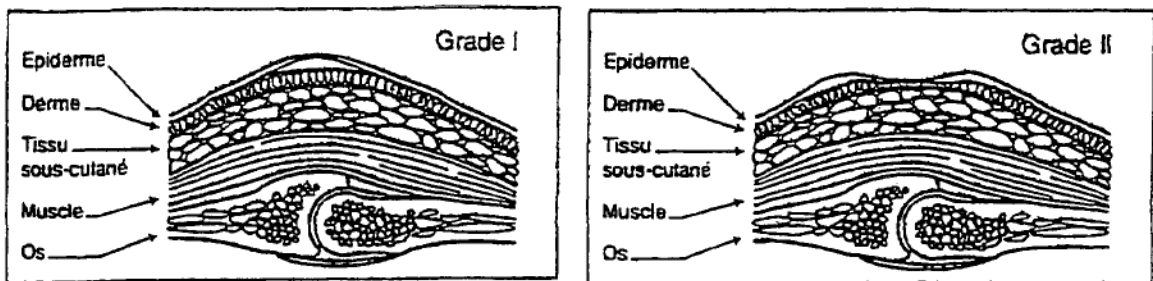


ANNEXE VIII : Classification IAET (International Association of Enterostomal Therapy)

d'après la fiche d'information thérapeutique de Regranex® [29]

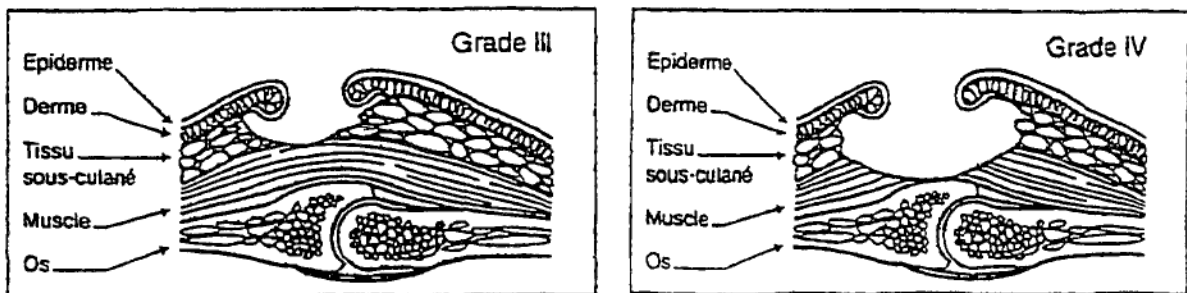
**Grade I** : Erythème persistant plus de trente minutes après la disparition de la pression. L'épiderme demeure intact. Réversible si intervention.

**Grade II** : Ulcération des couches superficielles de la peau pouvant atteindre le derme mais sans le traverser. Peut se présenter comme une ampoule avec un érythème et/ou une induration. Pourtour humide et rosacé, douloureux. Absence de tissu nécrotique.

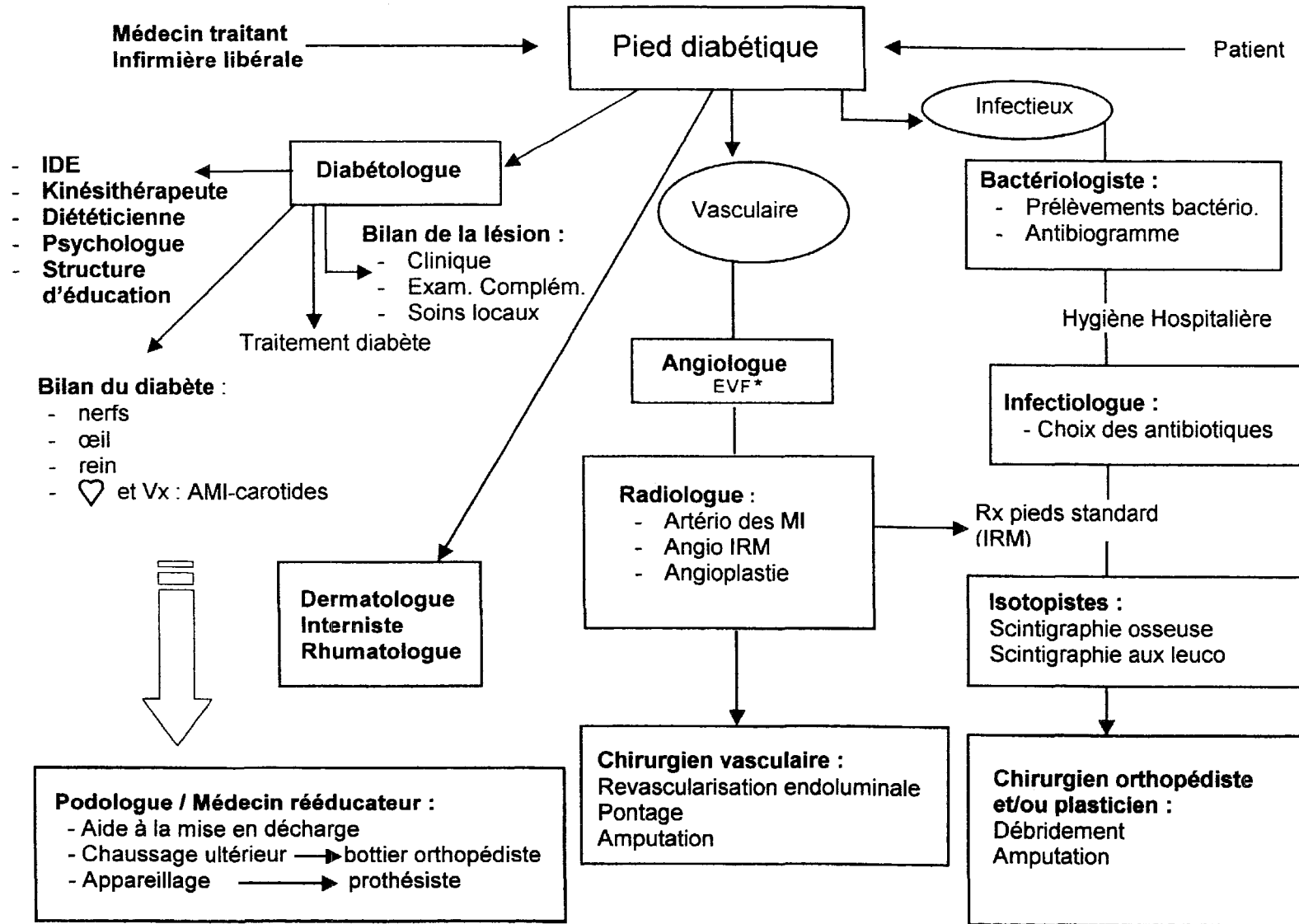


**Grade III** : Ulcération traversant le derme et atteignant les tissus sous-cutanés. Se présente comme un cratère superficiel, éventuellement recouvert par une escarre. Eventuellement, présence de tissu nécrotique, formation d'un sinus, exsudat et/ou infection. Pourtour généralement non douloureux.

**Grade IV** : Lésion profonde des tissus traversant les tissus sous-cutanés pour atteindre le fascia et éventuellement le muscle, les tendons, l'articulation et/ou l'os. Se présente comme un cratère superficiel, éventuellement recouvert par une escarre. Eventuellement, présence de tissu nécrotique, formation d'un sinus, exsudat et/ou infection. Pourtour généralement non douloureux.



ANNEXE IX : L'approche multidisciplinaire du pied diabétique d'après I. GOT [20]



\* EVF = Explorations Vasculaires Fonctionnelles

ANNEXE X : Dépistage des complications neurologiques et prévention de la plaie du pied

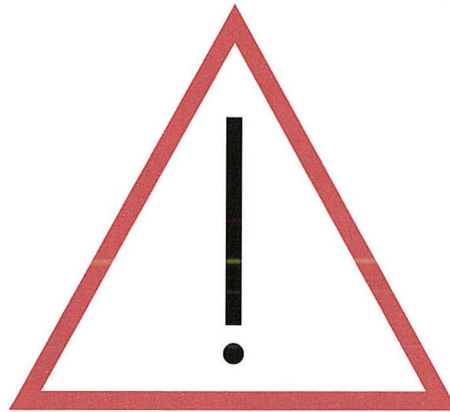
Recommandations de l'ANAES (janvier 1999) [3]

- Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathie périphérique symptomatique. Recherche par l'interrogatoire de paresthésies et/ou de douleurs.
- Les explorations neurophysiologiques ne sont pas recommandées dans le cadre du suivi du diabète de type 2 non compliqué.
- Il convient de procéder une fois par an à un examen clinique méthodique du pied pour dépister les sujets à risque de développer une lésion :
  - recherche d'une neuropathie sensitive par l'évaluation de la sensibilité tactile de la plante et du dos du pied, si possible en utilisant la méthode standardisée du monofilament Nylon,
  - recherche d'une artériopathie par la palpation des pouls périphériques,
  - recherche de déformations du pied et/ou de cals.
- Il convient, à chaque consultation, chez les patients à risque, d'enlever chaussures et chaussettes pour inspecter le pied et rechercher petite lésion, troubles trophiques, fissures, érythème, mycose...
- Il convient, au minimum une fois par an, de rappeler les règles d'éducation du patient à risque concernant l'hygiène du pied : choix de chaussures adaptées, inspection et lavage régulier du pied, signaler aussitôt toute lésion suspectée, éviter les traumatismes...
- Il convient, une fois par an, de rechercher par l'interrogatoire les principaux symptômes évocateurs d'une éventuelle neuropathie autonome à expression clinique : hypotension artérielle orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance ... (accord professionnel).
- La recherche d'une neuropathie autonome par des examens complémentaires n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques d'appel (accord professionnel).

Annexe XI : Exemple de plaquette informative que pourrait remettre  
le pharmacien d'officine à ses patients diabétiques

Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont conçu des plaquettes d'information sur le pied diabétique destinées aux patients. Celles que j'ai eu l'occasion d'examiner sont soit trop denses, donc trop compliquées, soit succinctes mais ne comportent pas d'images. Je pense que pour être efficace, la plaquette ne doit contenir que quelques messages pertinents illustrés par des dessins simples et parlants. C'est l'idée qui m'a guidée pour réaliser le spécimen ci-dessous. Cependant, celui-ci n'est pas exploitable tel quel, car une partie des images ont été empruntées à un fascicule d'information des laboratoires Becton Dickinson [5].

Vous êtes diabétique ?

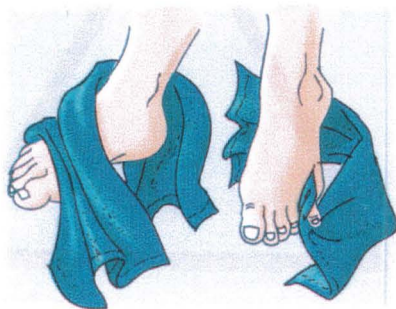


Prenez soin  
de vos pieds !





Lavez-vous les pieds tous les jours !



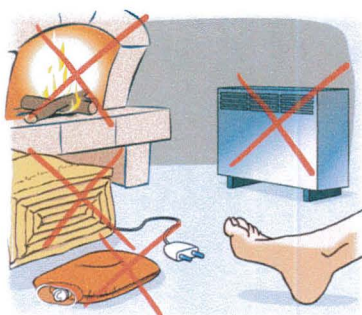
Séchez-les soigneusement, surtout entre les orteils !



Inspectez-les tous les jours pour repérer la moindre plaie, si besoin avec l'aide d'un miroir ou d'une tierce personne !  
Chez le diabétique, elle peut être **indolore**.



Ne marchez pas pieds nus !



Evitez les sources de chaleurs !



Soyez prudents avec les objets tranchants !  
Utilisez des accessoires adaptés.



Attention au choix de vos chaussures !  
Vérifiez systématiquement l'absence de corps étrangers dans vos chaussures !



**En cas de plaie**

N'employez pas de désinfectant coloré !  
Lavez la plaie à l'eau et au savon.  
Protégez-la par une compresse.

**Et consultez AU PLUS VITE votre médecin !**





Adresse utile :

**Centre de cicatrisation du pied diabétique**  
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble  
38700 LA TRONCHE  
04.76.76.56.80



Votre pharmacien est là pour  
répondre à vos questions,  
demandez-lui conseil !



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

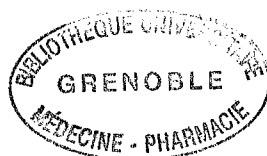
1. ABOUKRAT P. Le pied des neuropathies diabétiques, *In* : HERISSON C., SIMON L., *Le pied neurologique de l'adulte*, Masson, Paris, 1996 : 110-114.
2. ABOUKRAT P., BRUNON A., CHAMAS M. *et al.* Le pied diabétique, Editions MF, Paris, 2002.
3. ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. <http://www.anaes.fr/ANAES/framedef.nsf/WebMasterparpage/71e60e94c17622aec125667f0023974b?OpenDocument> page consultée le 28.08.2002.
4. BARJON M.C. Les ostéo-arthropathies destructrices du pied du diabétique, *In* : HERISSON C., SIMON L. *Le pied diabétique*, Masson, Paris, 1993 : 77-91.
5. BECTON DICKINSON. Pieds en danger : attitudes et soins préventifs. (fascicule d'information "BD Plus" destiné aux diabétiques).
6. BELLINGHAM C. What pharmacists can do for diabetes. *The Pharmaceutical Journal*, 2001, **266** : 805.
7. BENNETT M.S. Lower extremity management in patients with diabetes. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2000, **40** (supplément 1) : S40-S41.
8. BENNETT M.S. Putting our best foot forward : the pharmacist's role in preventing diabetic foot ulcers. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2001, **41** : 338, 340.
9. BERBIS P. Impasses de la cicatrisation cutanée. *La Revue du Praticien*, 1994, **44** : 1776-1780.
10. BOEGNER C., AVIGNON A., MONNIER L. Chaussage du pied diabétique, *In* : BONNEL F., MONNIER L., DELAGOUTTE J.-P. *Pied et diabète*, Sauramps médical, Montpellier, 1998 : 128-131.
11. BOUTOILLE D., LEAUTEZ S., MAULAZ D., KREMPF M., RAFFI F. Infections bactériennes cutanées et ostéo-articulaires du pied diabétique. *La Presse Médicale*, 2000, **29** : 387-400.
12. BRINGER J., BASDEVANT A., CHANSON P. *et al.* *Endocrinologie, diabète, reproduction. Les choix diagnostiques, thérapeutiques et leurs coûts*, Sauramps Médical, Montpellier, 1992.
13. CHAUCHARD M.-C., COUSTY-PECH F., MARTINI J., HANAIRE-BROUTIN H. Le pied diabétique. *La Revue du Praticien*, 2001, **51** : 1788-1792.
14. COAST-SENIOR E.A., KRONER B.A., KELLEY C.L., TRILLI L.E. Management of patients with type 2 diabetes by pharmacists in primary care clinics. *Annals of Pharmacotherapy*, 1998, **32** : 636-641.

15. COMBE H., LASFARGUES G., DIOT E., GUILMOT J.-L. Le pied diabétique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1999, **126** : 536-540.
16. DEREURE O. Dynamique de la cicatrisation normale, *In* : TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. *Plaies et Cicatrisations au quotidien*, Sauramps Médical, Montpellier, 2001 : 15-21.
17. DIXON N. Pharmacists as part of an extended diabetes team. *The Pharmaceutical Journal*, 2002, **268** : 469-470.
18. FELIX B. Le pied diabétique. *Swiss Medical Forum*, 2001, **17** : 431-436.  
[http://www.medicalforum.ch/pdf\\_f/2001/2001-17/2001-17-375.PDF](http://www.medicalforum.ch/pdf_f/2001/2001-17/2001-17-375.PDF) consulté le 15.07.2002.
19. GOT I. Plaies chroniques diabétiques : prise en charge, *In* : TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. *Plaies et Cicatrisations au quotidien*, Sauramps Médical, Montpellier, 2001 : 251-259.
20. GOT I. Sur la nécessité d'une approche multidisciplinaire du pied diabétique. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2001, **26** : 130-134.
21. GRIMALDI A., HEURTIER A., BOSQUET F. *et al.* *Guide pratique du diabète*, 2<sup>ème</sup> édition, MMI éditions, Paris, 2001.
22. GUILLOT B. Physiopathologie des plaies chroniques et des retards de cicatrisation, *In* : TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. *Plaies et Cicatrisations au quotidien*, Sauramps Médical, Montpellier, 2001 : 209-215.
23. HA VAN G. Cicatrisation des maux perforants chez le diabétique par mise en décharge : comparaison entre botte en résine fenêtrée non amovible et chaussures de décharge. <http://sfmcp.free.fr/ResumesParis2001/CL2.html> page consultée le 31.07.02.
24. HA VAN G., HEURTIER A., MARTY L., DANAN J.-P., KOSKAS F., GRIMALDI A., Pied Diabétique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Endocrinologie-Nutrition, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 1997, 10-366-L-20, 11 p.
25. HA VAN G., MENOUP. Facteurs de risque d'ulcérations des pieds chez le diabétique, dépistage au moins une fois par an. *Réseaux Diabète*, 2000, décembre : 32-33.
26. HALIMI S., BENHAMOU P.-Y., CHARRAS H. Le coût du pied diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 1993, **19** : 518-522.  
<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/Complications/cout-pied-3.html> page consultée le 27.07.2002.
27. INTERNATIONAL WORKING GROUP ON THE DIABETIC FOOT. *International Consensus on the Diabetic Foot*, 1999.
28. JABER L.A., HALAPY H., FERNET M., TUMMALAPALLI S., DIWAKARAN H. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Annals of Pharmacotherapy*, 1996, **30** : 238-243.

29. JANSSEN-CILAG. Regranex<sup>®</sup> : dossier pharmaciens hospitaliers, disponible auprès du laboratoire.
30. JANSSEN-CILAG. Regranex<sup>®</sup> : monographie du produit, disponible auprès du laboratoire.
31. KARSEGARD J., PHILIPPE J. Antibiothérapie dans le pied diabétique. *Médecine & Hygiène*, 1995, **53** : 1336-1341.
32. LALANDE M., RABANY P., BACLE F. *et al.* Pied diabétique : évaluation de la prise en charge en médecine générale. *La Revue du Praticien - Médecine Générale*, 1999, **12** : 728-732.
33. LEUTENEGGER M., MALGRANGE D., BOCCALON H. *et al.* Le pied diabétique. *Diabetes & Metabolism*, 1995, **21** : 452-457.  
<http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alfediam-pied.asp> page consultée le 22.08.2002.
34. MARTINI J. Place des substituts dermiques dans le traitement des ulcères diabétiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1998, supplément 2 : 2S32-2S33.
35. MARTINI J. La plaie du pied diabétique. <http://sideral31.free.fr/DiaPied.html> page consultée le 30.06.2001.
36. MEAUME S., SENET P. Pansements. Aide à la cicatrisation. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Dermatologie, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 1999, 99-942-A-10, 8 p.
37. MEAUME S., SENET P. Plaies chroniques : les pansements, choix, stratégie d'utilisation, prescription, *In* : TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. *Plaies et Cicatrisations au quotidien*, Sauramps Médical, Montpellier, 2001 : 225-237.
38. MEYER R., KESSLER L. Le pied diabétique, Première partie. *La Lettre du Rhumatologue*, 2000, **264** : 24-34.
39. MEYER R., KESSLER L. Le pied diabétique, Deuxième partie. *La Lettre du Rhumatologue*, 2000, **266** : 23-29.
40. MONNIER L., AVIGNON A., BOEGNER C., LAPINSKI H. Physiopathologie des lésions du pied diabétique, *In* : BONNEL F., MONNIER L., DELAGOUTTE J.-P. *Pied et diabète*, Sauramps médical, Montpellier, 1998 : 20-28.
41. ORTONNE J.-P., CLEVY J.-P. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *La Revue du Praticien*, 1994, **44** : 1733-1737.
42. PAPOZ L., PhD. Epidémiologie des atteintes du pied chez le diabétique, *In* : BONNEL F., MONNIER L., DELAGOUTTE J.-P. *Pied et diabète*, Sauramps médical, Montpellier, 1998 : 98-104.
43. PELET S., BLANC C.-H. Le pied diabétique : état actuel des connaissances et perspectives d'avenir. *Médecine & Hygiène*, 2001, **59** : 2526-2529.

44. PERLEMUTER G. Complications du diabète (en dehors des complications métaboliques aiguës et lors de la grossesse), In : PERLEMUTER G. *Endocrinologie Diabétologie Nutrition*, Estem, Medline, Paris, 2000 : 259-285.
45. PRESCRIRE REDACTION. Bécaplermine topique (Regranex<sup>®</sup>), un petit appoint à court terme pour certains diabétiques. *La Revue Prescrire*, 2001, **21** : 333-336.
46. PRESCRIRE REDACTION. Diabète : prévenir les lésions graves des pieds. *La Revue Prescrire*, 2001, **21** : 204-213.
47. RENARD E. Les neuropathies sensitives, motrices et autonomes : participation au pied diabétique, In : HERISSON C., SIMON L. *Le pied diabétique*, Masson, Paris, 1993 : 31-37.
48. RICHARD J.-L., PARER-RICHARD C. Facteurs de croissance et substituts cutanés dans le traitement des plaies chez le diabétique, In : TEOT L., MEAUME S., DEREURE O. *Plaies et Cicatrisations au quotidien*, Sauramps Médical, Montpellier, 2001 : 275-289.
49. RICHARD J.-L., PARER-RICHARD C. Le pied diabétique. *Le traitement de la plaie, numéro spécial pied diabétique* (journal de Johnson & Johnson Wound Management Worldwide), 2002.
50. RUIZ J., WAEBER G. Cas n°7 : le pied diabétique. *Médecine & Hygiène*, 1997, **55** : 850-851.
51. SENET P., MEAUME S. Utilisation des facteurs de croissance dans les plaies chroniques. Résultats des essais contrôlés chez l'homme. *Annales de Dermatologie et Vénérologie*, 2000, **27** : 232-236.
52. SENET P., MEAUME S., DUBERTRET L. Physiologie de la cicatrisation cutanée. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Dermatologie, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 2000, 98-040-A-10 : 8 p.
53. SMIELL J.M., The Becaplermin Studies Group. Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. *The American Journal of Surgery*, 1998, **176** : 68S-73S.
54. SOMME D., RENY J.-L., MAINARDI J.-L. Troubles trophiques du pied chez le diabétique : stratégie anti-infectieuse. *Annales de Médecine Interne*, 2001, **152** : 305-316.
55. STANSBERRY K., MOSS Q., PEPPARD H., MCNITT P., VINIK A. Intravenous bisphosphonate rapidly reverses the paradoxical increase in blood flow to the foot in Charcot Neuroarthropathy. *Diabetes*, 1999, **48** (supplément 1) : A92.
56. STEED D., Foundations of good ulcer care. *The American Journal of Surgery*, 1998, **176** : 20S-25S.
57. TOLEDANO A. *Artériopathie des membres inférieurs*, Estem, Paris, 2001.

58. VANNEREAU D., RICHARD J.-L. Prévention des plaies du pied chez le diabétique. *Journal des Plaies et Cicatrisations*, 1995, 1. [www.sffpc.org/pages/connaissance10.php3](http://www.sffpc.org/pages/connaissance10.php3) page consultée le 26.11.2001.
59. VAYSSAIRAT M., LE DEVEHAT C. Vasculopathie diabétique : la place des explorations microcirculatoires en pratique quotidienne. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2001, 26 : 126-129.
60. VIDAL. *Dictionnaire des médicaments*, 78<sup>ème</sup> édition, Editions OVP, Paris, 2002.
61. WIEMAN T.J., The Becaplermin Gel Studies Group. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) Gel. *The American Journal of Surgery*, 1998, 176 : 74S-79S.
62. WIEMAN T.J., SMIELL J.M., SU Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 822-827.
63. YOUNIS W.S., CAMPBELL S., SLACK M.S. Pharmacists' attitudes toward diabetes and their involvement in diabetes education. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2001, 35 : 841-845.
64. ZOOROB R.J., HAGEN M.D. Guidelines on the care of diabetic nephropathy, retinopathy and foot disease. *American Family Physician*, 1997, 56 : 2021-2028.
65. Anonyme. Médicaments à délivrance particulière. Regranex. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2002, 2425/2426 : 41.
66. [http://www.alfediam.org/membres/cout\\_diabete/index.asp](http://www.alfediam.org/membres/cout_diabete/index.asp) page consultée le 24.07.2002.
67. <http://www.bhpc.hrsa.dhhs.gov/leap> page consultée le 10.09.2002.
68. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/diabeto.pdf> page consultée le 27.10.2001.
69. [http://www.diabetes.org/main/application/commercewf?origin=\\* .jsp&event=link\(B1\\_1\)](http://www.diabetes.org/main/application/commercewf?origin=* .jsp&event=link(B1_1)) page consultée le 21.08.2002.
70. <http://www.diabetes.usyd.edu.au/foot/Fexam1.html> page consultée le 25.07.2002.
71. [http://www.orthoweb.be/brochures/footankle/diabetic\\_fr.htm](http://www.orthoweb.be/brochures/footankle/diabetic_fr.htm) page consultée le 27.10.2001.
72. [http://www.powerpak.com/CE/footcare\\_pharm/lesson.cfm](http://www.powerpak.com/CE/footcare_pharm/lesson.cfm) page consultée le 24.06.2002.
73. <http://www.resdiab06.org> page consultée le 16.07.2002.
74. [http://www.sante.gouv.fr/html/actu/36\\_diabet7.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/36_diabet7.htm) page consultée le 27.07.2002 (Déclaration de Saint-Vincent).
75. [http://www.uptodate.com/patient\\_info/topicpages/pictures/charcot.gif](http://www.uptodate.com/patient_info/topicpages/pictures/charcot.gif) page consultée le 01.09.2002
76. [http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV\\_MED/AC/Impression.asp?Nsubj=201](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/AC/Impression.asp?Nsubj=201) page consultée le 07.07.2002.



## Faculté de Pharmacie de Grenoble



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





***Le pied diabétique.  
Physiopathologie, nouvelles thérapeutiques et place du pharmacien d'officine.***

**RESUME**

Le pied diabétique est une complication fréquente du diabète résultant de l'intrication de phénomènes neuropathiques, artériopathiques et infectieux. Afin de diminuer les répercussions humaines et économiques du pied diabétique, une **approche globale et multidisciplinaire** des troubles trophiques est nécessaire. Elle peut se traduire par la création de **centres spécialisés** ou la mise en place de **réseaux "ville-hôpital"** pour une prise en charge en ambulatoire plus importante, diminuant ainsi les coûts liés à l'hospitalisation. La réduction de l'incidence des troubles trophiques et des amputations passe par une **large campagne de dépistage et de prévention**. Elle doit s'appuyer sur un approfondissement de la **formation du personnel de santé** en contact avec les patients diabétiques (médecins généralistes et spécialistes, infirmières, pédicures, pharmaciens...). Elle repose aussi sur la recherche et la validation de **nouveaux protocoles thérapeutiques**, notamment ceux déjà utilisés à l'étranger.

A l'avenir, le **pharmacien d'officine** sera confronté à un nombre de plus en plus important de patients diabétiques. Il doit s'ensuivre une **intensification de son investissement dans la prise en charge des patients souffrant de diabète**, notamment dans le domaine du pied diabétique, afin de les aider à gérer leur maladie, d'améliorer leur qualité de vie et de retarder la survenue des complications. Cet enjeu nécessite un approfondissement spécifique des connaissances des pharmaciens et l'adoption de dispositions pratiques appropriées. Ainsi, les pharmaciens peuvent, par le biais de plaquettes informatives accompagnées de questions ciblées et par l'agencement des vitrines de leurs officines, éduquer le patient diabétique sur les mesures préventives à adopter. Ils doivent être capables de conseiller des produits d'hygiène et de soins adaptés aux diabétiques. L'implication des pharmaciens est cependant difficile à concrétiser si elle s'effectue de façon isolée. L'adhésion à un réseau de soins leur offre la possibilité d'intégrer une équipe compétente et motivée et d'apporter une contribution positive en tant qu'acteurs du système de santé publique.

**MOTS CLES :**

Pied diabétique - physiopathologie - traitement - prévention - éducation - rôle du pharmacien

**JURY :**

M. RIBUOT  
Mme GODIN-RIBUOT  
Mme PRADINES  
M. FAURE