



HAL
open science

Les statines et la metformine chez le patient diabétique de type 2 peuvent-ils entraîner une neuropathie périphérique : étude des patients hospitalisés en service de diabétologie au CHU de Bordeaux

Guillaume Treiber

► **To cite this version:**

Guillaume Treiber. Les statines et la metformine chez le patient diabétique de type 2 peuvent-ils entraîner une neuropathie périphérique : étude des patients hospitalisés en service de diabétologie au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01546385

HAL Id: dumas-01546385

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01546385>

Submitted on 23 Jun 2017

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.



Année 2017

Thèse n°3046

**Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Guillaume TREIBER

Né le 3 mars 1989 à Saint-Etienne

Le 22 mai 2017

**LES STATINES ET LA METFORMINE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE
DE TYPE 2 PEUVENT-ILS ENTRAÎNER UNE NEUROPATHIE
PÉRIPHÉRIQUE : ÉTUDE DES PATIENTS HOSPITALISÉS EN SERVICE
DE DIABÉTOLOGIE AU CHU DE BORDEAUX**

Directeur de thèse

Madame Laurence BAILLET-BLANCO, Docteur

Membres du Jury

Monsieur Vincent RIGALLEAU, Professeur

Madame Blandine GATTA CHERIFI, Professeur

Madame Estelle NOBECOURT, Professeur

Madame Christine COFFIN, Docteur

Président du jury

Juge

Juge

Juge

Rapporteur :

Monsieur Gwendal LE-MASSON, Professeur

J'exprime toute ma reconnaissance et adresse mes remerciements aux membres du jury de cette thèse :

Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU,

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos encouragements et vos très précieux conseils tout au long de ce travail. J'ai débuté ma formation en diabétologie à Bordeaux dans votre service et j'ai eu un immense plaisir à travailler à vos côtés. Merci de m'avoir fait confiance. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Madame le Professeur Blandine GATTA CHERIFI,

Je vous remercie de votre présence dans le jury de ma soutenance de thèse ainsi que de votre disponibilité et votre enseignement tout au long de mon passage à Bordeaux. Je vous assure de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Professeur Estelle NOBECOURT,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse malgré la distance qui sépare Haut-Lévêque de Saint-Pierre. J'en suis très honoré. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Madame le Docteur Christine COFFIN,

Votre gentillesse, votre dévouement auprès de vos patients, l'étendue de vos connaissances m'ont conquis lorsque vous m'avez accueilli dans votre service dans la charmante ville de Périgueux. Veuillez trouver l'assurance de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Laurence BAILLET-BLANCO,

Je te remercie infiniment pour ta disponibilité, tes encouragements et tes conseils tout au long de ce moment de préparation de la thèse. Mais aussi un grand merci pour ton accompagnement au cours de ma formation à Haut-Lévêque. J'ai énormément appris auprès de toi. Vois en ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Gwendal LE-MASSON,

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et merci du temps et de l'énergie que vous y avez consacré. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille tout au long de ces années. Merci de m'avoir accompagné, de m'avoir aidé à grandir depuis ces 28 ans. Merci pour les valeurs que vous m'avez inculquées patiemment. J'en suis là aujourd'hui grâce à vous, je vous aime. Merci papa pour ta relecture attentive de neurologue.

À ma sœur Julie et mon frère Martin qui se trouvent loin d'ici mais à qui je pense fort. Merci pour tous ces beaux moments passés ensemble. Vous m'êtes chacun extrêmement précieux.

A mes grands-parents, pour l'exemple et l'image qu'ils m'ont donnés. Je suis fier que tu sois là papi ! Omi, j'aurais tellement aimé que tu sois là !

A mes meilleurs amis : Julien et Nicolas. Que de temps ensemble, merci pour les fous rires et les moments incroyables passés dans notre « quartier » de l'Etrat.

A toute l'équipe Réunionnaise, Sarah, Claire, JM, Paquet, Jeannoux, Clarisse, Coco, Julia. Merci pour ces bons moments passés sous le soleil Réunionnais. Encore pleins d'aventures en perspective. Nous va retrouvé !! A mes colocataires Marius et Jennifer qui ont dû me supporter pendant cette période de préparation.

A mes co-internes bordelais, un grand merci pour votre accueil chaleureux pendant ces deux ans et pour tous les bons moments partagés. Spéciale dédicace à l'équipe du A2, les meilleurs : Soso, Aurélie et Oliv !! Mes premiers co-internes à Bordeaux. Que de fous rires dans l'aquarium ! A mes co-internes avec qui j'ai partagé de supers stages : Aurélie, François, Anaïs, Romain et Digé.

A mes amis stéphanois, Coline, Sarah, Bénédicte, JB, Catherine, Charlène, Julie, Marion, Sophie, Thomas et Joan pour ces merveilleuses années d'externat passées ensemble.

A mon unique chef adorée

Marie, toi qui m'a accueilli si chaleureusement. Avec toi j'ai appris la rigueur de la diabétologie et je t'en remercie. Mais je pense surtout à tous les bons moments passés ensemble. Vive le A2 !! Tu es la meilleure !

A l'ensemble des professionnels qui m'ont encadré tout au long de mon internat et notamment l'équipe de diabétologie du CHU de Saint-Pierre : le Docteur Cogne et Dr Le-Moullec, merci pour votre soutien.

Aux équipes paramédicales avec qui j'ai beaucoup partagé et qui rendent le quotidien de l'interne plus facile. Mi aime zot tout' Aux secrétaires des différents services pour votre gentillesse et votre efficacité, notamment Nabila et nos multiples pauses café.

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association
AGE: Advanced Glycation End products
AMPK: AMP-activated protein kinase
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2 : agoniste des récepteurs de l'angiotensine II
AVC : accident vasculaire cérébral
CES : conductance électrochimique de la sueur
CHU : Centre hospitalo-universitaire
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DN4 : questionnaire de douleur neuropathique en 4 questions
DSPN : distal sensory polyneuropathy
ENMG : électroneuromyogramme
FDRCV : facteur de risque cardio-vasculaire
FI : facteur intrinsèque
HbA1c : hémoglobine glyquée
HMG CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A
Holo-Tc : holotranscobalamine
HTA : hypertension artérielle
IDSA: Infectious Diseases Society of America
IMC : indice de masse corporelle
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
LDLc: low-density lipoprotein cholesterol
NO: oxyde nitrique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA: potentiel d'action
RAGE: Receptor for Advanced Glycation End products
ROT : réflexes ostéo-tendineux
SFD : Société Francophone du Diabète
SNC : système nerveux central
SNP : système nerveux périphérique
VLDL: very low density lipoprotein

Table des matières

1. INTRODUCTION.....	7
1.1 PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE.....	8
1.1.1 Système nerveux somatique.....	9
1.1.2 Système nerveux autonome	9
1.1.3 Structure anatomique de la fibre nerveuse.....	9
1.1.4 Rôle de la gaine de myéline (myélinisation).....	10
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE.....	11
1.2.1 Neuropathies démyélinisantes.....	11
1.2.2 Neuropathies axonales	12
1.3 ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES	13
1.3.1 Causes médicamenteuses	13
1.3.2 Neuropathies carencielles vitaminiques	14
1.3.3 Autres facteurs de risques de neuropathie.....	16
1.3.4 Cause métabolique : le diabète.....	17
1.4 NEUROPATHIE DIABETIQUE : GENERALITES	23
1.4.1 Epidémiologie	23
1.4.2 Aspects socio-économiques	24
1.5 PRESENTATION CLINIQUE DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE	25
1.5.1 Les polyneuropathies diabétiques longueur dépendantes	25
1.5.2 Mononévrites, multinévrites	26
1.5.3 Atteinte dysautonomique	26
1.6 STRATEGIE DIAGNOSTIC DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE.....	28
1.6.1 Monofilament de Semmes-Weinstein 5,07 (10g)	28
1.6.2 Diapason de 128Hz	30
1.6.3 Réflexes ostéo-tendineux achilléens	30
1.6.4 Echelle d'évaluation de la douleur DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions)	30
1.6.5 Neuroesthésiométrie.....	32
1.6.6 Electroneuromyogramme (ENMG)	33
1.6.7 Sudoscan	33
1.6.8 Autres techniques d'évaluation des neuropathies.....	35
1.6.9 Score de probabilité clinique de neuropathie selon les critères de Toronto.....	36
1.6.10 Test de vitesse de marche sur 6 mètres	37
1.7 THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES	38
1.7.1 Diabète et metformine.....	38
1.7.2 Diabète et statine	39
2. JUSTIFICATION DE CE TRAVAIL.....	40
3. SUJETS ET METHODES.....	41
3.1 SUJETS DE L'ETUDE.....	41
3.2 METHODOLOGIE.....	41
3.2.1 Recueil des données	41
3.2.2 Analyses statistiques	45
4. RESULTATS.....	46
4.1 Caractéristiques des patients selon le traitement.....	47
4.1.1 Données des patients sous metformine	47
4.1.2 Données des patients sous statines.....	48
4.2 Données des patients avec probabilité de neuropathie selon la classification de Toronto.	50
4.3 Données cliniques et anomalies neurologiques de la population étudiée	51
4.4 Atteinte neurologique par évaluation de la fonction sudorale au Sudoscan	53
4.5 Neuropathie secondaire chez le patient diabétique : influence des traitements par statine ou metformine ?	54
4.5.1 Influence d'un traitement par metformine sur la neuropathie.	54

4.5.2 Relation entre le taux vitamine B12 et les signes cliniques de neuropathies.....	56
4.5.3 Relation entre le taux d'homocystéinémie et les signes cliniques de neuropathies	57
4.5.4 Relation directe entre la metformine et les signes de neuropathie.....	58
4.6 Implication des statines dans le développement de la neuropathie chez les diabétiques de type 2.....	59
4.7 Vitesse de marche et neuropathie.....	62
5 . DISCUSSION	66
5.1 Données concernant les patients avec une neuropathie périphérique.	66
5.2 Données des patients sous statines.....	69
<i>Association statine et neuropathie périphérique chez le patient diabétique type 2.....</i>	<i>70</i>
<i>Mécanismes d'action délétères des statines sur le système nerveux périphérique.</i>	<i>71</i>
<i>Stratégie thérapeutique des statines chez les patients diabétiques.</i>	<i>74</i>
5.3 Données des patients sous metformine.	75
<i>Quel(s) mécanisme(s) pour expliquer la carence en B12 secondaire à la metformine?</i>	<i>78</i>
<i>Stratégie thérapeutique de la metformine chez les patients diabétiques de type 2.....</i>	<i>82</i>
5.4 La vitesse de marche chez le patient diabétique	83
<i>Facteurs influençant la vitesse de marche.</i>	<i>83</i>
<i>Vitesse de marche et statine</i>	<i>86</i>
5.5 Evaluation de la neuropathie par le Sudoscan	87
5.6 Intérêts / limites de notre étude	88
6 . CONCLUSION.....	89
7 . BIBLIOGRAPHIE.....	90

1 . INTRODUCTION

La neuropathie diabétique, complication particulièrement fréquente et précoce du diabète de type 1 et de type 2, se caractérise par l'atteinte du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et/ou du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie) favorisée par un état d'hyperglycémie non contrôlé. On estime qu'environ 30% des patients diabétiques auront une neuropathie au cours de l'évolution de leur maladie (1). Les manifestations cliniques de la neuropathie sont hétérogènes et se caractérisent par la présence de symptômes et/ou de signes d'une dysfonction des nerfs périphériques chez les personnes diabétiques après avoir exclu d'autres causes de neuropathie.

Outre les facteurs connus de neuropathie périphérique chez nos patients diabétiques comme l'équilibre glycémique et la durée de diabète, l'incrimination des traitements très fréquemment utilisés chez ce type de population, à savoir les statines et la metformine, est discutée dans plusieurs études.

La metformine est retrouvée comme un des facteurs responsable d'une baisse de la vitamine B12 avec pour certains sujets, d'authentiques cas de carence en cobalamine responsable de neuropathies périphériques. Dans l'étude de Daryl J While (2) sur des patients diabétiques type 2 avec neuropathie, les patients sous metformine ont un taux significativement plus bas de cobalamine et présentent plus de carence que les patients sans Metformine (210pmol/l versus 486pmol/l $p<0,0001$, et une carence chez 18 (31%) patients contre 2 (3%) patients sans metformine). Par ailleurs, la neuropathie sous Metformine semble plus sévère ($p<0.001$).

Concernant les statines, Tierney et al (3) soulignent que les patients sous statines ont une prévalence de neuropathie plus importante (23,5% vs 13,5%, $p=0,001$). Ce résultat reste significatif (OR 1,3 IC95% 1,1-1,6, $p=0,04$) après ajustement de nombreux facteurs associés à la neuropathie (diabète, âge, sexe, ethnie, poids, taille, alcool, taux de vitamine B12, hémoglobine glyquée, précarité, cholestérol LDL et hypertension artérielle). Les statines seraient un facteur de risque de neuropathie périphérique.

Il se pose donc la question de l'impact des traitements par metformine et statine dans le développement de la neuropathie périphérique chez les patients diabétiques de type 2, pour lesquels la maladie chronique est elle-même pourvoyeuse de neuropathie.

Dans le cadre du dépistage de la neuropathie périphérique chez le diabétique de type 2, outre les outils habituels employés dans le service de diabétologie (monofilament, diapason, réflexes ostéo-tendineux (ROT) achilléens, neuroesthésiométrie et le questionnaire de douleur neuropathique en 4 questions DN4), le Sudoscan et le test de marche sur 6 mètres encore peu employés s'avèrent être pertinents dans l'évaluation de la neuropathie.

Nos objectifs :

Nous avons donc réalisé une étude transversale monocentrique au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux dans le service de diabétologie du Professeur Rigalleau.

L'objectif principal du travail est d'étudier la relation entre la neuropathie périphérique et la présence d'un traitement par statine ou metformine dans une population de sujets diabétiques de type 2.

Les objectifs secondaires sont d'analyser les résultats obtenus sur l'évaluation de la neuropathie avec le Sudoscan et la vitesse de marche sur 6 mètres. Concernant la vitesse de marche sur 6 mètres, l'objectif est de :

- déterminer s'il existe une corrélation entre la vitesse de marche de nos patients diabétiques et la présence d'une neuropathie.
- rechercher une relation entre les traitements par statine ou metformine et la vitesse de marche.

1.1 PHYSIOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

Le système nerveux périphérique (SNP) est une entité regroupant l'ensemble des nerfs de l'organisme et reliant le système nerveux central (SNC : cerveau et moelle épinière) avec l'organisme. Ces différents nerfs se composent :

- 31 paires de nerfs spinaux : 8 cervicaux, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrés et 1 au niveau du coccyx.
- 12 paires de nerfs crâniens.

Ce vaste réseau de fibres nerveuses assure la propagation de l'information motrice ou sensitive aux organes cibles. Le système nerveux périphérique comprend le système végétatif et le système somatique.

1.1.1 Système nerveux somatique

Le système nerveux somatique est responsable de la sensibilité et du contrôle volontaire des actions du corps par l'intermédiaire des muscles squelettiques auxquels il est relié. Il est constitué de deux types de fibres.

- Les fibres efférentes amènent une information motrice de contraction aux muscles. La voie de ce système est constituée d'une séquence de deux motoneurones dont le premier a son origine dans le gyrus précentral du cortex cérébral correspondant à l'aire 4 de Brodmann. L'influx se propage initialement le long du faisceau corticospinal puis au niveau du second motoneurone par l'intermédiaire d'une synapse de la corne ventrale de la moelle épinière. Au niveau du second motoneurone, l'influx se propage le long de l'axone, empruntant une racine ventrale de la moelle puis un nerf périphérique pour arriver jusqu'à la jonction neuromusculaire.
- Les fibres afférentes acheminent des informations à partir des récepteurs cutanés (tact, douleur, chaleur) ou des récepteurs proprioceptifs (fuseaux neuronaux, articulaires).

1.1.2 Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome appelé système nerveux végétatif ou système nerveux viscéral, est responsable des fonctions involontaires et non contrôlées dans le cadre de l'homéostasie et de l'adaptation à l'environnement de l'organisme. Il met en action les muscles cardiaques, les muscles lisses (rôle dans la digestion ou la vasomotricité). Certaines fonctions endocrines et exocrines sont dirigées par ce système (sudation, digestion, salivation, sécrétion de mucus).

1.1.3 Structure anatomique de la fibre nerveuse

La fibre nerveuse est constituée de 2 principales entités :

- L'axone est le prolongement du neurone vers la synapse. Sa longueur est variable et peut dépasser le mètre. L'axone se termine par une arborisation où les extrémités (renflements terminaux) constituent l'élément pré-synaptique de la synapse.
- Les cellules de Schwann (neurolemmocytes) se positionnent tout au long de l'axone et assurent un rôle de soutien de l'axone. Elles synthétisent une gaine isolante électriquement appelée myéline régulièrement interrompue par des nœuds de Ranvier (zones non myélinisées). A noter que les cellules de Schwann ne sont présentes que dans le système nerveux périphérique.

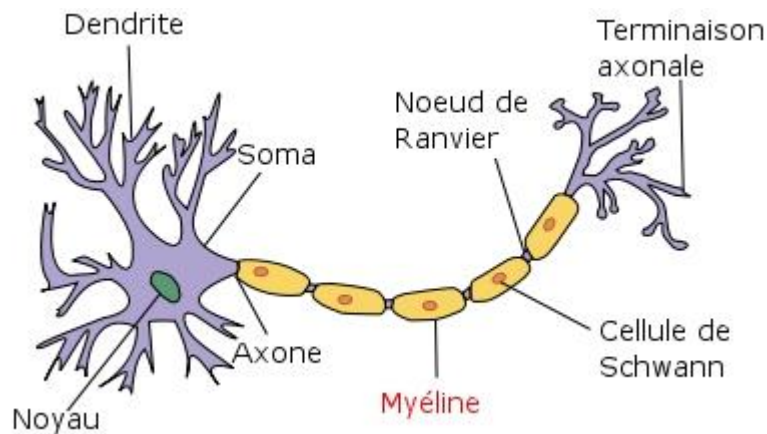


Figure 1 : structure anatomique de la fibre nerveuse

Il existe plusieurs types de fibre nerveuse afférente :

Type de fibre nerveuse	Information véhiculée	Gaine de myéline	Diamètre (μm)	Vitesse de conduction (m/s)
A-alpha ($A\alpha$)	Proprioception	myéline	13 -30	80 – 120
A-beta ($A\beta$)	Mécanorécepteur	myéline	6 – 12	35 – 75
A-delta ($A\delta$)	Douleur – Température	myéline	1 – 5	5 – 35
C	Douleur – Température	amyélinisée	0,2 – 1,5	0,5 – 2

Figure 2 : Différents types de fibres nerveuses selon la classification d'Erlander et Gasser.

Les petites fibres nerveuses sont représentées par les fibres de type C amyélinisées et les fibres $A\delta$ myélinisées. Les fibres $A\delta$ transmettent des informations mécaniques et thermiques. Ces fibres sont responsables de la première sensation au cours de l'évènement douloureux, épicritique. Pour les fibres C à conduction très lente, elles transmettent une douleur à type de brûlure qui se manifeste plus tardivement mais qui est aussi plus diffuse. La neuropathie douloureuse témoigne systématiquement d'une atteinte des petites fibres.

1.1.4 Rôle de la gaine de myéline (myélinisation)

L'information ou influx nerveux diffusant dans la fibre nerveuse correspond à un potentiel d'action (PA) se propageant tout au long de l'axone pour arriver au niveau de la synapse. L'influx nerveux est un phénomène électrochimique avec échanges ioniques entraînant des dépolarisations avec propagation tout le long de la membrane de l'axone. Cette propagation du PA peut se dérouler selon deux principes différents, selon qu'il y ait présence d'une gaine de myéline ou non.

- La propagation s'effectue de proche en proche en l'absence de myéline.

- A l'inverse, il s'effectue de manière saltatoire en présence d'une gaine de myéline. L'influx nerveux saute alors de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier car la myéline au niveau des cellules de Schwann joue le rôle d'isolant électrique.

La vitesse du potentiel d'action varie entre 1m/s et 100m/s. Elle est d'autant plus importante que le diamètre de l'axone et la présence de myéline sont importants. Emis en un point de l'axone, le PA se propage sans atténuation tout au long de la fibre nerveuse.

1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

L'atteinte neuropathique est la résultante d'une dégradation des structures qui composent le système nerveux périphérique. Sur le plan sémiologique, l'atteinte neuropathique périphérique est extrêmement vaste et hétérogène associant souvent des troubles sensitivomoteurs avec parfois une participation végétative. Il existe aussi des formes sensibles pures et des formes motrices pures. Dans le cadre de notre travail, nous décrirons principalement plus bas le tableau clinique neurologique dans le cadre du diabète. Toutefois devant toute présentation de neuropathie périphérique, il est important d'évaluer en premier lieu le syndrome neurologique évoqué. La classification électroclinique des neuropathies périphériques regroupe plusieurs syndromes :

- Les polyneuropathies avec une atteinte bilatérale, longueur dépendante, étendue et symétrique dans la majorité des cas.
- La mononeuropathie : respecte une systématisation tronculaire. Certains tableaux présentent une atteinte successive ou simultanée de plusieurs plexus, racines ou troncs nerveux, on parlera alors de mononévrite multiple.
- Les polyradiculoneuropathies avec atteinte des racines nerveuses sensibles et motrices et des troncs nerveux.
- Les neuronopathies avec atteinte du corps cellulaire du neurone (moteur ou sensible).

Par la suite, il semble important de déterminer le type lésionnel : ainsi on distingue deux grands types d'atteintes lésionnelles de la neuropathie périphérique : les neuropathies axonales et les neuropathies démyélinisantes. Cette distinction n'est pas seulement physiopathologique mais elle permettra aussi d'orienter le diagnostic étiologique de la neuropathie.

1.2.1 Neuropathies démyélinisantes

Les neuropathies démyélinisantes correspondent à une atteinte en rapport avec un processus de démyélinisation par l'atteinte des cellules de Schwann ou de la myéline. Elle s'initie au niveau de la zone inflammatoire la plus importante. La démyélinisation segmentaire se fait donc aléatoirement

sur le nerf et non pas exclusivement à la partie distale de ce dernier. On constate d'ailleurs plutôt une atteinte proximale du SNP au niveau des racines. Les mécanismes mis en jeu sont inflammatoires, auto-immuns ou génétiques. A l'examen, ce type d'atteinte donne un déficit sensitivo-moteur à prédominance motrice des quatre membres avec pour certaines étiologies comme dans les polyradiculonévrites (par exemple : syndrome de Guillain Barré), une prédominance proximale du déficit moteur.

1.2.2 Neuropathies axonales

Dans le cadre des neuropathies axonales, les lésions touchent l'axone préférentiellement des longues fibres ("atteinte longueur dépendante") et ceci initialement dans leur partie distale. Si le facteur causal n'est pas pris en charge, le processus de dégénérescence se propage de façon ascendante. Cette atteinte trouve essentiellement sa cause dans le cadre de processus carenciels (carences vitaminiques) ou métaboliques (insuffisance rénale, hypothyroïdie, diabète) et/ou vasculaires. Cliniquement l'atteinte axonale donne un déficit sensitivo-moteur ou à prédominance sensitive, distal, symétrique et ascendant au cours de l'évolution.

Devant tout symptôme clinique pouvant évoquer une atteinte neuropathique, il est recommandé de réaliser un bilan complémentaire à la recherche d'une ou des causes de la neuropathie. Des investigations supplémentaires sont non contributives, chez les patients présentant des signes ou des symptômes typiques d'une polyneuropathie dans un contexte de diabète, d'infection par le VIH, d'insuffisance rénale et d'éthylisme chronique. A l'inverse, les explorations électromyographiques auront leur intérêt devant des tableaux atypiques ou pour différencier une atteinte sensitivomotrice d'une forme sensitive pure (4).

1.3 ETIOLOGIES DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

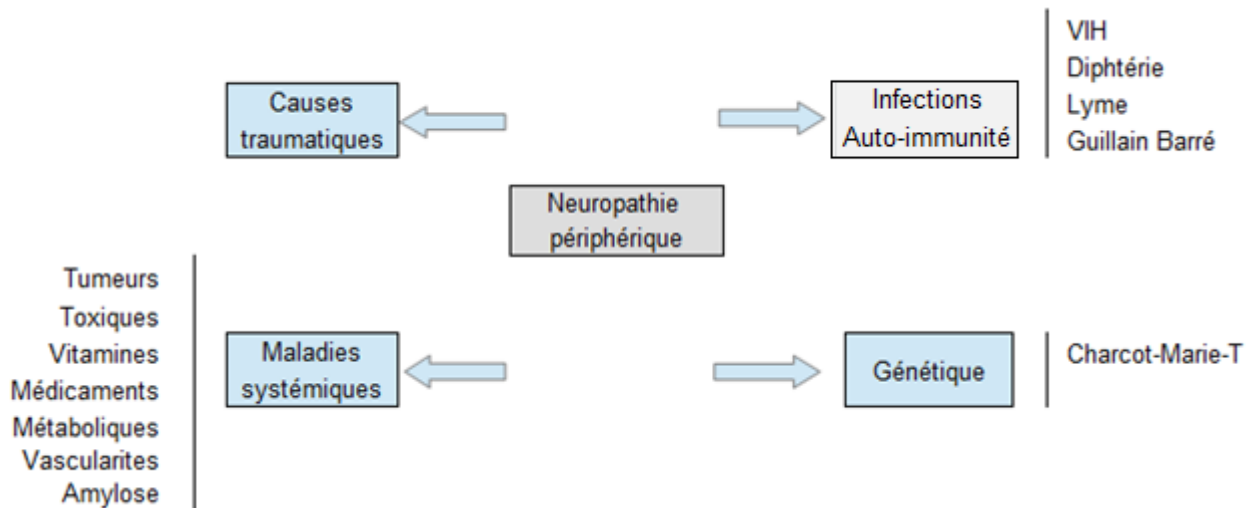


Figure 3 : Tableau des principales étiologies des neuropathies périphériques.

Les orientations étiologiques de la neuropathie périphérique sont multiples et sont représentées de manière non exhaustive dans la figure 3. Nous allons décrire plus précisément, les étiologies pertinentes de neuropathie dans le cadre de notre sujet d'étude à savoir : les neuropathies secondaires aux médicaments, au diabète, aux carences vitaminiques et aux facteurs cardio-vasculaires.

1.3.1 Causes médicamenteuses

De nombreux traitements sont reconnus responsables de neuropathies périphériques, essentiellement par un effet toxique au niveau de l'axone. La présentation sémiologique des neuropathies induites par les médicaments ne présente pas de spécificité bien déterminée et il peut être délicat de retenir avec certitude la responsabilité d'un traitement. Cela est d'autant plus difficile si la maladie pour laquelle un traitement neurotoxique est initié, est pourvoyeuse elle-même de neuropathie.

G Durrieu (4) a montré à partir des données de la banque française de pharmacovigilance de 1995 à 2005 que les médicaments incriminés dans la neuropathie étaient par ordre décroissant :

- les anti-infectieux (43,6%) : les anti rétro-viraux, les anti protéases, les anti tuberculeux.
- les antinéoplasiques et immunomodulateurs (15,9%) : le thalidomide et le léflunomide.
- les médicaments du système cardiovasculaire (14,8%) : l'anti arythmique (flécaine), les diurétiques et les statines.
- les médicaments du système nerveux central (7,9%) : les anti-épileptiques.
- les médicaments des voies digestives et du métabolisme : les anti-goutteux (allopurinol).

Au total, 1 110 observations de neuropathies liées à une prise de médicaments entre 1995 et 2005 ont été rapportées au réseau national de pharmacovigilance ce qui équivaut à 110 déclarations par an. Au vu de ces chiffres faibles, il est probable que de nombreux cas de neuropathies secondaires aux médicaments n'aient pas été diagnostiqués avec une imputabilité difficile à déterminer.

Les mécanismes lésionnels mis en jeu sont partiellement expliqués mais tout comme les neuropathies, l'atteinte axonale et l'atteinte démyélinisante sont retenues (5). Dans les neuropathies médicamenteuses démyélinisantes, la toxicité au niveau des cellules de Schwann ou l'atteinte par un mécanisme immunologique (myélinopathie) secondaire aux traitements sont des mécanismes évoqués. Le traitement de la neuropathie secondaire aux traitements repose essentiellement sur l'arrêt de l'agent incriminé. En cas de douleurs neuropathiques, un traitement par Cymbalta, Lyrica ou gabapentine peut être instauré (6).

Neuropathies médicamenteuses axonales

Type	Médicament	Mécanisme	
Axonopathie distale rétrograde : centripète	Vincristine Taxol Cisplatine Colchicine Podophilline	Trouble du flux axonal rapide	
	Isoniazide Hydralazine Éthionamide	Déficit en pyridoxine	
	Métronidazole Misonidazole	Trouble de la synthèse des protéines (se fixe sur l'ARN)	
	Nitrofurantoïne	Déficit en glutathion	
	Pyridoxine ddl, ddC, D4t Vidarabine Interféron alpha Almitrine Diphénylhydantoïne Lithium Dapsone	?	
	Cimétidine Carbimazole Tryptophane	Immunologique	
	Disulfiram Metarsoprol	Trouble du flux axonal lent	
	Clioquinol Thalidomide	? Inhibition de la synthèse des protéines	
	Axonopathie proximale centrifuge		
	Neuronopathie		

Figure 4 : Liste non exhaustive de traitements neurotoxiques répartis selon leur atteinte axonale ou démyélinisante. Masson et Al (5)

Neuropathies médicamenteuses démyélinisantes

Type	Médicament	Mécanisme
Schwannopathie	Maléate de perhexiline Amiodarone Chloroquine	Lipidose médicamenteuse Inhibition des enzymes lysosomiales
	Suramine	Inhibition des enzymes lysosomiales ?
Myélinopathie	Sels d'or	Immunologique ?

1.3.2 Neuropathies carencielles vitaminiques

Les carences en vitamines B1 et B6 sont responsables de neuropathies périphériques dont le tableau est majoritairement rencontré dans un contexte de consommation d'alcool chronique. La prévalence de la neuropathie périphérique chez les patients alcooliques est en moyenne estimée selon les études

entre 25 et 65%, et dépend essentiellement de la durée de l'intoxication alcoolique et de son intensité (7). L'alcool est responsable de neuropathies par l'intermédiaire de deux mécanismes :

- Le premier étant la toxicité directe de l'alcool (éthanol) au niveau axonal en se fixant sur les phospholipides membranaires notamment sur les récepteurs des systèmes GABAergique et glutamatergique, entraînant une dysfonction des canaux ioniques altérant l'influx nerveux.
- Le second étant que l'éthanol est responsable de la production d'acétaldéhyde (éthanal), un métabolite néfaste sur les nerfs (8).

Par ailleurs, sur un terrain de dénutrition très souvent marqué chez les personnes éthyliques chroniques, les carences vitaminiques (B1, B2, B6, B9, B12 et Vit E), lipidiques et protidiques sont responsables du dysfonctionnement du système nerveux périphérique indépendamment de la toxicité directe de l'alcool. La neuropathie toxique alcoolique touche surtout les petites fibres sensibles. La supplémentation vitaminique, la renutrition, et le sevrage alcoolique font parties de la prise en charge thérapeutique de ces neuropathies. La récupération est lente et souvent incomplète.

Cas particulier : neuropathies secondaires à une carence en cobalamine (vitamine B12).

La cobalamine est une vitamine non synthétisée par l'organisme. Les besoins sont donc couverts par l'alimentation. De base, les apports quotidiens en vitamine B12 sont de l'ordre de 5 à 7µg, en fonction du type d'alimentation. La dose quotidienne recommandée est plus basse : 2µg/ jour.

Par conséquent, d'importants stocks de cobalamine sont localisés au niveau hépatique, stocks évalués entre 2 et 5mg, c'est à dire des réserves correspondant à environ 1 000 jours d'apports. Il se déroule un certain temps avant que la carence n'apparaisse en cas de manque d'apport.

Au niveau digestif, les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques auxquelles elles sont rattachées, par la sécrétion gastrique (acide chlorhydrique et pepsine) puis se relie avec des protéines salivaires. Par la suite, sous l'action de protéases pancréatiques, la cobalamine se délibère au niveau du duodénum.

A ce niveau, l'absorption de la cobalamine s'effectue selon deux mécanismes différents :

- L'absorption sous l'action du facteur intrinsèque (FI) : plusieurs étapes et transports intraluminaux aboutissent à un complexe facteur intrinsèque – vitamine B12 qui se lie aux cellules de l'iléon terminal et permet l'incorporation de la vitamine B12. La vitamine B12 traverse la muqueuse et est déversée dans la circulation portale, transportée par des protéines spécifiques : les transcobalamines.
- Un mécanisme non facteur intrinsèque dépendant, par diffusion simple de la cobalamine.

La vitamine B12 se retrouve par la suite dans le plasma associée à des transporteurs de deux types: un complexe haptocorrine-vitamine B12 qui représente 80 à 90% de la quantité totale de vitamine B12 dont le rôle est actuellement indéterminé et le complexe transcobalamine et vitamine B12, complexe biologiquement actif nommé holotranscobalamine (Holo-Tc), qui constitue 10 à 20% de la vitamine B12 totale. L'Holo-Tc est considérée comme la vitamine B12 biologiquement active, car elle peut être assimilée par les cellules via des récepteurs spécifiques de la transcobalamine.

Outre les défauts d'apports constatés chez les sujets présentant une alimentation carencée comme les végétariens stricts, les étiologies du déficit vitaminique sont essentiellement liées aux étapes de la digestion et de l'absorption de la vitamine B12.

La majorité des déficits est causée par la mauvaise digestion ou l'absence de dissociation de la vitamine B12 avec ses protéines porteuses au niveau digestif : les haptocorrines. Ces anomalies de dissociation et / ou d'absorption se retrouvent dans plusieurs entités pathologiques :

- Les gastrites : gastrites atrophiques, infection à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, Bypass.
- Les insuffisances pancréatiques : pancréatites d'origine alcoolique, mucoviscidose.
- Les pullulations bactériennes : achlorydrie, syndrome d'Ogilvie.
- Médicaments : inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), metformine.

D'autres pathologies plus spécifiques, comme la maladie de Biermer, intéressent le facteur intrinsèque, avec la présence d'anticorps dirigés contre ce facteur. La vitamine B12 intervient dans de nombreux processus de notre organisme : synthèse de l'ADN, mitose (division cellulaire), hématopoïèse, synthèse des hormones et des neurotransmetteurs, protection du système nerveux central et périphérique. Les répercussions de la carence en B12 trouvent donc plusieurs manifestations, essentiellement au niveau hématologique et neurologique. Sur le plan neurologique, le tableau est vaste et polymorphe associant polynévrite, ataxie, syndrome cérébelleux, atteinte des paires crâniennes, troubles des fonctions supérieures, sclérose combinée de la moelle dans les formes sévères.

1.3.3 Autres facteurs de risques de neuropathie.

Les facteurs de risque de neuropathies sont connus et recherchés, parmi eux, la grande taille, l'âge, l'insuffisance rénale.

Tesfaye (9) met par ailleurs en évidence que les facteurs de risque cardio-vasculaire comme le surpoids, les dyslipidémies (hypertriglycéridémie, LDL cholestérol élevé), le tabagisme, l'HTA et les antécédents cardio-vasculaires s'intégrant dans le cadre du syndrome métabolique, peuvent

correspondre à des facteurs de risque de neuropathie chez le diabétique de type 1 indépendamment du contrôle glycémique et de la durée de diabète. Par ailleurs un taux bas en HDL cholestérol serait lié à la neuropathie (10).

1.3.4 Cause métabolique : le diabète

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (11), le diabète est défini par :

- une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l (1,26g/l), après un jeun de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- ou une glycémie 2 heures après une charge de 75 grammes de glucose $\geq 11,1$ mmol/l (2,0g/l)
- ou une glycémie $\geq 11,1$ mmol/l (2,0g/l), quelle que soit l'heure du prélèvement, en présence de symptômes cliniques.

La neuropathie diabétique est une des complications redoutées du diabète, pour laquelle deux principaux facteurs bien évalués dans la littérature, ont été mis en cause : l'équilibre glycémique et la durée du diabète.

A. Durée du diabète

Dans l'étude observationnelle de Pirart (12) des neuropathies chez 4 400 patients diabétiques, les résultats ont montré une prévalence de 7% de la neuropathie chez les patients avec découverte récente d'un diabète (diabète < 1 an). La prévalence est alors de 50% de neuropathie pour les patients présentant un diabète de 25 ans d'ancienneté. Ces observations ont par la suite été confirmées avec notamment les données retrouvées chez Young (13). Cependant la prévalence augmente surtout à partir de 5 ans de diabète (12). Par ailleurs, Robinson et Al (14) retrouvent chez 107 patients présentant une neuropathie périphérique, une prévalence de 42% au sein de cette population, d'un statut d'intolérance au glucose, contre 14% en moyenne dans la population générale ce qui pourrait fortement évoquer que même une élévation mineure de la glycémie pourrait être un facteur de risque de développement de neuropathie. Une autre étude (15) va en ce sens et retrouve une prévalence significativement plus importante d'intolérance au glucose dans le groupe avec douleur neuropathique. Sur le plan électromyographique, certains auteurs (16) détectent des signes de neuropathies chez 32.8% des patients intolérants au glucose avec une prédominance d'atteinte des petites fibres. Cependant les données sont contradictoires avec des publications (17) ne retrouvant pas cette association entre neuropathie et intolérance au glucose. Il semble que la faible puissance liée aux petits effectifs et les critères non standardisés entre les études définissant la neuropathie et l'intolérance au glucose peuvent expliquer ces contradictions.

B. Contrôle du diabète

La qualité du contrôle glycémique joue un rôle clé dans l'incidence sur la fréquence et la gravité de la neuropathie. "L'hypothèse glucose" a été démontrée en premier dans l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) chez les diabétiques de type 1, sur la fréquence des complications dégénératives du diabète, dont la neuropathie, en fonction de la correction de l'hyperglycémie (18). Le traitement intensif marqué par une HbA1c 7,0% (versus groupe conventionnel avec HbA1c 9,0%) a permis une réduction significative de 64% du risque de neuropathie diabétique périphérique (prévalence 9,3% versus 17,5%) et de 45% du risque de neuropathie cardiaque autonome sous insulinothérapie intensive pendant 5 ans. Après l'étude DCCT, la totalité de la cohorte a été invitée à participer à une étude observationnelle sur le long terme : EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (19, 20) avec un suivi conventionnel pour tous les patients. Au cours de ce suivi, il existe une convergence du contrôle glycémique (HbA1c moyenne à 8%) entre les 2 anciens groupes intensif et conventionnel de l'étude DCCT. Avec un recul de 20 ans supplémentaires après l'étude DCCT, la prévalence des complications neuropathiques (périphérique et autonome) est restée significativement plus basse chez le groupe anciennement traitement intensif sous DCCT (22% versus 28% après 14 ans de suivi) avec une réduction du risque d'incidence de la neuropathie périphérique de 30% pour le groupe intensif (OR 0.70 IC95% 0.52–0.93 EDIC 13/14years) et une réduction du risque de neuropathie autonome de 30% pour le groupe intensif (OR 0.70 IC95% 0.51–0.96). La différence observée dans la prévalence de la neuropathie à l'issue de l'essai témoigne d'un possible effet de mémoire glycémique.

Outcome measure	DCCT closeout	EDIC year 13/14
Clinically evident DPN		
INT	57 (11) [†]	145 (29)
CON	96 (18)	154 (34)
Abnormal nerve conduction studies		
INT	73 (18) [†]	195 (45)
CON	137 (36)	151 (52)
Confirmed DPN		
INT	32 (6) [†]	117 (22) [‡]
CON	75 (14)	136 (28)

*Incidence at DCCT closeout is among participants without the defined outcome at DCCT baseline. Incidence at EDIC year 13/14 is among participants without the defined outcome at DCCT closeout. [†]P < 0.001, [‡]P = 0.0125 former INT vs. CON.

Figure 5: EDIC year 13/14 (19,20): Tableau des incidences entre groupe intensif versus conventionnel concernant la neuropathie clinique évidente, les conceptions nerveuses anormales, et neuropathie confirmée.

Par la suite, plusieurs études, à commencer par l'UKPDS (21), ont évaluées chez le diabétique de type 2 le bénéfice du contrôle glycémique intensif notamment sur les complications micro-angiopathiques. L'UKPDS est une étude multicentrique avec un suivi de 10 ans chez 3867 patients

diabétiques type 2 de découverte récente. La réduction de la fréquence des complications micro-angiopathiques étaient de 25% à 10 ans de suivi dans le groupe traitement intensif par rapport au groupe traitement conventionnel, en parallèle d'une amélioration significative de l'équilibre glycémique (HbA1c 7.0% groupe intensif versus 7.9% groupe conventionnel, réduction 12% $p=0.029$). Plus spécifiquement, concernant la neuropathie, les patients du groupe traitement intensif présentaient à 15 ans une réduction de 40% du risque relatif d'avoir une neuroesthésiométrie pathologique >25volts (RR 0.60 IC95% 0.39 – 0.94 $P= 0.0095$).

Par la suite, le suivi de cette population dans UKPDS *10 years follow up* (22) a montré là encore une réduction du risque de micro-angiopathie de 24% dans l'ancien groupe traitement intensif, malgré la convergence assez rapide des HbA1c des deux groupes.

Dans le cadre de l'étude Steno2 (23), les auteurs s'intéressaient à la prise en charge multifactorielle intensive et ciblée chez 160 patients diabétiques de type 2 présentant une micro-albuminurie avec évaluation sur le retentissement cardio-vasculaire. Au niveau des atteintes micro-angiopathiques, le risque relatif après 7,8 ans de suivi, de développer une complication neurologique dysautonomique était réduit de 53 % (RR=0.53 IC 95% 0.34 to 0.81; $p=0.004$) dans le groupe traitement intensif. Cependant il faut noter que la réduction du risque relatif de neuropathie périphérique n'était pas significative (RR=0.97 ; IC 95% 0.62 to 1.51; $p=0.89$). Ce résultat peut être en partie expliqué par le fait que la neuropathie dans cette étude était évaluée uniquement par la neuroesthésiométrie qui détermine le seuil de perception vibratoire. Or l'atteinte neurologique précoce du diabète concerne les petites fibres, ce qui n'est pas déterminé par la perception du sens vibratoire. Par ailleurs, le design de l'étude n'a pas été conçu pour déterminer quel facteur du groupe traitement intensif, pouvait être responsable de l'amélioration de la neuropathie dysautonomique par exemple.

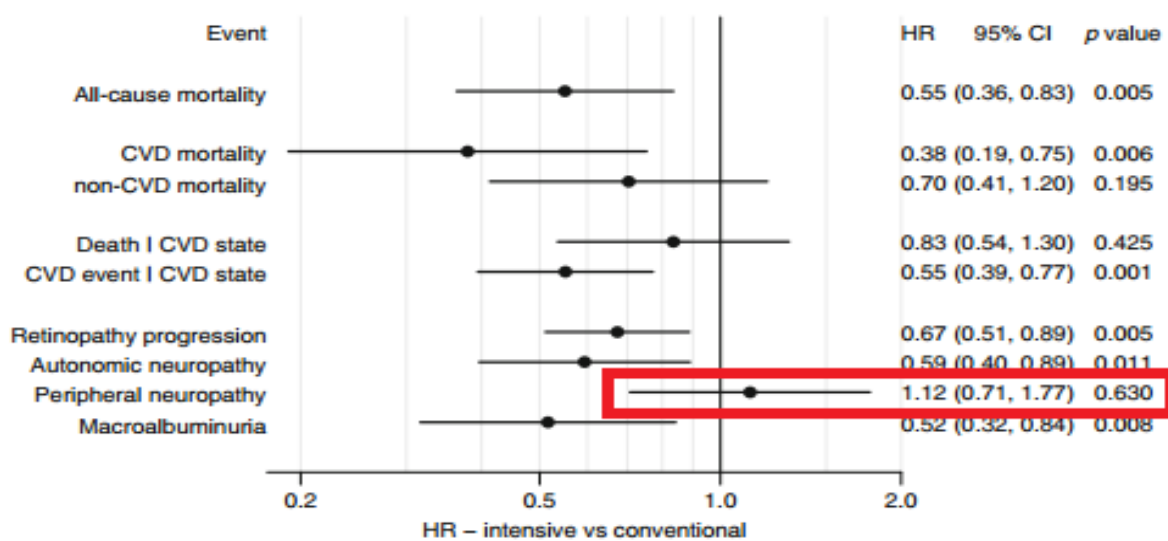


Figure 6: Etude Steno 2, pas de réduction du risque de neuropathie entre le groupe traitement conventionnel et suivi intensif (23).

Tout récemment dans le cadre du suivi à 21 ans de Steno2 (24), le groupe intensif conserve sa protection concernant la neuropathie dysautonomique par rapport au groupe contrôle avec une réduction de 41%, mais il n'existe toujours pas d'amélioration concernant la neuropathie périphérique.

C. Mécanismes lésionnels de l'hyperglycémie sur le nerf (25).

Les différents mécanismes lésionnels liés à l'hyperglycémie sur le système nerveux périphérique demeurent complexes, intriqués les uns aux autres. Leur action délétère a un effet sur la cellule de Schwann et les axones.

Activation de la voie des polyols :

L'activation de la voie des polyols est actuellement l'hypothèse physiopathologique la plus étudiée. Le glucose pénètre sans intervention de l'insuline dans le neurone périphérique par un transporteur GLUT 3 et dans les cellules endothéliales. L'hyperglycémie chronique entraîne une accumulation de glucose dans les neurones, par diffusion et par l'action de transporteurs spécifiques. Cet excès de glucose entraîne l'activation d'une voie métabolique mettant en jeu une enzyme l'aldol réductase, transformant le glucose en sorbitol. Cette voie métabolique suractivée conduit à des désordres intracellulaires variés :

1. L'accumulation de fructose et de sorbitol dans la cellule nerveuse conduit rapidement à la déplétion intra-axonale en myoinositol, molécule entrant dans la composition du phosphatidylinositol, phospholipide incorporant la membrane cellulaire. Par conséquent, des perturbations des structures membranaires se créent, avec turn-over des phospho-inositides (25). Il en résulte une altération de la production de seconds messagers cellulaires, diacyl glycérol et inositol triphosphate. Ces messagers jouent un rôle clé dans le fonctionnement de la pompe Na^+ / K^+ ATPase, et leur atteinte marque une altération de cette pompe, impliquée dans la conduction nerveuse. L'ensemble du processus physiopathologique s'inscrit dans un véritable cercle fermé puisque la captation intracellulaire de myoinositol est sodium dépendant et que l'atteinte de la pompe Na^+ / K^+ ATPase aggrave le processus de déplétion intra-axonale en myoinositol (26).
2. Chez le diabétique, le sorbitol en excès s'accumule dans la membrane basale des capillaires endoneuronaux et participe à l'altération des vasa vasorum qui vascularisent les neurones (26).

3. Les cellules de Schwann accusent dans des conditions d'hyperglycémie, une diminution de la synthèse de lipoprotéines, entraînant un défaut de maintien de la gaine de myéline et responsable de sa dégénérescence prématurée. Les fibres deviennent amyéliniques et la collaboration entre axone et cellule de Schwann est perturbée dans ce phénomène de démyélinisation (27).

4. L'accumulation de fructose et de sorbitol intracellulaire augmente l'osmolarité de la cellule de Schwann : de micro-œdèmes se produisent, entraînant une dégradation de la gaine de myéline.

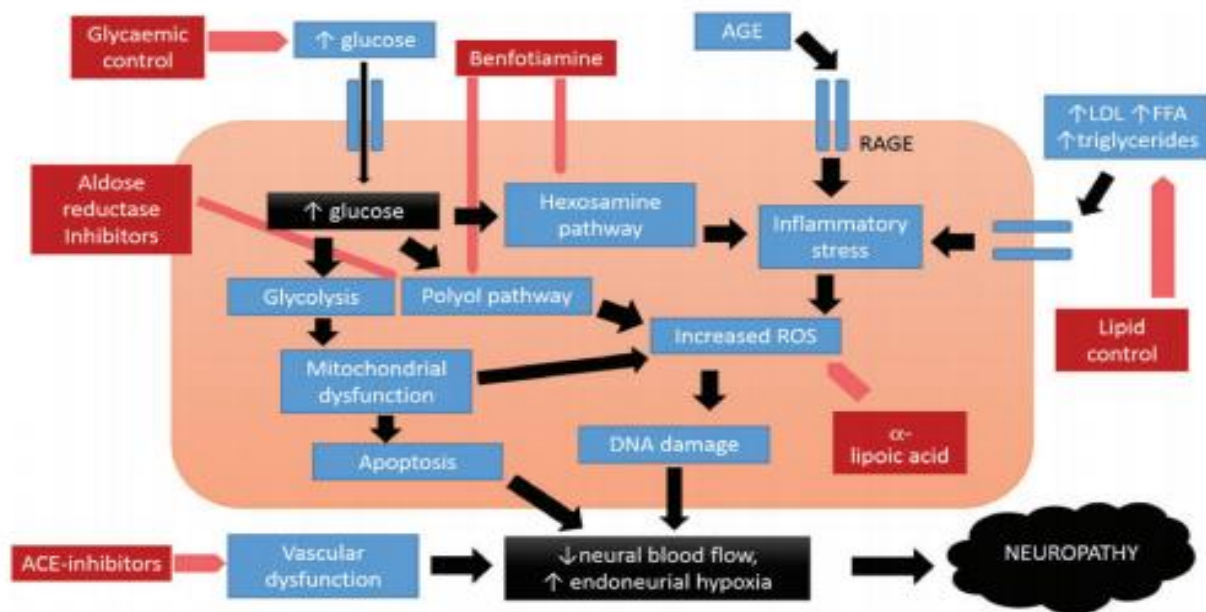


Figure 7 : Physiopathologie de la neuropathie diabétique dont le mécanisme de la voie des polyols dans la pathogénèse des neuropathies (Javed) (28)

Toxicité des produits terminaux de la glycation des protéines

Dans le cadre d'un état d'hyperglycémie chronique, les protéines plasmatiques subissent un processus non enzymatique appelé glycation qui aboutit aux produits terminaux de la glycation des protéines ou encore appelés AGE (Advanced Glycation End products). Le processus se déroule en trois étapes et débute par la fixation d'un sucre (glucose ou fructose) ou d'un aldéhyde sur les résidus aminés de la protéine formant un produit appelé base de Schiff. Cette réaction est dépendante du temps d'exposition au sucre et de la concentration sanguine en glucose. Par la suite, s'effectue un réarrangement moléculaire (réarrangement d'Amadori) entraînant un changement de conformation spatiale (isomérisation) de la base de Schiff et en dernier lieu, la réaction de Maillard permettant la formation des AGEs. La modification de la structure des protéines secondaire à la glycation est responsable d'une modification de leur fonction, de leur activité enzymatique et de leur relation avec certains récepteurs. L'interaction avec leurs récepteurs (RAGE) participent à la genèse

des complications du diabète par l'intermédiaire de processus pro-inflammatoires, du stress oxydatif et de la modification de l'expression des certains gènes (29). Dans le cadre de la neuropathie, les AGEs sont toxiques et peuvent contribuer à la dégénérescence des fibres nerveuses. L'incubation in vitro de cellules nerveuses et de cellules de Schwann avec des produits de la glycation entraîne leur destruction (30).

La laminine et la protéine P0 présentes dans la matrice extracellulaire sont les cibles de ce processus de glycation qui aboutit à la modification de sites nécessaires à la régénération d'axones lésés (31). L'excès des AGEs et l'interaction avec leurs récepteurs RAGE ont un effet délétère sur la micro-vascularisation endoneurale responsable d'ischémie et de destruction nerveuse (32).

Augmentation de la production de radicaux libres oxygénés

La voie oxydative constitue une voie d'aval finale commune à la voie des polyols et à la glycation des protéines responsables de la production de radicaux libres oxygénés et conduisant à des désordres tissulaires. Ces dérivés hautement réactifs et instables participent au vieillissement protéique, à la peroxydation des lipides et à des altérations de l'ADN. Ils favorisent donc l'atteinte micro vasculaire et l'hypoxie endoneurale.

Anomalie des facteurs de croissance vasculaire et nerveux

Dans le cadre de lésions nerveuses, une production importante de facteurs de croissance des cellules vasculaires endothéliales (VEGF) est à l'origine de l'angiogenèse de néo vaisseaux prolifératifs mais de constitution fragile et perméable. Ce procédé est similairement retrouvé dans le cadre de la rétinopathie diabétique, et est à l'origine de micro-œdèmes aggravant les lésions initiales. Des facteurs neurotrophiques ont été identifiés : le Nerve Growth Factor (NGF), le Ciliary Neurotrophic Factor (CNTS) et l'Insulin like Growth Factor 1 (IGF1). Ces facteurs ont un rôle essentiel dans la régénération cellulaire des neurones. Chez les patients diabétiques, il a été observé une diminution de ces facteurs.

Les facteurs génétiques

De manière indépendante à l'équilibre glycémique et de la durée du diabète, certains patients vont présenter rapidement des complications de neuropathie, alors que d'autres ne présenteront aucun signe clinique de neuropathie, même au-delà de 20 ans de diabète. Ces éléments suggèrent l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie chronique dans la physiopathologie de la neuropathie. Des possibles facteurs génétiques et/ou liés à l'environnement notamment

nutritionnel pourraient avoir une implication dans le développement de la neuropathie expliquant par exemple une prévalence plus importante de la neuropathie dans certaines populations : indienne, nord-africaine (33).

De multiples autres mécanismes ont été incriminés dans le processus de détérioration du SNP chez les patients diabétiques : le stress oxydatif, les facteurs vasculaires en particulier l'ischémie et l'oxyde nitrique. *Actuellement l'influence de chacun de ces facteurs dans l'atteinte neurologique est difficile à déterminer.*

En conclusion, bien que la neuropathie diabétique fasse partie de l'histoire évolutive du diabète, conditionnée par la durée de la maladie et le contrôle glycémique, la recherche systématique par l'examen clinique ou la biologie de toute autre origine possible de la neuropathie devient essentiel. P.J Dick et Al (34) retrouvent chez 380 patients diabétiques avec une neuropathie, que 10% d'entre eux présentent une neuropathie secondaire à une origine autre que le diabète. KC Gorson (35) avance pour sa part une origine secondaire autre que le diabète de neuropathie chez plus de la moitié de ses sujets diabétiques de type 2 avec neuropathie initialement au recrutement (53 patients sur 103, 55%).

1.4 NEUROPATHIE DIABETIQUE : GENERALITES

1.4.1 Epidémiologie

Le diabète est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec une prévalence qui ne cesse de croître. En 2014, on comptait environ 422 millions de diabétiques dans le monde, soit une prévalence de 8,5% de la population générale. En 2040, selon les estimations, le nombre de diabétiques atteindra les 622 millions dans le monde. En France en 2009, 2,9 millions de personnes soit 4,4% de la population étaient diabétiques avec une grande majorité de diabètes de type 2 (2,7 millions) (36).

La neuropathie est une complication extrêmement fréquente du diabète avec une prévalence estimée variable entre 10 et 50% selon les auteurs. Pirart (12) retrouve des signes de neuropathie chez 21 % des patients diabétiques, parmi lesquels 6 % étaient symptomatiques. En revanche, Harris et al (37) retrouve dans son étude une prévalence de la neuropathie évaluée entre 30 et 40 % chez les diabétiques américains. Cette différence de résultats est essentiellement liée à la disparité des critères utilisés pour la définition de la neuropathie (évaluation de la neuropathie utilisant un seul ou plusieurs outils comme l'exploration neurophysiologique par EMG) mais aussi au type de

population de diabétiques étudiés (type 1 ou 2). La prévalence de la neuropathie augmente avec la durée du diabète essentiellement au-delà de 5 ans de maladie (12).

Auteurs	Année	Sujets (n)	Méthode de dépistage	Prévalence neuropathie
Pirart (12)	1979	4400	Non disponible	21%
DCCT (18)	1989	1441	1 symptôme / signe + anomalie conduction (EMG)	2.1* – 4.9 %*
Harris (37)	1993	2405	Questionnaire signes neuropathie	30 - 40%
UKPDS (21)	1997	3867	Neuroesthésiométrie + ROT	11.5%*
Sténo2 (23)	2006	160	Neuroesthésiométrie	26% ** (groupe intensif)
Eurodiab (96)	2008	2787	EMG sural + ulnaire	35%
Van Acker (94)	2009	344	DN4 + Neuropen	43%*

*Figure 8 : Prévalence rapportée selon les études avec nombres de sujets et méthode de dépistage de la neuropathie employée. *baseline : données disponibles au début de l'étude, **données disponibles à 4 ans de suivi.*

La gravité de la neuropathie diabétique est surtout liée aux conséquences cliniques qu'elle entraîne avec des troubles trophiques, des douleurs neuropathiques, une atteinte dysautonomique parfois sévère, mais surtout un haut risque d'ulcérations associé à une évolution vers l'amputation dans les cas les plus graves. A ce titre, le diabète représente la première cause mondiale d'amputation non traumatique (38). Les amputations concerneraient par ailleurs 1% de la population diabétique, représentant en France 30 000 patients par an (39). La moitié des patients amputés ont un risque de décès dans les 5 ans, soit un taux de mortalité bien supérieur à celui constaté pour la plupart des cancers communs (40). L'enjeu est d'autant plus important puisque la moitié des amputations des membres inférieurs pourrait être évitée grâce à des soins appropriés des infections du pied selon le rapport de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America).

1.4.2 Aspects socio-économiques

En 2014, l'HAS (41) publie les résultats d'une communication orale à la SFD (Société Francophone du diabète) de 2013, recensant le coût des soins liés au diabète et à ses complications sur différentes années en France. Sur l'année 2008 ce coût global était estimé à 325 millions d'euros, soit en moyenne 10000 euros par patient (42). Les estimations évaluent à près de 50000 individus, le nombre de patients diabétiques atteints d'une plaie non cicatrisée du pied. Le coût direct des plaies chez le diabétique sans amputation a été estimé entre 1000 et 20000 euros, selon le stade de gravité des lésions. La prise en charge d'ulcères du pied en ambulatoire est estimée à 700 euros par mois et peut s'élever à plus de 1 500 euros par mois dans le cadre d'une hospitalisation pour ce motif. Par ailleurs, 1% de la population diabétique en France, évaluée à 30000 patients, serait à risque

d'amputation. Dans le cadre d'une amputation, le coût du séjour en service de chirurgie peut dépasser la somme de 32000 euros.

Il faut garder à l'esprit qu'en plus de ces coûts directs, s'ajoutent des dépenses associées : arrêt de travail, soins externes, incapacité et décès. L'ensemble des économistes de santé s'accordent à dire que l'estimation exacte des coûts de santé liés à la prise en charge des pieds diabétiques reste inconnue et impossible à chiffrer à partir des données épidémiologiques et économiques actuellement disponibles (43).

1.5 PRESENTATION CLINIQUE DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

La présentation clinique de la neuropathie diabétique est frustrante et hétérogène. Un interrogatoire poussé et scrupuleux du patient permet de suspecter précocement les atteintes.

1.5.1 Les polyneuropathies diabétiques longueur dépendantes

La polyneuropathie sensitivo-motrice distale dite "longueur dépendante" est la forme la plus fréquente des atteintes neurologiques chez le diabétique avec plus de 80% des neuropathies de ce type (44). Les premiers symptômes décrits par le patient se caractérisent dans la grande majorité des cas par une atteinte distale avec des paresthésies (sensation de brûlures, picotements...) des orteils ou de la plante des pieds, qui témoignent dans l'atteinte précoce de la neuropathie d'une lésion des petites fibres nerveuses. D'autres symptômes peuvent être décrits par le patient : coups de couteau, douleurs d'écrasement, décharges électriques à type d'épingles ou aiguilles, crampes dans les pieds ou les mollets. Le tableau est bien souvent aggravé la nuit et affecte le sommeil.

Au niveau microscopique, la biopsie nerveuse non pratiquée en routine met en évidence des lésions en premier lieu des petites fibres A δ et C (45), se caractérisant par une perte de sensibilité thermique et douloureuse. L'atteinte des grosses fibres myéliniques A β est plus tardive et s'accompagne d'une diminution du seuil de perception vibratoire, d'une hypo voire anesthésie tactile, d'une diminution et / ou abolition des réflexes ostéo-tendineux et d'une altération du sens de positionnement des orteils. Par la suite, l'évolution est marquée par une progression du niveau d'atteinte aux racines des membres inférieurs, puis aux membres supérieurs en commençant par l'extrémité des doigts. Plus rarement, il est décrit une atteinte de la face antérieure du tronc avec extension en "tablier" ou en "cuirasse" (46). Le profil évolutif des neuropathies périphériques se fait vers l'aggravation, au mieux il persiste une stabilisation de la symptomatologie.

1.5.2 Mononévrites, multinévrites

Le tableau de mononévrites est beaucoup plus rare que les polyneuropathies symétriques dans une proportion estimée de 1 pour 12 (47). Les mononévrites intéressent le nerf crural, le nerf fémoro-cutané, le nerf sciatique, mais peut toucher aussi les paires crâniennes, comme le nerf facial (VII) ou les nerfs oculomoteurs III et IV (la prévalence de leur atteinte est de 2,2 % chez les diabétiques non insulino-dépendants de sexe masculin, et de 3,6 % chez les femmes (44)). L'évolution tend vers une régression du tableau en 6 à 12 semaines, mais avec parfois des récurrences. La neuropathie peut se présenter dans le cadre d'un mécanisme d'hypersensibilité à la pression du nerf, responsable d'un syndrome canalaire (canal carpien, nerf crural).

1.5.3 Atteinte dysautonomique

Cette complication neurologique du diabète est encore mal évaluée, et son évolution retentit sur la qualité de vie et la survie du patient diabétique. L'ensemble du système nerveux végétatif peut être atteint. Tout comme la polyneuropathie diabétique, l'atteinte dysautonomique se caractérise par une lésion initiale et précoce des petites fibres. La prévalence est variable mais par exemple, Ziegler (48) l'a estimée à 7.7% chez des patients diabétiques de type 1 de découverte récente.

Author	Date of publication	Diabetes type	Subjects (n)	Test(s) used	% Abnormal
Ziegler et al. (24)	1992	Newly diagnosed insulin-dependent	130	At least three of the following: CV of heart rate variation, low-and mid-frequency bands of spectral analysis, MCR, Valsalva maneuver, or lying-to-standing	7.7
Ziegler et al. (24)	1992	Insulin-dependent	647	Greater than two of the following: coefficient of variation of heart rate variation, low- and mid-frequency bands of spectral analysis, MCR, Valsalva maneuver, or lying-to-standing	25.3
		Non-insulin-dependent	524		34.3
Kennedy et al. (25)	1995	Insulin-dependent	290	Heart rate variation Valsalva maneuver	90 88
DCCT Research Group (37)	1998	Insulin-dependent primary cohort 1-5 years' duration; secondary cohort 1-15 years' duration	1,441	Heart rate variation Valsalva maneuver Postural BP Any abnormality	1.6-6.2 5.5-6.3 1.1 2.6-23

Figure 9 : Prévalence de la neuropathie dysautonomique diabétique dans les différentes études et méthodes de dépistage employées. Vinik et Al (49)

1.5.3.1 Dysautonomie cardiaque

Les patients diabétiques peuvent développer une cardiomyopathie indépendamment d'une atteinte coronarienne ou hypertensive. Plusieurs études révèlent à ce propos une fréquence significativement plus importante d'infarctus du myocarde silencieux chez les patients présentant une dysautonomie

cardiaque par rapport aux sujets sans dysautonomie (49). Elle résulte en l'atteinte du système nerveux sympathique et parasympathique. Dans une revue de plusieurs études épidémiologiques chez des patients diagnostiqués diabétiques, le taux de mortalité à 5 ans est cinq fois plus élevé chez les patients qui présentaient une dysautonomie cardiaque par rapport à ceux n'en présentant pas (50). Cliniquement, les patients présentent une intolérance à l'effort, avec une diminution de la réponse cardiaque (fréquence cardiaque, tension artérielle) à l'effort (51). Par ailleurs, la tachycardie est un paramètre observé à la phase initiale de l'atteinte. La dysfonction diastolique ventriculaire gauche est un marqueur précurseur de cette myocardiopathie diabétique (52).

Edwig (53) a proposé dès les années 1970 plusieurs tests permettant d'évaluer cette dysautonomie cardiaque : l'épreuve de Valsalva, variation de la fréquence cardiaque en fonction du cycle respiratoire et à la position assise, le test d'hypotension orthostatique. L'hypotension orthostatique est définie par un test d'hypotension où la pression artérielle est mesurée en position allongée, puis en orthostatisme sur 5 minutes. La positivité du test se définit par la baisse en pression systolique de plus de 20mmHg et en diastolique de plus de 10mmHg. Les symptômes sont essentiellement des vertiges et des sensations de faiblesse dans les formes mineures mais rarement les patients présentent des nausées, des étourdissements ou un flou visuel lors de la position debout, et qui s'amendent en position allongée avec l'élévation des membres inférieurs. Dans certains cas, cette hypotension est responsable de chutes et de traumatismes. Par les variations du rythme cardiaque la mesure de variation de l'intervalle R- R au cours de 6 cycles inspiratoires est un test très sensible pour le dépistage de la neuropathie végétative avec une sensibilité et une spécificité de 93% (Valeur prédictive positive VPP 93%, Valeur prédictive négative VPN 94%) (49, 54).

1.5.3.2 Troubles digestifs : gastroparésie et incontinence rectale

La gastroparésie est le plus souvent asymptomatique mais peut se manifester par une sensation de plénitude épigastrique, nausées (55), plus rarement par des vomissements d'aliments non digérés d'un repas précédent. Des crises de diarrhées peuvent s'y associer survenant essentiellement après un repas ou dans la nuit. Soixante-six pourcents des patients diabétiques avec gastroparésie ont des difficultés d'équilibre glycémique (56) avec la récurrence d'hypoglycémies postprandiales. Les seuils de sensibilité rectale sont plus élevés avec des pressions maximales de rétention anale plus basses, jouant un rôle dans la genèse de l'incontinence rectale chez les patients (57).

1.5.3.3 Atteinte urinaire

Le tableau clinique de cystopathie commence par la sensation de l'émoussement du besoin. S'associent une diminution du nombre de mictions, une baisse du jet, un retard au démarrage du jet, un jet tardif et une sensation de vidange incomplète. Parfois il peut être observé une pollakiurie et des impériosités mictionnelles associées à une véritable hyperactivité du détrusor avec hyper réflexie. Ultérieurement le risque d'infection et de retentissement sur le haut appareil s'accroît. Van Poppel (58) a mis en évidence une diminution de l'activité anti-cholinestérasique dans les biopsies vésicales de 14 patients atteints de diabète de type 2 insulino-dépendant sévères secondairement à la dégénérescence axonale. L'évolution est lentement progressive. Dans la série d'Ueda et al (59), parmi les 53 patients n'ayant pas de plainte fonctionnelle, 40% d'entre eux avaient des signes cliniques de cystopathie retrouvés à l'interrogatoire.

1.5.3.4 Troubles sexuels

Ils s'associent très souvent aux troubles urinaires et ne concernent que l'homme. La prévalence de l'impuissance est de l'ordre de 50 %. Il s'agit très souvent d'un symptôme inaugural. L'éjaculation rétrograde est elle aussi fréquente. Le retentissement psychologique de ce trouble est tel que l'on doit interroger les patients sur ce sujet avec un maximum de tact. Le bilan de cette atteinte doit toujours faire rechercher une autre origine aux troubles sexuels, essentiellement une cause vasculaire, ou hormonale (hypogonadisme).

1.5.3.5 Atteinte sudorale

Les glandes sudorales sont innervées par les petites fibres non myélinisées (C). Les patients diabétiques avec une atteinte végétative présentent ainsi une altération de la fonction sudorale (60). Cette diminution de la sudation touche les pieds mais aussi le bas du corps avec souvent un niveau horizontal et une hyper transpiration sus-jacente. Beaucoup plus rarement une hémisudation de la face et une crise sudorale profuse peuvent être des symptômes rencontrés (pseudo-hypoglycémie). Les conséquences sont la survenue d'anomalies cutanées secondaires à une sécheresse de la peau et l'apparition de fissures. L'évaluation de la fonction sudorale est possible au moyen de deux outils simples et non invasifs : le neuropad (patch évaluant la sudation plantaire) et le Sudoscan.

1.6 STRATEGIE DIAGNOSTIC DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

1.6.1 Monofilament de Semmes-Weinstein 5,07 (10g)

Le monofilament est un outil de diagnostic simple, reproductible et peu onéreux indiqué dans le dépistage de la neuropathie dans le cadre des soins primaires en France (61). Le monofilament explore la sensibilité tactile superficielle chez les patients diabétiques et donc l'atteinte des grosses fibres myéliniques de type A β . Par conséquent, si le test au monofilament apparaît sans erreurs, le diagnostic de neuropathie ne peut être écarté puisque l'atteinte neurologique du diabète touche initialement les petites fibres (A δ + C) non évaluées par le monofilament. L'examen doit être effectué de façon annuelle. Son utilisation doit rester cependant rigoureuse avec un test recommandé sur 4 zones de chaque pied correspondant à la face plantaire de la tête des cinquièmes, troisièmes et premiers métatarsiens, et à la pulpe de l'hallux.

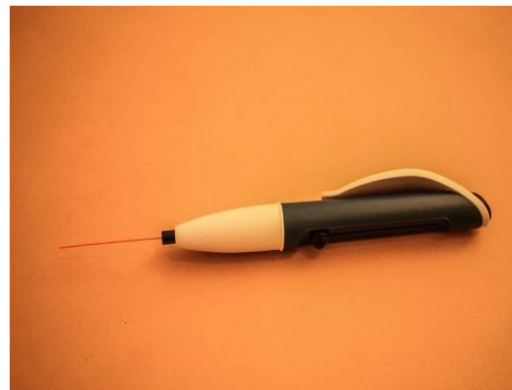
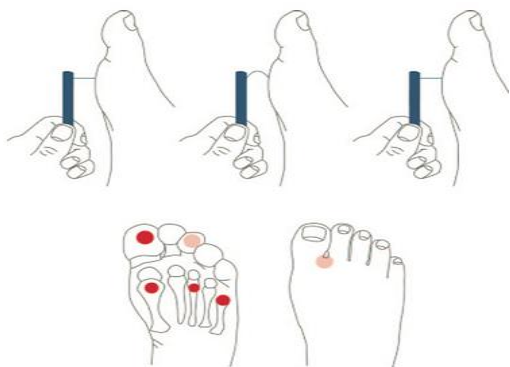


Figure 10 : Monofilament: les quatre points d'évaluation du test au monofilament.

Plusieurs études se sont penchées sur les performances de cet examen, et la sensibilité moyenne retrouvée varie de 65 à 86% pour une spécificité comprise entre 58 à 71% (62) en fonction du nombre de site insensibles choisis pour définir le test pathologique. L'HAS délivre à ce titre une fiche documentaire comprenant plusieurs conseils de réalisation du test au monofilament et définit la présence de deux erreurs ou plus au sein d'une même zone comme le diagnostic positif de neuropathie périphérique avec un haut risque associé d'ulcération (Grade 1, même valeur pronostic qu'un seuil de perception vibratoire >25 volts à la neuroesthésiométrie selon la gradation du risque d'ulcération des pieds chez le diabétique selon le Groupe international de travail sur le pied diabétique). La sensibilité et la spécificité du monofilament en 4 points n'est significativement pas différente d'un test en 8 ou 10 points (63). L'ensemble des études réalisées a montré que la présence d'erreurs au monofilament est un facteur prédictif indépendant de survenue d'une lésion ulcérée du pied chez le diabétique (64). Néanmoins la méta analyse de Yuzhe F (65) retrouve chez plus de 11 000 patients diabétiques un risque de 10 à 20% plus important d'ulcération en cas d'anomalie au monofilament et un risque augmenté de 5 à 15% d'amputation des membres inférieurs.

1.6.2 Diapason de 128Hz

Le diapason de 128Hz est un outil d'évaluation de la sensibilité vibratoire (sensibilité proprioceptive profonde, fibres A β). La base du diapason est placée sur la proéminence osseuse située près de l'ongle du gros orteil. L'examen est répété trois fois dont une fois factice. S'il y a présence de deux erreurs ou plus, l'examen est indicatif d'un risque de neuropathie important. La sensibilité de cet examen est de 86% avec une spécificité de 56% (66). Malheureusement cet examen ne peut fournir d'information quantitative concernant la neuropathie, ni évaluer son évolution. Des diapasons gradués permettent de répondre en partie à ce problème (67).

1.6.3 Réflexes ostéo-tendineux achilléens

La recherche des ROT achilléens fait partie intégrante de l'examen neurologique standard. L'abolition ou la diminution des réflexes achilléens, témoigne d'une atteinte des grosses fibres (grosses fibres A).

1.6.4 Echelle d'évaluation de la douleur DN4 (Douleur neuropathique en 4 questions)

Le questionnaire DN4 a été élaboré par le groupe français de la douleur neuropathique en réponse à l'absence à l'époque de réels critères diagnostics cliniques de la douleur neuropathique (68). Il s'agit d'un questionnaire d'évaluation simple pouvant être employé auprès de patients adultes communicants et chez l'enfant de plus de sept ans selon le développement psychomoteur (cf Annexe 1). Bien qu'il existe d'autres scores cliniques disponibles, le DN4 est actuellement le plus utilisé en France et celui qui est recommandé par l'HAS (69). Ce test est utilisé en pratique courante lorsque l'on suspecte la présence d'une douleur neuropathique sur l'évocation par le patient de paresthésies à type brûlures, picotements, décharges électriques ou/et allodynies. Ainsi par l'interrogatoire, le test cherche à évaluer la présence de lésions des petites fibres.

Modalités d'utilisation :

- Ce questionnaire comporte 7 items pour l'interrogatoire du patient et 3 items d'examen clinique. Ces 10 items sont regroupés dans 4 questions.
- Questions 1 et 2 (7 items) : le praticien interroge le patient et remplit le questionnaire.
- Questions 3 et 4 (3 items) : les données sont définies à partir de l'examen clinique.
- A chaque item, il doit apporter une réponse OUI ou NON.

Analyse : A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque positive et 0 pour chaque négative. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.

Le score DN4 possède d'excellentes propriétés de diagnostic des douleurs neuropathiques : Spallone et al (70) ont déterminé une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% de ce questionnaire, la valeur prédictive positive étant de 82% et la valeur prédictive négative de 91%. De façon très intéressante, Bouhassira (71) a montré la bonne spécificité et la bonne sensibilité (respectivement 78% et 81.2% pour des valeurs de score supérieur à 3) des seuls items d'interrogatoire (Question 1 et 2), ce qui indique que ce nouvel instrument pourrait notamment être utilisé dans le cadre des enquêtes épidémiologiques dans les populations.

Tableau I Questionnaire DN4.		
Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.		
INTERROGATOIRE DU PATIENT		
Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
	oui	non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
	oui	non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EXAMEN DU PATIENT		
Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?		
	oui	non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
	oui	non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NON = 0 point. OUI = 1 point. Score du patient sur 10 points.		

Figure 11 : Questionnaire de la douleur neuropathique en 4 questions (DN4).

1.6.5 Neuroesthésiométrie

Cette technique non invasive d'évaluation du sens vibratoire, permet de chiffrer la perception du seuil vibratoire (sensibilité proprioceptive, grosses fibres A β). L'amplitude de la vibration est directement corrélée au voltage, que l'opérateur peut modifier à sa convenance. Ainsi le seuil de perception vibratoire peut être déterminé par une valeur chiffrée au contraire du diapason. (72).

Plusieurs seuils ont ainsi été définis:

- Au-delà de 25 Volts, le risque d'apparition de lésions ulcéreuses à 4 ans est multiplié par 7 (OR 7.99 (3.65-17.5), (P < 0.01)) (73). Pour les patients appartenant à cette catégorie, l'augmentation par tranche de 1 Volt est associée significativement à un risque instantané de 5,6% de lésions ulcéreuses. (HR 5,6%) (72)

- Entre 16 et 24 Volts : risque intermédiaire de lésions ulcéreuses.
- Inférieur à 15 Volts : risque faible de lésions (seuil de perception d'un individu sans neuropathie environ 5 Volts).

Concernant le groupe risque intermédiaire et risque faible, il n'a pas été démontré de différence significative d'incidence de lésions ulcéreuses à 4 ans entre les deux groupes ([OR] 1.21, 0.24- 6.15, IC95% = NS) (73)

1.6.6 Electroneuromyogramme (ENMG)

L'ENMG retrouve dans le cadre d'une neuropathie diabétique la présence d'une dégénérescence axonale prédominant à la partie distale des nerfs et des démyélinisations segmentaires, avec constatation d'une diminution de la conduction nerveuse. La densité des fibres nerveuses diminue avec l'évolution du diabète (74). La prévalence des anomalies des vitesses de conduction augmente avec la durée de diabète, et leur sévérité avec la qualité du contrôle glycémique. L'ENMG évalue uniquement l'atteinte des grosses fibres, par conséquent le tracé électrographique peut être normal si l'atteinte touche uniquement les petites fibres (fibre A delta et fibres C), et n'exclut donc pas le diagnostic de neuropathie. Dans le cadre de la stratégie d'exploration diagnostic de la neuropathie diabétique, l'examen électromyographique n'est pas indiqué en première intention chez les patients présentant un tableau typique de neuropathie périphérique diabétique. En revanche, l'indication de l'électromyogramme tient lorsque la présentation clinique ou l'étiologie de la neuropathie paraissent suspectes (46).

1.6.7 Sudoscan

Le Sudoscan est une technique non invasive évaluant la fonction sudorale au niveau des mains et des pieds du sujet. Une diminution de la fonction sudorale dans le cadre d'un diabète est le reflet d'une atteinte des petites fibres nerveuses du système sympathique innervant les glandes sudoripares. Environ 2000 machines sont disponibles dans le monde, témoignant actuellement d'un accès limité à cette nouvelle technologie.

Application chez le patient : le sujet place les mains et pieds sur les deux plaques d'électrodes de nickel. Dans le cadre de notre étude, l'appareil disponible à Haut-Lévêque a bénéficié de nouvelles plaques de nickel. Le nettoyage des plaques doit être effectué après chaque passage de patient en utilisant un produit de désinfection et d'entretien. Il permet d'éviter le développement de corrosion au niveau des plaques. La durée de l'examen est d'environ 5 minutes et est indolore pour le patient.



Figure 12: Appareil de Sudoscan utilisé dans le service de diabétologie à Haut-Lévêque

Mécanisme d'évaluation de la fonction sudorale. L'appareil va créer un faible potentiel électrique d'amplitude variable au niveau des plaques de nickel et qui va interagir avec les glandes sudoripares des régions cutanées qui en sont riches. Il en résulte une libération d'ions chlorures contenus dans la sueur, avec réaction électrochimique entre les ions chlorures et les électrodes de nickel, produisant une différence du potentiel électrique. L'évaluation de la fonction sudorale (score Sudoscan) est déterminée à partir d'un algorithme prenant en compte la conductance électrochimique de la sueur (CES) et les paramètres de comparaison entre les modèles des mains et des pieds et les données démographiques (âge et IMC) du patient. Des graphiques montrent les mesures gauche/droite effectuées aux mains et aux pieds. Ces graphiques évaluent la symétrie gauche et droite. La machine affiche par ailleurs les valeurs de conductance mesurées sur les mains et les pieds et un score de probabilité représentant le risque de neuropathie autonome. Un certain nombre de paramètres du malade comme le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle doivent être fournis et entrés dans un algorithme. Néanmoins une étude ne retrouve pas d'influence de la masse corporelle et du sexe sur la conductance électrochimique à l'inverse de l'âge où la conductance électrochimique diminue avec l'âge ($r = -0.17$, $P < 0.0001$) (75). La diminution de la fonction sudorale avec l'âge serait plus la conséquence d'une diminution de la sueur produite par les glandes sudoripares, que réellement une baisse dans leur nombre (76). De même l'origine ethnique des sujets influence la conductance. Les sujets indiens, afro-américains et chinois ont une conductance des mains et des pieds plus basse (77).

La valeur normale de conductance est supérieure à 60 μ S, une valeur de conductance située entre 40 et 60 μ S témoigne d'une atteinte végétative modérée, et d'une forme sévère lorsque ce résultat est inférieur à 40 μ S.

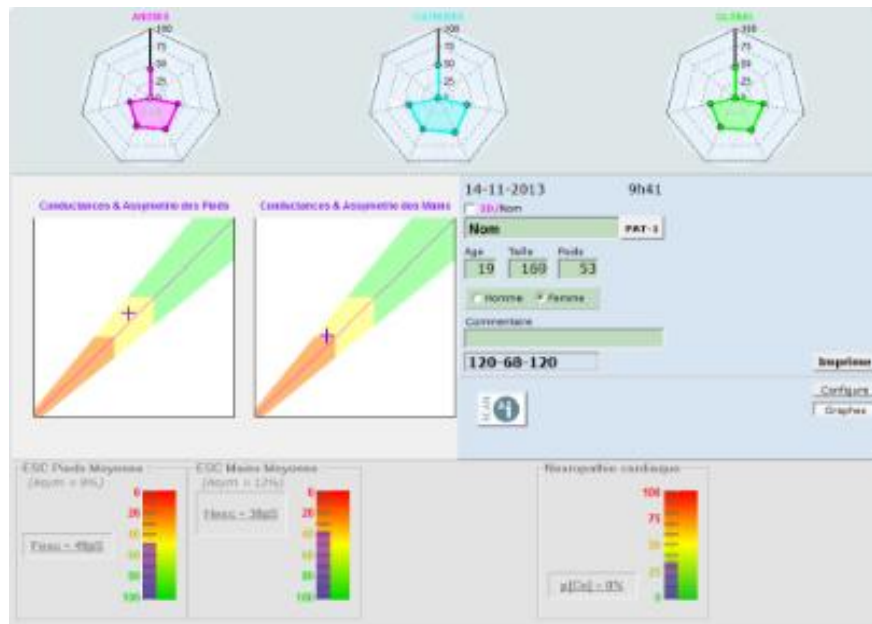


Figure 13: Capture d'écran du logiciel du Sudoscan.

Le Sudoscan détecte l'atteinte précoce du système autonome chez le diabétique (lésion des petites fibres). C'est donc *une technique pertinente d'évaluation de la neuropathie diabétique (neuropathie végétative) que nous avons donc voulu évaluer dans notre population de diabétique de type 2*. Ainsi chez des patients diabétiques présentant déjà une neuropathie périphérique, leurs valeurs de conductance électrochimique sont significativement plus basses que pour les sujets sans neuropathie (respectivement 56.3 \pm 3 μ S vs. 75.9 \pm 5.5 μ S P <0.0001) (78).

1.6.8 Autres techniques d'évaluation des neuropathies.

D'autres outils simples de diagnostic sont en développement comme le Neuropad[®] qui est un patch changeant de couleur en cas d'anomalie de la sudation. Il a une bonne sensibilité (85 %) mais est très peu spécifique (56 %) (79).

Le Vibratip[®] est un outil d'utilisation très simple transmettant des vibrations de fréquence et d'amplitude similaire au diapason de 128Hz et semble avoir une sensibilité (79 %) et spécificité (82 %) comparables à celles du monofilament (80).

La biopsie nerveuse est un examen invasif d'analyse microscopique de la fibre nerveuse. Il existe de façon constante une diminution de la densité des fibres nerveuses chez les diabétiques. Les

anomalies morphologiques rencontrées sont : perte axonale, dégénérescence wallérienne, démyélinisation segmentaire, prolifération schwannienne en « bulbes d'oignon » et anomalies des capillaires endoneuraux (44, 81). L'examen fournit des informations sur le degré de sévérité et d'activité de la neuropathie. L'examen n'est pas indiqué en première intention dans le diagnostic de neuropathie diabétique. Son utilisation se limite à l'exploration des formes atypiques de neuropathie chez le patient diabétique (81).

1.6.9 Score de probabilité clinique de neuropathie selon les critères de Toronto

L'expression de la neuropathie périphérique est hétérogène et extrêmement variable allant de la présentation clinique typique de polyneuropathie distale et symétrique à la forme atypique survenant à n'importe quel moment de l'âge du diabète et difficile d'interprétation. Afin d'aider et de simplifier la démarche diagnostic de la neuropathie périphérique, en 2009, un groupe d'experts réunis dans le cadre de NEURODIAB (Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes) émet des recommandations (82) basées sur une première approche proposée en 1988 lors de la conférence de San Antonio, réunissant plusieurs comités experts: l'American Academy of neurology (AAN), l'American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) et l'American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) (83).

Dans le cadre des polyneuropathies périphériques diabétiques, ces dernières sont classées en deux groupes. Le groupe des polyneuropathies typiques intègre l'ensemble des polyneuropathies avec une présentation commune à savoir longueur dépendante, symétrique avec possiblement des signes à l'ENMG. Le deuxième groupe rassemble les polyneuropathies atypiques. Par ailleurs, la probabilité clinique d'une polyneuropathie typique chez un patient diabétique peut être établie à partir d'une classification en 4 grades (82) :

Grade de neuropathie possible défini par : la présence d'un seul signe ou un seul symptôme de neuropathie pouvant inclure une perte de sensibilité, un symptôme de paresthésies prédominant au niveau des pieds ou des orteils (type picotements nocturnes, brûlures, décharges électriques), ou une abolition ou une diminution des réflexes achilléens.

Grade de neuropathie probable défini par : la présence d'une association de signes ou symptômes incluant aux moins deux critères parmi: symptômes de neuropathie, perte de sensibilité, abolition et / ou diminution des réflexes achilléens.

Grade de neuropathie confirmée défini par : la constatation d'une anomalie de la conduction nerveuse à l'électromyogramme en association avec des signes ou symptômes de neuropathie.

Grade de neuropathie subclinique défini par : l'absence de signes ou symptômes cliniques, mais présence d'anomalie de la conduction nerveuse à l'électromyogramme évoquant une polyneuropathie.

Dans la pratique clinique, il est conseillé d'utiliser uniquement les 3 premiers grades. Ces grades ne sont pas indicatifs de la sévérité de la neuropathie. Pour évaluer la sévérité, les explorations complémentaires énumérées ci-dessus sont nécessaires comme le DN4, les scores de neuropathies, le retentissement et l'incapacité fonctionnelle chez le patient présentant une neuropathie. *Dans le cadre de notre étude, nous allons donc utiliser cette classification consensuelle selon les critères de Toronto pour déterminer de manière pertinente à partir des outils de dépistage de la neuropathie, la probabilité de polyneuropathie chez nos patients.*

1.6.10 Test de vitesse de marche sur 6 mètres

Les épreuves de marche sur une distance donnée (test de marche sur 2, 4, 6 ou 10 mètres) ou sur un temps défini (test de 6 minutes) sont des outils simples et reproductibles évaluant la capacité fonctionnelle du patient à se déplacer dans un espace. Ils permettent d'évaluer notamment le risque de chute chez le sujet âgé. Les facteurs responsables d'une diminution de la vitesse de marche sont multiples et variés (étiologie vasculaire, musculaire, osseuse, douleur...). La neuropathie périphérique fait partie de ses facteurs ayant une influence sur la vitesse de marche. Les patients présentant une neuropathie diabétique ont une vitesse de marche diminuée, et cela de manière d'autant plus importante que l'atteinte neurologique est sévère (84). Le test sur 10 mètres est le test de marche rapide le plus couramment utilisé pour évaluer l'atteinte à la marche des patients. Cependant de par sa nécessité d'exploiter une surface au minimum de 14 mètres de long, sa réalisation semble délicate en certains endroits où l'espace est limité. En ce sens d'autres tests de marche sont disponibles, parmi lesquels figure le test de marche rapide sur 6 mètres. En comparaison du test de marche sur 10 mètres, le test sur 6 mètres validé et comparable, est recommandé dans l'évaluation de l'atteinte fonctionnelle à la marche des sujets (85). *Dans les grandes données de la littérature s'intéressant à la neuropathie périphérique chez le sujet diabétique, très peu utilisent le test de marche comme outil de dépistage de la neuropathie. Bien que non consensuelle, la vitesse de marche, simple à recueillir chez nos patients diabétiques de type 2, nous semble un moyen pertinent pour la recherche de neuropathie, en complément des autres outils classiquement employés.*

1.7 THERAPEUTIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABETIQUES

1.7.1 Diabète et metformine

La metformine est le traitement oral indiqué en première intention dans le diabète de type 2 si échec des mesures hygiéno-diététiques. Son mécanisme d'action est complexe et actuellement partiellement connu. Son action est essentielle via un régulateur cellulaire majeur du métabolisme lipidique et glucidique, l'AMP protéine kinase (AMPK) qui augmente le métabolisme hépatique des lipides et du glucose. Les conséquences sont (86) :

- une diminution de la production des VLDL (*very low density lipoproteins*).
- une diminution de la stéatose hépatique par augmentation de l'oxydation des acides gras améliorant la sensibilité à l'insuline.
- la metformine améliore le transport du glucose au niveau des cellules musculaires et diminue la production hépatique du glucose (néoglucogenèse) en inhibant la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale (87).

En monothérapie, la metformine a une efficacité de contrôle sur le diabète avec diminution de l'HbA1c variable d'environ 1 à 2% selon les études. La metformine est reconnue pour son effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire. Dans l'étude UKPDS 34 (88), le traitement par metformine (traitement intensif) versus règles hygiéno-diététique était associé avec :

- une réduction significative de l'incidence des IDM de 39% (RR=0,61 IC95% 0,41-0,89) et de la mortalité globale de 36% (RR=0,64 IC95% 0,45-0,91).
- une persistance de l'effet protecteur pour UKPDS *10 years follow up* (22) pour l'incidence des infarctus du myocarde en baisse de 33% (RR= 0,67 IC 95% 0,51-0,89) et la mortalité toutes causes en baisse 27% (RR = 0,73 IC95% 0,59-0,89).

Les effets secondaires de la metformine comprennent des troubles digestifs parfois importants (nausées, anorexie, ballonnements, flatulences et diarrhées), proportionnels à la dose administrée. Jusqu'à 60% de troubles gastro-intestinaux peuvent être diminués par une prise postprandiale.

Par ailleurs, des acidoses lactiques rares mais graves avec un taux estimé à 9/100000 cas sont observées. Enfin la metformine est responsable d'un risque accru de carence en vitamine B12 (2). La baisse en vitamine B12 voire une carence induite par la metformine est associée selon plusieurs études à la présence d'une neuropathie périphérique d'origine carencielle.

1.7.2 Diabète et statine

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité dans les pays développés. Elles constituent la seconde cause de mortalité en France (32% des décès en France). Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV), l'hypercholestérolémie est un facteur que l'on peut potentiellement modifier. La prise en charge des dyslipidémies avec l'introduction des statines il y a une trentaine d'années a permis une amélioration considérable en termes de complications et de morbi-mortalité cardiovasculaire. Les patients diabétiques de type 2 ont un risque cardio-vasculaire élevé dans la majorité des cas, ce qui explique dans cette catégorie de population, la présence importante des statines dans le panel thérapeutique.

Chez des patients diabétiques (type 1 et 2), la méta analyse de Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators (89) sur plus de 18000 patients en prévention secondaire, a montré sur un suivi de 3 ans, une réduction du risque relatif de 9% de la mortalité toute cause confondue par 1mmol/l de LDL abaissé (RR=0,91 IC95% 0,82–1,01 p=0,02) avec une réduction de la mortalité cardio-vasculaire de 13% (RR=0,87 IC 95% 0,76–1,00 p=0,008). De même, il est observé une réduction significative sous statine du risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs de 21% par abaissement de 1mmol/L de LDLc. (RR=0.79, 0.72–0.86 p<0.0001). Lorsqu'on cesse d'administrer des statines à des patients à haut risque, les conséquences peuvent être fatales. De nombreuses études ont analysé l'effet d'une prise de médicament fiable par rapport à l'arrêt de la prise de statines en ce qui concerne les évènements cardiovasculaires (90). Shalev a mis en évidence une réduction significative du risque d'évènements cardiovasculaires de 45% chez les patients ayant une bonne observance (supérieur à 90 jours de prise) des statines en prévention primaire par rapport aux patients avec mauvaise observance. Cette réduction du risque d'évènements est de 51% pour les patients prenant des statines en prévention secondaire (91).

Les principaux effets secondaires des statines sont l'apparition de myalgies avec élévation des CPK ainsi qu'une cytolyse hépatique dans le cadre d'une hépatite d'origine médicamenteuse. Par ailleurs, les statines seraient impliquées dans la genèse d'un diabète (92, 93).

2 JUSTIFICATION DE CE TRAVAIL

La neuropathie est une complication fréquente du diabétique qui en l'absence de dépistage et de prise en charge, peut conduire rapidement à des complications de type ulcères. L'amputation du membre est malheureusement nécessaire lorsque l'infection et l'évolution clinique locale de la plaie sont péjoratives. Outre les facteurs connus de neuropathie périphérique chez nos patients diabétiques comme l'équilibre glycémique et la durée de diabète, l'incrimination des traitements très fréquemment utilisés chez ce type de population, à savoir les statines et la metformine, est discutée dans plusieurs études.

Il se pose donc la question de l'impact des traitements metformine et statine chez les patients diabétiques de type 2 sur le développement de leur neuropathie périphérique. La metformine est retrouvée comme un des facteurs responsable d'une baisse de la vitamine B12 avec dans certains cas, d'authentiques cas de carence en cobalamine responsables de neuropathies périphériques. Par ailleurs, les statines présentent selon plusieurs publications un risque de neuropathie. Tierney et al (77) montrent que les patients sous statines ont une prévalence de neuropathie plus importante (23,5% vs 13,5%, $p=0,001$).

Pour évaluer l'impact des traitements par statine et metformine sur la neuropathie nous avons non seulement utilisé les outils habituels de dépistage de la neuropathie dans un service de diabétologie (monofilament, diapason, réflexes ostéo-tendineux achilléens, neuroesthésiométrie et DN4) mais nous avons aussi évalué d'autres outils diagnostics peu employés comme le Sudoscan et la vitesse de marche sur 6 mètres.

L'objectif principal du travail est d'étudier la relation entre la neuropathie périphérique et la présence d'un traitement par statine ou metformine dans une population de sujets diabétiques de type 2.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer les résultats obtenus avec le Sudoscan et la vitesse de marche sur 6 mètres. Concernant la vitesse de marche sur 6 mètres, l'objectif est de :

- déterminer s'il existe une corrélation entre la vitesse de marche de nos patients diabétiques et la présence d'une neuropathie.
- rechercher une relation des traitements par statine ou metformine sur la vitesse de marche

3 . SUJETS ET METHODES

Notre travail est une étude observationnelle monocentrique, menée au CHU de Bordeaux. Elle s'est basée sur des données recueillies de façon prospective de février 2015 à mars 2016. Chaque patient recevait une information éclairée, orale et écrite sur les modalités de l'étude.

3.1 SUJETS DE L'ETUDE

L'étude a permis l'inclusion d'un total de 59 patients d'un âge compris entre 18 et 80 ans sur la période de février 2015 et mars 2016. Les patients étaient atteints d'un diabète de type 2 et étaient hospitalisés en service de diabétologie dans le cadre d'un déséquilibre de leur diabète ou pour la réalisation d'examens complémentaires. L'étude s'est déroulée dans le service de diabétologie du Professeur RIGALLEAU au CHU de Haut-Lévêque à Bordeaux.

Inclusion :

Il n'y avait pas de sélection selon l'équilibre glycémique.

Les patients recevaient à l'entrée un traitement par anti diabétiques oraux (pouvant comprendre metformine et/ou sulfamides hypoglycémians et inhibiteur de la DDP-4), traitement injectable par analogue du GLP-1 et/ou un traitement par insuline : une injection d'insuline lente (schéma Bedtime) ou un schéma basal bolus.

Critères d'exclusions :

Les patients présentant un diabète de type 1 ou atypique ou pour lesquels le diagnostic de diabète de type 2 ne pouvait être bien défini, ont été exclus.

Les patients ne pouvant se déplacer sans aides techniques ou ayant une contre-indication pour la pose d'un pied (mal perforant plantaire en cours de soins) étaient exclus de l'étude.

3.2 METHODOLOGIE

3.2.1 Recueil des données

Il s'agit d'une étude observationnelle, l'ensemble des données cliniques ont été recueillies avec pour chaque patient, la réalisation d'un interrogatoire, d'un examen clinique et d'explorations biologiques.

1. Interrogatoire :

- Age du patient
- Sexe
- Date de découverte du diabète et durée d'évolution en années
- Traitement antidiabétiques en cours oraux et / ou injectable (insuline, analogue du GLP-1)
- Autres traitements : statine, inhibiteurs de la pompe à proton
- Antécédents cardio-vasculaires, témoins d'une atteinte macro-angiopathique : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

2. Evaluation clinique :

- Taille, poids, indice de masse corporelle
- Recherche présence de lésions d'hyperkératose / fissures de la plante des pieds, témoins d'une sécheresse cutanée dans le cadre d'une atteinte de la fonction sudorale.
- Evaluation de la neuropathie diabétique :

Dans le cadre de notre étude, l'évaluation de la neuropathie périphérique était appréciée par la réalisation de plusieurs méthodes de diagnostic clinique standardisées dans la pratique courante comme le monofilament, le diapason, la recherche des réflexes achilléens et le score DN4. Nous avons par ailleurs utilisé la neuroesthésiométrie et le Sudoscan. L'évaluation au niveau des pieds était bilatérale et comparative.

Les données concernant le monofilament, les réflexes ostéo-tendineux, le diapason et le DN4 pathologique ou non sont des données binaires caractérisées définissant un résultat pathologique ou non. Est défini comme pathologique :

- monofilament avec au moins deux erreurs sur la même zone d'essai (4 zones de chaque pied correspondant à la face plantaire de la tête des cinquièmes, troisièmes et premiers métatarsiens, et à la pulpe de l'hallux, répété 2 fois)
- diapason avec hypopallesthésie
- réflexes achilléens abolis ou diminués
- DN4 avec score total égal ou supérieur à 4 sur 10 points est pathologique. Entre 0 et 3, l'examen est considéré normal.

Les données du DN4, de la neuroesthésiométrie et du Sudoscan sont des valeurs linéaires qui seront interprétées selon un seuil pathologique. Les seuils établis sont :

- DN4 pathologique si le score total est strictement supérieur à 3.
- Neuroesthésiométrie : trois seuils sont retenus : 10, 15 et 25 volts. Les seuils de 15volts et 25volts sont des seuils déterminant des risques de survenue de lésions ulcéreuses (72,73).

- Sudoscan : valeurs pathologiques de conductance inférieures à 60µS.

Par ailleurs, dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'utiliser le score de probabilité clinique de neuropathie selon les critères de Toronto (Tesfaye et al (82)). Pour rappel ce score établit à partir de signes ou de symptômes, la probabilité clinique de polyneuropathie pour un patient et ne fournit pas d'information quant à la sévérité de la polyneuropathie.

Dans le cadre de notre travail, nous n'avons pu récolter de données électromyographiques nécessaires pour classer les sujets au grade de neuropathie confirmée et subclinique selon la classification de Toronto. Nous avons donc choisi pour notre étude ***de classer les patients en fonction du grade de polyneuropathie probable***. Cette classification nous paraît très pertinente et est facilement réalisable à partir des données collectées par les différents outils employés dans notre étude. Les sujets de l'étude présentant donc au moins deux critères signes ou symptômes de neuropathies parmi symptômes de neuropathie, perte de sensibilité, abolition et / ou diminution des réflexes achilléens sont considérés comme ayant une neuropathie périphérique probable.

Sont considérés comme signes de neuropathie dans notre étude : anomalie au monofilament, abolition ou diminution des réflexes achilléens, hypopallesthésie au diapason ou à la neuroesthésiométrie.

Nous considérons qu'un test DN4 pathologique est témoin de la présence de symptômes de neuropathie.

Possible neuropathie	Un seul signe ou un seul symptôme de neuropathie
Probable neuropathie	La présence d'une association de signes ou symptômes incluant aux moins deux critères
Neuropathie confirmée	La constatation d'une anomalie de la conduction nerveuse à l'électromyogramme en association en association avec des signes ou symptômes de neuropathie

Figure 14: Score de probabilité clinique selon les critères de Toronto (Tesfaye)

- Neuropathie végétative

La neuropathie végétative a été partiellement évaluée par la mesure de la fonction sudorale des pieds et des mains des individus grâce au Sudoscan.

- Test de marche rapide sur 6 mètres.

Protocole du test de marche

Le test de marche a été réalisé dans un espace de longueur minimal comprenant une distance de 6 mètres, délimitée par deux bornes à chacune des extrémités et correspondant à la distance où la vitesse du patient sera mesurée au moyen d'un chronomètre. La consigne énoncée au patient est de réaliser une marche la plus rapide possible mais qui ne doit pas être une course. Le patient débute l'épreuve 2 mètres avant la première borne pour obtenir une vitesse de marche maximale dès le début de la mesure. Les deux premiers et deux derniers mètres de l'épreuve ne sont pas comptabilisés dans l'évaluation de la vitesse de marche du fait de la variation de la vitesse lors de l'initiation puis à l'arrêt progressif de la marche. Le résultat obtenu qui est un score du temps parcouru sur 6 mètres en secondes, est converti en mètre par seconde.

3. Bilan biologique :

Un bilan biologique a été réalisé à l'ensemble des patients de l'étude. Il comporte systématiquement :

- HbA1c
- Fonction rénale avec créatinine et clairance MDRD, micro-albuminurie
- Bilan vitaminique comprenant vitamine B9 et B12
- Homocystéinémie
- Bilan lipidique avec triglycérides, LDLc et HDL
- CRP

Nous avons donc logiquement réalisé un dosage de la vitamine B12 et de l'homocystéinémie chez l'ensemble des sujets pour vérifier si :

- un traitement par Metformine s'accompagne d'une carence ou un taux de B12 plus bas, et une élévation en parallèle de l'homocystéinémie.
- il existe un lien entre Metformine et neuropathie périphérique chez nos sujets par l'intermédiaire d'une carence en vitamine B12.

Nous avons défini la carence en vitamine B12 par :

- si le taux est inférieur à 150pmol/l (200pg/ml)
- si le taux se situe entre 150pmol/l et 221pmol/l (300pg/ml) et homocystéinémie supérieure à 13µmol/l.

Le choix de ces paramètres sera introduit dans la discussion.

Un traitement par IPP peut interférer avec l'absorption de la vitamine B12 par l'intermédiaire d'une modification du pH gastrique. Les patients prenant donc un traitement par inhibiteur de la pompe à proton ont été relevés.

3.2.2 Analyses statistiques

Le logiciel utilisé pour les analyses statistiques est IBM SPSS Statistics Base Version 20.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type, les variables discontinues en nombre et pourcentage.

Nous avons comparé les patients selon leur probabilité clinique de polyneuropathie selon les critères de Toronto, permettant de définir 2 groupes : neuropathie clinique probable et non probable.

Une comparaison a été réalisée par analyse de variance (ANOVA) pour les moyennes et de Chi 2 pour les effectifs. Les analyses de corrélation/régression ont été faites à partir d'un test de Pearson. Les différences ont été considérées comme significative si p strictement inférieur à 0,05.

Nous avons étudié :

- les relations entre les effectifs (groupe avec et sans metformine / statines) et les paramètres cliniques neurologiques (monofilament, reflexes ostéo tendineux achilléens, diapason, DN4 pathologique, valeur Sudoscan, vitesse de marche, neuroesthésiométrie, valeur DN4) par régression logistique binaire.
- les facteurs associés à la vitesse de marche par régression linéaire.

4 . RESULTATS

L'étude a porté sur 59 patients diabétiques de type 2 dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 1. La population se compose de 36 hommes (61%) et 23 femmes (39%). L'âge moyen des sujets est de 58.3±12.3 ans avec une durée de diabète de 12.7±9.9 ans. Sur le plan morphologique, la taille moyenne des sujets est de 169.1±9.6cm avec un IMC de 31.9±5.1kg/m² et un poids de 91.3±16.8kg.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de l'étude

		Total patients de l'étude = 59
Sexe (nb, %)	Masculin	36 (61%)
	Féminin	23 (39%)
Age (ans)		58.3±12.2
Durée de diabète (années)		12.7±9.6
IMC (kg/m²)		31.9±5.1
Taille (cm)		169.1±9.6
Poids (kg)		91.3±16.8
HbA1c (in %)		8.8±1.7
CRP (mg/l)		7.5 ±9.5
LDL (g/l)		1.1±0.4
TG (g/l)		1.9±0.9
HDL (g/l)		0.5±0.3
Homocystéinémie (µmol/l)		10.7±4.2
Vitamine B12 (pmol/l)		334.6±230.5
Vitamine B9 (nmol/l)		9.1±4.5
Maladies vasculaires (nb, %)		15 (25.4%)
Rétinopathie (nb, %)		10 (16.9%)
Micro-albuminurie >30mg/24h (nb, %)		116 (27.1%)
Insuline (nb, %)		43 (72.8%)
Inhibiteurs de la pompe à protons (nb, %)		21 (35.6%)
Statine (nb, %)		36 (61.0%)
Metformine (nb, %)		37 (62.7%)

Au niveau biologique, le bilan vitaminique retrouve un taux moyen de vitamine B12 à 334.6±230.5pmol/l, un taux moyen de vitamine B9 à 9.0±4.5pg/l, et une homocystéinémie à 10.7±4.2µmol/l. L'équilibre du diabète est globalement médiocre puisque l'hémoglobine glyquée HbA1c est de 8.8±1.7%. Le bilan lipidique retrouve un LDLc à 1.1±0.4g/l, HDL à 0.5±0,3g/l et triglycérides à 1.9±0.9g/l. La CRP moyenne est de 7.5±9.3mg/l.

Concernant les complications du diabète, 10 patients (16.9%) sont atteints de rétinopathie diabétique, 16 patients (27.1%) présentent une micro-albuminurie pathologique soit supérieure à 30mg/24h. Quinze patients (25.4%) ont des complications macro-angiopathiques parmi lesquelles IDM, AVC ou AOMI.

Sur le plan thérapeutique, un traitement par statine est présent chez 36 patients (61.0%), 37 patients (62.7%) sont sous metformine, 43 sujets (72.8%) ont de l'insuline et 21 sujets (35.6%) ont un traitement par IPP.

4.1 Caractéristiques des patients selon le traitement

4.1.1 Données des patients sous metformine

Tableau 2 : Caractéristiques des groupes metformine / sans metformine				
		MET (n=37 ; 61%)	sans MET (n=22 ; 39%)	Significativité
Sexe (nb, %)	Masculin	24 (64%)	12 (54%)	0.30
	Féminin	13 (36%)	10 (46%)	
Age (ans)		59.3±11.8	56.8±13.2	0.45
Durée de diabète (années)		14.1±9.1	10.4±11.9	0.17
IMC (kg/m ²)		31,5±4,9	32.4±5.3	0.53
Taille (cm)		169.1±10.1	168.5±9.1	0.70
Poids (kg)		91.2±15.8	91.3±18.7	0.97
HbA1c (in %)		8.2±2.9	8.6±5.6	0.51
CRP (mg/l)		6.1±9.1	8.1±9.8	0.41
LDL (g/l)		1.1±0.4	1.1±0.5	0.46
TG (g/l)		1.8±0.8	1.9±1.2	0.73
HDL (g/l)		0.5±0.1	0.5±0.4	0.54
Homocystéinémie (µmol/l)		10.3±3.9	10.6±4.8	0.83
Vitamine B12 (pmol/l)		285.8±131.2	467.1±299.1	P= 0,04
Vitamine B9 (nmol/l)		8.9±4.1	9.1±5.3	0.89
Maladies vasculaires (nb, %)		8 (21%)	7 (32%)	0.29
Rétinopathie (nb, %)		7 (19%)	3 (14%)	0.44
Micro-albu >30mg/24h (nb, %)		9 (24%)	7 (32%)	0.37
Insuline (nb, %)		25 (67%)	18 (81%)	0.19
IPP (nb, %)		15 (41%)	6 (28%)	0.23
Statine (nb, %)		25 (68%)	11 (50%)	0.14

Au total, 37 patients (61%) sont traités par metformine. Il n'existe pas de différence sur les caractéristiques morphologiques entre les deux groupes de patients traités ou non par metformine concernant la taille ($p=0.70$), l'âge ($p=0.45$), l'IMC ($p=0.53$) et le poids ($p=0.97$).

Sur le plan biologique, l'équilibre glycémique est similaire ($8.2\pm 2.9\%$ versus $8.6\pm 5.6\%$ $p=0.51$) et il n'existe pas de différence concernant la CRP ($p=0.41$), le LDL ($p=0.46$), les triglycérides ($p=0.73$), le HDL ($p=0.54$) et la vitamine B9 ($p=0.89$) entre les groupes avec et sans metformine. *Cependant le taux de vitamine B12 est significativement plus bas chez les patients traités par biguanides ($285\pm 131.2\text{pmol/l}$ versus $467\pm 299.1\text{pmol/l}$ $p=0,04$)* alors qu'il n'existe pas de différence concernant le taux sérique d'homocystéinémie ($p=0.83$).

Sur le plan des complications micro et macro angiopathiques, il n'existe pas de différence concernant le nombre d'évènements cardio-vasculaires ($p=0.29$), de rétinopathies ($p=0.44$) et d'atteinte néphrologique ($p=0.37$) entre le groupe metformine et le groupe sans metformine.

Au niveau du panel thérapeutique associé, il n'existe pas de différence concernant le nombre de sujets sous insuline ($p=0.19$), sous IPP ($p=0.23$) et sous statine ($p=0.14$) entre le groupe metformine et le groupe sans metformine.

4.1.2 Données des patients sous statines

Tableau 3 Caractéristiques des groupes statines / sans statines

		Statine (n=36 ; 61%)	sans STA (n=23 ; 39%)	Significativité
Sexe (nb, %)	Masculin	20 (55%)	16 (70%)	0.21
	Féminin	16 (45%)	7 (30%)	
Age (ans)		60.7±10.6	54.6±13.9	0.06
Durée de diabète (années)		14.9±10.6	9.3±7.9	P=0,035
IMC (kg/m²)		31.1±4.7	33.1±5.7	0.21
Taille (cm)		167.1±9.8	172.1±8.6	P=0,041
Poids (kg)		86.6±14.2	98.4±18.1	P= 0.008
HbA1c (%)		9.3±1.8	8.1±1.1	P=0,004
CRP (mg/l)		7,5+/-10,5	7.4±7.3	0.97
LDL (g/l)		1.0±0.4	1.3±0.4	P=0,038
TG (g/l)		1.8±1.1	1.9±1.8	0.61
HDL (g/l)		0,5+/-0,2	0.4±0.4	0.45
Homocystéinémie (µmol/l)		11.2±4.3	9.9±3.8	0.34
Vitamine B12 (pmol/l)		346,1±177.1	370.2±301.1	0.72
Vitamine B9 (nmol/l)		8.5±3.6	9.9±5.8	0.27
Maladies vasculaires (nb, %)		13 (36%)	2 (9%)	P=0,017
Rétinopathie (nb, %)		7 (19%)	3 (13%)	0.40
Micro-albu >30mg/24h (nb, %)		8 (22%)	8 (35%)	0.22
Insuline (nb, %)		29 (80%)	14 (61%)	0.08
IPP (nb, %)		15 (42%)	6 (26%)	0.17
Metformine (nb, %)		25 (69%)	12 (52%)	0.14

Dans notre étude, 36 patients (61%) sont sous statine. Les données caractéristiques montrent que les patients sous statine ont une taille significativement réduite (167.1±9.8cm versus 172.1±8.6cm, p=0.041) par rapport aux individus sans statine de même concernant le poids (p=0.008). Par ailleurs, le groupe statine tend à être plus âgé sans être significatif (60.7±10.6ans versus 54.6±13.9ans, p=0.06), et à avoir un IMC plus bas (31.1±4.7kg/m² versus 33.1±5.7kg/m², p=NS). Les patients sous statine ont un diabète significativement plus ancien de 6 ans (14.9±10.6ans versus 9.3±7.9 ans p=0.035).

Sur le plan biologique, les patients sous statines sont bien moins contrôlés concernant leur diabète (HbA1c 9.3±1.8% versus 8.1±1.1% p=0.004). Les patients sous statines présentent un LDL cholestérol significativement plus bas (1.0±0.4g/l versus 1.3±0.4g/l p=0.038) mais les taux de HDL et triglycérides ne diffèrent pas (respectivement p=0.45 et p=0.61). Il n'existe pas de différence dans les taux de vitamine B9 (p=0.27) et B12 (p=0.72) entre les deux groupes.

Le groupe statine présente significativement plus d'événements macro-angiopathiques (13 versus 2, $p=0.017$). Cependant il n'y a pas de différence observée concernant les complications micro-angiopathiques :

- Sept rétinopathies dans le groupe statine et 3 rétinopathies dans le groupe sans statine ($p=0.40$).
- Huit néphropathies diabétiques dans le groupe statine et 8 néphropathies diabétiques dans le groupe sans statine ($p=0.22$).

La proportion des sujets sous statines traités par de l'insuline est plus importante que dans le groupe sans statine mais ce résultat n'est pas significatif (80% versus 61%, $p=0.08$). Il n'existe pas de différence concernant le nombre de sujets sous IPP ($p=0.17$) et sous Metformine ($p=0.14$) entre le groupe statine et le groupe sans statine.

4.2 Données des patients avec probabilité de neuropathie selon la classification de Toronto.

Tableau 3 : Caractéristiques des groupes DSPN probable ou non.

		Neuropathie probable (n=30 ; 51%)	Neuropathie non probable (n=29 ; 49%)	p value
Sexe (nb, %)	Masculin	18 (60%)	18 (62%)	0.54
	Féminin	12 (40%)	11 (38%)	
Age (ans)		61.6±12.1	55.1±11.6	P= 0,038
Durée de diabète (ans)		16.4±11.3	8.9±7.1	P= 0,03
IMC (kg/m²)		31.9±5.1	31.8±5.2	0.92
Taille (cm)		169.2±10.3	169.1±8.9	0.98
Poids (kg)		91.6±16,9	91.5±16,9	0.92
HbA1c (%)		9.0±2.8	8.6±1.7	0.41
CRP (mg/l)		6.7±9.3	8.3±9.4	0.49
LDL (g/l)		1.0±0.4	1.2±0.4	0.08
TG (g/l)		1.7±0.7	2.1±1.2	0.22
HDL (g/l)		0.5±0.4	0.4±0.1	0.20
Homocystéine (µmol/l)		10.7±3.9	10.8±4.5	0.91
Vitamine B12 (pmol/l)		293.4±150.2	418.1±273.2	P=0.047
Vitamine B9 (nmol/l)		8.5±3.8	9.5±5.2	0.45
Maladies vasculaires (nb, %)				
		5 (16%)	10 (34%)	0.10
Rétinopathie (nb, %)		8 (26%)	2 (7%)	P= 0,045
Micro-albu>30mg/24h (nb, %)		9 (30%)	7 (24%)	0.41
Insuline (nb, %)		24 (80%)	19 (65%)	0.17
IPP (nb, %)		9 (30%)	12 (41%)	0.26
Metformine (nb, %)		20 (66%)	17 (59%)	0.36
Statine (nb, %)		23 (76%)	13 (45%)	P= 0.012

Trente patients (51%) portent le diagnostic neuropathie périphérique clinique probable selon la classification de Tesfaye. Ces individus sont significativement plus âgés (61.6 ± 12.1 ans versus 55.1 ± 11.6 ans $p=0.038$) et présentent un diabète significativement plus ancien (16.4 ± 11.3 ans versus 8.9 ± 7.1 ans $p=0.03$) par rapport aux sujets sans neuropathie clinique. Il n'existe pas de différence concernant l'IMC ($p=0.92$), la taille ($p=0.98$) et le poids ($p=0.923$).

Sur le plan biologique, le taux de vitamine B12 est à tendance plus bas dans le groupe neuropathie probable (293.4 ± 150.2 pmol/l versus 418.1 ± 273.2 pmol/l $p=0.06$) sans pour autant que le taux d'homocystéinémie soit différent entre les deux groupes (8.5 ± 3.8 nmol/l versus 9.5 pmol/l $p=0.91$). Au niveau du bilan lipidique, le LDL cholestérol tend à être mieux contrôlé dans le groupe de sujets avec probable neuropathie sans atteindre la significativité (1.0 ± 0.4 g/l versus 1.2 ± 0.4 g/l $p=0.08$). Il n'existe pas de différence dans les taux de triglycérides ($p=0.22$), de HDL ($p=0.19$) de CRP ($p=0.49$) et de vitamine B9 ($p=0.45$) entre les deux groupes.

Les rétinopathies diabétiques sont significativement plus importantes dans le groupe neuropathie probable (8 rétinopathies (26%) versus 2 rétinopathies (7%), $p=0.045$). Cette différence n'est pas observée concernant l'atteinte rénale ($p=0.41$). A l'inverse, le nombre d'événements vasculaires dans le groupe neuropathie est plus faible sans être significatif (5 événements vasculaires (16%) versus 10 (34%) $p=0.10$).

Au niveau des traitements, 76% des patients présentant une neuropathie sont sous statine (nombre = 23), alors qu'ils ne sont que 45% dans le groupe sans neuropathie (nombre = 13 ; $p=0.012$). Les patients ayant une neuropathie probable ont tendance à être plus sous insulinothérapie sans atteindre la significativité ($p=0.17$). Il n'existe pas de différence concernant le nombre de sujets sous IPP ($p=0.26$) et sous Metformine ($p=0.36$) entre les deux groupes.

4.3 Données cliniques et anomalies neurologiques de la population étudiée

Pour l'ensemble de la population de notre étude, 30 patients (51%) ont une neuropathie clinique probable (DSPN probable selon les critères de Tesfaye). Les valeurs de la sensibilité évaluées à la neuroesthésiométrie sont en moyenne de 16.1 ± 9.1 volts. Vingt-huit patients (48%) ont une sensibilité vibratoire diminuée au-delà de 15 volts. Parmi eux, 11 (18%) présentent une atteinte franche de cette sensibilité vibratoire avec un seuil de perception au-dessus de 25 volts.

Vingt-cinq patients (42%) de notre étude présentent des douleurs neuropathiques (DN4 >3). Le score DN4 de la population générale est de 2.6±2.3 points.

Vingt-huit sujets (48%) présentent des erreurs au monofilament, et 31 sujets (53%) présentent une mauvaise perception de diapason 128Hz. Vingt-cinq individus (43%) présentent une diminution voire abolition des réflexes ostéo-tendineux achilléens.

Tableau 4 Caractéristiques cliniques neurologiques de la population

Outils cliniques	Total = 59
Monofilament sans erreurs <i>nb (%)</i>	31 (52%)
Monofilament avec erreurs <i>nb (%)</i>	28 (48%)
Diapason normal <i>nb (%)</i>	28 (48%)
Hypopallesthésie <i>nb (%)</i>	31 (52%)
ROT achilléens perçus <i>nb (%)</i>	34 (58%)
ROT achilléens abolis <i>nb (%)</i>	25 (42%)
DN4 normal <i>nb (%)</i>	34 (58%)
DN4 pathologique >3 <i>nb (%)</i>	25 (42%)
DN4 (<i>score total</i>)	2.6±2.3
Neuroesthésiométrie NES (<i>volt</i>)	16.1±9.1
NES 1-9,9 Volt <i>nb (%)</i>	17 (29%)
NES > 10 V <i>nb (%)</i>	42 (71%)
NES > 15 V <i>nb (%)</i>	28 (48%)
NES > 25 V <i>nb (%)</i>	11 (18%)
Sudocan foot (<i>µS</i>)	73.1±10.2
DSPN non probable <i>nb (%)</i>	29 (49%)
DSPN probable <i>nb (%)</i>	30 (51%)

4.4 Atteinte neurologique par évaluation de la fonction sudorale au Sudoscan

Tableau 5 Association Sudoscan et signes de neuropathies

Outils cliniques	Valeur du Sudoscan au pied selon examen normal ou neuropathie		
	Taux en μS (\pm écart-type)		Significativité
	Normal	Pathologique	
Monofilament	73.1 \pm 18.1	72.1 \pm 13.5	0.70
Diapason	76.6 \pm 13.4	69.7 \pm 18.1	0.10
ROT achilléens	77.1 \pm 12.4	67.3 \pm 19.2	P= 0.021
DN4	74.1 \pm 15.1	71.5 \pm 16.4	0.56
Neuroesthésiométrie	76.6 \pm 13.1	68,8 \pm 18,5	0.065
Probabilité clinique de neuropathie	77.2 \pm 13.3	68.9 \pm 17.9	0.052

Tableau 5 : valeurs du Sudoscan déterminées au niveau des pieds selon le statut des examens de dépistage de la neuropathie, normaux ou pathologiques. Est défini comme pathologique : monofilament avec erreurs, diapason avec hypopallesthésie, réflexes achilléens abolis ou diminués, DN4 avec valeur >3 , une sensibilité vibratoire à la neuroesthésiométrie >15 volts et score de probabilité clinique selon Tesfaye avec au moins 2 critères.

Les patients avec une abolition des réflexes achilléens présentent en parallèle une diminution significative de la conductance électrochimique des pieds, témoin d'une atteinte de la fonction sudorale par rapport au groupe avec réflexes présents (67.3 \pm 19.2 μS versus 77.1 \pm 12.4 μS p=0.021).

Pour les patients présentant une hypopallesthésie (p=0.10), avec un seuil de perception vibratoire élevé (>15 Volts p=0.065), et une neuropathie clinique probable (68.9 \pm 17.9 μS pour le groupe neuropathie probable versus 77.2 \pm 13.3 μS p=0.052), la fonction sudorale tend à se dégrader sans atteindre cependant la significativité.

Il n'existe pas de différence significative concernant le résultat du Sudoscan entre les groupes avec et sans erreurs au monofilament (p=0.70), avec et sans DN4 pathologique (p=0.56), et avec ou non perception vibratoire à la neuroesthésiométrie >25 volts (73.5 \pm 15.7volts groupe NES <25 volts ; 71.1 \pm 18.6volts NES >25 volts p =0.66).

En analysant la fonction sudorale comme variable continue, elle tend à être associée négativement au seuil de perception vibratoire sans atteindre la significativité (R=-0.256, p= 0.052) (voir figure 15).

Concernant les données du Sudoscan en fonction de certaines caractéristiques de la population :

- Les hommes ont une conductance de $72.1 \pm 16.7 \mu\text{S}$ contre $75.7 \pm 15.3 \mu\text{S}$ pour les femmes ($p=0.30$).
- Il n'existe pas de corrélation entre la fonction sudorale et l'âge ($R : -0.115$; $p = 0.39$), la durée de diabète ($R : -0.194$; $p = 0.14$), la taille ($R : -0.186$; $p = 0.16$), le contrôle glycémique ($R : -0.31$; $p = 0.82$) et l'IMC ($R : -0.08$; $p = 0.95$).
- Il n'existe pas de différence de fonction sudorale entre les patients avec des fissures au niveau des pieds ou non (respectivement groupe fissure nb=13 ; CES= $72.9 \pm 17.6 \mu\text{S}$ versus groupe sans fissure nb=46 ; CES= $73.0 \pm 15.9 \mu\text{S}$ $p=0.98$).

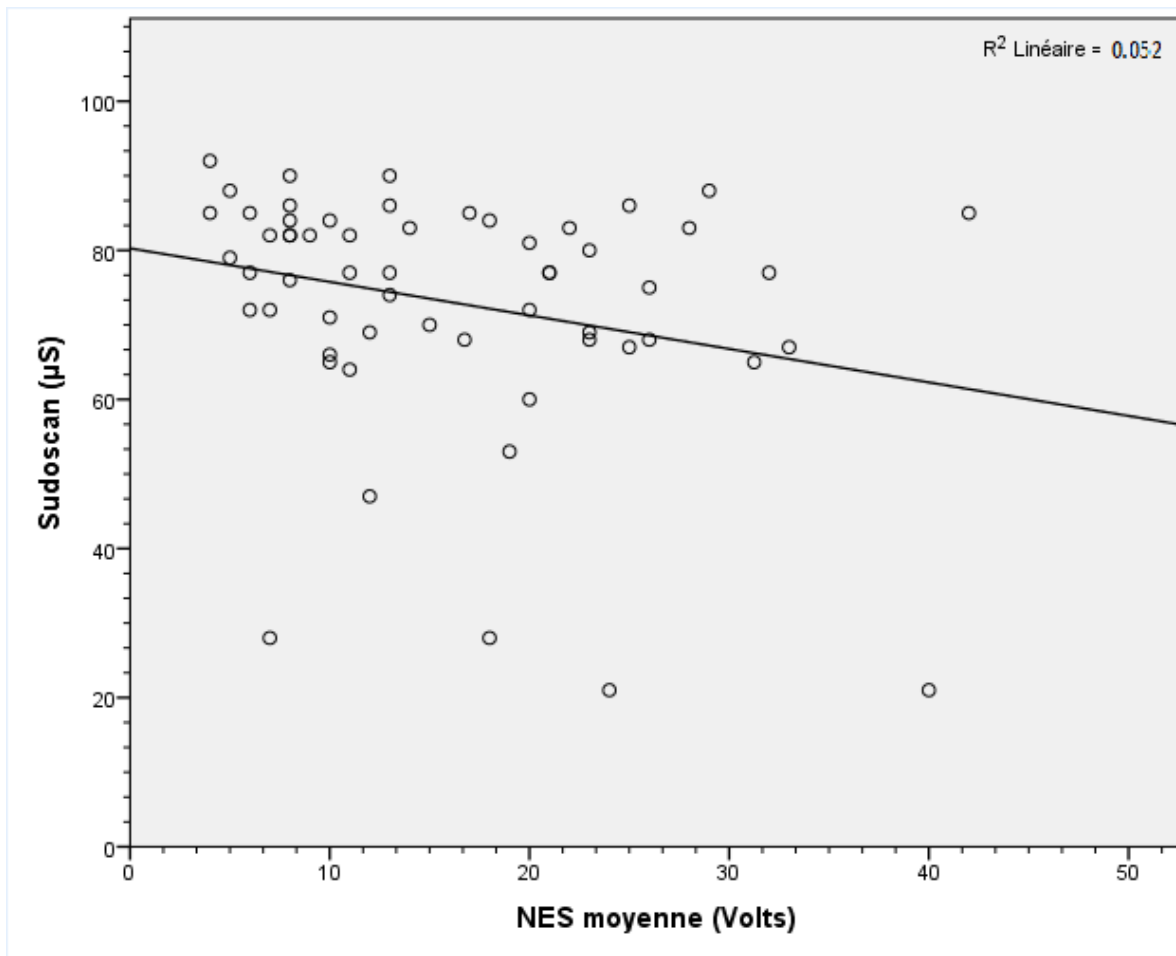


Figure 15: Association entre la sensibilité vibratoire à la neuroesthésiométrie et la conductance électrochimique obtenue au Sudoscan.

4.5 Neuropathie secondaire chez le patient diabétique : influence des traitements par statine ou metformine ?

4.5.1 Influence d'un traitement par metformine sur la neuropathie.

Tableau 6 Taux de vitamine B12 sous traitement par IPP et metformine

	Nombre	Vitamine B12	
		Taux ± Ecart-type (pmol/l)	Significativité
Metformine	37	285±131	P= 0,04*
Sans metformine	22	467±299	
IPP	21	410±340	0,23**
Sans IPP	38	329±144	
Total population	59	334±230	

* *significativité entre le groupe Metformine et sans Metformine*

** *significativité entre le groupe IPP et sans IPP*

Les patients sous metformine présentent un taux de vitamine B12 significativement plus bas (285±131pmol/l versus 467±299pmol/l p=0.04) que les sujets sans metformine. A l'inverse, ceux sous IPP ont tendance à avoir un taux de cobalamine plus important mais non significatif (410±340pmol/l versus 329±144pmol/l p=0.23).

Tableau 7 Association carence en vitamine B12 et metformine

	Nombre	Vitamine B12		Significativité
		Carence B12 (<150pmol/l)	Pas de carence	
Metformine (nb, %)	37	3 (9.3%)	29 (90.7%)	0,23
Sans Metformine (nb, %)	22	0 (0%)	22 (100%)	

Trois patients (9.3%) sous metformine présentent une carence en vitamine B12 définie par un seuil inférieur à 150pmol/l ou compris entre 150 et 221pmol/l en association avec une homocystéine >13µmol/l. Pour précision, aucun sujet ne présente à la fois un taux de B12 entre 150-221pmol/l et associée à une homocystéinémie >13µmol/l. Aucun patient (0%) ne prenant pas de metformine n'a de carence en cobalamine. La carence en vitamine B12 n'est toutefois pas significativement associée à la prise de metformine (p=0.23). Par ailleurs, il n'y a pas de corrélation entre le taux de vitamine B12 et la durée du traitement par metformine. (R=0.136, p=0.466).

Tableau 8 Durée de traitement par metformine

	Totale	Vitamine B12		Significativité
		Carence B12 (<150pmol/l)	Pas de carence	
Durée (années)	14,6±9.4	9.67±9.2	15.1±9,4	Non vérifiable

La durée moyenne de traitement par metformine pour l'ensemble de la population est de 14,6±9.4 années. Il existe une différence de durée de traitement de metformine entre les sujets avec une

carence en B12 et ceux n'en présentant pas mais qui n'est pas interprétable (non vérifiable selon le logiciel car l'effectif de carence en B12 est trop faible).

Tableau 9 Taux d'homocystéinémie sous traitement IPP et Metformine			
	Nombre	Homocystéine	
		Taux ± Ecart-type (µmol/l)	Significativité
Metformine	37	11,3±4.0	0.83*
Sans Metformine	22	8,9±2.9	
IPP	21	10,4±3.5	0.74**
Sans IPP	38	10,9±4.5	
Total population	59	10,4±3.8	

* *significativité entre le groupe metformine et sans metformine*

** *significativité entre le groupe IPP et sans IPP*

Il n'existe pas de différence du taux d'homocystéine sérique entre les groupes metformine et sans metformine. Ce résultat est aussi constaté entre les patients prenant ou non des inhibiteurs de la pompe à proton. Nous ne retrouvons pas de corrélation entre le taux de vitamine B12 et le taux d'homocystéine sérique (R : 0.009 p=0.953).

4.5.2 Relation entre le taux vitamine B12 et les signes cliniques de neuropathies

Un taux bas en vitamine B12 voire une carence chez les patients diabétiques de type 2 sont-ils associés à des signes de neuropathies ?

Tableau 10 Association entre le taux de vitamine B12 et neuropathie			
Outils cliniques	Taux en vitamine B12		
	Normal	Taux en pmol/l (± Ecart-type) Pathologique	Significativité
Monofilament	396±276	314±168	0.19
Diapason	322±122	386±291	0,31
ROT achilléens	319±149	387±276	0.55
DN4	423±261	255±108	0.054
Neuroesthésiométrie	333±146	377±288	0.49
DSPN selon critères Toronto	417±273	293±150	P=0.047

Tableau 9 : valeurs de vitamine B12 déterminées selon le statut des examens de dépistage de la neuropathie, normaux ou pathologiques. Est défini comme pathologique : monofilament avec erreurs, diapason avec hypopallesthésie, réflexes achilléens abolis ou diminués, DN4 avec valeur >3, une sensibilité vibratoire à la neuroesthésiométrie >15 volts et score de probabilité clinique selon Tesfaye avec au moins 2 critères (DSPN : distal sensory polyneuropathy).

Des taux de vitamine B12 plus bas sont observés dans les groupes de sujets avec erreurs au monofilament ($314 \pm 168 \text{ pmol/l}$ versus $396 \pm 276 \text{ pmol/l}$ $p=0.19$) et avec douleurs neuropathiques ($\text{DN4} > 3$) ($p=0,054$) par rapport respectivement aux groupes sans erreur au monofilament et sans douleur neuropathique mais sans atteindre la significativité toutefois. A l'inverse, les sujets présentant une hypopallesthésie au diapason ont un taux de vitamine B12 plus élevé mais non significatif ($386 \pm 291 \text{ pmol/l}$ versus $322 \pm 122 \text{ pmol/l}$ $p=0.31$) ainsi que ceux présentant une abolition des réflexes achilléens ($p=0.55$). Plus le seuil de perception vibratoire en neuroesthésiométrie est élevé et donc pathologique, plus le taux de cobalamine tend à être haut, mais ce résultat reste également non significatif ($p=0.49$). Il n'existe pas de corrélation significative entre la valeur de sudorimétrie obtenue au Sudoscan et la vitamine B12 ($R=0.32$; $p=0.82$).

Les patients avec diagnostic de neuropathie clinique probable ont un taux de vitamine B12 plus bas par rapport au groupe sans neuropathie clinique ($p=0.047$). Au total, la présence d'une neuropathie périphérique n'est pas de manière évidente, corrélée à un taux significativement plus bas de vitamine B12 par rapport aux sujets sans signes de neuropathie.

4.5.3 Relation entre le taux d'homocystéinémie et les signes cliniques de neuropathies

Tableau 11 Association entre le taux d'homocystéine et neuropathie

Outils cliniques	Taux en Homocystéine		
	Normal	Pathologique	Significativité
Monofilament	10.2±4.3	11.3±4.1	0.29
Diapason	11.3±4.6	10.3±3.6	0.54
ROTs achilléens	10.2±3.9	11.5±4.4	0.56
DN4	11.3±4.8	10.5±3.1	0.76
Neuroesthésiométrie	10.1±3.4	11.6±4.9	0.28
DSPN selon critères de Toronto	10.7±3.4	10.8±3.9	0.55

Tableau 10 : valeurs d'homocystéine déterminées selon le statut des examens de dépistage de la neuropathie, normaux ou pathologiques. Est défini comme pathologique : monofilament avec erreurs, diapason avec hypopallesthésie, réflexes achilléens abolis ou diminués, DN4 avec valeur > 3 , une sensibilité vibratoire à la neuroesthésiométrie > 15 volts et score de probabilité clinique selon Tesfaye avec au moins 2 critères (DSPN : distal sensory polyneuropathy).

Les taux d'homocystéine sérique ne sont significativement pas plus élevés chez les patients avec des erreurs au monofilament ($p=0.29$), une hypopallesthésie ($p=0.54$), des réflexes achilléens abolis et / ou diminués ($p=0.56$) par rapports aux groupes sans anomalie à ces examens. Le taux

d'homocystéinémie ne diffère pas entre le groupe DN4 pathologique et le groupe avec DN4 normal ($p=0.76$), ni selon la perception vibratoire à la neuroesthésiométrie ($p=0.28$). Les patients avec une neuropathie clinique probable et ceux sans neuropathie clinique ont un taux similaire d'homocystéine ($p=0.55$). Il n'existe pas de corrélation significative entre les valeurs obtenues au Sudoscan et le taux d'homocystéine ($R=-0.205$; $p=0.171$).

4.5.4 Relation directe entre la metformine et les signes de neuropathie.

Tableau 12 Association metformine et signes de neuropathies

Outils cliniques	MET (nb=37)	No MET (nb=22)	Significativité
Monofilament avec erreurs <i>nb</i> (%)	19 (51%)	9 (41%)	0.30
Hypopallesthésie <i>nb</i> (%)	17 (46%)	14 (63%)	0.15
ROT achilléens abolis <i>nb</i> (%)	13 (36%)	12 (54%)	0.12
DN4 pathologique <i>nb</i> (%)	19 (51%)	6 (27%)	0.06
NES > 10 V <i>nb</i> (%)	25 (67%)	17 (77%)	0.31
NES > 15 V <i>nb</i> (%)	16 (43%)	12 (54%)	0.28
NES > 25 V <i>nb</i> (%)	4 (11%)	7 (29%)	0.051
DSPN probable <i>nb</i> (%)	20 (54%)	10 (45%)	0.36

Selon le test de Chi 2, il n'y a pas de lien significatif entre la prise de metformine et la présence d'erreurs au monofilament ($p=0.30$), d'hypopallesthésie au diapason ($p=0.15$), d'abolition / diminution des réflexes achilléens ($p=0.12$), de risque d'ulcération (NES > 15 Volt) ($p=0.28$) et de neuropathie probable selon la classification de Toronto ($p=0.36$). Cependant, les patients sous metformine sont plus nombreux à avoir un DN4 pathologique mais ce résultat est à la limite de la significativité ($p=0.06$). Par ailleurs, il y a significativement plus de patients sans metformine qui présente un seuil de perception vibratoire très pathologique, à la limite de la significativité ($p=0.051$).

Tableau 13 Association Metformine et signes de neuropathies

Outils cliniques	MET	No MET	Significativité
Neuroesthésiométrie (Volt)	14.4±7.6	19.1±10.9	0.056
Valeur DN4 (moyenne)	3.2 ±2.3	1.7±1.9	P= 0.018
Sudoscan (µS)	74.3±15.1	70.8±10.8	0.43

Les patients sous metformine ont une meilleure perception vibratoire à la limite de la significativité (14.4±7.6volts versus 19.1±10.9volts $p= 0.056$) mais ont un DN4 plus élevé (3.2±2.3 versus 1.7±1.9

p= 0.018). Il n'est pas observé de différence significative concernant les valeurs du Sudoscan entre les deux groupes (p=0.43).

4.6 Implication des statines dans le développement de la neuropathie chez les diabétiques de type 2.

Tableau 14		Association statines et signes de neuropathie		
Outils cliniques			Significativité	
	STA (n=36 ; 61%)	No STA (nb=23 ; 39%)		
Monofilament avec erreurs <i>nb (%)</i>	23 (64%)	5 (22%)	P= 0,002	
Hypopallesthésie <i>nb (%)</i>	24 (65%)	7 (30%)	P= 0,007	
ROT achilléens abolis <i>nb (%)</i>	19 (53%)	6 (26%)	P= 0,019	
DN4 pathologique <i>nb (%)</i>	20 (54%)	5 (22%)	P= 0,010	
NES > 10 V <i>nb (%)</i>	30 (83%)	12 (52%)	P= 0,012	
NES > 15 V <i>nb (%)</i>	20 (54%)	8 (35%)	0.098	
NES > 25 V <i>nb (%)</i>	6 (17%)	5 (22%)	0.43	
DSPN probable <i>nb (%)</i>	23 (63%)	7 (30%)	P= 0,012	

Les patients sous statines présentent de nombreux signes cliniques objectifs et subjectifs de neuropathie périphérique par rapport au groupe sans statines :

- erreurs au monofilament chez 64% des sujets avec statine versus 22% chez les sujets sans (p=0.002)
- hypopallesthésie chez 65% des sujets sous statine versus 30% chez les sujets sans (p=0.007)
- abolition / diminution des ROT chez 53% des sujets sous statine versus 26% chez les sujets sans (p=0.019)
- DN4 pathologique chez 54% des sujets sous statine versus 22% dans le groupe sans statine (p=0.010)
- probable neuropathie clinique selon Tesfaye chez 63% des sujets sous statines versus 30% dans le groupe sans statine (p=0.012)

Selon le seuil de perception vibratoire défini pour la neuroesthésiométrie, les patients sous statines sont plus nombreux à avoir un seuil de perception supérieur à 10 volts (p=0.012), et cette tendance est aussi observée sous statine pour un seuil défini supérieur à 15 volts (p=0,098). Néanmoins, la proportion des sujets avec un seuil de perception vibratoire très pathologique n'est pas différente entre les deux groupes (p=0.43)

Tableau 15

Association statines et signes de neuropathie

Outils cliniques	Statine	No STA	Significativité
Neuroesthésiométrie (Volt)	16,8±7,9	15,2±10,9	0.51
Valeur DN4 (moyenne)	3,2±2,2	1,7±1,8	p=0,015
Sudoscan (µS)	73,5±11,7	72,2±21,2	0.76

Les patients sous statines présentent un score DN4 significativement plus élevé (moyenne 3.2±2.2 points versus 1.7±1.8 points p=0.015). Il n'y a en revanche pas de différence constatée entre les deux groupes concernant les valeurs moyennes de la sensibilité vibratoire (16.8±7.9 volts sous statine versus 15.2±10.9 volts sans statine p=0.51) et de la sudorimétrie (73.5±11.7µS sous statine versus 72.2± 21.2µS sans statine p=0.76).

Ces résultats argumentent dans le sens d'une présence plus importante de neuropathies chez les patients diabétiques de type 2 sous statine.

Nous avons donc voulu vérifier sur le critère de neuropathie clinique probable selon Tesfaye si l'association avec les statines était présente après ajustement avec des variables secondaires (facteurs confondants) pouvant interférer dans les résultats, par régression linéaire univariée d'abord, puis multivariée.

Nous avons réalisé une régression logistique binaire multivariée avec un 1er modèle reprenant les variables pour lesquelles la comparaison montrait une différence significative ($p < 0,05$), ou au moins suggérant une tendance vers l'association ($0.05 < p < 0.20$). Ces critères sont : l'âge, la durée de diabète, le taux de vitamine B12, la présence de rétinopathie diabétique, un traitement par insuline et les évènements cardio-vasculaires.

Sur un 2nd modèle, pour renforcer l'association nous avons réalisé une régression logistique binaire multivariée reprenant les variables pour lesquelles la comparaison montrait une différence significative ($p < 0,05$), celles suggérant une tendance vers l'association ($0.05 < p < 0.20$) et par ailleurs nous avons pris en compte les facteurs pertinents et importants connus dans la littérature comme ayant une incidence sur le développement de la neuropathie. Ces critères sont : l'âge, la durée de diabète, le taux de vitamine B12, la présence de rétinopathie diabétique, un traitement par insuline, le taux de LDL cholestérol, le contrôle du diabète (HbA1c), la taille, le sexe et le poids mais qui n'ont pas dans notre étude d'association significative avec la présence de neuropathie.

Dans le 1^{er} modèle, il existe une **association positive significative** entre une neuropathie clinique probable selon les critères de Toronto et

- **un traitement par statine (p = 0,038, exp(B) = 10,557)** persistant après ajustement sur : l'âge, la durée de diabète, le taux de vitamine B12, la présence de rétinopathie diabétique, un traitement par insuline et les évènements cardio-vasculaires.
- **Les antécédents vasculaires (p = 0,011, exp(B) = 0,27)** persistant après ajustement de ces mêmes facteurs et un traitement par statine.

Dans le 2nd modèle, il persiste une **association positive significative** entre une neuropathie clinique probable selon les critères de Toronto et

- **un traitement par Statine (p = 0,027, exp(B) = 42,74)** persistant après ajustement sur : l'âge, la durée de diabète, le taux de vitamine B12, la présence de rétinopathie diabétique, un traitement par insuline, les évènements cardio-vasculaires, le contrôle du diabète (HbA1c), la taille, le sexe et le poids.
- **Les antécédents vasculaires (p = 0,010, exp(B) = 0,12)** persistant après ajustement de ces mêmes facteurs et un traitement par statine.

Ainsi, les deux modèles mettent en évidence dans notre étude, que les deux variables associées à la présence d'une neuropathie clinique possible selon Tesfaye sont les statines, et l'absence d'antécédent cardio-vasculaire après ajustement des autres facteurs confondants.

4.7 Vitesse de marche et neuropathie

Tableau 16 Vitesse de marche en fonction des caractéristiques des sujets

		Vitesse de marche (m/sec)	Significativité
Sexe	Masculin	1,65±0,35	0.41*
	Féminin	1,56±0,48	
Evènement vasculaire		1,61±0,31	0.94**
Pas d'évènement vasculaire		1,62±0,44	
Rétinopathie		1,44±0,42	0.17***
Pas de rétinopathie		1,65±0,39	
Micro-albuminurie >30mg/24h		1,61±0,39	0.96****
Micro-album physiologique		1,62±0,41	
Insuline		1,60±0,41	0.66 ^x
Sans insuline		1,65±0,39	
IPP		1,71±0,36	0.17 ^{xx}
Sans IPP		1,56±0,42	
Statine		1,49±0,37	P= 0,03^{xxx}
Sans statine		1,81±0,37	
Metformine		1,51±0,43	0.49 ^{xxxx}
Sans Metformine		1,71±0,32	

* p entre homme et femme ; ** p entre évènements vasc et sans ; *** p entre rétinopathie et pas de rétinopathie ; **** p entre micro-albuminurie physiologique et pathologique, ^x p entre insuline et sans insuline ; ^{xx} p entre IPP et sans IPP, ^{xxx} p entre statine et sans statine ; ^{xxxx} p entre Metformine et sans Metformine.

Les patients sous statines présentent une vitesse de marche significativement plus faible par rapport aux patients sans statines (1.49±0.37m/s versus 1.81±0.37m/s p=0.03). La vitesse de marche ne varie pas entre les groupes avec et sans metformine (p=0.49) entre les groupes insuline et sans insuline (p=0.66), et enfin entre les groupes IPP et sans IPP (p=0.17).

Les patients avec une rétinopathie diabétique ont tendance avoir une vitesse de marche plus faible mais ce résultat n'est pas significatif (1.44±0.42m/s versus 1.65±0.39m/s p=0.17). Les patients avec un antécédent d'évènement vasculaire ne présentent pas de différence sur la vitesse de marche par rapport à ceux sans évènement (p=0.94) ; même constatation concernant la micro-albuminurie avec absence de différence entre les deux groupes (p=0.96).

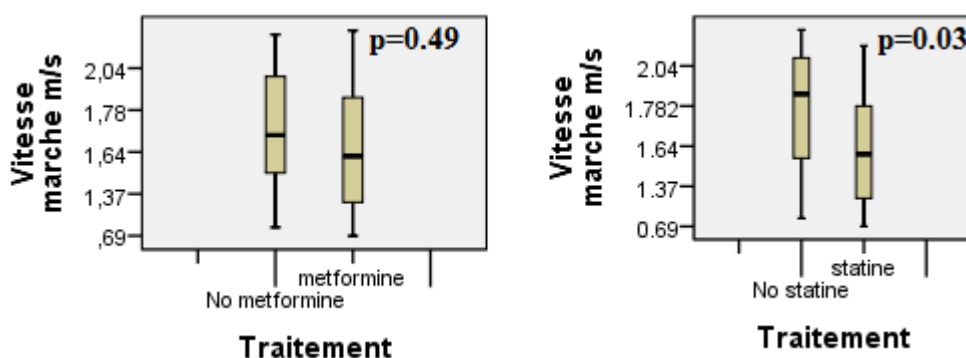


Figure 16 : relation entre les traitements statine et metformine, et la vitesse de marche

Au niveau des caractéristiques cliniques des patients, il n'existe pas de différence entre les femmes et les hommes concernant la vitesse de marche ($p=0,41$).

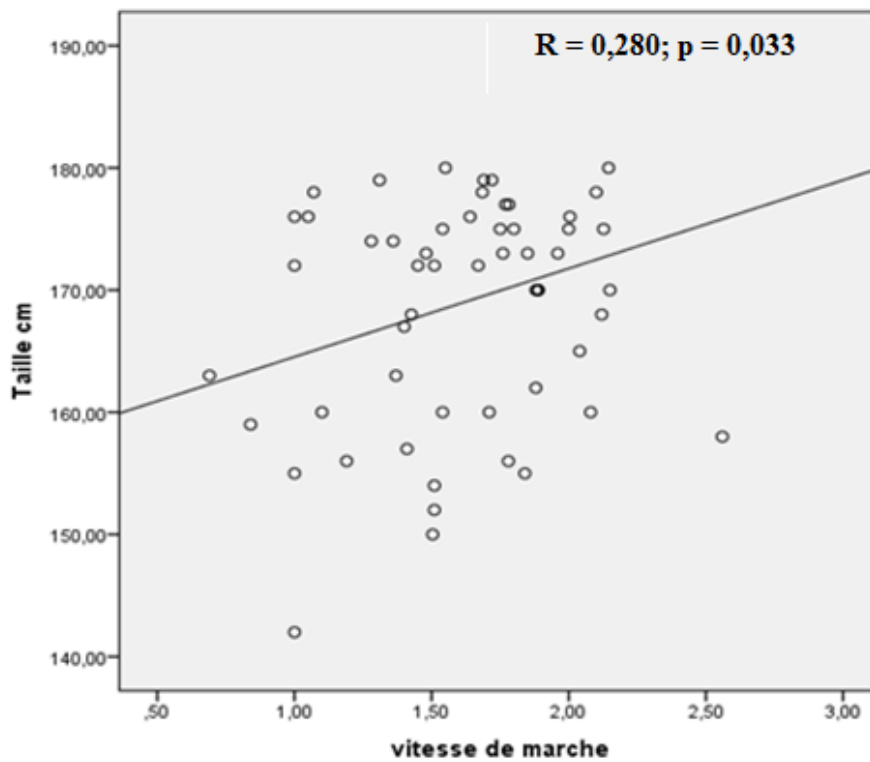


Figure 16 : Evolution de la vitesse de marche en fonction de la taille

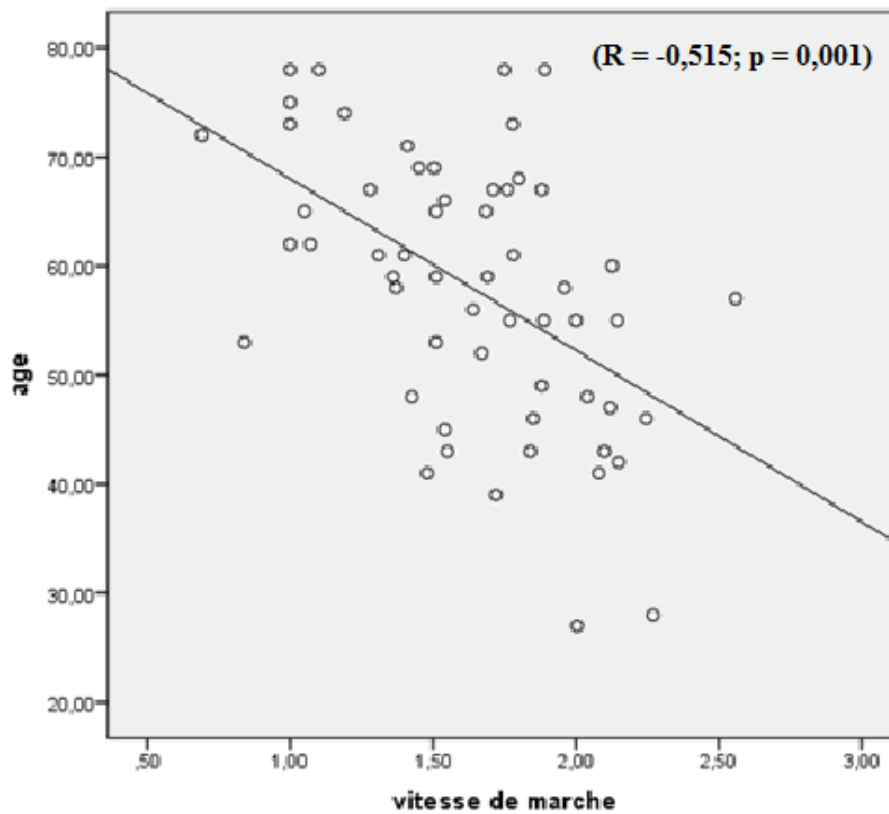


Figure 17 : Evolution de la vitesse de marche en fonction de l'âge

En analysant la vitesse de marche comme variable continue, elle est corrélée **négalement** à l'âge ($R = -0,515$; $p = 0,001$), la durée de diabète ($R = -0,265$; $p = 0,044$), et associée positivement à la taille ($R = 0,280$; $p = 0,033$). Il n'existe cependant pas de corrélation entre la vitesse de marche et l'IMC ($R = -0,108$; $p = 0,42$), et le poids ($R = 0,120$; $p = 0,368$).

Ainsi, plus l'âge du patient et la durée de diabète sont importants, plus la vitesse de marche est faible. A l'inverse, plus la taille est importante, plus la vitesse de marche est grande.

Tableau 17 Association entre vitesse de marche et neuropathie

Outils cliniques	Vitesse de marche sur 6 mètres		
	Vitesse m/sec (\pm Ecart type)		Significativité
	Normal	Pathologique	
Monofilament	1.75 \pm 0.40	1.46 \pm 0.40	P= 0.007
Diapason	1.77 \pm 0.37	1.47 \pm 0.38	P= 0.004
ROT achilléens	1.69 \pm 0.41	1.50 \pm 0.36	0.078
DN4	1.66 \pm 0.39	1.56 \pm 0.42	0.36
Neuroesthésiométrie (seuil 15V)	1.76 \pm 0.38*	1.45 \pm 0.38*	P= 0.003*
(seuil 25V)	1.65 \pm 0.40**	1.43 \pm 0.40**	0.112**
DSPN selon critères de Toronto	1.76 \pm 0.35	1.47 \pm 0.39	P= 0.006

Tableau 16 : vitesses de marche déterminées selon le statut des examens de dépistage de la neuropathie, normaux ou pathologiques. Est défini comme pathologique : monofilament avec erreurs, diapason avec hypopallesthésie, réflexes achilléens abolis ou diminués, DN4 avec valeur >3, une sensibilité vibratoire à la neuroesthésiométrie >15 volts ou >25volts** et score de probabilité clinique selon Tesfaye avec au moins 2 critères*

Les patients avec des erreurs au monofilament ($p=0.007$), une hypopallesthésie au diapason 128Hz ($p=0.004$), un seuil de perception haut (>10Volts) à la neuroesthésiométrie ($p=0.006$) ou pathologique (>15Volts, $p=0.003$), ont une vitesse de marche significativement plus basse. Pour les patients présentant un seuil de perception vibratoire très haut (>25 volts) ou ceux qui ont une diminution / abolition des réflexes achilléens, il n'y a pas de différence significative de vitesse de marche ($p=0.112$). Les patients avec abolition / diminution des ROT présente une vitesse de marche plus faible que le groupe avec ROT normaux mais sans atteindre la significativité ($p=0.078$) Les patients présentant un DN4 pathologique et donc des douleurs neuropathiques, ne présente pas de vitesse de marche différente par rapport aux sujets sans douleurs neuropathiques ($p=0.36$). Néanmoins, la vitesse de marche des patients appartenant au groupe neuropathie probable selon

Tesfaye est inférieure significativement par rapport au groupe non probable ($1.49 \pm 0.39 \text{m/s}$ versus $1.79 \pm 0.35 \text{m/s}$ $p=0.006$).

En analysant la vitesse de marche comme variable continue, elle est corrélée **négalement à la sensibilité vibratoire perçue à la neuroesthésiométrie ($R = -0,384$; $p = 0,003$)**, ce qui signifie que plus le seuil de perception vibratoire est haut, plus la vitesse de marche diminue.

La vitesse de marche tend à être corrélée positivement avec la sudorimétrie obtenue au Sudoscan ($R=0,219$; $p=0,10$). Ainsi plus la fonction sudorale est atteinte, plus la vitesse de marche est basse, mais cette relation n'est pas significative.

Ainsi comme nous pouvons le voir, la **baisse de la vitesse de marche est liée à la présence d'une neuropathie**. Nous avons donc voulu vérifier dans un 1^{er} modèle, sur le critère vitesse de marche, quelle(s) variable(s) des caractéristiques allaient y être associée(s).

Nous avons réalisé une régression logistique multivariée avec un 1er modèle avec pour variables secondaire retenues celles pour lesquelles l'association avec la vitesse de marche était significative ($p < 0,05$) : La taille, l'âge, la durée de diabète, un traitement par statine.

Il existe une **association négative significative** entre la vitesse de marche et

- **le traitement par Statine ($p = 0,048$, $\text{exp(B)} = -2,47$)** persistant après ajustement sur l'âge, la durée de diabète, la taille.
- **l'âge ($p = 0,001$. $\text{Exp(B)} = -0,418$)** persistant après ajustement des mêmes variables.

Ainsi, **la baisse de la vitesse de marche est associée significativement après ajustement des facteurs confondants, à la présence d'un traitement par statine, et à l'augmentation de l'âge du sujet.**

5 . DISCUSSION

Nous allons discuter les points suivants :

- Les caractéristiques de la neuropathie chez nos patients hospitalisés.
- Les liens entre la prise de statine et la présence d'une neuropathie.
- Les liens entre la prise de Metformine et la présence d'une neuropathie.
- Les données de la vitesse de marche et la relation avec la présence d'une neuropathie et d'un traitement par statine.
- Les données fournies par le Sudoscan.

5.1 Données concernant les patients avec une neuropathie périphérique.

Dans le cadre de notre étude, 30 patients présentent un diagnostic de neuropathie clinique probable selon les critères de Toronto. La prévalence déterminée de neuropathie est de 51%, ce qui correspond aux données hautes rapportées dans les études (figure 8), allant de 10% à plus de 40% (37, 94). Cette différence de prévalence par rapport aux données de la littérature peut être expliquée en partie par la faible puissance de notre étude (seulement 59 patients), par le recrutement intra hospitalier uniquement de nos sujets (patients plus déséquilibré sur le plan glycémique, donc plus de complications liées au diabète) et par le type de population diabétique étudié (diabétique de type 2). Par ailleurs, le facteur méthodologique avec l'utilisation de 7 outils de dépistage de la neuropathie dans notre étude, supérieur à ce qui est retrouvé généralement dans la littérature, augmente la sensibilité du diagnostic de neuropathie. Nos patients présentent des différences concernant leurs caractéristiques en comparaison d'autres études qui peuvent expliquer la prévalence retrouvée à 51% :

- Nos sujets sont en moyenne plus âgés (58.3 ans) : dans UKPDS (21) les sujets ont en moyenne 54 ans et 53.3 ans dans l'étude Steno2 (23). A noter que pour les études portant sur les sujets diabétiques de type 1, l'âge moyen est plus bas avec une prévalence de la neuropathie en regard moins importante. Dans l'étude DCCT (18), la moyenne d'âge est de 27 ans chez des patients diabétiques de type 1. Van Acker (94) retrouve chez ses sujets diabétiques de type 2 âgés de 63.6 ans, une prévalence de 50.8% de la neuropathie ce qui est proche de nos estimations. Par contre, dans sa population diabétique de type 1 où l'âge moyen est de 45.9 ans, la prévalence de la neuropathie n'est que de 25.6%.
- La durée moyenne du diabète dans notre étude était de 12.7 ± 9.6 ans. Dans DCCT (18), en fin de suivi, la durée moyenne de diabète était 9ans, l'UKPDS (21) comportait des sujets avec découverte récente de diabète. Dans l'étude Sténo2 (23), nous n'avons pas d'informations à

ce sujet. Dans le travail de Van Acker (94), la durée moyenne du diabète est de 11 ans similairement à notre étude.

- Nos sujets ont un diabète très mal contrôlé : HbA1c=8.8±1.7%, comparable à ce qui est retrouvé dans UKPDS (21) 8.4% à 8.8% mais supérieur en comparaison de 7.6±1.3% pour Van Acker (94), et de 7,08±1.5% dans Steno2 (23).

Les facteurs retrouvés dans notre étude significativement associés à la neuropathie périphérique sont : l'âge, la durée du diabète, le taux de vitamine B12, la présence d'une rétinopathie et un traitement par statine. Le taux de vitamine B12 et les statines seront débattus plus loin dans la discussion.

1. *Les patients présentant une neuropathie sont significativement plus âgés (61±12ans versus 55±11ans p=0.04) par rapport au groupe sans neuropathie avec un risque de neuropathie s'aggravant avec le temps. Parmi les nombreuses littératures rapportant ce critère, Tierney (3) retrouve dans sa population d'individus d'âge compris entre 65 et 74 ans un risque de neuropathie multiplié par 2.18 fois en comparaison des sujets d'âge compris entre 40 et 64 ans (p<0.01). Ce risque s'aggrave pour les sujets dont l'âge est supérieur à 75 ans (risque multiplié par 4.90 p<0.01). Les anomalies structurales du nerf, de la fibre musculaire et des récepteurs sensitifs témoignent du retentissement de l'âge sur le développement de la neuropathie.*

2. La durée de diabète chez nos patients avec une neuropathie est en moyenne de 16±11ans contre 8±7ans chez les patients sans neuropathie (p=0.03). Par conséquent *plus le diabète est ancien, plus le risque de neuropathie et sa prévalence augmentent.* Young (13) retrouve par ailleurs une prévalence de 36,8% neuropathie chez les patients ayant un diabète de plus de 10 ans alors que la prévalence n'est que de 20,8% chez les patients ayant un diabète de moins de cinq ans.

3. *La présence d'une rétinopathie est associée significativement dans notre étude avec la présence d'une neuropathie périphérique et témoigne des atteintes micro-angiopathiques évoluant en parallèle. Vingt-six pourcents des patients avec une neuropathie sont atteints d'une rétinopathie (p=0.04) alors qu'ils ne sont que 7% dans le groupe sans neuropathie. Ces résultats sont aussi retrouvés dans l'étude de Peter James Dyck (95) chez des sujets diabétiques de type 1 et 2, avec une association entre la sévérité de la neuropathie périphérique validée par le score NIS +7 et la présence d'une rétinopathie (Spearman 0.49, p=0.01). L'auteur montre par ailleurs une association entre l'atteinte neurologique du diabète et l'atteinte néphrologique évaluée par la créatinine et la micro-albuminurie. Dans notre étude, l'atteinte rénale était déterminée par une micro-albuminurie pathologique supérieure à 30mg/24h. Nous n'avons cependant pas retrouvé de prévalence plus*

importante de néphropathie diabétique dans le groupe avec neuropathie par rapport au groupe sans (respectivement 30% versus 24% $p=0.416$). L'absence de données concernant la créatinine dans notre étude peut expliquer l'absence de significativité. Par ailleurs, la présence d'un micro-albuminurie physiologique n'écarte pas une atteinte rénale diabétique si le patient prend un traitement néphroprotecteur par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou agoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2). Nous n'avons par ailleurs pas relevé ces informations.

Mais il existe d'autres facteurs responsables de neuropathies rapportés dans la littérature, qui n'ont pas été retrouvés dans notre travail. Ainsi, l'étude européenne multicentrique EURODIAB (96), a évalué les facteurs de risque de neuropathie chez une population de 1172 diabétiques de type 1 sans neuropathie initialement à l'inclusion. Elle souligne plusieurs paramètres que nous n'avons pas identifiés :

- *Le contrôle glycémique ainsi que la variation en hémoglobine glycosylée sont des facteurs de risque de neuropathie* (respectivement OR 1.48 (IC95% 1.23–1.79) $p < 0.001$ et OR 1.36 (IC95% 1.14–1.62) $p = 0.001$). Chez nos patients, l'équilibre glycémique est médiocre dans les deux groupes. Bien que l'HbA1c du groupe avec neuropathie soit légèrement supérieure à celui sans neuropathie, la différence reste non significative (respectivement HbA1c = $9.0 \pm 2.8\%$ versus $8.6 \pm 1.7\%$ $p = 0.41$), très probablement dû au manque de puissance de notre étude avec un faible échantillon par rapport à EURODIAB. Nous n'avons pas pu déterminer la variation de l'HbA1c dans notre travail puisque transversal. Le suivi de l'HbA1c n'a donc pas pu être effectué.

- *L'hypertriglycéridémie est retrouvé comme un facteur de risque de neuropathie*, à l'inverse des résultats dans notre population où la triglycéridémie est similaire entre les patients avec ou sans neuropathie (respectivement TG = 1.8 ± 1.1 g/l et 1.9 ± 1.8 g/l $p = \text{NS}$). D'autres données de la littérature retrouvent ce paramètre comme un important facteur de neuropathie (97).

- *L'indice de masse corporelle (IMC) est significativement plus important dans le groupe avec neuropathie* avec un IMC de 24 ± 3 kg/m² contre 23 ± 2 kg/m² dans le groupe sans neuropathie ($p < 0.001$) et représente un facteur de risque de neuropathie (OR 1.27 (IC95% 1.09–1.47) $p < 0.001$). Des deux paramètres composant l'IMC, la taille et le poids, seul le poids est significativement différent entre les deux groupes ($p < 0.001$) dans l'étude de Tesfaye. La taille n'agirait pas en tant que facteur de risque de neuropathie au vu des résultats. Néanmoins cette donnée est à opposer à ce que retrouvent d'autres auteurs. J Cheng (98), chez 5229 sujets américains diabétiques ou non, montre un risque de neuropathie augmenté de 3 fois chez les sujets de plus de 176cm par rapport aux individus de taille comprise entre 161.9 et 167.9cm (OR 3.1 IC95% 1.1–8.8). Dans le cadre de notre étude, ni la taille, ni le poids et ni l'IMC ne sont associés à la présence d'une neuropathie périphérique. La taille des patients inclus dans nos deux groupes avec et sans neuropathie ne diffère pas (respectivement 169.2 ± 10.3 cm et 169.1 ± 8.9 cm $p = 0.98$), de même pour l'IMC (respectivement

31,9±5,1kg/m² et 31,8±5,2kg/m² p=0,92), et pour le poids (respectivement 91,6±16,9kg et 91,5±17,0kg p=0,923). Là encore, la faible taille de notre échantillon pourrait expliquer l'absence de résultats significatifs.

- *L'hypertension artérielle* (OR 1.57 (IC95% 1.03–2.39) p=0.03) *et le tabagisme* (OR 1.38 (IC95% 1.03–1.85) p=0.03) selon Tesfaye (96), seraient aussi des facteurs de neuropathies, mais que nous n'avons cependant pas relevé dans notre étude.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont été mis en avant comme étant des facteurs de risque de neuropathie, indépendamment du contrôle glycémique et de la durée du diabète. Ces paramètres s'inscrivent dans le cadre d'une association avec un syndrome métabolique et une insulino-résistance. L'hypothèse physiopathologique concernant cette dernière serait sa responsabilité dans la genèse de lésions micro-angiopathiques (neuropathie, néphropathie, rétinopathie) par l'intermédiaire d'une altération et d'une dysfonction endothéliale (97). Or paradoxalement, ces patients à haut risque cardio-vasculaire ont, pour la grande majorité d'entre eux, un traitement hypolipémiant de type statine qui pourrait selon des données de la littérature être responsable de neuropathie. Dans notre étude, *les patients sous statines, présentent significativement plus de neuropathies que les sujets sans statines* (p=0.012).

5.2 Données des patients sous statines

L'instauration d'un traitement par statine en prévention secondaire a démontré son efficacité en ce qui concerne la morbi-mortalité cardio-vasculaire. L'étude CARE (99) a montré un bénéfice en prévention secondaire chez des patients ayant eu un syndrome coronarien avec une baisse à 5 ans des événements coronariens (infarctus mortels ou non) de 24% (p=0.003). Dans la population diabétique, un traitement par statine en prévention primaire ou secondaire a montré aussi un bénéfice sur le plan cardio-vasculaire. Pour exemple, l'étude CARDS (100) chez 3000 diabétiques, avec un taux de cholestérol dans les objectifs sous atorvastatine 10mg (prévention primaire), a montré une réduction significative de 48 % du risque d'AVC et une réduction de 37 % du risque d'évènement coronarien majeur par rapport au groupe contrôle.

Ainsi dans notre étude, *nos résultats reflètent ce contexte*. Les patients sous statines sont significativement plus nombreux à avoir un antécédent vasculaire (AOMI, IDM, AVC) et tendent vers un âge plus élevé où le risque d'évènements cardio-vasculaires augmentent (60.7±10.6 ans versus 54.6±13.9 ans, p=0.06). Par ailleurs, témoin de l'efficacité du traitement par statine, le contrôle lipidique est meilleur avec un LDLc plus bas (1.0±0.4g/l versus 1.3±0.4g/l p=0.04). Le

déséquilibre du diabète est plus important dans le groupe statine avec une HbA1c à 9.3% (HbA1c=9.3±1.8% versus 8.1±1.1% p=0.04) peut-être expliqué par un diabète significativement plus ancien (14.9±10.6 ans versus 9.3±7.9 ans p=0.03), et donc plus difficilement contrôlable dans cette population. Parallèlement, l'utilisation associée d'insuline est plus fréquente dans ce groupe sous statine (groupe statine 80% de patients sous insuline versus 61% de patients sous insuline dans le groupe sans statine p=0.08).

Association statine et neuropathie périphérique chez le patient diabétique type 2.

Notre étude démontre *que nos patients sous statine présentent plus de signes cliniques objectifs et subjectifs d'une neuropathie périphérique par rapport au groupe sans statine* : plus d'erreurs au monofilament (p=0,008), une hypopallessthésie plus importante (p=0,007), une abolition / diminution des ROT plus fréquente (p=0,019) ainsi qu'un nombre plus important de sujets avec une probable neuropathie clinique selon Tesfaye (p=0,012). Aussi, les patients sous statines présentent plus de douleurs neuropathiques. Les scores de DN4 sont plus élevés dans notre population sous statine (moyenne 3.2±2.2 points versus 1.7±1.8 point p=0,015) avec une proportion plus importante de patients avec un DN4 pathologique (score supérieur strictement à 3). Les patients sous statines peuvent présenter des douleurs à type myalgies pouvant interférer avec les résultats de notre questionnaire. Cependant les points d'évaluation du questionnaire DN4 d'un patient recherchant par l'interrogatoire et la clinique les éléments spécifiques de la douleur neurogène (par exemple brûlures et picotements), ainsi que certains signes d'atteinte neurologique (anomalie au pique touche) limitant la confusion entre douleur neurogène et myalgies comme l'a déjà évoqué Bouhassira (71). La sensibilité vibratoire est également significativement moins bonne sous statine (résultats à 10Volts). Néanmoins les résultats au-dessus de 15 et 25 volts ne sont pas significatifs. *Là encore, alors que les petites fibres nerveuses, plus fragiles, sont significativement plus touchées sous statine, nos résultats sont moins francs concernant les examens évaluant les grosses fibres.* Enfin nous retrouvons aussi une association significative entre neuropathie clinique probable et statine (p=0.038) après ajustement des autres facteurs confondants retrouvés (durée de diabète, âge, évènements cardiovasculaires, taux de vitamine B12, la présence d'une rétinopathie et un traitement par insuline, taille, sexe et le poids)

Les résultats de notre étude vont dans le sens de ce que retrouvent d'autres auteurs comme Tierney (3) qui souligne un lien entre neuropathie et statine avec un risque de neuropathie sous statine 1.3 fois plus important (OR 1.3 IC95% 1.1-1.6 p=0.04) après ajustement avec de nombreux facteurs confondants (diabète, âge, sexe, race, taille, poids, pauvreté, HbA1c, taux de vitamine B12, alcool).

La prévalence des neuropathies rapportées dans cette étude (3) à 23.5% dans le groupe statine est cependant très inférieure aux 62% de notre groupe sous statine. Cet écart de prévalence de la neuropathie observé dans notre travail en comparaison de l'étude de Tierney (3) peut être expliqué par notre population constituée uniquement de sujets diabétiques, à risque de neuropathie contrairement à une population générale comme dans l'étude de Tierney. Gaist (101) dans une étude contrôlée de grande puissance (100 000 individus) montre un risque relatif de neuropathie périphérique augmenté de 2.5 fois dans le groupe traité par statine par rapport au groupe contrôle sans statine suggérant lui aussi l'implication des statines dans la neuropathie. Il faut cependant souligner l'absence de standardisation des critères diagnostics de la neuropathie à cause du caractère rétrospectif de l'étude, à l'inverse de notre travail utilisant de nombreux outils d'évaluation de la neuropathie. Nous définissons clairement selon une classification standardisée et pertinente, le grade de neuropathie chez nos sujets. Par ailleurs, l'estimation de 1 cas de neuropathie sur 14000 individus par année de traitement par statine souligne la faible survenue de cette complication dans l'étude de Gaist (101).

Mécanismes d'action délétères des statines sur le système nerveux périphérique.

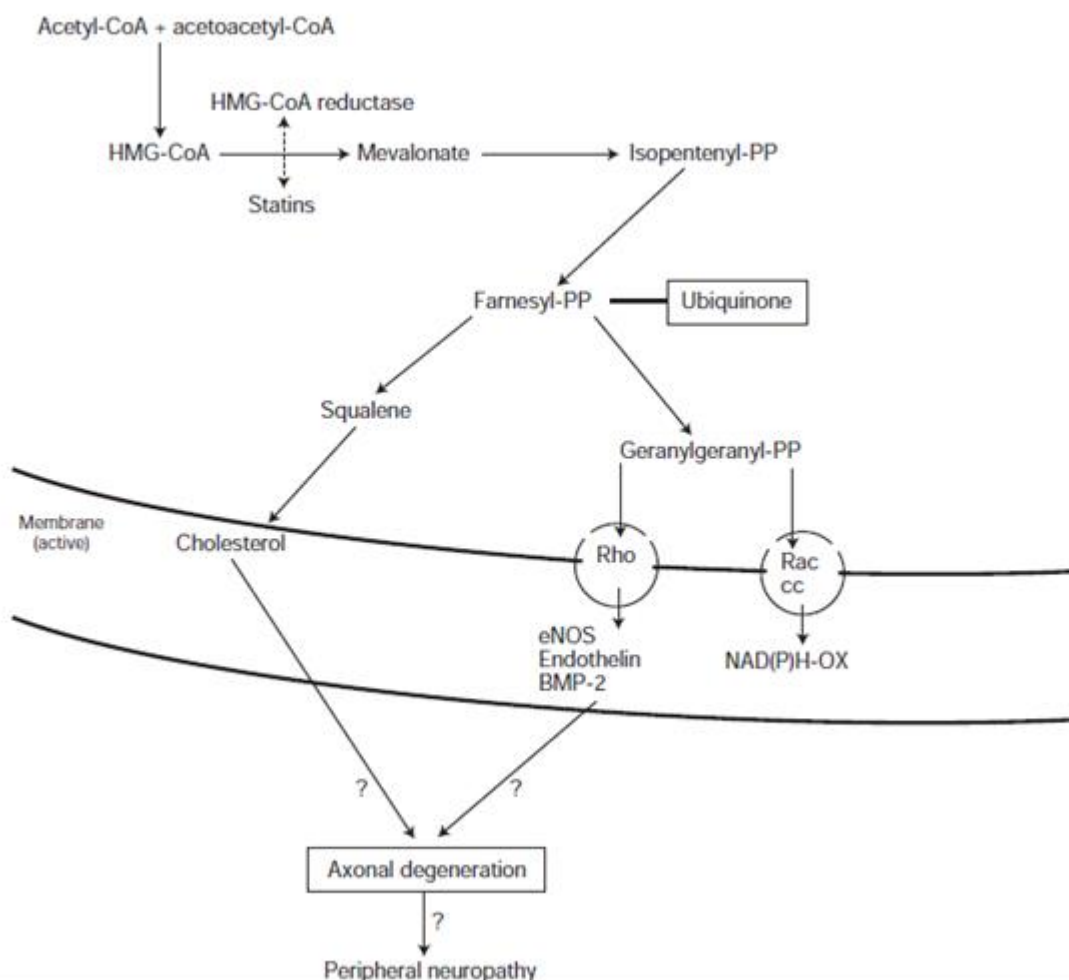


Figure 18 : Mécanismes physiopathologiques des statines concernant la neuropathie périphérique selon Pang H. Chong (102) CoA = coenzyme A ; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A; PP = pyrophosphate; eNOS = endothelial nitric oxide synthase; BMP-2 = bone morphogenic-2; NAD(P)H-OX = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase.

Les mécanismes lésionnels des statines sur les nerfs ne sont encore que partiellement expliqués. L'inhibition de la HMG CoA réductase entraîne une diminution des fractions LDL, mais a aussi un retentissement sur toute la chaîne de synthèse du cholestérol.

1. Les membranes cellulaires sont composées de protéines et de lipides, une diminution importante de ces derniers, secondaire à l'inhibition de l'HMG CoA entraîne une diminution du cholestérol qui constitue les membranes cellulaires et altère leur composition et leur fonction.
2. L'action des statines entraîne une baisse de l'ubiquinone (coenzyme Q10) qui joue un rôle primordial dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Un déficit en ubiquinone conduit alors à une altération de la fonction des cellules nerveuses par un stress oxydatif. Certains rares patients développant une myopathie mitochondriale secondaire à la lovastatine, voient une amélioration très prononcée cliniquement de leur neuropathie après administration quotidienne d'ubiquinone (102).
3. Certains auteurs rapportent des cas de patients sous statines présentant des hypertriglycémies majeurs associées (supérieures à 4g/l) (102, 103) pouvant être responsable de la neuropathie. Le mécanisme physiopathologique reste cependant mal décrit. Dans notre population, la triglycémie n'est significativement pas différente entre les patients sous statines ou non (respectivement TG= 1.8±1.1g/l et 1.9±1.8g/l p= NS).

Bien que notre étude énonce des données en faveur d'un rôle des statines dans la neuropathie chez le diabétique de type 2, la problématique des statines dans la neuropathie périphérique n'est pas récente et fait encore actuellement sujet au débat. *Un autre versant de la littérature scientifique expose un effet protecteur des statines concernant la neuropathie périphérique.*

Premièrement, en prenant en compte l'ensemble des grandes études qui se sont intéressées au sujet, la prévalence des cas de neuropathie périphérique sous statine rapportés apparaît faible. Pang H. Chong (102) met en lumière dans une méta-analyse de six essais cliniques totalisant 25000 patients, qu'aucun cas de neuropathie périphérique n'a été rapporté. Il faut néanmoins être vigilant avec ces observations car l'évaluation de la neuropathie dans ces différentes études n'apparaissait pas standardisée et la recherche d'une neuropathie chez les sujets n'était pas systématiquement toujours effectuée. Chez des patients diabétiques type 1 sous statine versus placebo, Fried LF (104) retrouve

une tendance à une moindre progression de la neuropathie évaluée par diapason ($p=0.07$) après 2 ans de suivi par rapport au groupe sans statine. Les résultats obtenus sont à la limite de la significativité toutefois et l'évaluation de la neuropathie par le seuil de perception vibratoire, peut sous-évaluer le nombre de neuropathies précoces avec atteintes des petites fibres. De même, Davis T (105) montre dans un groupe de patients DT2 que les traitements par statines ou fibrates sont protecteurs contre le développement de la neuropathie. Sous statine, il existerait une diminution du risque de 35% de neuropathie.

Les hypothèses avancées dans littérature au sujet du mécanisme protecteur des statines sur la neuropathie sont les suivantes.

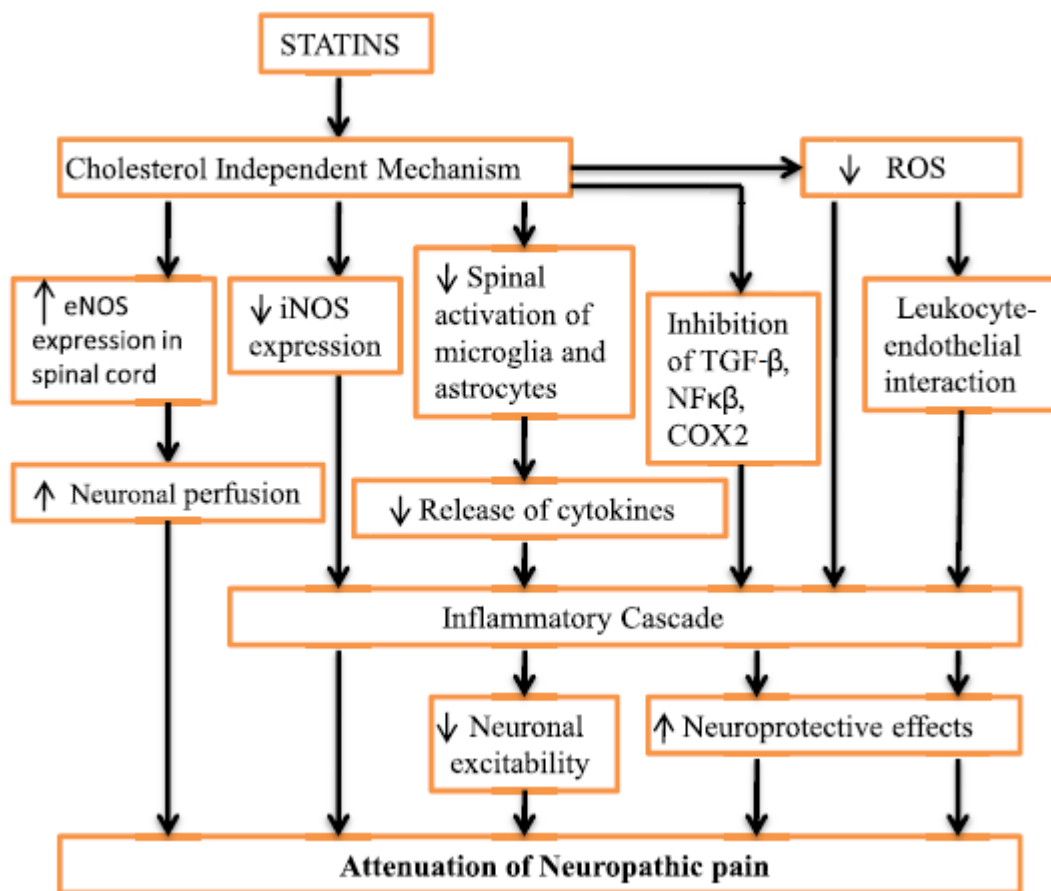


Figure 19 : Mécanismes protecteurs des statines concernant la neuropathie périphérique d'après Shrutya Bhalla (106)

1. Effet protecteur des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase au niveau vasculaire en luttant contre l'ischémie secondaire des vasa nervorum par stimulation de la production d'oxyde nitrique (NO) à des niveaux correspondant à ceux retrouvés chez les patients non diabétiques, ce qui restaure la micro vascularisation nerveuse. La régulation de la production

de NO par les statines au niveau des cellules de Schwann s'effectue par la voie PI3K/Akt (106).

2. Stimulation de l'effet neurotrophique des statines sur les cellules de Schwann en augmentant leur prolifération et leur activité cellulaire.
3. Diminution des médiateurs de l'inflammation interleukine-1b (IL-1b), interleukine-6 (IL-6), et le tumor necrosis factor-alpha (TNF- α).

Dans une grande étude épidémiologique sur 60 000 sujets âgés de plus de 40 ans avec découverte récente de diabète, Nielsen et al (107) ont montré l'absence d'aggravation complications micro-vasculaires chez les patients qui prenaient des statines avant la découverte de leur diabète. Plus particulièrement, il existe même une diminution du risque de neuropathie périphérique chez les sujets diabétiques avec un traitement par statine antérieur à la découverte de leur diabète par rapport aux sujets sans statine ($p < 0.0001$).

Stratégie thérapeutique des statines chez les patients diabétiques.

Chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, la recherche clinique a largement démontrée l'efficacité des traitements par statine sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et la mortalité toute cause confondue en prévention secondaire et en prévention primaire. Dans la majorité des cas, les traitements par statine sont bien tolérés par les patients. Parmi les complications bien connues des hypolipémiants mais peu fréquentes, figurent les myalgies. Leur apparition oblige le prescripteur à modifier la statine en changeant la molécule voire à l'arrêter complètement. L'apparition d'un diabète secondaire aux statines est rapportée dans la littérature. Naveed Sattar (108) retrouve en effet dans une méta-analyse de 13 études regroupant 91140 patients, un risque ajouté de diabète de 9% dans le groupe statine. (OR 1,09 IC95% 1,02–1,17). Ce risque augmente dans les études avec une population fortement âgée. Cependant, comme le souligne les résultats de notre étude, les cliniciens doivent aussi être *vigilants au fait de risque de neuropathie lié au traitement par statine*.

Ce risque de neuropathie pour les patients prenant une statine a pu être évalué à 1 cas sur 14000 individus par année de traitement (101), mais les faibles données disponibles actuellement concernant cette complication en regard du nombre de patients traités, fait penser que sa fréquence est extrêmement faible. La prescription de statine augmente chaque année et par logique, les cas rapportés de neuropathies liés à ce traitement peuvent possiblement croître.

Un des facteurs peu étudié dans les études actuelles est la relation dose – effet des statines. Selon Giovanni et Al (109), le risque de neuropathie augmente avec la dose. Mais cette évaluation semble

délicate face aux multiples types de statines prescrits aux patients, et dont l'équivalence concernant les doses / effets semblent difficiles à appréhender. Nous n'avons pas relevé cette donnée dans notre étude.

Les patients prenant des statines doivent donc de principe être évalués régulièrement sur la possible présence de symptômes de neuropathies. En cas de suspicion clinique, un bilan étiologique doit être réalisé pour écarter toute autre cause, de même que la réalisation d'examen complémentaires électromyographiques renforçant le diagnostic. La question se pose pour le prescripteur d'arrêter un traitement par statine en cas de lien fortement suspecté avec le développement d'une neuropathie chez un patient prenant une statine, d'autant plus que cette atteinte pourrait régresser avec l'arrêt de la statine.

Néanmoins au vu de la très faible prévalence des cas rapportés, du débat actuel opposant effet bénéfique ou effet délétère des statines sur le développement de la neuropathie et du bénéfice indiscutable apporté par les statines sur le plan cardio-vasculaire, *il apparaît clairement que la balance bénéfice / risque penche vers l'utilisation des statines chez nos patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire, et ne modifie donc pas la conduite à tenir sur le plan thérapeutique.*

L'élaboration de grandes études cliniques randomisées contrôlées comparant des diabétiques de type 2, avec un groupe sous statine versus placebo, pourraient apporter des réponses fortes à la question. Cependant la principale limitation semble éthique : laisser un groupe contrôle d'individus diabétiques type 2 à risque cardio-vasculaire important sans statine n'est moralement pas réalisable.

5.3 Données des patients sous metformine.

Dans notre étude, 37 patients sont sous metformine et présentent un taux sérique en vitamine B12 significativement plus bas que dans le groupe sans metformine ($285 \pm 132 \text{ pmol/l}$ versus $467 \pm 299 \text{ pmol/l}$ $p=0.04$). Dans la littérature, plusieurs travaux confortent nos résultats : Aroda et al (110) retrouvent à 5 ans de suivi, un taux de vitamine B12 plus bas chez les patients sous metformine par rapport au groupe placebo (respectivement $546 \pm 337 \text{ pg/ml}$ versus $606 \pm 352 \text{ pg/ml}$). Deux facteurs entrent en compte dans la relation entre la metformine et le taux de vitamine B12 :

- *La dose journalière de metformine* : plus la dose journalière en biguanide est importante, plus le taux en vitamine B12 est bas, et le risque de carence associée est important. En effet, Qilin Liu et al (111) dans une méta-analyse de 6 études retrouvent en moyenne une

différence de 37.99pmol/L de vitamine B12 entre le groupe metformine à dose modérée (inférieure à 2 grammes par jour) contre placebo ($p= 0.0001$), et une différence moyenne plus importante de 78.62pmol/L entre le groupe metformine à dose forte (2 grammes ou plus par jour) versus placebo ($p<0.0001$). Par ailleurs, chaque palier de 1 gramme par jour de metformine pris augmente le risque de carence en cobalamine de 2,88 fois (95). La dose de metformine a été adaptée dans notre étude en fonction de la nécessité de contrôler au mieux le diabète, aux recommandations et contre-indications à cette thérapeutique. Nous n'avons donc pas relevé dans notre étude observationnelle la dose quotidienne de metformine prise par les patients car cette donnée pouvait être variable dans le temps.

- *La durée de traitement par metformine* : Sun-Hye Ko et Al (112) ont montré que le risque de carence en B12 augmente avec la durée de traitement par metformine. Le risque de carence est 4 fois supérieur chez les patients prenant de la metformine sur une période de 4 à 10 ans par rapport à une prise récente inférieure à 4 ans et passe à plus de 9 fois chez les patients prenant des biguanides depuis plus de 10 ans ($p<0,001$). Cela n'a pas été mis en évidence chez nos patients, la durée de traitement par metformine n'est pas associée à un abaissement du taux de vitamine B12 ($p=0,466$). Il existe une différence dans la durée de traitement par metformine entre le groupe avec carence en cobalamine avec étrangement une durée moindre de la prise de ce traitement dans le groupe avec carence mais ce résultat n'est pas exploitable au vu du faible effectif (seul 3 patients en carence B12). Notre étude manque de puissance en comparaison des 799 sujets de Sun-Hye Ko et Al (112), mais la méthodologie n'est aussi pas comparable. En effet, Sun-Hye Ko et Al (112) définissent une carence en cobalamine par un seuil fixé à vitamine B12 inférieure ou égale à 221pmol/l en l'absence de carence en folates. Dans notre travail, nous avons fixé un seuil plus strict de 150pmol/l, restreignant donc le nombre de sujets en carence en B12 par rapport à l'étude de Sun-Hye Ko. Nous verrons plus loin que la définition même de carence en vitamine B12 n'est pas consensuelle et porte débat. D'autres facteurs établis comme la consommation d'alcool et la présence d'une anémie sont associés à une carence en cobalamine mais ces informations n'ont pas été recueillies dans notre présente recherche.

Dans notre étude, le taux de vitamine B12 ne varie pas selon l'âge, le sexe, la taille, l'équilibre glycémique et la durée de diabète. De manière similaire dans l'étude de Sun-Hye Ko (112), les patients présentant une carence en vitamine B12 et ceux n'en présentant pas ne sont pas différents concernant l'âge ($p=0,09$), le sexe ($p=0,75$), la durée de diabète ($p=0,43$), la tabac ($p=0,36$) et la présence d'une hypertension artérielle.

Les traitements par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ainsi que les anti-histaminiques H2 ont été mis en cause dans le développement d'une carence en vitamine B12 : l'étude cas témoins de

Jameson R (113) révèle un risque de déficit vitaminique plus important pour les traitements par IPP (OR 1,65 IC 95% 1,58-1,73) que pour les anti-H2 (OR 1,25 IC 95% 1,17-1,34). Le mécanisme avancé serait l'achlorydrie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons, entraînant une dissociation du complexe facteur intrinsèque FI – B12. Nos 21 patients sous inhibiteurs de la pompe à protons ne présentent pas de carence en B12 et paradoxalement ont un taux de vitamine B12 plus élevé sans être significatif. Cependant l'effectif de notre étude est largement inférieur à celui de Jameson R avec 3120 sujets sous IPP, pouvant expliquer la discordance des résultats observés.

L'abaissement du taux de vitamine B12 secondaire aux traitements par IPP ou corrélée à la durée de traitement par metformine n'a pas été démontré dans notre étude contrairement à certaines données de la littérature et pourrait être en partie expliqué par l'absence de définition consensuelle de la valeur seuil de la carence en vitamine B12. Le laboratoire d'hématologie de Haut-Lévêque définit la carence en cobalamine pour un seuil inférieur à 180pmol/l. Ce seuil est de 210pmol/l dans l'étude Daryl J While (2), de 221pmol/l (300pg/ml) pour celle de Sun-Hye Ko (112), et de 150pmol/l pour Rose Zhao-Wei (114). Par ailleurs, le dosage sérique de la vitamine B12 donne des résultats variables selon les techniques de dosage utilisées et n'est pas toujours reproductible. Chaque méthode comporte des inconvénients et divers protocoles diagnostics ont été proposés pour pallier à ce problème. A partir du dosage sérique de la cobalamine, il a été proposé de définir trois situations (115) :

- si le taux est inférieur à 200pg/ml (150pmol/l), le diagnostic d'hypovitaminose en B12 est très probable (spécificité de 95%).

- si le taux est supérieur à 300pg/ml (221pmol/l), le diagnostic d'hypovitaminose en B12 est hautement improbable (5% de faux négatifs).

- si le taux se situe entre ces deux valeurs, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est possible.

Il faut alors compléter le dosage vitaminique par deux autres examens : le dosage de l'acide méthylmalonique (AMM) et de l'homocystéinémie. Ces deux dosages permettent d'exclure un déficit en vitamine B12 en cas de normalité (acide méthylmalonique <0,4 μ mol/l et homocystéinémie <13 μ mol/l) avec 0,2% de faux négatifs, ou de le confirmer si les valeurs sont augmentées. En effet, ces deux dosages ont une bonne sensibilité et spécificité, respectivement de 86 et de 99%.

Dans le cadre de notre étude, nous avons adopté ces recommandations (115) : les patients sont considérés comme carencés en B12 lorsque le taux en B12 est sous le seuil de 150pmol/l. Le nombre de patients présentant un taux compris entre 150 et 221pmol/l avec un taux élevé d'homocystéinémie supérieur à 13 μ mol/l a été déterminé et aucun de nos patients ne rentre dans ces critères. Cependant le faible nombre de données (petit nombre de patients, rares patients en réelle

carence selon les critères choisis) est responsable en grande partie dans notre étude de l'absence de résultats significatifs.

Quel(s) mécanisme(s) pour expliquer la carence en B12 secondaire à la metformine?

La carence vitaminiqne en B12 retrouve plusieurs origines. L'une d'elles est principalement évaluée dans notre étude et correspond à une carence secondaire aux traitements par biguanides. Dans le cadre de la metformine, le mécanisme avancé par l'équipe de Ting R et al (116) est que l'endocytose du complexe B12 - facteur intrinsèque au niveau des cellules iléales, calcium dépendante, est gênée par la charge positive que confère la metformine à la membrane cellulaire lminale, altérant le potentiel de la membrane et des éléments calcium dépendants qui s'y trouvent. Bauman (117) montre ainsi qu'il est possible de corriger la carence en cobalamine par l'apport de calcium exogène. En effet, le déficit en B12 secondaire à la metformine dans son groupe de patients diabétiques est réversible après l'apport de 1200mg de carbonate de calcium par jour, avec normalisation en parallèle du taux d'Holo-Tc. La carence en B12 chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine pourrait être prévenue en instaurant un traitement préventif par apport calcique régulier. Enfin, la metformine serait responsable d'une prolifération bactérienne, responsable de troubles du transit. Ces mêmes bactéries consommeraient la vitamine B12 directement dans le tube digestif (118).

Retentissement de la metformine par l'intermédiaire de la carence en vitamine B12.

Premièrement, dans le cadre de notre étude, les patients qui portent le diagnostic de neuropathie probable selon la classification de Tesfaye ont un taux moyen de cobalamine plus bas que les patients sans signes cliniques de neuropathies (293pmol/l versus 418pmol/l respectivement $p=0.04$). Il n'y a cependant pas de différence significativement concernant le taux de B12 que l'on ait un monofilament perçu ou non, un diapason perçu ou non, des réflexes présents ou non, un DN4 pathologique ou non et une neuroesthésiométrie normale ou non. On constate même chez les patients avec abolition/diminution des réflexes achilléens, hypopallesthésie au diapason 128Hz et à la neuroesthésiométrie, une tendance à un taux de vitamine B12 plus important que les sujets sans signes de neuropathie. *Au total, dans notre étude la présence d'une neuropathie périphérique n'est pas de manière évidente corrélée à un taux significativement plus bas de vitamine B12 par rapport aux sujets sans signes de neuropathie.*

Deuxièmement, nos sujets sous metformine ne présentent pas plus de signes de neuropathie que les sujets sans metformine. Pourtant d'autres études retrouvent un lien entre metformine, carence en B12 et neuropathie périphérique dans de grandes cohortes.

Les répercussions de la carence en B12 trouvent plusieurs manifestations, essentiellement au niveau hématologique et neurologique. Sur le plan neurologique, le tableau est vaste et polymorphe associant polynévrite, ataxie, syndrome cérébelleux, atteinte des paires crâniennes, troubles des fonctions supérieures, sclérose combinée de la moelle dans les formes sévères. Par conséquent, l'introduction d'un traitement par metformine responsable d'une baisse en vitamine B12 pourrait être pourvoyeur de neuropathie par ce mécanisme carenciel. Daryl J Wile (2) montre que dans sa population traitée par metformine (59 patients), le score d'évaluation de la neuropathie Toronto Clinical Scoring System (TCSS) est significativement plus élevé que dans le groupe sans metformine ($p < 0.001$) et cela d'autant plus que la dose de metformine est importante. Les données objectives (2) retrouvées à l'électromyographie vont en ce sens avec une baisse des potentiels d'action et des vitesses de conduction des nerfs suraux et périmérial superficiel mais non significative sous Metformine. Ces éléments sont appuyés par Aroda (110). Dans son étude chez 1800 sujets, l'auteur retrouve chez les patients diabétiques sous metformine et ayant une carence en cobalamine, une prévalence plus importante de neuropathie ($p = 0.03$) par rapport à ceux non traités par la metformine. Il semble important de signaler que l'échantillon représenté dans cette étude est plus important que celui de notre travail. Néanmoins, le critère définissant la neuropathie dans l'étude d'Aroda était différent : seule la présence d'anomalies au mono filament (plus de deux anomalies) était prise en compte. Le suivi à 9 ans des patients sous metformine (sans prendre en compte spécifiquement les patients carencés en vitamine B12 cette fois) a cependant révélé l'absence de différence en terme de neuropathie entre les deux groupes (prévalence 13.3% versus 12.0%, $p = \text{NS}$), comme nous l'observons dans notre population sous metformine.

Nous aurions attendu qu'en ayant un taux plus bas en vitamine B12, nos patients sous metformine présenteraient plus de neuropathie. A l'inverse, ces derniers ne présentent pas plus de signes cliniques de neuropathies que les sujets ne prenant pas de metformine ($p = 0.356$). Il n'a donc pas été retrouvé d'association significative entre la prise de metformine et la présence d'une neuropathie périphérique ou d'anomalie aux différents tests utilisés dans notre étude. Le seuil de perception vibratoire à la neuroesthésiométrie tend à être plus bas chez les patients sous metformine (seuil = 14.4volts versus 19.1volts $p = 0.056$). La sensibilité vibratoire semble meilleure chez les patients sous metformine. Les autres données (monofilament, ROT, Sudoscan, test au diapason) ne retrouvent pas de différence entre les deux groupes.

Seules les valeurs du questionnaire DN4, tendent vers une accentuation de la neuropathie sous metformine. Les valeurs du questionnaire DN4 sont plus élevées (3.2 ± 2.3 versus 1.7 ± 1.9 $p=0.018$) mais toutefois, malgré la tendance à observer des DN4 pathologiques en proportion plus nombreux dans le groupe metformine, le résultat n'atteint pas la significativité ($p= 0.061$). Ce résultat pourrait souligner le fait que le DN4 apprécie précocement la neuropathie en évaluant les petites fibres, ce que ne réalisent pas les autres examens.

Baisse de la vitamine B12 et incidence sur l'homocystéine.

Chez nos patients, le taux de vitamine B12 sérique est plus bas dans le groupe metformine, mais les taux d'homocystéinémie ne sont significativement pas plus élevés dans ce même groupe. Par ailleurs, pour l'ensemble des sujets, nous ne retrouvons pas de relation entre la baisse de la vitamine B12 et une élévation de l'homocystéinémie.

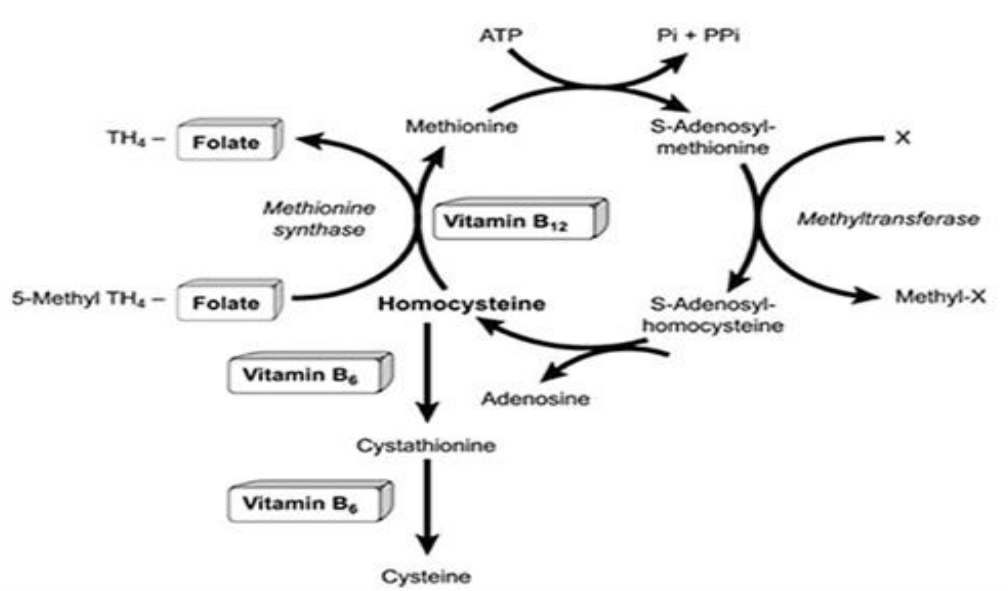


Figure 20 : Cycle de la vitamine B12 et de l'homocystéine.

Le métabolisme de l'homocystéine, acide aminé sulfuré, issu de la méthionine, est régulé par plusieurs systèmes enzymatiques en présence de cofacteurs vitaminiques : folates, vitamines B6 et B12. Un déficit enzymatique ou en cofacteurs vitaminiques est responsable d'une hyperhomocystéinémie dont la sévérité dépend de l'étiologie. Il existe une voie de reméthylation de l'homocystéine en méthionine, qui nécessite des cofacteurs, notamment la vitamine B12. En cas de carence de cette dernière, il se déroule une accumulation en amont d'homocystéine. Yuka Sato (119) fait le lien significatif entre une baisse de cobalamine et une élévation de l'homocystéine ($R = 0,34$ $p < 0,01$). Nos résultats ne retrouvent pas de hausse de l'homocystéinémie sous metformine alors que la vitamine B12 est significativement plus basse, et l'absence de corrélation entre la

vitamine B12 et l'homocystéine peut être expliquée essentiellement par le manque de données dans notre population (faible échantillon). En effet, la réalisation du dosage de l'homocystéinémie n'a pu être effectuée de manière systématique chez tous nos patients (erreurs de prescriptions, qualité du prélèvement) avec pour conséquence, 12 patients qui n'ont pas eu de dosage d'homocystéine.

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'association entre une hyperhomocystéinémie et les complications macro-vasculaires ($p=0.660$). Ce résultat est étonnant puisqu'il est démontré qu'une hyperhomocystéinémie a un retentissement néfaste sur le plan vasculaire. Ce seuil pathologique a été défini actuellement au-delà du seuil de $15\mu\text{mol/l}$ avec des effets délétères vasculaires démontrés liés à une dysfonction endothéliale, une hyper agrégabilité plaquettaire, une prolifération de cellules musculaires lisses et une peroxydation lipidique. Nygaard (120) retrouve de manière prospective dans un suivi de 587 patients, un taux de mortalité de 3,8% lorsque l'homocystéinémie est inférieure à $9\mu\text{mol/l}$, alors qu'il est de 24 % lorsque l'homocystéinémie dépasse $15\mu\text{mol/l}$ sur un suivi de 4.6 ans. L'augmentation du risque serait dose-dépendante pour des concentrations d'homocystéine supérieures à $10\mu\text{mol/l}$ (121). L'absence de résultats retrouvés dans notre étude peut être expliquée outre par des données manquantes (échantillon donc faible), mais aussi par un taux moyen d'homocystéine de nos sujets à $10,7\mu\text{mol/l}$. Cette moyenne, inférieure au seuil pathologique défini par $15\mu\text{mol/l}$ ne permettrait pas de mettre en évidence le lien entre homocystéine et évènement cardio-vasculaire.

A noter que le tabagisme, que nous n'avons pas relevé, entraîne une élévation de l'homocystéine, par modification de la synthèse de la vitamine B6 et pourrait donc en tant que facteur confondant expliquer que nous n'ayons pas de résultats significatifs.

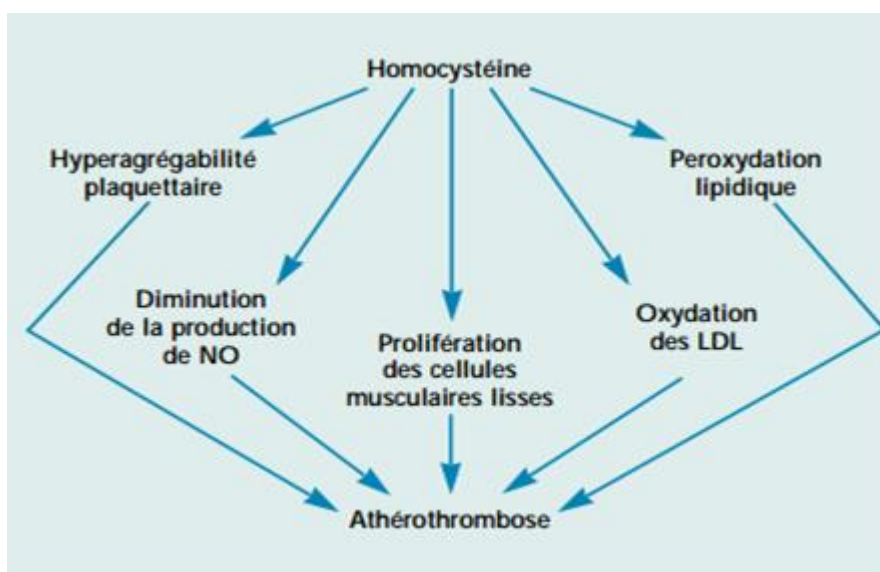


Figure 21 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'effet athérogène de l'hyperhomocystéinémie ; F. Borson-Chazot (121)

Stratégie thérapeutique de la metformine chez les patients diabétiques de type 2

Le traitement par metformine est indiqué en première intention dans le traitement du diabète de type 2. La carence en vitamine B12 est un phénomène bien décrit dans la littérature, cependant en pratique le dosage de la cobalamine n'est jamais effectué avant ou après instauration du traitement. Ce risque s'aggrave avec des doses importantes quotidiennes de metformine et d'autant plus que le patient prend le traitement depuis longtemps. Il serait conseillé pour les sujets à risque, diabétiques de type 2 avec des doses importantes de metformine ou un traitement depuis de nombreuses années, d'évaluer régulièrement le taux de cobalamine. Cependant il n'existe pas de consensus réel dans le dosage de la B12 dans ce type de population. Certains auteurs élargissent le dépistage à certaines situations à risque :

- Présence d'anomalies morphologiques sur le frottis sanguin avec macrocytose (VGM > 100fL) avec ou sans anémie, présence de polynucléaires neutrophiles de grande taille à noyaux polylobés (6 à 12 lobes).
- Manifestations neuropsychiatriques, syndrome démentiel, ataxie, troubles sensitifs, aggravation de la neuropathie diabétique connue.

La fréquence de surveillance optimale devrait être déterminée par de prochaines études. La mise en place d'un traitement préventif par vitamine B12 ou par apports calciques pourrait être discutée.

Comme décrit plus haut, la pertinence du dosage de la vitamine B12 semble aussi être débattu devant l'importante variabilité des résultats donnés par les différentes techniques de dosage, mais aussi parce que le dosage ne correspond pas à l'évaluation du métabolite actif de la vitamine B12. Ainsi l'*holotranscobalamine (Holo-Tc)* est considérée comme la vitamine B12 biologiquement active, car elle peut être assimilée par les cellules via des récepteurs spécifiques de la transcobalamine. Greibe (122) retrouve bien dans le suivi des patientes traitées par Metformine pour un syndrome des ovaires poly-kystiques (SOPK) une baisse du niveau sérique de cobalamine à 6 mois ($p=0,003$). Cependant le métabolite actif issu de la B12, la Holo-Tc ne décline pas. La baisse en vitamine B12 dosée dans le plasma est donc peut-être à relativiser. Ce résultat est à mettre en parallèle avec Obeid (123) qui retrouve chez les patients diabétiques de type 2 sous metformine versus sans, un taux significativement plus bas de cobalamine sérique (B12 305pmol/l versus 256pmol/l $p=0,006$) mais une absence de différence concernant la concentration en B12 intra cellulaire (Red blood cell - B12 231pmol/l versus 229pmol/l $p=0,62$). Ces données peuvent donc suggérer que les patients traités par metformine, bien qu'ayant un taux sérique bas en B12, ne

présentent pas de carence en vitamine B12 active (Holotranscobalamine) et ne manifestent pas cliniquement la carence, à savoir une neuropathie carentielle. Ainsi l'intérêt d'un dosage de la vitamine B12 sérique comme marqueur de carence en cobalamine ne serait donc pas très performant chez ce type de patient et pourrait expliquer les résultats que nous obtenons dans notre étude.

Les recommandations à l'avenir *pourraient évoluer vers un dosage complémentaire de l'Holo-Tc en cas de valeur basse de vitamine B12, ou un dosage en première intention de l'Holo-Tc chez des populations à risque*, comme les patients diabétiques de type 2 sous traitement par metformine.

5.4 La vitesse de marche chez le patient diabétique

La vitesse de marche est un indicateur bien étudié dans le domaine de la gériatrie pour sa corrélation avec les capacités vitales et fonctionnelles du sujet âgé. Les études montrent que la baisse de la vitesse de marche est associée chez le sujet âgé à un risque surajouté de chute, d'hospitalisation et / ou de mortalité (124). Aussi, une vitesse de marche basse est associée avec un déclin des fonctions cognitives, un risque de démence et de symptômes dépressifs plus importants (125).

Dans le cadre de notre étude, nous avons évalué la vitesse de marche avec le test de marche sur 6 mètres validé et comparable par rapport au test sur 10 mètres (85).

Facteurs influençant la vitesse de marche.

La taille et l'âge sont dans notre population, des facteurs modifiant la vitesse de marche. Les sujets à grande taille marchent plus vite ($R=0,298$; $p=0,025$) et les sujets d'âge avancé marchent moins vite ($R = -0,508$; $p = 0,001$). La vitesse de marche diminue en parallèle de l'évolution du diabète ($R=-0,301$; $p=0,023$). Les patients présentant une rétinopathie ont tendance à marcher moins vite sans que ce résultat n'atteigne la significativité ($p=0,14$). Les sujets sous statine ont une vitesse de marche significativement plus basse que les sujets sans statine ($p=0,004$). Dans la littérature plusieurs facteurs physiologiques non pathologiques sont connus pour avoir une influence sur la vitesse de marche. Ces éléments rapportés vont dans le sens de nos résultats.

1. L'âge : *Plus l'âge du patient est élevé, plus la vitesse de marche est basse.* Forrest KY (126) met en évidence dans un groupe de femmes âgées entre 65 et 69 ans, un déclin de la vitesse de marche de 17% au cours des 10 ans de suivi, pour l'ensemble de la cohorte ($p=0,001$). Plus spécifiquement, cette altération de la vitesse de marche est plus importante chez les sujets avec un âge très avancé puisque pour le groupe de femmes âgées de 80 ans et plus, ce déclin de la vitesse de marche est de

37%. La baisse des motoneurones alphas, la diminution en nombre des fibres musculaires de type 2 et de la masse musculaire en général, l'infiltration du tissu graisseux au niveau musculaire, la chute en hormone de croissance et en d'IGF- 1 sont autant de mécanismes avancés pour expliquer le déclin de la vitesse de marche avec l'âge.

2. La taille : *Plus le patient est grand, plus la vitesse de marche est élevée.* Le déclin de la vitesse de marche avec l'âge est moins important si le sujet présente une grande taille (127).

3. Le poids / IMC : *Les patients en surpoids présentent une vitesse de marche moins importante que les sujets d'indice de masse corporelle normale.* Cet écart s'accroît entre ce dernier groupe et les individus avec une obésité ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) (128). Alors que les sujets avec un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ont une vitesse de marche moyenne de $1,20 \text{ m/s}$, la vitesse de marche des individus en surpoids est de $1,13 \text{ m/s}$ et est encore plus basse pour les sujets obèses (vitesse = $1,03 \text{ m/s}$ $p=0,0001$).

4. Le sexe : Il n'existe pas de différence de vitesse de marche entre les hommes et les femmes dans notre étude. Ces résultats sont à opposer à ceux d'une autre étude (128) avec un échantillon plus important de 106 patients retrouvant chez les sujets masculins une vitesse de marche plus importante ($v=1,97 \pm 0,33 \text{ m/s}$ versus $1,67 \pm 0,28 \text{ m/s}$ $p= 0,005$). Les hommes et les femmes ne sont pas différents concernant leur IMC, mais les données de composition corporelle mettent en évidence une masse grasse plus importante chez les femmes ($43,7 \pm 6,0 \%$ versus $33,2 \pm 5,6 \%$ $p=0,005$) et une moindre proportion en tissu musculaire ($28,2 \pm 4,0$ versus $21,1 \pm 2,6 \%$ $p=0,005$) pouvant expliquer l'écart observé entre les deux sexes concernant la vitesse de marche (128).

Telma de Almeida Busch et al (129) ont montré chez plus de 1120 sujets âgés de plus de 60 ans, plusieurs facteurs entraînant une baisse de la vitesse de marche sur le test de 6 mètres. Ces facteurs associés à une baisse de la vitesse de marche sont : l'âge ($OR = 3,56$), le niveau d'alphabétisation ($OR = 3,20$), les difficultés de réalisation de tâches simples de la vie quotidienne ($OR = 2,74$), la présence de pathologies cardiovasculaires ($OR = 2,15$) et la sédentarité. Mais l'auteur ne retrouve pas le diabète comme facteur associé à une baisse de la vitesse de marche ($p=0,727$), alors que nous retrouvons dans notre étude, chez nos sujets diabétiques, une association significative entre la durée de diabète et vitesse de marche ($p=0,046$) : plus le diabète est ancien, plus la vitesse de marche baisse. Ces données sont appuyées par une autre étude (130), où les patients diabétiques de type 2 présentent une vitesse de marche plus basse que les patients non diabétiques ($1,05 \pm 0,15 \text{ m/s}$ versus $1,14 \pm 0,14 \text{ m/s}$, $p < 0,001$).

Les hypothétiques mécanismes d'action de l'hyperglycémie chronique sur la vitesse de marche peuvent être :

- Les complications macro-angiopathiques avec l'AOMI en premier plan, se manifestant par des douleurs vasculaires à type claudication et pouvant entraîner une diminution de la marche, avec limitation du périmètre de déplacement. Dans notre étude, les antécédents cardio-vasculaires n'ont pas de relation avec la vitesse de marche ($p=0.94$). Néanmoins le groupe avec évènements cardio-vasculaires, comporte notamment des individus avec des antécédents d'IDM ou d'AVC sans séquelles, ce qui peut expliquer que nous ne retrouvons pas de lien entre la vitesse de déplacements et les antécédents cardio-vasculaires.
- Le diabète entraîne des modifications de la composition corporelle avec diminution de la force musculaire. En effet Almurthi et al (131) retrouvent chez les sujets diabétiques de type 2 une diminution de la force musculaire au niveau des genoux et des chevilles par rapport aux sujets non diabétiques, avec une amyotrophie marquée au niveau des extenseurs et fléchisseurs des chevilles. La composition musculaire change puisqu'il est observé un pourcentage plus important de tissu musculaire non contractile chez les diabétiques, et dans certains muscles, une infiltration de tissu graisseux plus importante dans ce groupe de population. Nous n'avons pas effectué de mesure de la composition corporelle chez nos patients, par conséquent cette hypothèse est impossible à vérifier dans notre étude.
- Le diabète une affection chronique marquée par l'apparition de complications micro-vasculaires comme la neuropathie diabétique. La perte de la sensibilité au niveau des extrémités et / ou les douleurs neuropathiques peuvent possiblement retentir sur la vitesse de marche *comme le démontre nos données avec pour le groupe neuropathie probable une vitesse de marche moyenne $1.47 \pm 0.39 \text{m/s}$, en baisse par rapport aux individus sans neuropathie (vitesse $1.76 \pm 0.35 \text{m/s}$ $p=0.006$).*

Une première étude (132) retrouve une diminution de la vitesse de marche chez les patients diabétiques avec association d'une neuropathie périphérique par rapport aux autres individus diabétiques sans neuropathies ($p < 0,02$). Mais surtout il existe une aggravation de la vitesse de marche avec la sévérité de la neuropathie. Wuehr (133) souligne que les modifications de la locomotion chez les patients diabétiques avec neuropathie sont principalement liées à une réduction de la vitesse de marche. Les temps de soutien prolongé ($p < 0,001$), l'élargissement de la largeur de la base ($p = 0,001$) et l'augmentation de la variabilité de la marche ($p < 0,001$) lors de la marche lente ou avec les yeux fermés semblent être directement liés aux troubles de la sensibilité chez les patients diabétiques avec neuropathie. Ces données sont en accord avec ce que nous retrouvons dans notre population. Les patients présentant une neuropathie diabétique ont une vitesse de marche significativement plus basse. Plus précisément, la vitesse de marche est significativement plus basse

chez les patients présentant des erreurs au monofilament ($p=0.012$), une hypopallesthésie au diapason 128Hz ($p=0.007$), un seuil de perception haut (>10 Volts) à la neuroesthésiométrie ($p=0.006$) ou pathologique (>15 Volts). A la neuroesthésiométrie, plus le seuil de perception vibratoire est haut et donc pathologique, plus la vitesse de marche diminue. Cependant, dans notre étude, il est étonnant de remarquer que les patients présentant une douleur neuropathique (DN4 positif), ne marchent pas moins vite que les sujets sans douleurs neuropathiques.

Ainsi la vitesse de marche pourrait apparaître comme un outil simple et reproductible pour évaluer la neuropathie chez le sujet diabétique. Il reste cependant à définir un protocole standard uniforme, dans la distance et le mode de marche demandé. Par ailleurs des valeurs de normalité pourraient être établies en fonction de l'âge des sujets.

Vitesse de marche et statine

Nous avons mis en évidence dans notre étude, que les individus sous statines avaient une moindre vitesse de marche par rapport aux sujets sans statines et cela indépendamment après ajustement sur la taille, l'âge, la durée de diabète. Peu d'études se sont intéressées au sujet, et notre recherche est la première à notre connaissance chez le patient diabétique de type 2 et la première qui retrouve une incidence des statines sur la vitesse de marche. Pour Lo-Ciganic WH (134), l'utilisation de statines n'est pas associée à un déclin de la vitesse de marche dans une population de 205 sujets âgés entre 70 et 79 ans. Jay Giri et al (135) retrouvent certes une moindre vitesse de marche chez les patients sous statines par rapport à ceux sans statines, mais ceci chez des individus présentant déjà une artériopathie avérée des membres inférieurs. L'hypothèse de l'action protectrice des statines sur le développement des plaques d'athérome, et donc de moindres douleurs d'artériopathies (claudication à la marche) chez ces patients sous statines, peut expliquer la différence constatée concernant la vitesse de marche. D'autres mécanismes sont avancés comme l'action anti-inflammatoire des statines, ou leur effet régénératif sur l'endothélium vasculaire des artères périphériques. Néanmoins, la comparaison au sein de leur population sans artériopathie ne retrouve pas de différence de vitesse de marche entre le groupe statine et sans statine. Dans notre étude, la vitesse de marche était similaire entre le groupe avec événements vasculaires par rapport au groupe sans événements. L'hypothèse vasculaire des douleurs dans notre population est donc écartée.

La question qui se pose dans le cadre global de notre recherche est donc de savoir si un traitement par statine peut retentir sur la vitesse de marche par l'intermédiaire d'une potentielle responsabilité dans le développement de la neuropathie. Dans la réponse de Almurthi (136) à nos résultats, les patients diabétiques de type 2 sous statines présentaient en proportion plus de neuropathies (seuil de

perception vibratoire plus élevée $p=0,0001$). Malheureusement, il n'est pas retrouvé de différence concernant la force musculaire et le volume musculaire entre le groupe sous statine et sans statine dans cette étude, comme cela a pu être démontré entre les patients diabétiques et non diabétiques. L'action des statines sur la vitesse de marche par l'intermédiaire d'un effet sur le muscle n'est pas encore démontrée. Ces données sont à regarder avec prudence puisque l'échantillon de l'étude de Almurthi (131) et al était faible (4 sujets sans statine et 16 sujets avec statine).

Bien évidemment cette relation entre statine, neuropathie et baisse de la vitesse de marche, ne tient que dans l'hypothèse où les statines induisent une neuropathie. Comme le suggère certains auteurs (118), nous pensons qu'une grande étude prospective est nécessaire pour établir la relation potentielle entre l'utilisation des statines, le volume musculaire et la force, la présence d'une neuropathie et la capacité de marche et les chutes chez les patients diabétiques, car les données actuelles ne nous permettent pas de comprendre clairement les mécanismes mis en jeu.

5.5 Evaluation de la neuropathie par le Sudoscan

Le Sudoscan est une technique d'évaluation de la fonction sudorale, perturbée dans la neuropathie autonome diabétique. Dans notre étude, aucun paramètre caractéristique de nos sujets n'a de lien significatif avec la fonction sudorale notamment l'âge ($p=0,39$), contrairement à ce qui est retrouvé dans une autre étude (75). Nous avons fait en sorte que les conditions de mesure du Sudoscan soient les mieux adaptées : l'activité physique était évitée avant la réalisation de l'examen pour ne pas entraîner des valeurs de sudation excessivement anormales. Cependant, les données rapportées par le constructeur évoquent des coefficients de variation avant / après exercice de l'ordre de 13 % pour les mains et de 4 % pour les pieds, sans retentissement significatif sur l'exactitude des résultats donnés par la machine. Nos patients avec une neuropathie probable selon les critères de Toronto, ont une fonction sudorale qui tend à se dégrader sans cependant atteindre la significativité ($68,9 \pm 17,9 \mu S$ pour le groupe neuropathie probable versus $77,2 \pm 13,3 \mu S$ $p=0,052$). Parallèlement plus la fonction sudorale est atteinte (baisse de la conductance électrochimique), plus le seuil de perception vibratoire est haut et donc pathologique sans atteindre là encore la significativité ($R=-0,256$, $p=0,052$). Gin et al (137) retrouvent sur un effectif plus grand de 142 patients, une baisse de la fonction sudorale en parallèle de l'aggravation de la perception vibratoire ($R : -0,45$, $p<0,0001$). Il existe par ailleurs des différences observées de la fonction sudorale entre les trois groupes de perception vibratoire (<15 volts, entre 15 et 25 volts et >25 volts), ce que nous ne retrouvons que partiellement. Un des critères d'évaluation pertinent des auteurs (135), est l'identification de lésions secondaires à la sécheresse cutanée : les fissures, corrélée à la fonction sudorale ($p=0,01$). Dans notre

étude, il n'existe pas de différence de fonction sudorale entre les patients avec des fissures au niveau des pieds ou non (respectivement CES=72.9±17.6µS versus CES=73.0±15.9µS p=0.98). Ces observations pouvant être expliquées par le petit échantillon de nos sujets et par un biais de sélection. En effet, les patients avec un mal perforant plantaire étaient exclus de notre étude, or ce type de population présente une neuropathie sévère et une atteinte de la fonction sudorale plus sévère.

En conclusion, l'utilisation du Sudoscan dans notre étude est pertinente puisque cette technique non invasive, permet une évaluation rapide (<3 minutes) de l'atteinte du système autonome chez nos patients diabétiques de type 2. Nous sommes la première étude à utiliser le Sudoscan dans la recherche de lien entre neuropathie et traitement par statine / metformine. Les résultats montrent une concordance entre le Sudoscan et les autres outils d'évaluation de la neuropathie, mais la faible puissance de notre travail empêche de retrouver des résultats significatifs. Par ailleurs, nous n'avons pas évalué l'atteinte du système végétatif par d'autres tests comme l'hypotension orthostatique ou l'épreuve de Valsalva, ce qui aurait été intéressant pour comparer les données avec le Sudoscan.

5.6 Intérêts / limites de notre étude

Limites de l'étude :

Il est important de noter que notre étude présente plusieurs limites méthodologiques. Notre travail est observationnel et nous devons être prudents dans notre interprétation de causalité. Par ailleurs, la taille de notre échantillon est limitée avec seulement 59 patients, et de nombreux paramètres et résultats n'apparaissent pas significatifs, probablement en lien avec un manque de puissance. Ceci est aggravé par le manque de données de l'homocystéinémie, sur oubli ou mauvaise qualité de prélèvements.

L'atteinte neurologique périphérique chez le patient diabétique concerne l'atteinte en parallèle du système somatique et du système végétatif. Or de nombreux tests permettant d'évaluer la dysautonomie (hypotension artérielle orthostatique, espace RR à l'ECG, épreuve de Valsalva) n'ont pas été effectués et semblent pertinents, bien que l'évaluation de la sudation grâce au Sudoscan représente déjà un élément très intéressant.

Par ailleurs, la neuropathie étant un sujet très vaste, avec de multiples origines, nous n'avons pu recueillir l'ensemble des facteurs confondants existants, en particulier des médicaments neurotoxiques, l'éthylisme chronique, les maladies auto-immunes, le tabac et l'hypertension artérielle parmi cette liste non exhaustive.

Atouts de l'étude :

Malgré ses limites, notre étude est la première à analyser chez les patients diabétiques de type 2 à la fois l'incidence des statines et de la metformine sur la neuropathie périphérique. En plus de l'utilisation de tests couramment employés pour évaluer l'atteinte nerveuse, nous nous sommes penchés sur des examens peu réalisés en pratique courante comme le Sudoscan et le test de marche rapide sur 6 mètres. Ces deux examens, simples et non invasifs sont des outils complémentaires apportant des arguments pour le diagnostic de neuropathie chez un patient diabétique. Par ailleurs, dans notre travail, l'évaluation de la neuropathie a été évaluée sur ses deux versants : l'atteinte du système nerveux végétatif et l'atteinte du système nerveux somatique, ce qui est peu réalisé dans les autres études qui s'intéressent au retentissement de la metformine ou des statines dans la neuropathie du patient diabétique. L'ensemble des données fournies par nos multiples examens ont pu être synthétisées et exploitées par le score de probabilité clinique de neuropathie selon les critères de Toronto, permettant de définir facilement si un patient présente ou non une neuropathie clinique probable. Cette classification experte et pertinente n'est que peu employée dans les autres études.

Enfin, les résultats de notre travail concernant l'action des statines sur la neuropathie ont pu être débattus avec les données retrouvées par Almurthi (131), dans le cadre d'un commentaire d'article paru dans la revue Diabetes care (138).

6 . CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence une relation entre statine et neuropathie périphérique chez nos sujets diabétiques de type 2 avec significativité conservée après ajustement de nombreux facteurs confondants comme l'âge, la durée de diabète, le taux de vitamine B12, la présence de rétinopathie diabétique, un traitement par insuline, les évènements cardio-vasculaires, le contrôle du diabète (HbA1c), la taille, le sexe et le poids. L'évaluation de la neuropathie, grâce à différents outils de diagnostic et à l'utilisation d'un grade de probabilité clinique selon les critères de Toronto établis par des experts (82), est une grande force de notre travail, que peu d'autres études ont mis en place. Malheureusement, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre metformine et neuropathie par l'intermédiaire d'une carence en B12, bien que le taux de vitamine B12 soit plus bas chez les patients sous Metformine.

Enfin la vitesse de marche sur 6 mètres semble être un outil d'évaluation de la neuropathie pertinent chez le sujet diabétique avec une relation significative entre baisse de la vitesse de marche et présence d'une neuropathie après ajustement sur l'âge, la durée de diabète, la taille.

Le Sudoscan révèle des valeurs de fonction sudorale altérée chez les sujets avec une neuropathie clinique probable, mais le manque de puissance de l'étude empêche de retrouver des résultats significatifs forts de cette technique.

7 . Bibliographie

1. *Fagerberg SE Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. Acta Med Scand Suppl. 1959; 345:1-97.*
2. *Daryl J. Wile, MD Cory Toth, MD Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy Diabetes Care. 2010 Jan; 33(1):156-61*
3. *Tierney EF, Thurman DJ, Beckles GL, Cadwell BL. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older J Diabetes. 2013 Jun; 5 (2):207-15.*
4. *Geneviève Durrieu, Isabelle Lacroix, Pascale Olivier, Agnès Sommet, Jean-Michel Sénard, Jean-Louis Montastruc, et le Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Drug-related neuropathies: Analysis of the French Adverse Drug Reaction Database 1995–2005 La Presse Médicale Volume 37, Issue 6, Part 1, June 2008, Pages 935–942*
5. *C Masson, Ph Boulu, D Henin Treatment induced neuropathy Les neuropathies iatrogènes Rev Med Interne 1992 ; 13 : 225-232*
6. *Ole Jakob Vilholm , Alex Alban Christensen , Ahmed Hussein Zedan and Mustapha Itani Drug-Induced Peripheral Neuropathy Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2014, 115, 185–192*
7. *Kanwaljit Chopra & Vinod Tiwari Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities British Journal of Clinical Pharmacology 2012 Mar;73(3):348-62.*
8. *Takeuchi M, Saito T. Cytotoxicity of acetaldehyde-derived advanced glycation end-products (AA-AGE) in alcoholic-induced neuronal degeneration. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29: (Suppl.): 220S–4S*
9. *Solomon Tesfaye, M.D., Nish Chaturvedi, M.D., Simon E.M. Eaton, D.M., John D. Ward, M.D., Christos Manes, M.D., Constantin Ionescu-Tirgoviste, M.D., Daniel R. Witte, Ph.D., and John H. Fuller, M.A, Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy N Engl J Med 2005;352:341-50.*
10. *Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes 1989; 38:1456-61.*
11. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 1997, 20, 1183-97*
12. *Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabete Metab, 1977, 3, 97-107, 173-182, 245-256.*
13. *Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Willimas DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia, 1993, 36,150-154.*

14. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24:1448–1453
15. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve*. 2001; 24:1229–1231.
16. Meena A Kannan, Sailaja Sarva, Rukmini Mridula Kandadai, Vishnupriya Rao Paturi, Sheik Afshan Jabeen, Rupam Borgohain Prevalence of neuropathy in patients with impaired glucose tolerance using various electrophysiological tests *Neurology India* 2014 Volume : 62 Issue 6 Page : 656-661
17. Kassardjian, P.J.B. Dyck, J.L. Davies, Rickey E. Carter, and P.J. Dyck, Does Prediabetes Cause Small Fiber Sensory Polyneuropathy? Does it Matter? *J Neurol Sci*. 2015 August 15; 355(0): 196–198.
18. The Diabetes Control and Complications Research Group, *N Engl J Med* 1993 ; 329:977
19. Catherine L. Martin, James W. Albers, and Rodica Pop-Busui, for the DCCT/EDIC Research Group Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study *Diabetes Care* 2014;37:31–38
20. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group, *N Engl J Med* 2007 ; 356:1842
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1999 Aug 14; 354(9178):602.
22. Rury R. Holman, Sanjoy K. Paul, M. Angelyn Bethel, David R. Matthews, and H. Andrew W. Neil, 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89
23. Peter Gæde, Henrik Lund-Andersen, Hans-Henrik Parving, and Oluf Pedersen. Steno 2 Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 358:580-591 February 7, 2008
24. Peter Gæd, Jens Oellgaard, Bendix Carstense, Peter Rossing, Henrik Lund-Andersen, Hans-Henrik Parving, Oluf Pedersen Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial *Diabetologia* (2016) 59:2298–2307
25. Raccah Physiopathologie des neuropathies diabétiques: explorations fonctionnelles des atteintes périphériques *Diabetes& Metabolism* Vol 24, N°3 - juin 1998 p.73
26. J.A.Mayhew, K.R.W.Gillon , Lawthorne Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects *January 1983, Volume 24, Issue 1, pp 13–15*
27. Jeffrey S. Flier, Lisa H. Underhill, Douglas A. Greene, Sarah A. Lattimer, and Anders A. F. Sima. Sorbitol, Phosphoinositides, and Sodium-Potassium-ATPase in the Pathogenesis of

Diabetic Complications. New England Journal of Medicine, Volume 316, Issue 10, 1987, Pages 599-606

28. *S. Javed, U. Alam & R. A. Malik Burning through the pain: treatments for diabetic neuropathy Diabetes, Obesity and Metabolism 17: 1115–1125, 2015.*
29. *Varun Parkash Singh, Anjana Bali, Nirmal Singh, and Amteshwar Singh Jaggi Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications Korean J Physiol Pharmacol Vol 18:1–14, February, 2014*
30. *Sekido H, Suzuki T, Jomori T, Takeuchi M, Yabe-Nishimura C, Yagihashi S. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320:241-248*
31. *Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:5190-5192.*
32. *Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. Ann N Y Acad Sci. 2005;1043:598-604*
33. *Vague P, Brunetti O, Valet AM, Attali I, Lassmann-Vague V, Vialettes B. Increased prevalence of neurologic complications among insulin dependent diabetic patients of algerian origin. Diabète Métab, 1988, 14, 706-711.*
34. *Dyck PJ, Kratz JL, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993;43:817–24*
35. *K C Gorson, A H Ropper Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 354–358.*
36. *Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, et al. Prevalence et incidence du diabete, et mortalite liee au diabete en France. Synthese epidemiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, Nov 2010, 12p.*
37. *Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. Diabetes Care 1993;16: 1446-52.*
38. *Lipsky B, Berendt A, Cornia P, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2012 Jun; 54 (12):e132-73.*
39. *Richard JL, Schuldiner S. Epidémiologie du pied diabétique. Rev Med Interne 2008; 29 (Suppl 2):S222-S230.*
40. *Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: are diabetes related wounds and amputations worse than cancer? Int Wound J 2007; 4:286–7*
41. *Denis, A. Fagot-Campagna, S. Samson, H. Allemand, D. Polton, S. Fosse Une bonne nouvelle : la légère baisse du taux d'amputation chez les personnes diabétiques en France P. Communication orale SDF mars 2013 HAS 2014*

42. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002;19(5):377-84
43. Reiber GE. Diabetic foot care. Financial implications and practical guidelines. *Diabetes Care*, 1992, 15, 29-31.
44. Said G. Diabetic neuropathy. *Nat Clin Pract-Neurol* 2007;3:331-9
45. Atsumi Y, Matsuoka K, Horiuchi A. A statistical analysis of the neurological manifestations of Japanese diabetic patients. *Diabetic Microangiopathy*; 1983.
46. Cristian Quattrini, Mitra Tavakoli, Maria Jeziorska, Panagiotis Kallinikos, Solomon Tesfaye, Joanne Finnigan, Andrew Marshall, Andrew J.M. Boulton, Nathan Efron, and Rayaz A. Malik Surrogate Markers of Small Fiber Damage in Human Diabetic Neuropathy *Diabetes* 2007 Aug; 56(8): 2148-2154
47. Palumbo PJ, Elveback LR, Whisnant JP. Neurologic complications of diabetes mellitus: transient ischemic attack, stroke, and peripheral neuropathy. *Adv Neurol.* 1978;19:593–601.
48. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 6:49–57, 1992
49. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
50. Ziegler D: Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews* 7:300–315, 1999
51. Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, et al.: Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 87:382–388, 1989
52. Dinh W, Fühth R, Lankisch M, Bansemir L, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med.* 2011;28(3):311-18
53. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 year's experience in diabetes. *Diabetes Care* 8:491– 498, 1985
54. Fernandez-Castañer M, Figuerola D, Sorribas A, Reynals E, Balcells A. Assessment of cardiovascular tests in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathies *Diabete Metab.* 1983 Dec;9(4):264-71.
55. Parkman HP, Hallinan EK, Hasler WL, Farrugia G, Koch KL, Calles J, Snape WJ, Abell TL, Sarosiek I, McCallum RW, Nguyen L, Pasricha PJ, Clarke J, Mirel L, Lee L, Tonascia J, Hamilton F; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Jun 27.

56. Homko CI, Siraj ES, Parkman HP. *The impact of gastroparesis on diabetes control: Patient perceptions. J Diabetes Complications.* 2016 Jul;30(5): 826
57. Pinna Pintor M, Zara GP, Falletto E, Monge L, Demattei M, Carta Q, et al. *Pudendal neuropathy in diabetic patients with faecal incontinence. Int J Colorectal Dis* 1994;9:105-9.
58. Van hoppel H., Stessens R, Van Damme B., Carter M., Boert L. *Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsy. Eur. Urol.,* 1988, 15, 128-131
59. Ueda T., Yoshimura N., Yoshida O. *Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. J. Urol.,* 1997, 157, 580-584
60. Fealey RD. Low PA. Thomas JE. *Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc.* 1989;64:617–628
61. Haute Autorité de Santé. *Séances de prévention des lésions des pieds chez le patient diabétique par le pédicure podologue. Juillet 2007. Haut Autorité de Santé. Guide ALD Diabète de type 2. Juillet 2007.*
62. *A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility* B. Miranda-Palma a, J.M. Sosenko a, J.H. Bowker b, M.S. Mizel b, A.J.M. Boulton a *Diabetes Research and Clinical Practice* 70 (2005) 8–12
63. Shahram Baraz, Kouros Zarea1, Hajie Bibi Shahbazian and Seyed Mahmoud Latifi *Comparison of the accuracy of monofilament testing at various points of feet in peripheral diabetic neuropathy screening Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014, 13:19
64. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, et al. *A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care.* 1999 ;22(7) :1036- 42
65. Yuzhe Feng, Felix J. Schlösser, MD, PhD, and Bauer E. Sumpio, MD, PhD, New Haven, Conn *The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes mellitus J Vasc Surg* 2009;50: 675-82
66. Smieja M, Hunt DL, Edelman D, et al. *Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. International Cooperative Group for Clinical Examination Research. J Gen Intern Med.* 1999 Jul ;14(7) :418- 24.
67. I Martina, R van Koningsveld, P Schmitz, F G A van der Meche, and P A van Doorn *Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Nov; 65(5): 743–747
68. Didier Bouhassiraa, Nadine Attala, Hael Alchaarb, François Boureauc, Bruno Brochetd, Jean Bruxelles, Gérard Cuninf, Jacques Fermaniang, Patrick Giniesh, Aurélie Grun-Overdykingi, He'le'ne Jafari-Schlupepi, Michel Lante'ri-Minetb, Bernard Laurentj, Gérard Mickk, Alain Serrief, Dominique Valadef, Eric Vicaut *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29-36.
69. HAS 2007 *Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) © Haute Autorité de santé – 2007*

70. *V. Spallone, R. Morganti, C. D'Amato, C. Greco1, L. Cacciotti and G. A. Marfia Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy Diabetic Medicine Volume 29, Issue 5 pages 578–585, May 201*
71. *Didier Bouhassira, Michel Lanté´ri-Mine, Nadine Attal, Bernard Laurent, Chantal Touboul Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population Pain 136 (2008) 380–387*
72. *H Gin, V Rigalleau Dépistage de la neuropathie périphérique : quels outils ? Diabetes & Metabolism Vol 28, N° 3 - juin 2002 pp.250-254*
73. *Matthew J. Young, Mrcp John L. Breddy, Bsc Aristidis Veves, Md Aandrew J. M. Boulton, FRCP The Prediction of Diabetic Neuropathic Foot Ulceration Using Vibration Perception Thresholds Diabetes Care · June 1994*
74. *Bruce Perkins, Vera Bril Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy Handbook of Clinical Neurology, Vol. 126 (3rd series) Diabetes and the Nervous System*
75. *Gordon Smith, Margaret Lessard, Sandra Reyn, Mariana Doudova, and J. Robinson Singleton, The Diagnostic Utility of Sudoscan for Distal Symmetric Peripheral Neuropathy J Diabetes Complications. 2014 Jul-Aug; 28(4): 511–516.*
76. *Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dick PJ, O'Brien PC, Slezak JM: Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. Muscle Nerve 1997;20:1561– 1568*
77. *Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman B, Tuomilehto J, Bordier L, Bauduceau B, Roche F. Normative values for Electrochemical Skin Conductances and Impact of Ethnicity on Quantitative Assessment of Sudomotor Function. Diabetes Technol Ther. 2016 Jun;18(6):391-8*
78. *Carolina M. Casellini, MD, Henri K. Parson, PhD, Margaret S. Richardson, BS, Marie L. Nevoret, MD, and Aaron I. Vinik, MD, PhD, FCP, MACP, FACE Sudoscan, a Noninvasive Tool for Detecting Diabetic Small Fiber Neuropathy and Autonomic Dysfunction Diabetes Technology & Therapeutics Volume 15, Number 11, 2013*
79. *V. Spallone, R. Morganti, M. Siamplici, T. Fedele, C. D'Amato, L. Cacciotti and M. R. Maiello Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy Endocrinology, Department of Internal Medicine, Tor Vergata University, Rome, Italy Accepted 30 April 2009*
80. *Bracewell NJ, Scammell BE, Jeffcoate JW, Game FL. Evaluating a new device in the assessment of peripheral sensory neuropathy in diabetes: the Vibratip_ study. Diabetologia. 2011; 54:1550–2.*
81. *Gérard Said, MD Indications and Usefulness of Nerve Biopsy JAMA neurology Arch Neurol. 2002;59(10):1532-1535*
82. *Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group, Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 33:2285–2293, 2010*

83. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1988; 11:592–597
84. Nancy S. Chiles, BS, Caroline L. Phillips, MS, Stefano Volpato, MD, MPH, Stefania Bandinelli, MD, Luigi Ferrucci, MD, PhD, Jack M. Guralnik, MD, MPH, PhD, and Kushang V. Patel, PhD, MPH Diabetes, Peripheral Neuropathy, and Lower Extremity Function *J Diabetes Complications*. 2014;28(1):91–95.
85. Helen S P Lam, Frank W K Lau, Galen K L Chan, and Kevin Sykes, The validity and reliability of a 6-Metre Timed Walk for the functional assessment of patients with stroke *Physiotherapy Theory and Practice*, 26(4):251–255, 2010
86. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-74.
87. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y et al. «Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase», *Nature*, 2014;510:542-546
88. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65
89. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials *Lancet*. 2012; 380(9841):581-590.
90. Simpson RJ, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2010; 4:462-71.
91. Shalev V, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:260-8.
92. Ridker PM. Rosuvastatin in the Prevention of Cardiovascular Events Among 17 802 Men and Women with Elevated Levels of C-Reactive Protein: the JUPITER Trial. *AHA Scientific Sessions* 2008;Late Breaker 16
93. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42
94. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009 juin; 35(3):206–13.
95. Peter James Dyck, Jenny L. Davies, David M. Wilson, F. John service, L. Joseph Melton III, Peter C O'brian, Risk Factors for Severity of Diabetic Polyneuropathy Intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuro Study cohort. *Diabetes Care* 22:1479–1486, 1999
96. Solomon Tesfaye, Nish Chaturvedi, Simon E.M. Eaton, John D. Ward, Christos Manes, Constantin Ionescu-Tirgoviste, Daniel R. Witte, and John H. Fuller, for the EURODIAB Prospective Complications Study Group Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-50

97. Timothy D. Wiggin, Kelli A. Sullivan, Rodica Pop-Busui, Antonino Amato, Anders A.F. Sima and Eva L. Feldman Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 2009 Jul; 58(7):1634-40.
98. Yiling J. Cheng Edward W. Gregg Henry S. Kahn Desmond E. Williams Nathalie De Rekeneire K. M. Venkat Narayan Peripheral Insensate Neuropathy—A Tall Problem for US Adults? *Am J Epidemiol* (2006) 164 (9): 873-880
99. Zenere BM, Arcaro G, Saggiani F, Rossi L, Muggeo M, Lechi A. Noninvasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995;18: 975-82
100. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabete study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 685-96
101. Gaist D, Garcia Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:931–3.
102. Pang H. Chong, Pharm.D., Alexandra Boskovich, Pharm.D., Natasa Stevkovic, Pharm.D., and Russell E. Bartt, M.D. Statin-Associated Peripheral Neuropathy: Review of the Literature *Pharmacotherapy*. 2004 Sep;24(9):1194-203.
103. Drory VE, Groozman GB, Rubinstein A, Korczyn AD. Hypertriglyceridemia may cause a subclinical peripheral neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39:39–41
104. Fried L., Forrest K., Ellis D., Chang Y., Silvers N., Orchard T. (2001) Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications* 15: 113–119
105. T. Davis B. B. Yeap W. A. Davis D. G. Bruce Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study *Diabetologia*. 2008 Apr; 51(4):562-6.
106. Shrutya Bhalla Masaaki Ii, Hiromi Nishimura, Kengo F. Kusano, Gangjian Qin, Young-sup Yoon, Andrea Wecker, Takayuki Asahara and Douglas W. Losordo Neuronal Nitric Oxide Synthase Mediates Statin-Induced Restoration of Vasa Nervorum and Reversal of Diabetic Neuropathy *Circulation*. 2005 Jul 5; 112(1):93-102.
107. Nielsen, Børge G Nordestgaard Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov; 2(11):894-900.
108. Naveed Sattar, et Al Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials *Lancet* 2010; 375: 735–42 Published Online February 17, 2010
109. Giovanni Corrao, Antonella Zambon, Lorenza Bertu`, Edoardo Botteri, Olivia Leoni, Paolo Contiero Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:1047–1051.
110. Vanita R. Aroda, Sharon L. Edelstein, Ronald B. Goldberg, William C. Knowler, Santica M. Marcovina, Trevor J. Orchard, George A. Bray, David S. Schade, Marinella G. Temprosa,

Neil H. White, Jill P. Crandall, and the Diabetes Prevention Program Research Group
Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program
Outcomes Study *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1754-61

111. Qilin Liu., Sheyu Li, Heng Quan, Jianwei Li Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review *Plos One* 9(6): e100379 June 24, 2014
112. Sun-Hye Ko, Sun-Hee Ko, Yu-Bae Ahn, Ki-Ho Song, Kyung-Do Han, Yong Moon Park, Seung-Hyun Ko and Hye-Soo Kim Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes *J Korean Med Sci* 2014; 29: 965-97
113. Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013 (310)
114. Rose Zhao-Wei Ting, MBBS; Cheuk Chun Szeto, MD, FRCP; Michael Ho-Ming Chan, FRCPA, FHKCPATH; Kwok Kuen Ma, MBBS; Kai Ming Chow, MRCP Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin *Arch Intern Med.* 2006;166:1975-1979
115. Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. *UpToDate*, 2006; 1-17.
116. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHO, et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166:1975-9.
117. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23:1227-31
118. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, et al. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B12-absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia* 1977; 13:187-193.
119. Yuka Soto Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes *Endocrine Journal* 2013, 60 (12), 1275-1280
120. Nygaard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et coll. Plasma homocysteine and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 230-6
121. F. Borson-Chazot, L. Guadagnino, S. Bernard, Ph. Moulin Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire *Act. Méd. Int. - Métabolismes - Hormones - Nutrition*, Volume III, n° 1, mars 1999
122. Eva Greibe, Birgitta Trolle, Mustafa V. Bor, Finn F. Lauszus and Ebba Nexø Metformin Lowers Serum Cobalamin without Changing Other Markers of Cobalamin Status: A Study on Women with Polycystic Ovary Syndrome *Nutrients* 2013, 5, 2475-2482;
123. Obeid, R.; Jung, J.; Falk, J.; Herrmann, W.; Geisel, J.; Friesenhahn-Ochs, B.; Lammert, F.; Fassbender, K.; Kostopoulos, P. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie* 2013, 95, 1056-106.
124. Elbaz A, Sabia S, Brunner E, Shipley M, Marmot M, Kivimaki M, Singh-Manoux A(2013) Association of walking speed in late midlife with mortality: results from the Whitehall II cohort study. *Age (Dordr)* 35:943-952.

125. Vergheze J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X (2007) Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:929–935. [oi:10.1136/jnnp.2006.10691](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.10691)
126. Forrest KY, Zmuda JM, Cauley JA. Correlates of decline in lower extremity performance in older women: A 10-year follow-up study *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Nov; 61(11):1194-200.
127. Seung-uk Ko, Sari Stenholm, and Luigi Ferrucci Characteristic Gait Patterns in Older Adults with Obesity - Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging *J Biomech.* 2010 Apr 19; 43(6): 1104–1110.
128. P.A. Latorre Román, F. García-Pinillos, J.A. Huertas Herrador, M. Cózar Barba and M. Muñoz Jiménez Relationship between sex, body composition, gait speed and body satisfaction in elderly people *Nutr Hosp.* 2014;30(4):851-857
129. Telma de Almeida Busch, Yeda Aparecida Duarte, Daniella Pires Nunes, Maria Lucia Lebrão, Michel Satya Naslavsky, Anelise dos Santos Rodrigues1 and Edson Amaro Jr Factors associated with lower gait speed among the elderly living in a developing country: a cross-sectional population-based study Busch et al. *BMC Geriatrics* (2015) 15:35
130. Azizah J.Jor'dan, Brad Manor and VeraNovak Slow gait speed an indicator of lower cerebral vaso reactivity in type 2 diabetes mellitus *Front Aging Neurosci.* 2014; 6: 135. Published online 2014 Jun 26.
131. Monirah M. Almurthi, Neil D. Reeves, Frank L. Bowling, Andrew J. M. Boulton, Maria Jeziorska, and Rayaz A. Malik, Reduced Lower-Limb Muscle Strength and Volume in Patients With Type 2 Diabetes in Relation to Neuropathy, Intramuscular Fat, and Vitamin D Levels *Diabetes Care* 2016;39:441–447
132. Nancy S. Chiles, Caroline L. Phillips, Stefano Volpato, Stefania Bandinelli, Luigi Ferrucci, Jack M. Guralnik, and Kushang V. Patel, Diabetes, Peripheral Neuropathy, and Lower Extremity Function. *Diabetes Complications.* 2014; 28(1): 91–95
133. Wuehr, Schniepp, Schlick, Huth, Pradhan, Dieterich, Brandt, Jahn. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait Posture.* 2014 Mar; 39(3):852-8.
134. Wei-Hsuan Lo-Ciganic, Subashan Perera, Shelly L. Gray, Robert M. Boudreau, Janice C. Zgibor, Elsa S. Strotmeyer, Julie M. Donohue, Clareann H. Bunker, Anne B. Newman, Eleanor M. Simonsick, Douglas C. Bauer, Suzanne Satterfield, Paolo Caserotti, Tamara Harris, Ronald I. Shorr, and Joseph T. Hanlon, Statin Use and Gait-Speed Decline in Community-Dwelling Older Adults *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan; 63(1): 124–129.
135. Jay Giri, Mary M. McDermott, Philip Greenland, Jack M. Guralnik, Michael H. Criqui, Kiang Liu, Luigi Ferrucci, David Green, Joseph R. Schneider, Lu Tian, SCD Statin Use and Functional Decline in Patients With and Without Peripheral Arterial Disease *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 47, No. 5, 2006 © 2006 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/06 Published by Elsevier Inc.
136. Monirah M. Almurthi, Neil D. Reeves, Frank L. Bowling, Andrew J.M. Boulton, Maria Jeziorska and Rayaz A. Malik Response to Comment on Almurthi et al. Reduced Lower-Limb Muscle Strength and Volume in Patients With Type 2 Diabetes in Relation to

*Neuropathy, Intramuscular Fat, and Vitamin D Levels. Diabetes Care 2016;39:441–447
Diabetes Care 2016 Oct; 39(10): e184-e185*

137. *H. Gin, R. Baudoin, C.H. Raffaitin, V. Rigalleau, C. Gonzalez, Non-invasive and quantitative assessment of sudomotor function for peripheral diabetic neuropathy evaluation Diabetes Metab. 2011 Dec;37(6):527-32*
138. *Guillaume Treiber, Laurence Baillet-Blanco, Marie Hugo, Emilie Pupier, Isabelle Redonnet-Vernhet, Sophie Cambos and Vincent Rigalleau Comment on Almurghi et al. Reduced Lower-Limb Muscle Strength and Volume in Patients With Type 2 Diabetes in Relation to Neuropathy, Intramuscular Fat, and Vitamin D Levels. Diabetes Care 2016 Oct; 39(10): e183-e183*

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

AUTEUR : Nom : TREIBER **Prénom :** Guillaume

Date de Soutenance : 22/05/2017

Titre de la Thèse : Les statines et la Metformine chez le patient diabétique de type 2 peuvent-ils entraîner une neuropathie périphérique : Etude des patients hospitalisés en service de diabétologie au CHU de Bordeaux.

Thèse - Médecine – Bordeaux 2017

Cadre de classement : Diabétologie

DES + spécialité : Diabétologie, endocrinologie et maladies métaboliques

Mots-clés : Diabète de type 2, neuropathie périphérique, Metformine, statine, Sudoscan, vitesse de marche sur 6 mètres,

RESUME

Contexte : La neuropathie est une complication fréquente du patient diabétique. L'incrimination des traitements très fréquemment utilisés chez ce type de population, à savoir les statines et la metformine, est discutée. L'objectif principal de notre travail est d'étudier la relation entre la neuropathie périphérique et la présence d'un traitement par statine ou Metformine dans une population de sujets diabétiques de type 2.

Méthode : L'étude transversale inclus 59 patients entre 18 et 80 ans sur la période de février 2015 à mars 2016. Les patients sont des diabétiques de type 2. L'étude s'est déroulée dans le service de diabétologie du Professeur RIGALLEAU au CHU de Haut-Lévêque à Bordeaux.

Résultats : Trente et un patients présentaient un diagnostic de neuropathie clinique probable selon les critères de Toronto. La prévalence déterminée de neuropathie était de 51%. Les patients sous statine présentant une probable neuropathie clinique selon Tesfaye étaient significativement plus nombreux par rapport aux individus sans statines ($p=0,012$). Il existe une association significative entre neuropathie clinique probable et statine ($p=0.038$) après ajustement des autres facteurs confondants retrouvés (durée de diabète, âge, évènements cardiovasculaires, taux de vitamine B12, la présence d'une rétinopathie et un traitement par insuline, taille, sexe et le poids). Trente-sept patients étaient sous metformine et présentaient un taux sérique en vitamine B12 significativement plus bas que dans le groupe sans metformine ($285\pm 132\text{pmol/l}$ versus $467\pm 299\text{pmol/l}$ $p=0.04$). Cependant, les patients sous Metformine ne présentaient pas plus de signes cliniques de neuropathies que les sujets ne prenant pas de Metformine ($p=0.356$).

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une relation entre statine et neuropathie périphérique chez nos sujets diabétiques de type 2 avec significativité conservée après ajustement de nombreux facteurs confondants. Cependant au vu des données actuelles de la littérature, il apparaît que la balance bénéfique / risque penche vers l'utilisation des statines chez nos patients à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire, et ne modifie donc pas la conduite à tenir sur le plan thérapeutique. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre metformine et neuropathie par l'intermédiaire d'une carence en B12, bien que le taux de vitamine B12 soit plus bas chez les patients sous Metformine.

Composition du jury :

Président du Jury

Monsieur Vincent RIGALLEAU, Professeur

Membres du Jury

Madame Blandine GATTA CHERIFI, Professeur

Madame Estelle NOBECOURT, Professeur

Madame Christine COFFIN, Docteur

Monsieur Gwendal LE-MASSON, Professeur (rapporteur)

Directeur de thèse

Madame Laurence BAILLET-BLANCO, Docteur