

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 38

LA NEUROPATHIE DIABETIQUE  
ET SES BIOMARQUEURS ACTUELS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Koudss DOUKHA

Née le 29 Janvier 1989 à Outat El Haj

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Diabète – Neuropathie diabétique – Marqueurs biologique.

JURY

<b>Mr. M. ZOUHDI</b> Professeur de Microbiologie		<b>PRESIDENT</b>
<b>Mme. S. TELLAL</b> Professeur de Biochimie		<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. A. BOURAZZA</b> Professeur de Neurologie	}	<b>JUGES</b>
<b>Mr. Y. SEKHSOKH</b> Professeur de Microbiologie		
<b>Mr. A. LAATIRIS</b> Professeur de Pharmacie Galénique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

<b>1962 – 1969</b>	<b>: Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

#### **ADMINISTRATION :**

<b>Doyen</b>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</b>	Professeur Mohammed AHALLAT
<b>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>	Professeur Taoufiq DAKKA
<b>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</b>	Professeur Jamal TAOUFIK
<b>Secrétaire Général</b>	: Mr. El Hassane AHALLAT

#### **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

##### **PROFESSEURS :**

###### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

###### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

###### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

###### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

###### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

###### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie

*(mise en disponibilité)*

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le*

*Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que*

*Je dédie cette Thèse... ✍*



*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral  
et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours  
sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde  
dans son vaste paradis, à*

*Toi mon père.*

*Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité,  
de la persévérance et de la droiture.*

*Merveilleux papa, j'espère que j'ai été à la hauteur  
de tes espérances.*

*Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance  
et de ma gratitude.*



*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts,  
la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ;*

*Maman que j'adore.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand  
secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente  
pour exprimer ce que tu mérites et pour tous les sacrifices  
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire  
pour que ses enfants suivent le bon chemin  
dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*



*A Mon très cher frères Oualid  
et ma très cher sœur Hajar*

*Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur,  
de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail  
mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*Mon oncle Moubarek et ma tante Fatima*

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,  
le respect et l'estime que je vous dois. Je vous dédie en terme  
de reconnaissance pour tout l'encouragement le soutien  
moral financier et gastronomique et en témoignage  
de gratitude et d'attachement.*

*A la mémoire de mon oncle ALI*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir  
ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.  
Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence,  
sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.*



*A ma tante Nassira*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude  
pour votre soutien, encouragements, et affection*

*A MA tante Fatiha*

*Il n'y a aucun mot qui suffit pour te dire merci,  
je t'aime énormément Pour ton amour, tes prières  
et tes encouragements qui m'ont été d'un grand  
soutien au cours de ce long parcours.*

*A la mémoire de mes grands-pères et ma grande mère*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents.  
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde*

*A ma grande mère*

*Tout en lui souhaitant longue vie et Bonne santé*



*A mes chers cousins*

*Nabil, Sanae , Omaima . Asmae,*

*Votre assistance permanente, votre amour et votre tendresse m'ont toujours bien servi. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Que ce modeste travail soit source de satisfaction pour vous.*

*À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses*

*A mes chers cousins cousines*

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.....*

*A tout les membres de ma famille, petits et grands*

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé, vous avez toujours été présents pour moi.*

*Que ce travail soit un témoignage de ma profonde affection.*



*À mes grands amis et collègues*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements,  
votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés  
et aux liens solides qui nous unissent.*

*À tous ceux que j'ai omis de citer*

*À toutes les personnes qui ont participé*

*À l'élaboration de ce travail*

*À tous ceux que j'ai omis de citer*





*Remerciements*

*A notre maitre et Président de thèse*  
*Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI*  
*Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions pour le privilège que vous  
nous avez accordé en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance  
m'ont beaucoup touché.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression  
de notre respect et de notre haute considération.*



*A notre maitre et Rapporteur de thèse  
Madame Le Professeur TELAL Saida  
Professeur de Biochimie*

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler  
à vos côtés et bénéficier de votre expérience.*

*Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré  
vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veillez accepter Madame, l'expression  
de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.*



*A notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur BOURAZA Ahmed*  
*Professeur de neurologie*

*Que je remercie chaleureusement pour l'honneur*  
*qu'elle m'a fait de s'être intéressé à ce travail*  
*et d'avoir accepté de le juger.*

*Je reste très touchée par la gentillesse*  
*avec laquelle elle m'a accueillie.*

*Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de lui*  
*exprimer mon profond et ma gratitude la plus sincère*



*A notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le Professeur Abdelkader LAATIRIS*  
*Professeur de Pharmacie Galénique*

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté  
sans réserve de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Votre humanisme et votre gentillesse ne sont  
un secret pour personne.*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression  
de ma grande admiration et mes  
sincères respects.*



*A notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur Le Professeur SAKHSOUKH YASSINE*  
*Professeur de Bactériologie*

*Je vous remercie vivement pour l'honneur  
que vous me faites en acceptant de juger Ce travail.*

*Je suis très reconnaissante de l'amabilité  
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez croire en l'assurance de mon profond  
respect et ma haute considération.*





*Liste des abréviations  
et figures*

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADA	Association Américaine du Diabète
AMM	Autorisation de la Mise sur le Marché
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARM	Angio-IRM
AVC	Accident vasculaire cérébral
CMH	Complexe Majeur d'histocompatibilité
ECA	Enzyme de Conversion de l'angiotensine
EMG	Électromyogramme
FID	Fédération Internationale du Diabète
FRCV	Facteurs de Risque Cardio-vasculaire
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie Provoquée Orale
HLA	Antigènes des leucocytes humains
IDM	Infarctus du myocarde
IPS	Index de pression systolique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MPP	Mal Perforant Plantaire
NDD	Neuropathie Diabétique Douloreuse
NNE	Neuronal Enolase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCSM	Polyneuropathie Chronique Sensitivomotrice
PDB	Pied diabétique
SCM	Sclérose Combinée de la moelle
TNF	Tumor Necrosis Factor

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Le parcours du sucre dans l'organisme .....	7
<b>Figure 2</b> : Physiopathologie du diabète de type 1.....	12
<b>Figure 3</b> : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 .....	13
<b>Figure 4</b> : Vitesse de conduction du nerf moteur .....	43
<b>Figure 5</b> : Examen des pieds au moyen du monofilament.....	46
<b>Figure 6</b> : Localisation des atteintes de la polynévrite diabétique .....	47
<b>Figure 7</b> : Localisation des atteintes mono et multinévrites .....	49
<b>Figure 8</b> : Aspect d'un mal perforant plantaire.....	57
<b>Figure 9</b> : Aspect du pied de Charcot.....	58
<b>Figure 10</b> : Aspect du Pied ischémique .....	59
<b>Figure11</b> : Traitement médicamenteux de la neuropathie diabétique douloureuse algorithme décisionnel.....	62

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableaux I:</b> Le nombre de personnes atteintes de diabète entre 2013 et 2035.....	8
<b>Tableau II :</b> Classification de la neuropathie diabétique .....	35
<b>Tableau III :</b> Base physiologique du « pied diabétique » : la neuropathie, c'est-à-dire l'atteinte des nerfs et de leurs différentes fonctions, liée une hyperglycémie chronique durant des années.....	56



# *Sommaire*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PARTIE I RAPPEL SUR LE DIABETE</b> .....	3
I. HISTORIQUE .....	4
II. DEFINITION .....	6
III. ÉPIDEMIOLOGIE .....	8
IV. TYPES DU DIABETE .....	9
1. Le diabète de type 1 .....	9
2. Le diabète de type 2 .....	9
3. Le diabète gestationnel .....	10
4. Autres types .....	10
V. PHYSIOPATHOLOGIE .....	11
1. Diabète de type 1 .....	11
2. Diabète de type 2 .....	13
VI. SYMPTOMES .....	14
1. Diabète de type 1 .....	14
2. Diabète de type 2 .....	14
VII. DIAGNOSTIC .....	15
VIII. LES COMPLICATIONS DU DIABETE .....	16
1. Complications aiguës .....	16
1.1 Coma hypoglycémique .....	16
1.2 Coma acidocétosique .....	17
1.3 Coma hyperosmolaire .....	17
1.4 Acidose lactique chez le diabétique .....	17
2. Complications chroniques .....	18
2.1 Macro angiopathies .....	18
2.1.1 Insuffisance coronarienne .....	18
2.1.2 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs .....	19
2.1.3 Athérosclérose des Troncs supra-aortiques .....	20
2.2 Microangiopathies .....	20
2.2.1 Rétinopathie diabétique .....	20
2.2.2 Néphropathie diabétique .....	21

<b>PARTIE II : NEUROPATHIE DIABETIQUE</b> .....	22
I. HISTORIQUE .....	23
II. DEFINITION .....	24
III. SYMPTOMES .....	25
IV. FACTEURS FAVORISANTS .....	28
V. PHYSIOPATHOLOGIE .....	31
1. Facteurs métaboliques .....	31
2. Facteurs vasculaires et atteinte de la microcirculation : .....	31
3. Auto-immunité .....	32
4. Influence de l'insulinorésistance .....	32
VI. EPIDEMIOLOGIE .....	33
VII. CLASSIFICATION .....	35
1. Neuropathie sensorimotrice .....	36
1.1 Polynévrite symétrique distale .....	36
1.2 Polynévrite asymétrique proximale ou amyotrophie diabétique .....	36
1.3 Polyradiculopathie thoracique .....	36
1.4 Mononévrite et multinévrites .....	37
2. Neuropathie autonome diabétique .....	37
2.1 Neuropathie autonome cardiovasculaire .....	37
2.2 Neuropathie autonome vasomotrice.....	37
2.3 Troubles de la sudation .....	37
2.4 Neuropathie digestive gastro-intestinale .....	38
2.5 Neuropathie vésicale .....	38
2.6 Dysfonction érectile .....	38
VIII. DESCRIPTION CLINIQUE.....	39
1. Troubles sensitifs .....	39
2. Troubles moteurs .....	40
3. Aréflexie achilléenne .....	40
4. Atteinte des nerfs crâniens .....	41

XI. LES EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES .....	42
1. Les tests quantitatifs .....	42
2. Examens neurophysiologiques .....	43
2.1 Vitesse de conduction.....	43
2.2 Amplitude du potentiel .....	44
2.3 Latence distale motrice .....	44
2.4 Réflexes H soléaires.....	44
2.5 Ondes F .....	44
2.6 Biopsie neuromusculaire .....	44
2.7 Etude du liquide céphalo-rachidien .....	45
3. Examens complémentaires .....	45
3.1 Les études de la conduction nerveuse ou l'électromyographie (EMG) .....	45
3.2 Le test au monofilament.....	45
3.3 L'analyse quantitative de sensibilité .....	46
3.4 Les signes vitaux.....	46
X. ASPECT CLINIQUE .....	47
1. Polynévrite diabétique .....	47
1.1 Signes cliniques .....	47
1.2 Examens para cliniques .....	49
2. Mono et multinévrites .....	49
2.1 Atteinte des membres inférieurs .....	50
2.2 Atteinte des membres supérieurs .....	50
2.3 Atteinte des nerfs crâniens .....	50
3. Neuropathie végétative .....	51
3.1 Neuropathie génito- urinaire .....	51
3.2 Impuissance .....	51
3.3 Neuropathie digestive .....	52
3.4 Neuropathie autonome cardiaque .....	53
3.5 Neuropathie autonome vasomotrice .....	54

4. Le pied diabétique .....	54
4.1 Généralités .....	54
4.2 Physiopathologie .....	54
4.3 Epidémiologie.....	57
4.4 Les aspects cliniques du pied diabétique .....	57
4.4.1 Mal perforant plantaire .....	57
4.4.2 Le pied de Charcot .....	58
4.4.3 Pied ischémique et neuro-ischémique avec artériopathie Oblitérante des membres inférieurs (AOMI) .....	59
4.5 Diagnostic du pied diabétique .....	60
4.5.1 Examen de la peau .....	60
4.5.2 Examens complémentaires .....	60
XI. TRAITEMENT .....	62
1. Traitement symptomatique: .....	63
1.1 Antidépresseurs .....	63
1.2 Anti épileptiques .....	64
1.3 Antalgiques majeurs .....	67
2. Traitement à visée physiopathologique .....	68
2.1 Les inhibiteurs de l'aldose réductase ( IAR) .....	68
2.2 Acides polyinsaturés ( APIS) .....	69
2.3 Le myoinositol .....	69
2.4 Les facteurs neurotrophiques .....	69
3. Traitements topiques .....	69
3.1 Les topiques anesthésiques .....	69
3.2 La capsaïcine ( extrait de paprika) .....	69
3.3 L'Isosorbide trinitrate en spray .....	69
4. Autres thérapeutiques anti douleur .....	70
4.1 Les anti inflammatoires non stéroïdiens ( AINS) .....	70
4.2 Mexilétine .....	70
4.3 Dextromethorphan .....	70

5. Thérapies complémentaires ou alternatives .....	70
5.1 L'électrostimulation .....	70
5.2 AAL.....	71
5.3 Keltican Forte .....	71
<b>XII. PREVENTION .....</b>	<b>72</b>
1. Contrôle glycémique .....	72
2. Alimentation équilibrée .....	72
3. Hygiène de vie .....	73
<b>PARTIE III : LES BIOMARQUEURS DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE .....</b>	<b>74</b>
<b>I. NSE, BIOMARQUEUR POTENTIEL DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE .....</b>	<b>75</b>
1. Définition .....	75
2. Biosynthèse .....	75
3. Rôle dans la neuropathie diabétique.....	75
<b>II. LES MARQUEURS GENETIQUES.....</b>	<b>77</b>
1. Un marqueur « historique » : le phénotype HLA.....	77
1.1 Définition .....	77
1.2 Rôle .....	77
1.3 Marqueur HLA et neuropathie diabétique .....	77
2. Les marqueurs génétiques actuels de prédisposition ou de protection .....	78
2.1 Na/K-ATP ase .....	78
2.2 L'aldose réductase .....	79
2.3 Le tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) alpha.....	80
2.4 L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) .....	80
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>81</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	



# *Introduction*

Selon plusieurs organismes internationaux, avec en tête l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Fédération Internationale du Diabète (FID), une épidémie mondiale de diabète se constitue au point de représenter un problème majeur de santé publique pour les sociétés dans un proche avenir. Les coûts du traitement de l'hyperglycémie et des nombreuses et graves complications du diabète grèveront tant les budgets des systèmes de santé que ceux des individus et de leur entourage ; nombre de pays ne pourraient y faire face [1].

Maladie connue depuis l'antiquité, les savoirs et le traitement du diabète sucré ont beaucoup progressé au cours du XXème siècle, bénéficiant des avancées de multiples disciplines médicales que la complexité de la maladie requière [1].

Le diabète est défini par l'existence d'une hyperglycémie chronique, qui au long cours entraîne des complications ophtalmologiques, néphropathiques, nerveuses périphériques (pied diabétique) et cardiaques [1].

La neuropathie diabétique est une forme de complication du diabète. C'est une maladie très fréquente chez les personnes souffrant d'un diabète évoluant depuis de nombreuses années et sa survenue est d'autant plus précoce que le diabète est mal équilibré [2] .

Elle peut toucher un (mononeuropathie) ou plusieurs nerfs (polynévrite), préférentiellement ceux à destination des membres inférieurs. Elle atteint également des organes dits végétatifs comme l'appareil digestif ou génito-urinaire. Enfin, la neuropathie diabétique a un rôle prépondérant dans la survenue d'une autre complication du diabète, le pied diabétique [2].

La forme chronique de la neuropathie diabétique douloureuse (NDD) est la plus fréquente, s'intégrant dans le cadre de la poly neuropathie chronique sensitivomotrice (PCSM) distale.

Dans ce travail, nous nous sommes fixés pour objectif de faire une mise au point sur la neuropathie diabétique et ses marqueurs biologiques actuels.

La première partie sera consacrée à un rappel sur le diabète, la deuxième traitera la neuropathie diabétique. Enfin, la troisième partie décrira les biomarqueurs actuels de la neuropathie diabétique.



*Partie I*  
*Rappel sur le diabète*

## I. HISTORIQUE:

Le diabète est signalé dès la plus haute antiquité. Ainsi le papyrus découvert à Thèbes, date de 1550 avant J.-C. et l'acheté par Hebers signale une maladie caractérisée par l'abondance anormale des urines (polyurie) [3]. Terme formé à partir du grec ; diabète signifie passer à travers, par référence à la polyurie, c-à-d. à l'accroissement du volume urinaire émis par 24 h.

Sans épithète, il désigne les diabètes sucrés, c.-à-d. en relation avec une hyperglycémie. Avec une épithète, il désigne toutes autres affections, par exemple le diabète insipide, le diabète rénal, le diabète phosphaté familial, etc.

Le terme de diabète proprement dit est attribué à Démétrios d'Apnée (275 environ avant J.-C.) et dérive de "diabainen " c-à-d "qui passe à travers ", désignant ainsi la fuite des urines qui ne sont pas retenues. Le terme latin "diabetes" est attribué à Arétée de Cappadoce (premier siècle après J.-C.) qui a aussi fait une description de la maladie. A partir du XVIIe siècle, Thomas Willis (1621-1675) a reconnu la saveur sucrée des urines, et donc la glycosurie [3].

Ce qui permet alors de distinguer au sein des polyuries le "diabetes mellitus " ou diabète sucré du "diabetes insipidus " ou diabète insipide. En fait, 1000 ans plutôt, le légendaire Sucruta (400 avant J.-C) a découvert la glycosurie et avait alors noté le caractère poisseux des urines et leur saveur sucrée, douée de la propriété d'attirer les fourmis ! [3]

A partir du XVIIIe siècle, les Anglais Pool et Dobson en 1775, mettent en évidence du sucre dans les urines des diabétiques [3]. Dès 1797, avec l'Anglais John Rollo, les premières théories métaboliques visant à expliquer le diabète voient le jour. Selon cet auteur "le sucre en excès dans les urines provient d'une transformation anormale des glucides alimentaires par l'estomac"[3].

En 1815, le chimiste français Chevreul identifie le sucre dans les urines des diabétiques comme étant du glucose [3].

En ce basant sur cette théorie, Appollinaire Bouchardat (1830 à 1879) développe la diététique du diabétique : il proposa de réduire les apports énergétiques, surtout les glucides alimentaires [3].

En 1848, Claude Bernard démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'Oscar Minkowski et Joseph Von Mehring que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. L'ablation du pancréas (ou pancréatectomie) chez le chien est suivie d'un diabète, ce diabète étant corrigé par la greffe de pancréas [3].

## II. DEFINITION :

La glycémie désigne le taux de glucose dans le sang, la glycémie à jeun normale est inférieure à 1.10g/l [4].

On parle d'hyperglycémie à jeun non diabétique lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 1.10 et 1.25g/l [4].

On décrit aussi l'intolérance au glucose lorsque la glycémie est comprise entre 1.40 et 2 g/l à la deuxième heure de l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO).

Les intolérants au glucose ont donc une glycémie à jeun normale mais une glycémie post prandiale élevée comprise entre 1.40 et 2g/l [4].

L'hyperglycémie à jeun non diabétique et les intolérances au glucose sont considérées comme des facteurs de risque de survenue du diabète et nécessitent donc une surveillance rigoureuse du patient.

25 à 50% des patients atteints évolueront vers un diabète dans les 10 ans [4].

Selon l'OMS, le diabète est défini par [5]:

- ✓ Une glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/l (1,26 g/l), après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises .
- ✓ Ou une glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose  $\geq 11,1$  mmol/l (2 g/l).
- ✓ Ou une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/l (2 g/l), quelle que soit l'heure du prélèvement, en présence de symptômes cliniques [5].

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît quand le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou quand l'organisme utilise mal l'insuline qu'il produit .Il est donc caractérisée par un excès de sucre dans le sang.

La (**figure 1**) montre le parcours du sucre dans l'organisme [6,7].

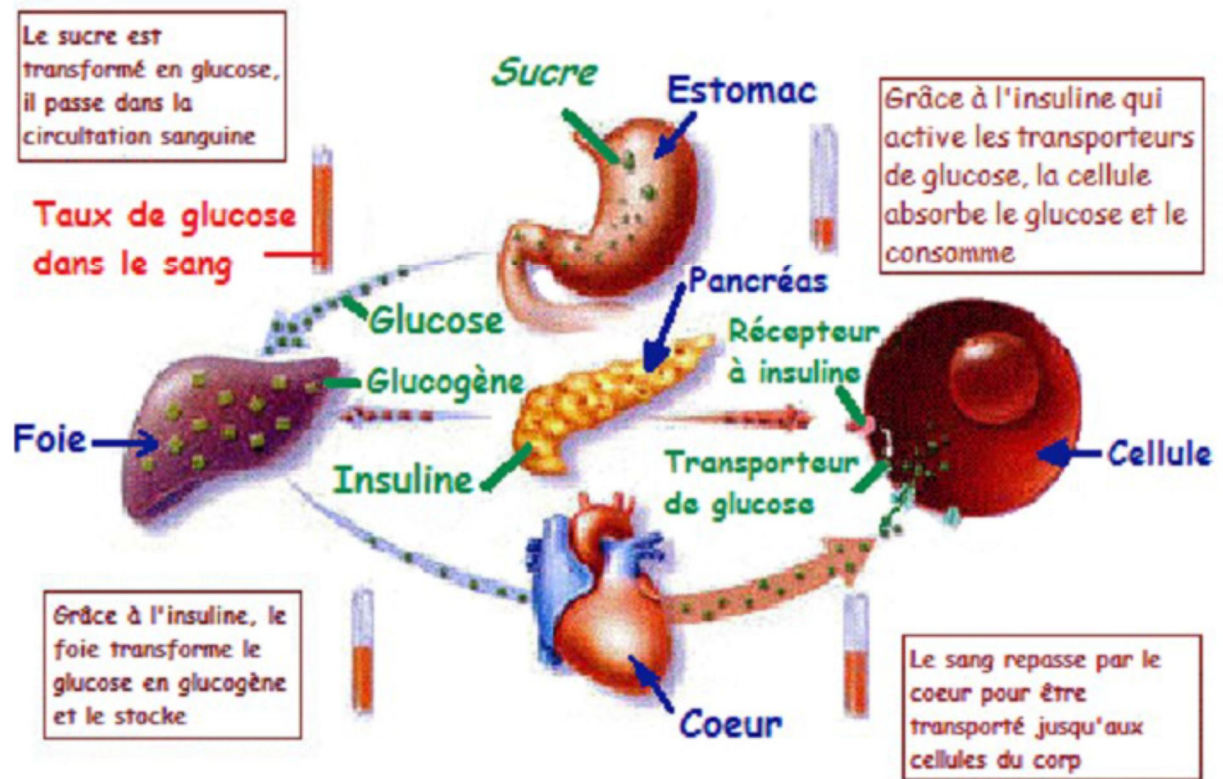


Figure 1 : Le parcours du sucre dans l'organisme [6,7].

### III. ÉPIDEMIOLOGIE :

Le diabète est une condition chronique qui touche aujourd’hui plus de 382 millions de personnes dans le monde [8].

Dans le monde, plus de 5,1 millions de décès par an sont dus au diabète, soit 14 000 morts par jour et 1 mort toutes les 7 secondes [8].

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), en 2035, le diabète touchera 592 millions de personnes devenant ainsi l’une des principales causes d’invalidité et de décès dans le monde. Entre aujourd’hui et 2035, la prévalence de diabète passera de 8,3% à 10,1% de la population mondiale [9].

**Tableau I** : Le nombre des personnes atteintes de diabète entre 2013 et 2035 [9].

	<b>2013</b>	<b>2035</b>
Population mondiale totale (milliards)	7.2	8.7
Population adulte (20-79ans) ( milliards)	4.6	5.9
Diabète		
Prévalence mondiale(%)	8.3	10.1
Nombre de personnes atteintes de diabète (millions)	382	592

Concernant le continent Africain, il connaîtra la progression de la prévalence du diabète la plus importante dans le monde au cours de la période 2013 – 2035[9].

Le nombre des personnes souffrant de diabète en Afrique augmentera de 109 % au cours des 20 prochaines années, passant de 19,8 millions en 2013 à 41,5 millions en 2035. A cette date, la prévalence de cette maladie atteindra les 6% de la population du continent [9].

## **IV. TYPES DU DIABETE :**

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA) remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabètes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS.

### **1. Le diabète de type 1 :**

Insulinodépendant, appelé aussi diabète de l'enfant, il est causé par la destruction des cellules bêta du pancréas, d'où l'incapacité de la personne atteinte à sécréter l'insuline. C'est pourquoi le diagnostic est souvent brutal et les injections d'insuline sont vitales chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. Au-delà de 18 ans, le diabète de type 1 représentait un peu plus de 5,6 % des cas de diabète traité pharmacologiquement (c'est-à-dire par médicaments antidiabétiques oraux ou insuline) en 2007 en France [10].

### **2. Le diabète de type 2 :**

Non insulinodépendant : est la forme la plus fréquente du diabète. Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant dominer à un degré variable. Il peut évoluer sans symptôme pendant plusieurs années et générer des complications sans avoir été diagnostiqué. Son dépistage est recommandé en France chez les personnes âgées de 45 ans et plus présentant des facteurs de risque, en particulier un surpoids ou une obésité. Il peut être traité par régime diététique seul, par médicament antidiabétique oral et/ou par injection d'insuline. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes mais peut apparaître également dès l'adolescence. Chez les adultes, le diabète de type 2 représentait un peu plus de 91,9 % des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 (soit 16 % de cas de diabète de type 2 traités par insuline avec ou sans antidiabétique oral et 76 % de cas de diabète de type 2 traité par antidiabétique oral sans insuline) [10].

### **3. Le diabète gestationnel :**

Qui peut être transitoire car il est lié à une résistance à l'insuline pendant la grossesse mais peut également persister après la grossesse [10].

### **4. Autres types :**

Des cas de diabète résultant de conditions spécifiques ou génétiques (diabètes secondaires à la prise de corticoïdes, à une pancréatite, à une hémochromatose, à une mucoviscidose, diabète correspondant à une forme génétique identifiée de type Mody...). Chez les adultes, ces autres formes de diabète représentaient moins de 2,5 % des cas de diabète traité pharmacologiquement en 2007 en France [10].

## V. PHYSIOPATHOLOGIE :

### 1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune : le système immunitaire se dirige contre le pancréas et provoque la destruction des îlots de Langerhans.

2 facteurs sont mis en cause [11] :

- facteurs génétiques (ex : les sujets possédants les phénotypes HLA DR3 et DR4 ont un risque relatif important de développer un diabète de type 1).
- facteurs environnementaux : une infection virale jouerait un rôle dans l'induction de la maladie.

Il a été découvert des homologies de séquences entre le Coxsackie B4 et la glutamate décarboxylase 65 humaine (enzyme présente en quantité importante dans les îlots de Langerhans). [11] la prévalence du diabète de type 1 est de 20% en cas de rubéole congénitale.

L'activation de ce processus auto-immun (mis en évidence par l'apparition d'auto-anticorps dans le sang) est suivie d'une phase de pré-diabète : destruction progressive (environ 5-10ans) et asymptomatique des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.( **Figure 2** ) [11]

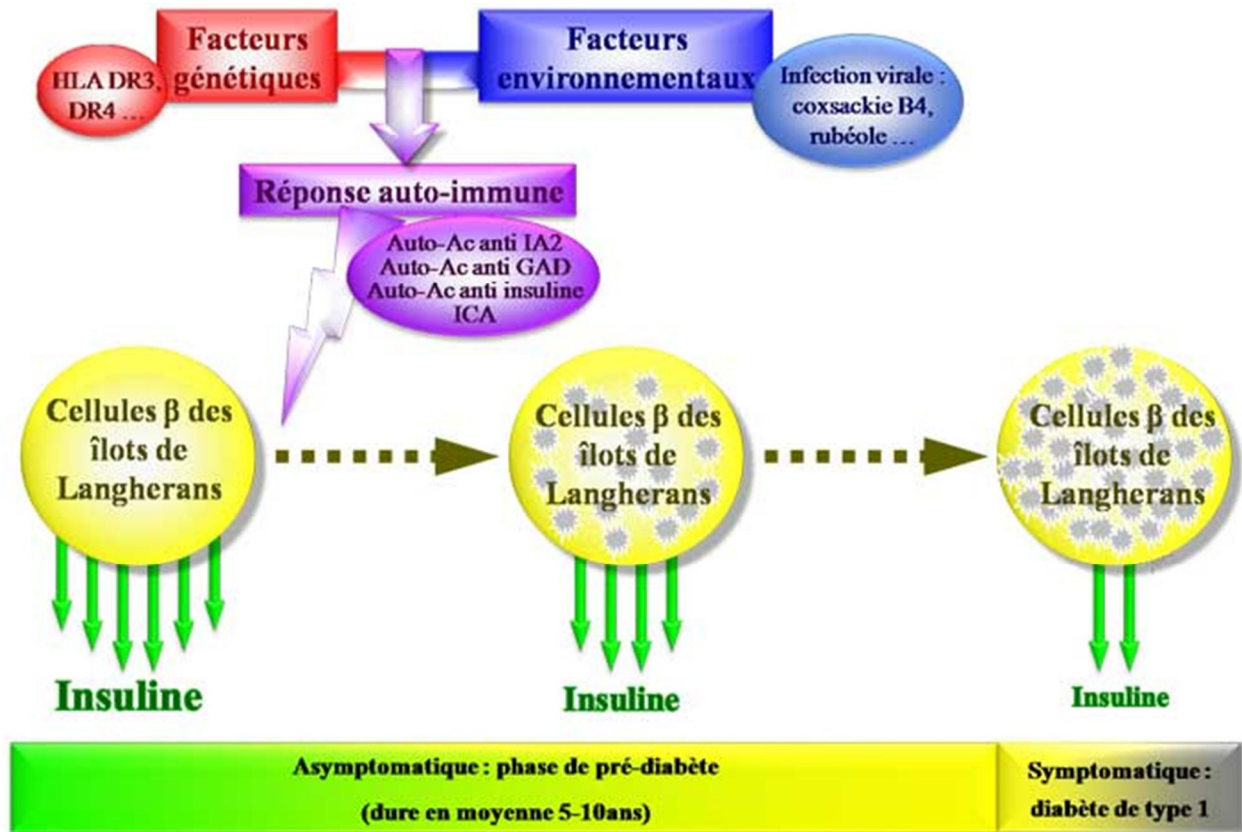


Figure 2 : Physiopathologie du diabète de type 1 [11].

## 2. Diabète de type 2 :

La physiopathologie commune du diabète de type 2 est représentée dans la (figure 3) [12]. L'insulinorésistance se caractérise par :

- L'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles [12] ;
- Au niveau du muscle lors de la charge en glucose, elle aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose [12] ;
- Au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun [12].

Il existe également une insulinorésistance adipocytaire.

L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant. diabète de type 2 (Figure 3) [12].

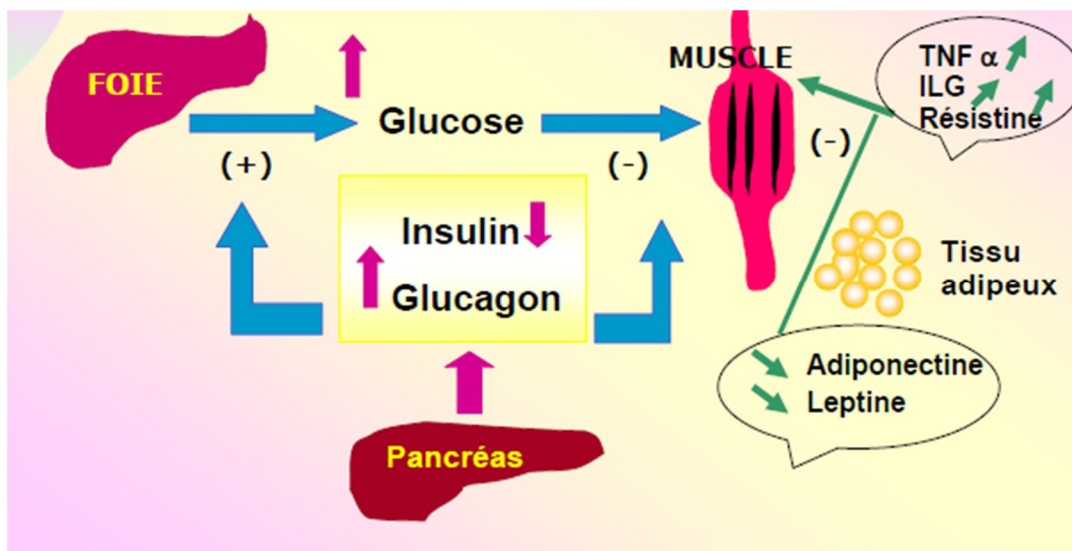


Figure 3 : Physiopathologie de diabète de type 2 [12].

## **VI. SYMPTOMES :**

### **1. Diabète de type 1 :**

Les signes cliniques initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

- ✓ Début rapide ou explosif (quelques semaines), « le coup de tonnerre dans un ciel calme » [13].
- ✓ Syndrome cardinal (polyuro-polydypsie, amaigrissement, polyphagie) ;
- ✓ Troubles visuels transitoires (anomalies de la réfraction, constatées surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après introduction de l'insuline) [13].
- ✓ Examen pauvre : fonte musculaire (quadriceps), exceptionnelle hépatomégalie, recherche des signes d'acidose (dyspnée de Kusmall) ;
- ✓ Diagnostic par mesure de la glycémie veineuse (souvent franchement élevée) ;
- ✓ Autres éléments, tels que la glycosurie massive et surtout la cétonurie (+++) ;
- ✓ Révélation possible par une acidocétose inaugurale [13].

### **2. Diabète de type 2 :**

Ils sont secondaires à l'hyperglycémie. Cette forme de diabète passe souvent inaperçue car l'hyperglycémie se développe graduellement et les patients, bien qu'asymptomatiques, sont à risque de développer des complications micro et macrovasculaires. La décompensation sévère du diabète peut entraîner les symptômes suivants : [13]

- ✓ Polyurie ;
- ✓ Polydipsie (soif) ;
- ✓ Amaigrissement ;
- ✓ Prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme ;
- ✓ Infections récidivantes ou traînantes.

## VII. DIAGNOSTIC :

Différents tests ont été analysés, afin de déterminer au mieux le statut glycémique des patients [5].

- La glycémie à jeun plasmatique reste à l'heure actuelle le gold standard [5].
- La glycémie post charge (2h après l'absorption de 75 g de glucose), ne doit pas être rejetée, car elle permet de diagnostiquer 30% de diabétiques non établis par la glycémie à jeun [5]. C'est aussi un moyen de repérer l'intolérance au glucose.
- L'utilisation de l'hémoglobine glyquée comme méthode de dépistage, initialement non recommandée en 2006, du fait de son manque de disponibilité dans les pays en voie de développement et de l'influence de certains facteurs (anémie, hémoglobinopathie, urémie, grossesse) sur son dosage, à récemment été réévaluée par l'OMS. [14]

L'HbA1c peut être utilisée, du fait de la fiabilité et de la standardisation de sa mesure.

Une HbA1c  $\geq 6,5\%$  permet de poser le diagnostic de diabète.

Cependant, des valeurs  $< 6,5\%$  n'excluent pas un diabète.

## VIII. LES COMPLICATIONS DU DIABETE :

Le diabète entraîne des complications nombreuses, très invalidantes et qui sont d'autant plus redoutables qu'il n'existe pas (ou peu) de signes cliniques au début de la maladie, le développement progressif de l'hyperglycémie est bien toléré et souvent asymptomatique pendant plusieurs années. Cependant, au cours de cette période, l'hyperglycémie entraîne des effets délétères qui ne se manifesteront cliniquement que plusieurs mois ou années plus tard, à un stade parfois très évolué [15].

Ces complications se divisent en deux :

- Complications aiguës.
- Complications chroniques.

### 1. Complications aiguës:

#### 1.1 Coma hypoglycémique :

Il concerne surtout les patients sous insuline et sous sulfamides hypoglycémiant du fait d'un repas sauté, un exercice physique, une insuffisance rénale ou hépatique, un traitement par  $\beta$ -bloquant non cardiosélectif (qui masque la perception de l'hypoglycémie) et la prise de certains médicaments (AINS, aspirine, AVK, fibrates, sulfamides ATB) [16].

Clinique : malaise, asthénie, fringale, tremblement, céphalées voire trouble de conscience, convulsions, crampes épigastriques puis un coma calme avec sueurs et signes cardiovasculaires.

- ✓ Biologie : Glycémie  $\leq 0,55$  g/L
- ✓ Prévention : elle passe par la pratique d'une surveillance glycémique avec adaptation du traitement notamment lors des activités physiques [16].

### **1.2 Coma acidocétosique :**

L'acidocétose est la résultante clinique et biologique d'un trouble métabolique, ionique et hydrique lié à la carence absolue ou relative en insuline. Elle se définit de façon arbitraire par un PH < 7,2 et une hyperglycémie  $\geq 3$  g/l (16,7 mmol/L), cette acidose étant en rapport avec une concentration excessive de corps cétoniques [17].

La prévention et le traitement reposent sur l'administration la plus précoce possible d'insuline à dose le plus souvent faible et sur la recherche et le traitement des circonstances déclenchantes [18].

L'acidocétose est une complication métabolique aiguë qui met en jeu le pronostic vital.

Sa fréquence est variable.

L'incidence annuelle de l'acidocétose était estimée à 12,5 pour mille patients diabétiques [17].

### **1.3 Coma hyperosmolaire :**

C'est une forme grave de décompensation du diabète sucré. Caractérisée par l'association d'une hyperglycémie et d'une déshydratation majeure avec troubles du consciences sans cétozes [17]. Cette hyperglycémie est responsable de la glycosurie dès lors que le seuil rénal du glucose en général de 1,80g/l est dépassé. Dans la mesure où une molécule de glucose filtrée par le rein entraîne 18 molécules d'eau, la glycosurie est responsable d'une diurèse osmotique, puis d'une déshydratation (la perte d'eau est en moyenne de 5 à 10% du poids du corps, soit environ 5 à 6 litres pour un adulte de corpulence moyenne) [18].

### **1.4 Acidose lactique chez le diabétique :**

Les critères diagnostiques sont :

Un taux de lactate artériel dans le sang total supérieur à 5-6 mmol/l ,et un pH artériel égal ou inférieur à 7,35.

L'acidose lactique est la cause la plus fréquente d'acidose métabolique. Son diagnostic doit être évoqué devant : un coma de stade I ou II, une tachypnée (c'est la dyspnée d'acidose), une asthénie musculaire majeure, des douleurs abdominales, et une hypothermie.

L'acidose lactique est considérée comme associée à une mortalité élevée [18].

## **2. Complications chroniques:**

Elles sont communes au DT1 et DT2

- Elles surviennent à des moments +/- différents de leur évolution .
- On distingue les complications macro et microangiopathiques.
- La fréquence de ces complications est importante.
- Ces complications sont graves, elles peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel du patient [16].

### **2.1 Macro angiopathies :**

La macroangiopathie est la première cause de décès des patients diabétiques. Elles comprennent : l'insuffisance coronaire, l'AOMI et l'athérome des TSA

Elles sont de survenue plus précoce chez le diabétique par rapport aux patients non diabétiques et favorisés par les autres FRCV [16].

#### **2.1.1 Insuffisance coronarienne :**

Elle est le plus souvent silencieuse du fait d'une neuropathie associée (ischémie silencieuse du diabétique).

- Les moyens de dépistage sont :
  - L'interrogatoire : douleur thoracique, palpitations, ATCDs de douleur thoracique.
  - Un ECG est fait en dépistage montrant une onde Q, des troubles du rythme et/ou de conduction .

- L'échographie cardiaque systématique est intéressante car peut révéler une cardiopathie ischémique .
- L'épreuve d'effort est indiquée en fonction de l'ancienneté du diabète et surtout de l'existence d'une microalbuminurie, des FRCV associés et d'autres signes d'athérome comme l'absence d'un pouls...si le patient ne peut pas la réaliser d'autres examens seront réalisés ( patient amputé, femme obèse)
- La coronarographie peut être effectuée en cas d'anomalies objectivées lors des investigations sus-cités, elle confirme le diagnostic et permet d'établir un bilan lésionnel précis et parfois débouchera son geste thérapeutique en même temps (mise en place d'un stent ou angioplastie) [16].

### **2.1.2 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs :**

Elle est parfois précoce, elle prédomine au niveau distal, Elle atteint la fémorale profonde et les 2 jambières. Parfois peut être proximale, Elle est caractérisée par une grande fréquence des troubles trophiques (dépilation de la peau...) très souvent révélateurs chez le diabétique.

- Circonstance de découverte : sont une claudication intermittente d'effort voire des douleurs de décubitus, peut être silencieuse, 4 fois + fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique [16].
- Clinique : troubles trophiques avec gangrène sèche, nécrose, abolition d'un pouls périphérique, souffle sur un axe vasculaire .
- Diagnostic positif fait appel à l'examen clinique, l'échodoppler artériel des MI, l'angio-IRM et l'index des pressions systoliques .
- Traitement : un geste de revascularisation n'est envisagé qu'après s'être assuré de l'état du réseau carotidien et coronarien en dehors de l'urgence souvent une amputation proximale est nécessaire[16].

### **2.1.3 Athérosclérose des Troncs supra-aortiques :**

Elle peut se manifester cliniquement par des AVC ischémiques, par un souffle, elle s'explore par l'échodoppler .

- En ce qui concerne la carotide, il faut chercher la notion d'AIT, ausculter les vaisseaux du cou, faire un doppler des troncs supra-aortiques à la recherche d'une sténose très serrée inaperçue cliniquement.
- Les autres artères à explorer sont les artères rénales et mésentériques [16].

## **2.2 Microangiopathies :**

L'hyperglycémie chronique qui définit le diabète, quelle qu'en soit la cause, se caractérise par l'apparition retardée des lésions caractéristiques, et pour certaines spécifiques, dont les conséquences cliniques les mieux caractérisées se manifestant au niveau de la rétine, des glomérules rénaux, des nerfs périphériques [17].

Elles comprennent : la rétinopathie diabétique, la néphropathie et la neuropathie

### **2.2.1 Rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique est une maladie des capillaires rétiens. On observe une disparition des péricytes qui sont les cellules qui entourent les capillaires [17]. Les cellules endothéliales des capillaires ne sont plus régulées par les péricytes et vont être plus volumineuses et plus nombreuses ; on note également une membrane basale qui devient trois fois plus épaisse que la normale. On assiste alors à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, conséquence d'une altération des jonctions inter endothéliales. Va ainsi surgir une hyperperméabilité du réseau capillaire qui correspond à la diffusion du colorant lors de l'angiographie fluorescéinique [17].

### 2.2.2 Néphropathie diabétique :

C'est une pathologie du glomérule secondaire au diabète. Ainsi il s'agit d'une glomérulopathie (avec une protéinurie majoritairement constituée d'albumine, une hypertension artérielle et un déclin rapide de la filtration glomérulaire) attribuable à l'hyperglycémie chronique. En général, devant une glomérulopathie chez un diabétique, on retient le diagnostic étiologique de néphropathie diabétique, par argument de fréquence, s'il existe une rétinopathie diabétique [17].

La prévalence de la rétinopathie est de 40 % après 10 années de diabète [19,20].

La prévalence de la néphropathie, nulle avant 5 ans atteint 40 % après 15 ans d'hyperglycémie [20].



*Partie II :*  
*Neuropathie diabétique*

## I. HISTORIQUE :

La neuropathie diabétique affecte les patients atteints de diabète de type 1 et les patients atteints de diabète de type 2 avec la même fréquence mais elle varie de 0 à 93 % selon les études [21]. Les raisons de cette disparité sont multiples : les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques à la neuropathie diabétique ; la prévalence dépend des critères diagnostiques utilisés et de l'utilisation ou non des tests électro-physiologiques dont la sensibilité est variable ; les vitesses de conduction nerveuse diminuent physiologiquement avec l'âge, les fibres nerveuses de type différent pouvant être atteintes [21].

L'étude de Pirart fait toujours référence [22]: environ 4 500 patients ont été étudiés entre 1947 et 1973, les critères de diagnostic étaient essentiellement cliniques [21].

La Prévalence de la neuropathie augmente avec la durée d'évolution du diabète :

7 % pour un diabète découvert à moins de 1 an et s'élève de 50 % après 25 ans d'évolution [21]. Les 2 facteurs essentiels retenus par Pirart pour leur incidence sur la fréquence et la gravité de la neuropathie sont la durée de la maladie diabétique et la qualité du contrôle glycémique [21]. Ces données ont été confirmées par Young et al [23], Ziegler et al [24].

Les observations récentes de Partanen [25] portant exclusivement sur la neuropathie du diabète de type 2 confirment certaines données rapportées par Pirart. La prévalence de la neuropathie au moment du diagnostic est de 8,3 %. La fréquence va en augmentant avec le temps, la qualité du contrôle glycémique est un élément important sur le plan évolutif.

De plus, la diminution du taux d'insulinémie circulante constituerait un facteur aggravant [21].

En dehors des préjudices fonctionnels dont elle est responsable, la neuropathie diabétique est associée à une mortalité accrue. Ainsi Navarro et al [26] ont montré une diminution de la survie chez les sujets ayant une diminution des vitesses de conduction nerveuse [21]. L'étude de Partanen [25] confirme l'existence d'une association entre la neuropathie, le déséquilibre glycémique et l'incidence des complications cardiovasculaires [21].

## II. DEFINITION :

La neuropathie diabétique est une forme de complication du diabète. C'est une maladie très fréquente chez les personnes souffrant d'un diabète évoluant depuis de nombreuses années et sa survenue est d'autant plus précoce que le diabète est mal équilibré [2].

Elle est causée par les effets délétères de l'hyperglycémie chronique entraînant la destruction de la myéline qui entoure les nerfs et qui a un rôle majeur dans la conduction de l'influx nerveux [2].

La neuropathie diabétique est un désordre extrêmement hétérogène qui comprend une très grande variété d'anomalies qui affecte à la fois le système nerveux périphérique proximal et distal, sensitif et moteur aussi bien que le système nerveux autonome [15]. Un manque de connaissance et une prise en charge inappropriée de la neuropathie diabétique conduisent à une augmentation substantielle des coûts en santé publique : au moins la moitié des ulcérations du pied pourrait être évitée par une éducation plus efficace des patients et une prise en charge plus adéquate [15].

Dans le diabète de type1 et dans le diabète de type2, la prévalence d'une neuropathie varie avec à la fois la sévérité et la durée de l'hyperglycémie [15].

Si des facteurs génétiques et d'environnement modulent le risque de manifestation clinique des complications dégénératives chroniques, il est indiscutable, et tous les modèles animaux le démontrent, que le facteur primordial dans la genèse de ces complications est l'hyperglycémie chronique.

La présence de micro-anévrismes dans le myocarde a été rapportée. Ces altérations pourraient participer néanmoins à la « cardiopathie diabétique » mais la prévalence réelle des micro-anévrismes dans ce contexte reste à discutée.

La neuropathie peut toucher un (mono neuropathie) ou plusieurs nerfs (Polynévrite), préférentiellement ceux à destination des membres inférieurs.

Elle atteint également des organes dits végétatifs comme l'appareil digestif ou génito-urinaire.

Enfin, la neuropathie diabétique a un rôle prépondérant dans la survenue d'une autre complication du diabète, le pied diabétique [2].

### III. SYMPTOMES :

Les symptômes neurologiques peuvent provenir de système nerveux central, qui se compose de cerveau et de la moelle épinière, ou de système nerveux périphérique, qui relie le cerveau et la moelle épinière à toutes les autres parties du corps. Le réseau des nerfs périphériques inclut les nerfs moteurs, qui commandent les contractions musculaires, et les nerfs sensoriels, qui transmettent toutes les sensations [27]. En outre, les nerfs périphériques aident à commander certaines des fonctions involontaires du système nerveux autonome, qui contrôle les organes internes, les glandes sudoripares, la tension artérielle...

Malheureusement, les nerfs périphériques sont fragiles et facilement endommagés.

Les dommages subis par un nerf périphérique peuvent interférer dans la transmission des informations entre la zone qu'il contrôle le cerveau, en affectant la capacité de mobiliser certains muscles ou de percevoir des sensations normales [27].

Si un nerf sensoriel est endommagé, le patient est susceptible d'éprouver des symptômes qui peuvent inclure :

- ✓ Douleur ;
- ✓ Engourdissement ;
- ✓ Picotements ;
- ✓ Faiblesse musculaire muscle ;
- ✓ Brûlures ;
- ✓ Perte de sensation ;

Ces symptômes commencent souvent de façon progressive. Il peut exister une sensation de picotements ou un engourdissement qui débute dans les orteils ou dans la plante des pieds et qui progresse ensuite en remontant [27].

Le picotement peut également apparaître dans les mains et se prolonger vers le haut des bras. Dans certains cas la peau peut devenir si sensible que le plus léger contact devient très douloureux. Le patient peut également avoir un engourdissement, ou même une perte

complète de sensation, dans les mains ou les pieds [27]. Parfois les symptômes peuvent être à peine perceptibles, et certaines personnes vont mettre des années à réaliser qu'il existe une anomalie.

Pour d'autres, les symptômes peuvent être permanents, et presque supportables, la nuit en particulier. Les signes et les symptômes peuvent inclure :

- ✓ La sensation de porter un gant ou une chaussette invisible ;
- ✓ Une brûlure ;
- ✓ Une sensation de piqûres, de décharges électriques ;
- ✓ Une hypersensibilité au toucher, même lors de légers contacts ;
- ✓ Un manque de coordination ;

Si les nerfs moteurs sont affectés, le malade peut éprouver de la faiblesse ou une paralysie des muscles qu'ils commandent [27]. Et s'il s'agit de nerfs commandant certaines fonctions du système nerveux autonome, il peut éprouver des problèmes intestinaux, urinaires, une transpiration réduite ou de l'impuissance. Il peut également éprouver une brusque chute de tension artérielle quand il se lève, qui peut l'étourdir ou provoquer un évanouissement [27].

❖ Les douleurs neuropathiques :

Par définition, les douleurs neuropathiques sont des douleurs consécutives à une lésion ou à un dysfonctionnement d'origine périphérique ou centrale du système nerveux [28]. Il n'existe guère de traitement efficace des douleurs neuropathiques, qu'elles soient post-traumatiques, post chirurgicales ou post zostériennes, liées au diabète, aux chimiothérapies anticancéreuses ou au SIDA , ou faisant suite à des lésions, ou des compressions radiculaires ou médullaires [28].

Les caractéristiques des douleurs neuropathiques sont, dans la plupart des cas, des douleurs spontanées, associées ou non à une hypersensibilité aux stimuli non nocifs (allodynie) ou nocifs de nature mécanique et thermique (hyperalgésies). A la différence des douleurs nociceptives ou inflammatoires qui représentent des mécanismes de défense, les douleurs

neuropathiques n'ont aucune justification fonctionnelle [28]. Plusieurs mécanismes cellulaires sont impliqués dans les douleurs neuropathiques. Une étape précoce correspond à la sensibilisation périphérique qui fait suite à une diminution du seuil d'excitabilité des neurones afférents primaires.

De nombreuses données expérimentales suggèrent que cette hyperexcitabilité des neurones sensoriels fait suite à la genèse et à l'auto-entretien de décharges ectopiques à l'origine probable des douleurs neuropathiques [28,29]. Ces activités électriques anormales peuvent être générées au niveau même du site de lésion ou dans le corps cellulaire du neurone afférent primaire dont la fibre est lésée [30, 31,32]. Il a également été montré, dans des modèles de lésions partielles, que des axones intacts présentaient des décharges ectopiques spontanées lorsqu'ils se trouvaient à proximité d'axones lésés [33]. Les douleurs neuropathiques sont également déclenchées et entretenues par une sensibilisation centrale.

Celle-ci correspond à une augmentation de l'activité et/ou une désinhibition de différents circuits neuronaux de la moelle épinière [34]. Cette activité des neurones médullaires conduit à une cascade d'événements (ouverture des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) , augmentation de l'influx calcique et activation des effecteurs intracellulaires) qui engendrent des modifications structurelles à long terme dans ces neurones [35].

Ces changements majeurs expliquent le phénomène de persistance des douleurs neuropathiques bien après que la lésion tissulaire initiale soit résorbée. Ces données soulignent la distinction qui doit être faite entre les mécanismes qui initient les douleurs neuropathiques et ceux qui les maintiennent au niveau du système nerveux central [29, 36,37].

#### IV. FACTEURS FAVORISANTS :

Les facteurs déterminant la survenue de la neuropathie diabétique sont d'abord l'équilibre glycémique et la durée du diabète, comme pour la rétinopathie et la glomérulopathie.

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle on parle de triopathie diabétique pour définir l'atteinte « œil-pied-rein » [38]. Mais il existe assez fréquemment des neuropathies diabétiques isolées sans rétinopathie ni glomérulopathie, compliquant le plus souvent un diabète apparemment pas trop mal équilibré, ou des neuropathies révélant un diabète méconnu ou même un diabète d'apparition récente [38].

Il existe des facteurs de susceptibilité aujourd'hui imparfaitement connus. On retient toutefois [38] :

- L'âge, la majorité des neuropathies diabétiques surviennent après l'âge de 50 ans. Il est possible que le vieillissement « physiologique » axonale crée une susceptibilité à l'hyperglycémie ;
- Le sexe masculin ;
- La grande taille (peut-être en raison de la longueur des fibres nerveuses) ;
- Un alcoolisme associé (parfois d'ailleurs responsable d'une pancréatite chronique calcifiante et des troubles nutritionnels) ;
- Des facteurs nutritionnels (carences vitaminiques, dénutritions) ;
- Une hypoxie chronique (insuffisance respiratoire chronique, notamment chez les patients obèses présentant des apnées du sommeil) ;
- Une ischémie par artérite des membres inférieurs pouvant expliquer l'asymétrie des résultats de l'exploration fonctionnelle neurophysiologique d'une polyneuropathie diabétique [38];

Enfin, des variations rapides de l'équilibre glycémique, en particulier une amélioration soudaine de la glycémie, peuvent être l'occasion d'une « décompensation » d'une neuropathie. Il s'agit alors souvent de la constitution d'une multimononeuropathie aiguë motrice et/ou douloureuse, parfois sévère mais en général d'évolution favorable [38].

➤ **La neuropathie métabolique et carencielle :**

La neuropathie métabolique (diabétique) et celles par carence en vitamine B12 ou en cuivre représentent les étiologies les plus fréquentes de neuropathies [39] :

✚ **Neuropathies par carence en vitamine B12 :**

La vitamine B12 (B12, cobalamine) est quasi-exclusivement apportée par la viande. Les besoins quotidiens estimés environ 4 microgrammes sont largement couverts par un régime alimentaire équilibré (3–30 mg/j) mais aussi par les réserves alimentaires essentiellement hépatiques supérieures à 1,5 mg.

Malgré cela et par exemple, 15 % de la population âgée de plus de 60 ans et 40 % de la population institutionnalisée présenterait une carence en B12.

26 à 66 % de ces patients développent des complications neurologiques dont la sclérose combinée de la moelle (SCM), les neuropathies et les syndromes démentiels qui en sont les formes les mieux connues [40,41]. Ces différents syndromes peuvent être associés chez un même patient et notamment les SCM et les neuropathies dans environ 50 % des cas [42]. Les neuropathies représentent 30 à 50 % des complications neurologiques d'une carence en vitamine B12 [40,41, 43, 44] et 6 à 8 % des cas dans des études de cohortes toutes causes de neuropathies confondues [42,45]. La distribution des troubles sensitifs peut aussi parfois être non longueur dépendante ou s'accompagner d'une ataxie proprioceptive ou d'une areflexie tendineuse diffuse. Ces présentations cliniques sont plus en faveur d'une SCM associée à la neuropathie ou d'une neuronopathie sensitive [46].

Une atteinte motrice peut se voir, au second plan, le plus souvent infra clinique et prédominant aussi en distalité des membres inférieurs. Des neuropathies axonales à prédominance motrice ont néanmoins exceptionnellement été décrites [47].

### 🚩 La neuropathie par carence en cuivre :

Les carences en cuivre sont beaucoup moins fréquentes que les carences en B12. Elles partagent néanmoins plusieurs traits phénotypiques puisque la principale complication neurologique de la carence en cuivre est la sclérose combinée de la moelle et qu'elle peut être associée à une neuropathie axonale [48]. Le cuivre est un micronutriment dont les besoins quotidiens sont estimés à 0,9 mg. Le corps humain en contient environ 75 mg avec des taux élevés dans le cerveau, et probablement aussi dans la moelle épinière. La large distribution du cuivre dans l'alimentation et les faibles besoins quotidiens rendent la carence cuprique par malnutrition rare.

Il faut néanmoins préciser que des neuropathies périphériques peuvent également provenir d'autres maladies celles-ci incluent les maladies auto-immunes, telles que des lupus et rhumatismes articulaires, des maladies rénales, des affections hépatiques, une hypothyroïdie, l'exposition aux poisons, ceux-ci peuvent inclure quelques substances toxiques et certains médicaments particulièrement ceux employés pour traiter le cancer.

Le syndrome de Guillain-Barre provoque également une atteinte considérable des nerfs périphériques en détruisant la gaine de myéline qui les couvre. La gaine de myéline agit en tant qu'isolant des impulsions électriques transmis par les circuits nerveux.

Bien que la cause exacte du syndrome de Guillain-Barre ne soit pas connue, la plupart des cas se produisent après une infection, un acte chirurgical ou une immunisation.

Malheureusement, il n'est pas toujours facile de préciser exactement la cause d'une neuropathie périphérique. En fait, si chez un patient la neuropathie n'est pas associée au diabète, il est possible que sa cause ne soit jamais déterminée [17].

## **V. PHYSIOPATHOLOGIE :**

La neuropathie diabétique est d'origine multifactorielle. Des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués.

### **1. Facteurs métaboliques :**

L'atteinte nerveuse résulte de l'exposition à des concentrations élevées de glucose qui active plusieurs cascades biochimiques. L'hyperglycémie chronique est à l'origine de l'activation de la voie des polyols qui induit une transformation accrue du glucose en sorbitol qui est ensuite métabolisé en fructose. Simultanément se produit une déplétion du contenu du nerf en myoinositol dont le rôle pathogène est très probable puisque l'insulinothérapie adaptée et la supplémentation en myoinositol corrigent à la fois cette déplétion et le ralentissement des vitesses de conduction nerveuses [49].

Le déficit en myoinositol altère la fonction nerveuse en réduisant l'activité de la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP ase. Ce transport maintient les gradients transcellulaires de sodium et de potassium et s'avère important dans la génération du potentiel membranaire et la conduction nerveuse [49].

Les produits avancés de la glycation (AGE) jouent également un rôle majeur dans les complications du diabète. La glycation concerne différents composants du nerf : tubuline, neurofilament et myéline. Comme la voie des polyols, la glycation augmente le stress oxydatif [49].

### **2. Facteurs vasculaires et atteinte de la microcirculation :**

La démyélinisation segmentaire et axonale des nerfs périphériques est caractéristique de la neuropathie. Le stress oxydatif peut réduire le flux sanguin endoneuronal en altérant la vasodilatation dépendante de l'endothélium. Les lésions endothéliales et l'hypoxie tissulaire provoquent une augmentation de la sécrétion de l'endothéline 1, un puissant vasoconstricteur qui est également stimulé lorsque les cellules endothéliales sont laissées dans un milieu riche en glucose. Enfin, une augmentation de la perméabilité capillaire à l'albumine consécutive au dysfonction endothéliale est fréquente chez les patients diabétiques et favorise l'œdème endoneuronal et la réduction de l'irrigation de l'endonevre [49].

### **3. Auto-immunité :**

Des anticorps antiphospholipides et anti-GM1(anticorps IgM antiganglioside ) ont été mis en évidence respectivement chez 88 et 12% des patients diabétiques présentant une polyneuropathie sensitivomotrice, de même que des anticorps anti-ganglions sympathiques et anti-médullosurrénale chez les patients diabétiques de type 1 dysautonomique.

A l'inverse, la présence d'anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase) ne semble pas être corrélée au développement de la neuropathie [50].

### **4. Influence de l'insulinorésistance :**

L'insulinorésistance et l'intolérance au glucose participeraient aux étapes les plus précoces de l'atteinte du nerfs par le biais d'un excès d'acide gras libres et d'endothéline 1 et par la diminution du monoxyde d'azote. Ils sont à l'origine d'une dysfonction endothéliale, d'altérations de la microcirculation et d'ischémie du nerf [51]. Selon l'étude Européen, l'obésité, les anomalies lipidiques et l'hypertension artérielle seraient des facteurs de risque indépendants de la neuropathie chez les patients diabétiques de type 1[52] .

En revanche, la présence de C-peptide résiduel aurait un rôle protecteur dans le développement de la neuropathie [53].

## VI. EPIDEMIOLOGIE :

La neuropathie diabétique est l'une des complications les plus fréquentes chez le sujet diabétique. Sa prévalence est très différente selon les études, de 8 % à près de 60 %. Ces différences sont surtout liées à la disparité des critères utilisés pour la définition de la neuropathie [54]. On peut estimer de 20 à 30 millions le nombre des sujets atteints de neuropathie diabétique dans le monde, sa fréquence augmente avec la durée de diabète et le mauvais contrôle glycémique [55]. Il s'agit, le plus souvent, de polyneuropathie diabétique [56]. La mono-neuropathie phrénique diabétique est, quant à elle, très rare, avec une incidence mal connue. Plusieurs sortes de nerfs peuvent être atteints, tels que nerf crural, nerf cubital, ou encore le nerf optique.

A côté des rares présentations aiguës, la forme chronique de la neuropathie diabétique douloureuse (NDD) est la plus fréquente, s'intégrant dans le cadre de la polyneuropathie chronique sensitivomotrice (PCSM) distale [57].

### ❖ Prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse :

Il est difficile d'avoir une idée précise de la prévalence et de l'incidence de la NDD : en effet peu d'études ont porté uniquement sur les formes douloureuses de la PCSM. En outre, la diversité de recrutement des populations étudiées et les différences dans les critères diagnostiques rendent compte d'une grande variabilité dans les données publiées. Ainsi, on estime qu'environ 50 % des diabétiques atteints de neuropathie se plaignent de symptômes douloureux [58,59].

D'anciennes études rapportaient une prévalence de « douleur des membres inférieurs » allant de 6 % [60] à 27 % [61], plus fréquente dans le diabète de type 2 (32 %) que dans le type 1 (12 %) [62]. La prévalence de la NDD était estimée à 11 % dans une population de moins de 60 ans suivie à l'hôpital [63], chiffre voisin de celui rapporté dans une étude allemande plus récente [64].

Trois études rapportent des données épidémiologiques plus précises :

Deux ont été réalisées en Grande-Bretagne les patients à partir de registres de médecine générale. Celle de Daousi [65] a porté sur 356 patients diabétiques, essentiellement de type 2 : à partir d'un questionnaire structuré et d'un examen clinique, une polyneuropathie sensitivomotrice a été diagnostiquée chez près de la moitié des patients diabétiques mais seulement un tiers d'entre eux avaient des douleurs persistantes depuis plus d'un an, soit une prévalence de 16 % de NDD. Cette prévalence était de 5 % dans une population non diabétique appariée pour l'âge et le sexe. 12, 5 % des patients avec NDD n'avaient jamais rapporté leurs symptômes à leur médecin et 39 % n'avaient jamais été traités pour leurs douleurs.

Dans l'étude de Davies et al [66], La prévalence globale de NDD est de 26 % et atteint 44 % parmi les patients atteints de PCSM. Une large étude réalisée en Belgique, sur plus de 1100 patients diabétiques suivis dans 40 centres spécialisés, s'est pour la première fois appuyée sur des outils validés pour estimer la prévalence de la PCSM et de la NDD [67]. Tous les patients ont été systématiquement examinés à la recherche d'une hypoesthésie au moyen de l'instrument Européen qui teste la sensibilité tactile (monofilament) et la sensibilité à la piqûre. Cet instrument, déjà utilisé dans de nombreuses études, permet de détecter une neuropathie sensitive avec une très bonne fiabilité. En cas des douleurs, le questionnaire DN4 (un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques), était utilisé pour identifier leur nature neuropathique. Selon ces critères, 43 % des patients diabétiques présentaient une polyneuropathie sensitive, avec une nette prépondérance chez les diabétiques de Type 2 (51 %) par rapport aux diabétiques de type 1 (25,6 %). Environ le tiers de ces patients souffraient de douleurs neuropathiques des membres inférieurs, soit une prévalence globale de NDD de 14 % [68], plus élevée dans le type 2 (18 %) que dans le type 1 (6 %).

La durée moyenne de diabète était de 11 ans dans le type 2 et de 16 ans dans le type 1. Il est intéressant de constater que les estimations fournies par cette étude réalisée en centres spécialisés sont assez proches de celles réalisées en médecine générale [69,70].

## VII. CLASSIFICATION :

La classification des neuropathies diabétiques est représentée dans le tableau II.

**Tableau II** : Classification de la neuropathie diabétique [71].

<b>Neuropathie sensorimotrice</b>
Polynévrite sensitive distale symétrique
Mononévrite (paralyse oculomotrice)
Polynévrite
Polyradiculopathie thoracique
<b>Neuropathie autonome</b>
Neuropathie cardiaque autonome
Neuropathie vasomotrice
Dysrégulation de la sudation
Neuropathie autonome gastro-intestinale
Gastroparésie
Alternance diarrhée / constipation
Incontinence fécale
Neuropathie autonome génito-urinaire
Dysfonction vésicale
Dysfonction sexuelle, troubles de l'érection

## **1. Neuropathie sensorimotrice :**

Les fibres les plus longues sont altérées les premières : les symptômes ont une topographie « en chaussettes et en gants ». Beaucoup plus rarement, des douleurs abdominales « en bande » sont possibles. Elles sont alors de diagnostic difficile et peuvent faussement orienter vers un abdomen chirurgical.

Il existe deux types de fibres :

- ✓ Les fibres les plus petites concernent les sensations thermiques, algiques et du toucher fin (tact épiritique) ;
- ✓ Les fibres les plus grosses concernent les sensations de position des articulations (proprioception), la sensibilité vibratoire et éventuellement la force motrice [71].

### **1.1 Polynévrite symétrique distale :**

Cette forme de neuropathie diabétique, la plus fréquente, concerne plus de 40 % des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution. Elle est chronique et progressive la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée [71].

### **1.2 Polynévrite asymétrique proximale ou amyotrophie diabétique :**

Il s'agit d'une forme beaucoup plus rare, dont la présentation caractéristique est celle d'une radiculopathie touchant L2, L3 et parfois L4. Il s'agirait peut-être d'une forme intermédiaire entre la polynévrite diabétique et une vascularite, impressionnante par l'amyotrophie et la cachexie associées [71].

### **1.3 Polyradiculopathie thoracique :**

Rare, elle se présente comme des douleurs abdominales correspondant à un ou plusieurs niveaux entre D4 et D12, faisant longtemps errer le diagnostic vers une étiologie gastro intestinale, hépatique, etc. [71].

#### **1.4 Mononévrite et multinévrites :**

La mononévrite représente 5 à 10 % des neuropathies sensorimotrices. Manifestée sur un mode aigu, elle est asymétrique par définition. Aucun nerf n'est théoriquement épargné (bien moins fréquent que la polynévrite), mais les situations rencontrées généralement sont les paralysies des nerfs crâniens, ou du facial, d'un côté. Les membres supérieurs sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. Les membres inférieurs peuvent être touchés sur le mode sensitif (cruralgies Intenses). Les multinévrites quant à elles, caractérisées par plusieurs nerfs et souvent d'un seul côté, sont rares et le diagnostic différentiel est surtout constitué des vascularites, à rechercher [71] .

#### **2. Neuropathie autonome diabétique :**

C'est également une complication d'un diabète ancien et mal équilibré, où les nerfs vague du système sympathique ont été lésés. La régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée [71].

##### **2.1 Neuropathie autonome cardiovasculaire :**

Elle est liée en premier lieu à l'atteinte du système parasympathique. L'atteinte orthosympathique est plus tardive et correspond à un grade plus sévère associé à l'apparition des symptômes les plus invalidants [72].

##### **2.2 Neuropathie autonome vasomotrice:**

Se traduit par des troubles de la microcirculation périphérique qui entraîne une modification de distribution sanguin vers la périphérie, avec ouverture de dérivation artérioveineuse qui augmente l'irrigation cutané tout en réduisant le flux capillaire nutritif [73].

##### **2.3 Troubles de la sudation :**

Elles sont caractérisées par une absence de sudation au niveau des membres inférieurs, contrastant avec des épisodes d'hypersudation au niveau de la partie supérieure du corps et du tronc déclenchés en particulier par la prise de repas. Ces manifestations peuvent être une source d'erreur dans le diagnostic des hypoglycémies nocturnes et entraîner des erreurs dans l'adaptation du traitement [72].

#### **2.4 Neuropathie digestive gastro-intestinale :**

L'atteinte digestive au cours du diabète (gastro-entéropathie diabétique) peut concerner jusqu'à 75 % des patients dans certaines séries. Elle peut affecter les différents étages du tube digestif. Cette gastro-entéropathie est susceptible d'augmenter à la fois la mortalité et la morbidité de la maladie diabétique. De plus, elle altère de façon significative la qualité de vie des malades et est à l'origine de dépenses de santé notables en raison des hospitalisations très fréquentes qu'elle provoque [72].

#### **2.5 Neuropathie vésicale :**

Elle est caractérisée par un défaut de perception de la plénitude vésicale et par une hypoactivité du détrusor, mais elle est aussi favorisée par la polyurie de l'hyperglycémie.

De nombreux médicaments peuvent aggraver la symptomatologie. Un résidu post mictionnel permanent va favoriser l'incontinence urinaire, la rétention aiguë d'urines et surtout les infections urinaires, avec un risque de retentissement sur le haut appareil et la fonction rénale.

Il faut souligner ici l'importance de l'évaluation clinique et échographique de la prostate, du bilan urodynamique et de l'échographie vésicale post mictionnelle (quantifier le résidu, de valeur supérieure à 100 ml) [71].

#### **2.6 Dysfonction érectile :**

Elle est caractérisée par une difficulté à initier l'érection, à la maintenir, également par une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde.

Il s'agit peut-être de l'un des premiers signes de neuropathie autonome. Là aussi, le diagnostic différentiel est à envisager, avec examen génital, testostéronémie, prolactinémie [71]. C'est une complication fréquente, dont le retentissement sur la qualité de vie est important, et que l'on peut presque toujours traiter efficacement. Cependant, elle n'est que rarement évoquée spontanément : il faut interroger les patients sur leur sexualité [71].

## VIII. DESCRIPTION CLINIQUE :

Il est plus juste de parler des neuropathies diabétiques que de la neuropathie diabétique périphérique tellement sont diverses les manifestations neurologiques observées [21].

L'étude analytique permet de distinguer les troubles sensitifs, moteurs, des anomalies des réflexes, des troubles trophiques, et l'atteinte des nerfs crâniens [21].

### 1. Troubles sensitifs :

Sont avant tout subjectifs. Les douleurs constituent la plus fréquente des manifestations nerveuses [21] :

- Les paresthésies sont à type de fourmillements (impatience des membres inférieurs, jambes sans repos), d'engourdissements, d'impression de pieds morts, de sensations thermiques, de marche sur du coton... ;
- Des douleurs diffuses, d'allure musculaire, accompagnées d'hyperalgies cutanées et musculaires sans déficit objectif ;
- Des douleurs d'allure névralgique, survenant par paroxysmes, parfois très violentes comparées à des déchirements, des broiements ;
- Très souvent des douleurs causalgiques donnant une sensation de brûlure, d'élançements, de picotements (aiguille, punaise...) s'exacerbant la nuit et souvent atténuées par la marche, l'exercice musculaire.

La topographie des douleurs peut être très variée : limitée à un territoire de type radiculaire ou tronculaire (crural, sciatique, fémoro-cutanée, intercostal, cervical...) ou atteignant plusieurs territoires simultanément ou successivement.

Elles prédominent aux membres inférieurs. Lorsqu'elles sont intenses, ces douleurs sont parfois associées à une anorexie, à un syndrome dépressif, conduisant à une perte de poids importante malgré le bon équilibre du diabète (forme cachectisante) [21].

Les troubles de la sensibilité objective sont souvent au second plan :

- Trouble de la sensibilité profonde ; (au maximum tableau pseudo-tabétique).
- Trouble de la sensibilité superficielle thermo-algésique et tactile parfois systématisé aux extrémités distales.

Ils exposent le patient aux risques de brûlure ou de traumatismes indolores (pieds diabétiques) [21].

## **2. Troubles moteurs :**

Leur fréquence est nettement moindre que celle des troubles sensitifs, le plus souvent l'examen du diabétique ne les met pas en évidence ; parfois ils se réduisent à un déficit discret dans le territoire des névralgies [21]. Cependant des véritables paralysies, flasques, amyotrophiantes, parfois avec fasciculation peuvent s'observer soit dans des territoires localisés (quadriceps, loge antéro-externe), soit de façon plus diffuse, principalement à la racine des membres (amyotrophie diabétique proximale). Au niveau des membres supérieurs l'atteinte est particulière : l'atrophie intéressant les premiers muscles de la main

(1<sup>er</sup> interosseux, éminence thénar, éminence hypothénar) de façon bilatérale et symétrique. Elle touche plus volontiers les sujets de sexe masculin avec intoxication alcoolique.

Les diagnostics différentiels de la neuropathie diabétique amyotrophiante sont l'hyperthyroïdie, la maladie de Cushing, la myasthénie, la maladie de Guillain Barré, les syndromes paranéoplasiques, l'alcool et les neuropathies amyoïdes [21].

## **3. Aréflexie achilléenne :**

Elle est fréquente dans la neuropathie diabétique, presque toujours bilatérale. L'aréflexie rotulienne moins fréquemment constatée est également bilatérale. Toutefois elle peut être unilatérale en cas d'association à une névralgie crurale. Les autres réflexes ostéotendineux sont en règle générale conservés [21].

#### **4. Atteinte des nerfs crâniens :**

Elle entre dans le cadre des mononévrites. Le nerf facial (VII), le grand hypoglosse (XII) et surtout les nerfs oculomoteurs (IV et III) sont le plus volontiers intéressés [21].

Les paralysies oculomotrices sont habituellement précédées de douleurs unilatérales pendant une durée de quelques jours dans le territoire du trijumeau (branche ophtalmique en particulier) et suivies de l'installation rapide d'une diplopie. L'atteinte est généralement unilatérale, mais il existe des formes récidivantes et alternantes. La régression est habituellement totale en l'espace de 6 à 12 semaines, mais des récurrences peuvent s'observer [21]. Le diagnostic différentiel principal est l'anévrisme vestigial de la carotide interne.

## **XI. LES EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES :**

### **1. Les tests quantitatifs :**

Ils représentent un prolongement de l'examen clinique standard :

- La recherche des troubles de sensibilité vibratoire : la démyélinisation entraîne un dysfonctionnement de la conduction rapide, une altération de la sensibilité discriminative. Les tests proposés pour chercher ces anomalies sont :
  - ✓ L'étude du temps de perception de la vibration au diapason : un diapason standard est appliqué sur une surface osseuse (malléole, rotule, olécrâne, tête métacarpienne).

On mesure sur plusieurs sites (un seul site d'étude rend l'étude non fiable) le temps de perception de la sensation vibratoire [21]. Plusieurs essais sont effectués, une moyenne aboutit à un score qui sert de valeur de référence.

- Le vibratomètre : il s'agit d'un appareil spécialisé testant plusieurs seuils de perception de la vibration sur différents sites, une moyenne est faite [21]. L'accomplissement d'un tel examen est plus long, mais le résultat est reproductible.
- Recherche d'anomalie de la sensibilité thermique : Les fibres nerveuses véhiculant la sensation de froid sont très peu myélinisées ; celles véhiculant la sensation de chaud ne sont pas myélinisées [21]. L'atteinte des 2 sensations n'est pas toujours associée, pour certains dans le diabète prédominerait l'altération de la sensation au froid. L'étude de la sensibilité thermique renseigne donc sur les atteintes axonales.
- Sensibilité tactile : On détecte les seuils tactiles généralement sur le dos du gros orteil.

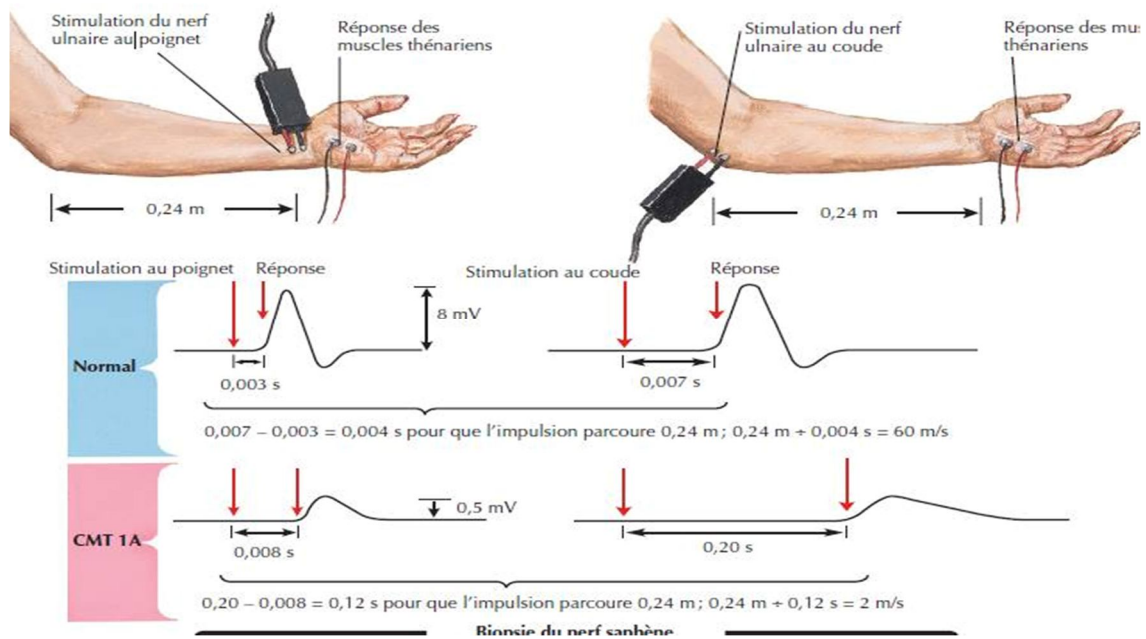
## 2. Examens neurophysiologiques :

Le principe de ces examens repose sur la stimulation des fibres périphériques et le recueil de l'influx sur le trajet de l'influx. Les paramètres mesurés sont :

### 2.1 Vitesse de conduction :

La mesure est effectuée au début du potentiel et non au pic : c'est l'activité électrique des fibres les plus myélinisées qui est prise en compte. Le ralentissement de vitesse est donc le témoin d'un processus démyélinisant.

Une neuropathie axonale (notamment au début) peut de ce fait ne se traduire par aucun ralentissement de vitesse (**Figure 4**) [21].



**Figure 4** : Vitesse de conduction du nerf moteur [21].

## **2.2 Amplitude du potentiel :**

Les pathologies axonales provoquent une diminution de l'amplitude du potentiel de nerf, la perte d'amplitude n'est pas proportionnelle à l'altération axonale [21];

## **2.3 Latence distale motrice :**

Ce paramètre est utile dans les syndromes canalaire pour prouver un ralentissement focal [21].

## **2.4 Réflexes H soléaires :**

La stimulation dans le creux poplité des fibres sensibles du nerf tibial déclenche l'apparition d'une réponse motrice dans le soléaire [21]. Cette réponse survient avec une latence parfaitement stable, témoignant du caractère monosymptomatique de la réponse.

## **2.5 Ondes F :**

Les nerfs stimulés lors de la réalisation des vitesses de conduction sont superficiels, ce qui contraint à la mesure de la partie distale des nerfs périphériques. Une latence indiquant le fonctionnement de la partie proximale est obtenue par la mesure des ondes F. Cette technique est cependant peu informative car très variable [21].

L'aspect pratique : la pratique de ces mesures n'est pas douloureuse, mais jugée désagréable par la grande majorité des patients. Elle nécessite un appareil particulier et un médecin ou un technicien formé spécialement. L'interprétation des résultats n'est pas élémentaire, en effet, il existe une variation des paramètres en fonction de l'âge et de la taille du patient (des équations correctrices ont été établies), de la température cutanée, l'abaissement de la température diminue la vitesse de conduction et augmente l'amplitude du potentiel. L'équilibre glycémique influence également les résultats. La reproductibilité de la technique est médiocre [21].

## **2.6 Biopsie neuromusculaire :**

La biopsie neuromusculaire ne peut être réalisée que dans des services très spécialisés : la biopsie nerveuse porte généralement sur le nerf sural. Il existe de façon constante une diminution de la densité des fibres nerveuses avec au niveau du muscle des signes de

dénervation [21]. Les lésions intéressent les fibres non myélinisées ainsi que les fibres myélinisées. Dans les neuropathies sensitivomotrices il semble que l'atteinte prédomine sur les fibres de gros calibres. La biopsie neuromusculaire est surtout utile pour exclure d'autres causes de neuropathies comme la sarcoïdose ou une granulomatose [21].

### **2.7 Etude du liquide céphalo-rachidien :**

Celle-ci peut être réalisée dans le but d'éliminer un autre diagnostic neurologique. Il faut à cet effet savoir qu'au cours du diabète une élévation de la protéinorachie est habituellement observée ; en cas de neuropathie symptomatique, les chiffres vont se situer entre 0,45 et 1 g/l [21].

## **3. Examens complémentaires :**

### **3.1 Les études de la conduction nerveuse ou l'électromyographie (EMG) :**

Cet examen mesure, à l'aide de petites aiguilles (électrodes), l'activité électrique des muscles et des nerfs et permet ainsi d'analyser leur fonctionnement [74].

Les études de la conduction nerveuse ou électromyographie (EMG) analysent si le signal électrique passe bien dans un nerf et si les muscles répondent bien au signal nerveux. Le plus souvent, ces tests ne sont pas nécessaires, mais ils peuvent aider à exclure d'autres causes de dommage nerveux, si nécessaire [75] .

### **3.2 Le test au monofilament :**

Le test le plus simple consiste en un petit filament, pour tester la sensibilité. Le dispositif applique une pression constante, de sorte que le médecin peut comparer la sensibilité de la peau à celle d'une personne qui ne souffre pas de neuropathie. C'est souvent le seul test qui sera nécessaire [75].



**Figure 5** : Examen des pieds au moyen du monofilament [75].

### **3.3 L'analyse quantitative de sensibilité :**

Ce test vérifie la sensibilité à la lumière, au toucher, à une piqûre, à la pression, à la vibration et à la température. On en a très rarement besoin, mais il est utile dans les études de recherche, afin de constater la progression de la maladie [75].

### **3.4 Les signes vitaux :**

Les changements de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque au cours du temps peuvent indiquer des problèmes au niveau du système nerveux autonome [76].

## X. ASPECT CLINIQUE :

### 1. Polynévrite diabétique :

La forme la plus fréquente est la polynévrite à prédominance sensitive, elle touche la partie distale des membres inférieurs et évolue de façon ascendante [72].

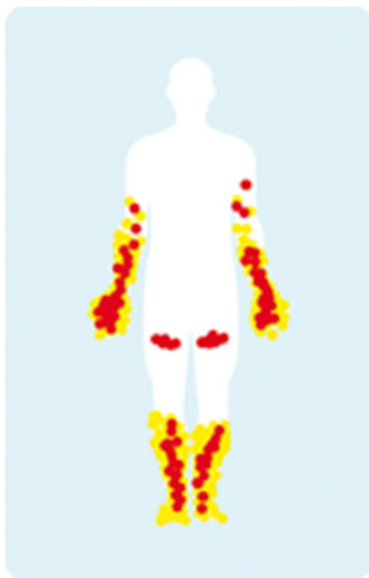


Figure 6 : Localisation des atteintes de la polynévrite diabétique [72].

#### 1.1 Signes cliniques :

##### ✚ *Signes fonctionnels :*

La présence de paresthésie, d'allodynie ou de dysesthésie est fréquente mais les signes sont cependant très polymorphes, allant de simples fourmillements à une sensation de pied chaud ou froid jusqu'à des douleurs importantes à type d'écrasement, de broiement, de brûlure ou de sensations de décharges électriques. Les douleurs peuvent être continues, mais le caractère nocturne des douleurs à type de crampes est très évocateur, réveillant le patient et calmées par la position debout et la marche. Ces manifestations fonctionnelles peuvent être absentes et seul l'examen physique permet de faire le diagnostic [72].

✚ *Signes physiques :*

Trouble de la sensibilité profonde avec perturbation précoce de l'épreuve au diapason. Ce trouble est lié à une atteinte des grosses fibres.

Il s'y associe une abolition des réflexes ostéotendineux achilléens puis rotuliens. Le sens de position du gros orteil est également perturbé. Il peut exister des anomalies de la perception du tact fin à la partie distale des membres.

Perte de la sensibilité thermoalgique caractérisée par une atteinte des petites fibres et responsable de traumatismes indolores, entraînant dans un second temps des troubles trophiques.

L'atteinte motrice est beaucoup plus rare (fibres plus résistantes à l'hyperglycémie chronique) et accompagne le plus souvent des atteintes sensitives sévères [72].

➤ Neuropathie hyperalgique :

Cette forme clinique de polynévrite est marquée par des douleurs très invalidantes, à prédominance nocturne, qui s'associent parfois à des hyperesthésies cutanées ou des sensations de brûlure spontanée [72].

Les douleurs évoluent dans un second temps sur un mode chronique, avec retentissement sur l'état général et apparition d'une amyotrophie. L'atteinte des membres supérieurs est possible mais beaucoup plus rare et tardive. Ces formes hyperalgiques répondent favorablement à l'insulinothérapie et à l'amélioration du contrôle du diabète.

L'hyperglycémie influence la perception des douleurs dont le seuil serait alors abaissé par l'élévation de la glycémie. Le glucose sanguin pourrait avoir une influence modulatrice sur les récepteurs morphiniques [72].

Cependant, il est possible que les variations rapides de la glycémie soient plus nocives qu'une hyperglycémie stable. Cette constatation permet d'expliquer l'apparition de neuropathie douloureuse lors de la mise en route d'un traitement insulinique et lors de l'amélioration rapide de la glycémie [72].

### 1.2 Examens para cliniques :

Le diagnostic de polynévrite diabétique s'appuie principalement sur l'examen clinique en tenant compte du contexte :

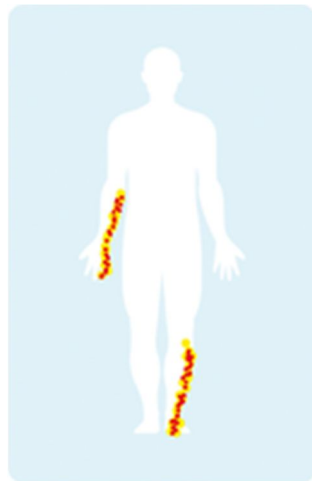
- Présence d'un diabète ancien supérieur à 5 ans.
- Signes fonctionnels et physiques corrélés au diagnostic de polynévrite diabétique.

L'électromyographie si elle est réalisée confirme la présence d'une atteinte neurogène périphérique, avec diminution précoce des vitesses de conduction sensibles et motrices et présence d'une axonopathie démyélinisante.

L'électromyographie ne doit pas être systématique, en revanche, elle est indiquée dans certaines situations pour faire le diagnostic différentiel avec une autre étiologie de polynévrite ou une autre atteinte neurologique lorsque le tableau clinique n'est pas complet ou discordant [72].

### 2. Mono et multinévrites :

Leur diagnostic doit entraîner la recherche systématique d'un diabète lorsqu'il n'est pas connu [72].



**Figure 7** : Localisation des atteintes mono et multinévrites [72]

## **2.1 Atteinte des membres inférieurs :**

### **❖ La cruralgie :**

Elle est marquée par une apparition rapide des douleurs souvent comparées à des brûlures sur la face antérieure de la cuisse ou parfois sur la face antéro externe de la jambe . Ces douleurs sont à recrudescence nocturne, insomniantes avec altération trompeuse de l'état général.

Elle s'associe à une hypoesthésie dans le territoire correspondant avec amyotrophie quadricipitale et déficit généralement modéré. L'atteinte crurale peut prendre également une forme plus déficitaire appelée : syndrome de l'amyotrophie proximale des membres inférieurs. Ce syndrome est caractérisé par un déficit moteur le plus souvent asymétrique avec amyotrophie quadricipitale entraînant le plus souvent une gêne à la marche et principalement lors de la montée des escaliers [72].

## **2.2 Atteinte des membres supérieurs :**

L'atteinte est beaucoup plus rare et touche particulièrement les nerfs à fort contingent de fibres sensibles comme le médian et le cubital.

### **❖ Le syndrome du canal carpien :**

C'est une complication neurologique classique du diabète, son mécanisme est lié surtout à la compression du nerf médian au niveau du canal carpien. Il n'a pas de particularité clinique dans le cadre du diabète [72].

## **2.3 Atteinte des nerfs crâniens :**

L'atteinte des nerfs oculomoteurs est classique. Les nerfs les plus touchés sont le nerf oculaire commun (III) et externe (VI) responsable d'une diplopie le plus souvent transitoire, l'atteinte du pathétique étant plus rarement identifiée.

L'évolution des paralysies oculomotrices est favorable en quelques semaines ou mois, mais la récurrence du même côté ou du côté opposé est possible.

La paralysie faciale périphérique reste rare et impose systématiquement la recherche d'une anomalie de la tolérance glucidique en l'absence de diagnostic de diabète [72].

### **3. Neuropathie végétative :**

Encore appelée dysautonomie diabétique ou neuropathie autonome, elle est définie par l'atteinte du système nerveux végétatif. Elle touche de nombreux systèmes et organes et entraîne le plus souvent chez le patient diabétique un handicap lourd dans sa vie quotidienne et sociale [72].

#### **3.1 Neuropathie génito- urinaire :**

Elle est caractérisée principalement par une vessie neuropathique dont la prévalence serait de 20 à 88% suivant les auteurs (la moyenne se situe à 50%). Elle est caractérisée par une perte de la sensation de plénitude vésicale, une diminution de la perception du besoin d'uriner avec rétention urinaire et miction par rengorgement. La vessie est augmentée de volume, dilatée, avec des risques de retentissement sur les voies urinaires hautes à type de reflux vésicourétéral. La stase vésicale favorise l'apparition d'infections urinaires itératives vésicales, puis rénales en raison des reflux [72].

Le diagnostic de neuropathie vésicale doit être évoqué devant l'augmentation de la fréquence des infections urinaires. Il peut être confirmé par la réalisation d'une échographie vésicale avec recherche d'un résidu post- mictionnel [72].

Le bilan est ensuite complété en urologie avec la réalisation d'un bilan urodynamique.

#### **3.2 Impuissance :**

Les troubles de la fonction érectile sont fréquents chez le patient diabétique (prévalence de 30 à 50%). Le mécanisme étiologique est complexe et très souvent multifactoriel associant la neuropathie autonome, l'artériopathie et la participation psychogène et iatrogène (bétabloquants). Cette complication du diabète est souvent négligée et sous évaluée. Un nombre important des patients n'aborde pas ce sujet en consultation mais celui-ci est responsable d'un retentissement psychologique important. L'interrogatoire doit donc systématiquement chercher à dépister la dysérection au moins lors du bilan annuel du retentissement.

L'éjaculation rétrograde est également une pathologie fréquente du patient diabétique et représente une cause de stérilité [72].

La prise en charge de l'impuissance repose sur une stratégie multidisciplinaire qui permet d'orienter les explorations et le traitement. Les prostaglandines en injection intracaverneuse font l'objet d'une prise en charge pour les patients diabétiques [72].

### 3.3 Neuropathie digestive :

Elle est marquée principalement par :

- **La gastroparésie**, avec ralentissement du péristaltisme, dilatation gastrique et stase du bol alimentaire. Les conséquences cliniques sont des vomissements et une intolérance alimentaire associée à des perturbations de l'équilibre glycémique par ralentissement de l'absorption des glucides. Il existe de ce fait un risque plus important d'hypoglycémies postprandiales immédiates [72].

Les signes d'appel précoces sont : une sensation de pesanteur gastrique post prandiale, une satiété précoce, des ballonnements épigastriques, un RGO ou une gêne à la digestion.

Le traitement de la gastroparésie repose sur des médicaments prokinétiques :

MOTILIUM\*, PROKINYL\* et certains antibiotiques stimulant la motiline gastrique : ERYTHROCINE\*. Dans les formes sévères avec gastroparésie complète et en cas d'échec des traitements oraux, une électrostimulation gastrique implantée ou le recours à la chirurgie viscérale (gastrectomie, By-pass) est discuté.

- **Diarrhée** d'allure banale ou diarrhée motrice, mais toujours d'évolution capricieuse ; rare dans le type 2, plus fréquente dans le type 1 mais toujours avec une longue durée de diabète et d'autres complications neurologiques autonomes. C'est un diagnostic d'élimination. Il faut éliminer en premier la maladie coeliaque (qui s'accompagne d'une malabsorption, absente dans la neuropathie digestive) et une pullulation microbienne, mais aussi d'autres causes de diarrhée chronique, notamment endocrines. Une cause également fréquente est la pancréatite chronique [71] ;

• **Constipation**, alternant ou non avec la diarrhée. Cependant, la durée de la phase diarrhéique s'étend sur plusieurs semaines ou mois, et diffère donc du rythme plus rapide de l'alternance diarrhée/constipation du constipé chronique. Les explorations sont les mêmes que chez un sujet non diabétique, l'étiologie diabétique étant retenue après la recherche d'autres causes, dont une tumeur colique recherchée par coloscopie ;

• **Incontinence fécale**, rare, à la fois due aux troubles du transit cités et à une baisse du tonus sphinctérien. Elle peut être déclenchée par une hypoglycémie [71].

### 3.4 Neuropathie autonome cardiaque :

Le déficit parasympathique peut être responsable d'une tachycardie sinusale permanente avec perte de l'adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort et beaucoup plus rarement d'un risque de syncope ou de mort subite [72].

Le déficit orthosympathique induit souvent une hypotension orthostatique et une asthénie marquée.

L'interrogatoire retrouve souvent des étourdissements avec trou noir et troubles visuels, voire des syncopes.

Il existe, à ce stade, un risque accru en cas d'anesthésie générale.

Sur le plan para clinique, le dépistage de la neuropathie autonome cardiaque repose sur la mesure par ECG. Une recherche d'hypotension orthostatique doit également être réalisée. Cette hypotension orthostatique peut être extrêmement invalidante, limitant ainsi l'autonomie et la mobilité des patients. Sa recherche doit être systématique. Le traitement de l'hypotension orthostatique n'est nécessaire que lorsqu'elle s'accompagne des manifestations fonctionnelles. Celui-ci passe d'abord par la mise en place des mesures physiques adaptées : apprentissage du lever progressif, éviter les changements trop rapides de posture, contention veineuse, augmentation de l'apport en sel en l'absence de contre-indication. Des traitements médicamenteux sont ensuite possible : Midodrine -GUTRON\* (alpha-agoniste) et FLUDROCORTISONE\*[72].

### **3.5 Neuropathie autonome vasomotrice :**

Elle se manifeste par les signes suivants :

- ✓ Hypotension orthostatique, sans accélération du pouls. Elle peut aussi être iatrogène chez des patients souvent polymédicamentés (antihypertenseurs) ;
- ✓ Trouble de la microcirculation périphérique, sous dépendance nerveuse, dont les symptômes sont : hyperémie, rougeur, œdème. Ces symptômes, et les troubles de la sudation, ont fait qualifier la neuropathie diabétique évoluée d'« aut sympathectomie ».

## **4. Le pied diabétique:**

### **4.1 Généralités :**

Il représente un véritable problème de santé publique avec un taux d'amputation des membres inférieurs qui restent très élevé. On estime que plus de la moitié des amputations non traumatiques sont liées au diabète et que le risque d'amputation chez un sujet diabétique est 10 à 30 fois plus important que chez un sujet non diabétique. Environ 15 % des diabétiques présenteront une ulcération du pied au cours de leur vie et un patient sur cinq présentant un ulcère du pied devra être amputé [77].

Le pied diabétique regroupe un ensemble complexe des lésions qui affectent les os, les articulations et les parties molles du pied et de la cheville , il associe, à des degrés variables, une neuropathie diabétique, un artériopathie diabétique et une surinfection des ulcérations du pied [77].

### **4.2 Physiopathologie :**

La base physiologique du « pied diabétique » est la neuropathie : c'est-à-dire l'atteinte des nerfs liée à une hyperglycémie chronique durant des années. Ces nerfs perdent peu à peu leur efficacité, qu'il s'agisse de leurs fonctions motrice, sensitive ou végétative (tableau III).

Comme les nerfs les plus longs sont touchés en premier, la neuropathie diabétique débute le plus souvent au niveau des pieds [78].

S'il n'y a pas de neuropathie, un patient diabétique n'a pas plus de risque au niveau des pieds qu'une personne non diabétique. Tout au plus aura-t-il un risque d'infection un peu augmenté s'il se blesse et que son diabète est mal équilibré [79].

Par contre, dès que la neuropathie est présente, le risque augmente de façon importante. En effet, lorsque le patient ne sent plus la douleur, il peut se blesser beaucoup plus facilement : choc contre un meuble, frottement d'une couture dans la chaussure, caillou dans la sandale, brûlure d'un bain trop chaud, etc. De plus, le patient neuropathe aura tendance à négliger sa plaie, car celle-ci ne lui fait pas mal. Il est habituel de voir en consultation des patients qui ont des plaies parfois profondes depuis plusieurs mois sans avoir consulté, ou encore des patients qui ont des cailloux ou des punaises dans leur pied sans l'avoir remarqué [80].

**Tableau III** : Base physiologique du « pied diabétique » : la neuropathie, c'est-à-dire l'atteinte des nerfs et de leurs différentes fonctions, liée une hyperglycémie chronique durant des années [78].

<b>Différentes fonctions des nerfs et leur implication dans le pied diabétique</b>	<b>Fonction normale</b>	<b>Fonction altérée</b>	<b>Retentissement</b>	<b>Clinique</b>
Motrice	Bouger les muscles	Faiblesse musculaire	L'avant-pied s'affaisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant-pied rond</li> <li>- Hyper-appui,</li> <li>- Orteils en griffe</li> </ul>
Sensitive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sentir les contacts</li> <li>- Sentir la douleur</li> <li>- Sentir la chaleur</li> <li>- Sentir la position</li> </ul>	Hypoesthésie, puis anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le patient ne sent plus les blessures</li> <li>- Mal-positionnement à la marche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plaies</li> <li>- Maux perforants</li> <li>- Brûlures thermiques</li>   <li>- Douleurs</li> <li>- Insomnies</li> </ul>
		- Sensations aberrantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paresthésies fourmillement, picotements).</li> <li>- Douleurs neuropathiques (décharges électriques, sensations de cuisson, de brûlures).</li> </ul>	
Végétative	Assurer la souplesse et hydratation de la peau	Diminution de l'hydratation	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sécheresse de la peau.</li> <li>-Kératose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Corne</li> <li>-Fissures</li> </ul>

### 4.3 Epidémiologie :

Le pied diabétique est un véritable problème de santé publique : une amputation au niveau des membres inférieurs serait réalisée toutes les 20 secondes dans le monde chez un patient diabétique [81]. Le coût moyen de la prise en charge d'une plaie du pied diabétique s'élève entre 13 000 à 15 000 dollars et trois quart des coûts sont imputables à l'hospitalisation [81,82]. Le coût total d'une amputation d'orteil et transtibiale s'élève respectivement à 45 513 et 82 657 dollars [83].

### 4.4 Les aspects cliniques du pied diabétique :

#### 4.4.1 Mal perforant plantaire :

La première complication de la neuropathie diabétique est le mal perforant plantaire (MPP) : ulcération indolore entourée d'hyperkératose située sur une zone d'hyperpression plantaire [77]. Le MPP n'est pas systématiquement infecté mais souvent colonisé par des germes à ne pas traiter en l'absence des signes cliniques d'infection locale ou générale [77].



**Figure 8** : Aspect d'un mal perforant plantaire [77].

#### 4.4.2 Le pied de Charcot :

C'est la deuxième complication de la neuropathie. Il survient unilatéralement et brutalement sur un pied insensible avec une augmentation de volume ainsi que de chaleur associée à la survenue d'une rougeur et de douleurs inhabituelles. C'est la phase aiguë qui passe souvent inaperçue car tous les examens sont normaux [77] : radiographie, écho-doppler veineux, biologie peu évocatrice (légère augmentation de la vitesse de sédimentation à 32 mm/h en moyenne, leucocytose normale)[77]. Seule l'IRM montre des signes à type d'œdème intra osseux voire des fissures tels qu'on peut parfois les observer lors de l'algodystrophie : cela signe un pied de Charcot aigu [77].

Le diagnostic fait, la décharge partielle pendant 2 à 3 mois avec marche en appui dans une bottine type Aircastr en urgence permet le refroidissement du pied et le retour à la normale en évitant le classique pied de Charcot chronique avec destruction ostéoarticulaire massive irréversible [77].



**Figure 9** : Aspect du pied de Charcot [77].

#### 4.4.3 Pied ischémique et neuro-ischémique avec artériopathie Oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

L'AOMI est la véritable cause de retard de cicatrisation des plaies chez le diabétique. Le rôle de la microangiopathie est très controversé et n'est plus à invoquer pour le retard de cicatrisation [77]. La médiocalcose est une artériosclérose assez typique du diabète mais ne signifie pas une obstruction artérielle.

L'athérosclérose du diabétique est identique histologiquement à celle du non-diabétique mais touche surtout les axes de jambes en dessous des genoux et préserve souvent le pied [77].

Elle est accessible aux revascularisations distales (angioplastie ou pontage distal).

Le dépistage se fait par grade de risque l'absence d'un ou deux pouls du pied, un index de pression systolique (IPS) inférieur à 0,9, ou la présence des lésions artérielles obstructives surtout sous-gonales à l'écho doppler artériel .



**Figure 10** : Aspect du Pied ischémique [77].

#### **4.5 Diagnostic du pied diabétique :**

L'examen clinique des pieds chez un malade diabétique doit être réalisé par le médecin à chacune de ses consultations et au minimum 2 à 3 fois par an. Il doit être soigneux et méthodique et comporte [84] :

##### **4.5.1 Examen de la peau :**

L'examen de la peau avec recherche de fissurations même minimes et d'un intertrigo mycosique qui peut rapidement évoluer vers un trouble trophique sévère. On recherche des zones d'hyperkératose en regard des zones de contraintes : pulpe et face latérale des orteils, tête des métatarsiens, coque talonnière. La palpation des pouls qui, même présents et parfois bondissants, ne doivent pas faire éliminer le diagnostic d'artériopathie. L'index de pression systolique de cheville peut être faussé par la médiacalcosse dans 15 % des cas, mais abaissé (< 0,9), il signe un artériopathie. Les troubles de la sensibilité recherchés au monofilament 5,07 de Semmes Weinstein 10 g [85].

Le diagnostic d'ostéite repose sur la recherche d'un contact osseux à l'aide d'un stylet stérile.

La présence d'une gangrène ou d'un ulcère ischémique signe l'artériopathie même si les pouls sont perçus.

##### **4.5.2 Examens complémentaires :**

L'écho-Doppler ne doit pas être demandé pour affirmer le diagnostic positif qui est avant tout clinique mais il permet de réaliser le bilan lésionnel pour déterminer le lieu d'implantation proximal et distal d'un éventuel pontage, rechercher un matériel veineux, préciser la longueur et le diamètre d'une sténose à dilater, rechercher un frein iliaque ou un frein fémoropoplité en amont d'un futur pontage fémoropoplité ou poplité jambier, vérifier la perméabilité de l'artère pédieuse. L'étude des artères de jambe est cependant difficile [86].

La mesure de la TcPO<sub>2</sub> évalue l'ischémie cutanée. Lorsqu'elle est inférieure à 20 mm Hg, il paraît illusoire d'espérer obtenir la cicatrisation d'un trouble trophique sans l'apport d'une revascularisation chirurgicale. D'autres explorations sont à réaliser si l'on envisage un geste de revascularisation. L'ARM (angio-IRM) avec injection IV de gadolinium est une technique très intéressante chez le diabétique car elle évite le risque d'insuffisance rénale secondaire à l'injection d'iode. Elle permet l'obtention d'image en trois dimensions et visualise correctement l'arbre artériel des artères viscérales jusqu'aux artères distales.

L'ARM visualise le contenu artériel mais pas la paroi artérielle. Son principal inconvénient est la tendance à majorer l'importance des sténoses artérielles.

Cet examen, contrairement à l'angioscanner, n'est pas gêné par les calcifications artérielles très fréquentes chez le diabétique.

L'angioscanner impose une injection d'iode. Il permet l'analyse des artères de jambe avec une meilleure définition que l'ARM. La rapidité d'acquisition des images avec les appareils de dernière génération permet d'obtenir des images infra millimétriques extrêmement définies sur une très grande longueur.

Le contenu artériel, en particulier certaines sténoses, peut ne pas être visualisé en cas de calcifications pariétales étendues [87].

L'artériographie a perdu beaucoup de son intérêt face aux deux techniques précédentes. Elle est de moins en moins utilisée, parfois réalisée en préopératoire où elle pourra se limiter à l'injection d'une faible quantité de produit de contraste pour n'évaluer que les artères de jambe et du pied et complétera les données d'un angioscanner [84].

## XI. TRAITEMENT :

L'objectif du traitement de la NDD est de diminuer la douleur (traitement symptomatique) tout en améliorant, si possible, la qualité de vie. Les traitements ne sont pas censés agir sur les sensations anormales (paresthésies), mais uniquement sur la douleur, en sachant que sa disparition complète est très difficile à obtenir et qu'il faut en avertir le patient. L'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique ou échelle numérique, par exemple) et son retentissement doivent être évalués avant de débiter le traitement et à chaque palier de dose (Figure 11) [89].

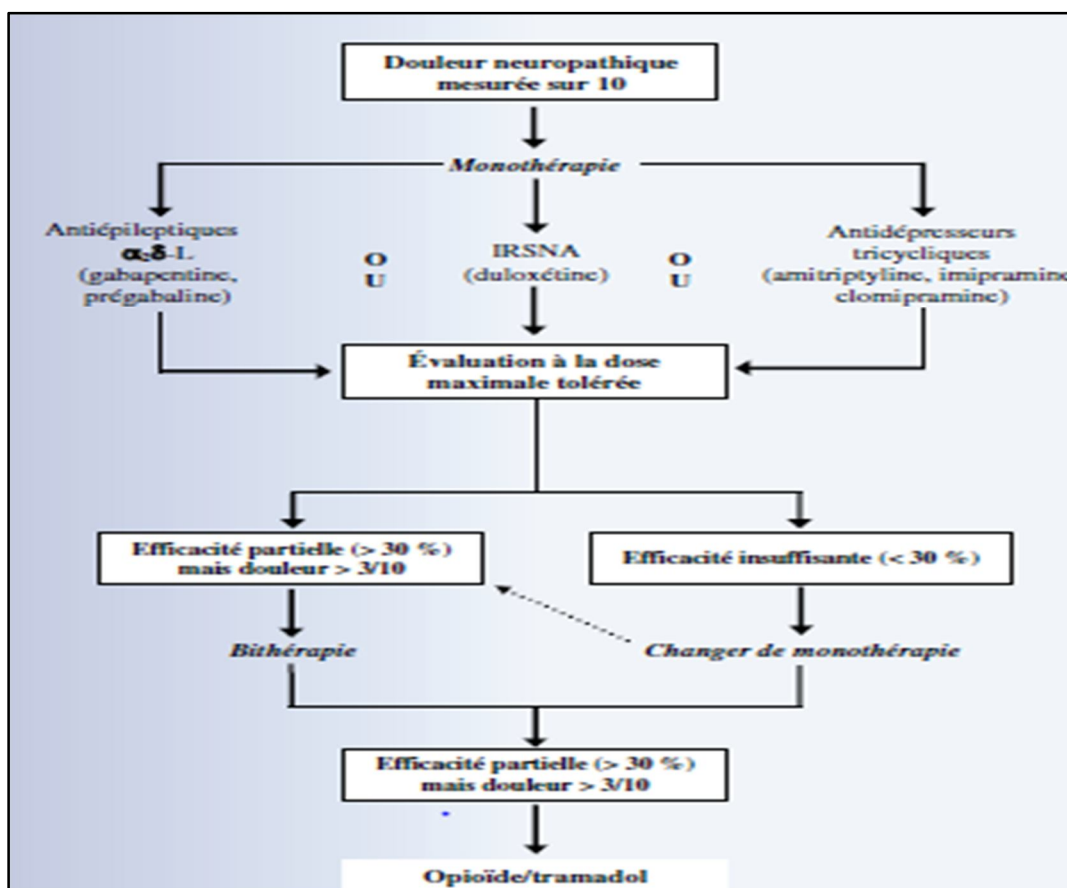


Figure11 : Traitement médicamenteux de la neuropathie diabétique douloureuse: algorithme décisionnel [89].

## **1. Traitement symptomatique:**

Le traitement symptomatique a pour rôle de diminuer la douleur, l'appréciation de ces thérapeutiques repose sur des études comparatives directes concernant leurs l'efficacité.

### **1.1 Antidépresseurs :**

#### **❖ Antidépresseurs tricycliques :**

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est largement établie dans les douleurs neuropathiques périphériques, notamment dans la neuropathie douloureuse du diabète et la douleur post-zostérienne [89,90,91]. La plupart possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les douleurs neuropathiques : amitriptyline (LAROXYL\*), clomipramine (ANAFRANIL\*), imipramine (TOFRANIL\*). Ces traitements agissent essentiellement sur les systèmes de modulation de la douleur en particulier sur les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques mais ils ont aussi des propriétés stabilisantes de membrane et probablement aussi des effets directs sur les récepteurs bêta2 adrénergiques [92]. Leurs effets indésirables sont dépendants de la dose (sécheresse de la bouche, constipation, sueurs, troubles visuels, palpitations, rétention urinaire, troubles cognitifs, confusion, hypotension orthostatique avec risque de chutes notamment chez le sujet âgé) [90].

Les tricycliques doivent être initiés à doses faibles (10-25 mg au coucher) puis les doses peuvent être augmentées par paliers de 3 à 7 jours selon l'efficacité et la tolérance. Les doses efficaces varient de 25 à 150 mg, la dose médiane efficace dans les essais cliniques étant de 75 mg/jour [93].

#### **❖ Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) :**

Avec trois essais contrôlés multicentriques positifs [89,94], l'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxetine) est établie dans le traitement des neuropathies périphériques liées au diabète (notamment en ce qui concerne la duloxetine). Ces traitements agissent essentiellement en renforçant les inhibiteurs descendants monoaminergiques de la douleur. Les effets indésirables les plus

fréquents de la duloxetine comportent des nausées, une constipation ou une diarrhée, une inappétence, parfois une sécheresse de la bouche et une somnolence. Quelques cas d'élévation des enzymes hépatiques, de la tension artérielle et de l'hémoglobine glyquée (généralement modeste et sans impact clinique pour cette dernière) ont été rapportés ; de ce fait, la duloxetine est contre-indiquée en cas de pathologie hépatique sévère (notamment cirrhose) et d'hypertension artérielle non contrôlée [89]. La venlafaxine retard est mieux tolérée que la venlafaxine immédiate, les effets indésirables les plus fréquents étant les troubles digestifs intestinaux, mais une élévation de la tension artérielle et des anomalies cliniquement significatives de l'ECG ont été rapportées dans 5 % des cas de neuropathie diabétique à des doses élevées (150-225 mg/jour) nécessitant des précautions d'emploi en cas de pathologie cardiovasculaire et d'hypertension non contrôlée. Les doses efficaces de duloxétine sont de 60 à 120 mg/jour sans supériorité démontrée de la dose de 120 mg. Il est recommandé d'initier le traitement à doses faibles (30 mg) pour éviter le risque de nausées et d'augmenter les doses au bout d'une semaine à la dose de 60 mg/jour [94]. Seules les doses élevées de venlafaxine (150-225 mg/j) sont efficaces [89, 91].

### **1.2 Anti épileptiques :**

C'est une seconde classe pharmacologique utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques du diabétique.

#### **❖ Prégabaline et gabapentine :**

L'efficacité de la gabapentine (AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte) et de la prégabaline (AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte) est largement établie dans la douleur neuropathique du diabète et la douleur post-zostérienne. Ces traitements agissent vraisemblablement en réduisant les phénomènes de sensibilisation centrale par leur action sur une sous-unité (alpha2delta) des canaux calciques mais peuvent aussi avoir des effets sur les contrôles modulateurs de la douleur [92]. Les effets indésirables les plus fréquents incluent l'impression vertigineuse, la somnolence, la fatigue, la prise de poids, les œdèmes périphériques, les céphalées et la bouche sèche [93].

La prégabaline présente l'avantage d'une pharmacocinétique linéaire permettant la mise en évidence d'une efficacité dose-réponse ce qui n'a jamais été établi pour la gabapentine mais elle n'est pas mieux tolérée notamment aux doses maximales (600 mg/jour) [ 89]. Les doses efficaces sont de 1 800 à 3 600 mg/jour pour la gabapentine et de 150 à 600 mg/jour pour la prégabaline avec des effets inconstants pour la dose de 150 mg/jour. Des doses faibles initiales (75 mg/jour pour la prégabaline, 25 à 50 mg en cas d'insuffisance rénale ou chez le sujet âgé, 300 mg/jour pour la gabapentine) sont recommandées [93].

❖ **Carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>) :**

Est le traitement de référence de la névralgie essentielle du trijumeau. Des études anciennes, de faible niveau de preuve (niveau C), ont suggéré son efficacité dans la NDD [95]. Elle a une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Les doses thérapeutiques se situent entre 600 et 1 600 mg/j. Le schéma thérapeutique habituel consiste en une dose initiale de 200 mg/j, suivie d'une augmentation de 200 mg tous les 3 jours jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique.

La carbamazépine a de nombreux effets secondaires centraux dose-dépendants, idiosyncrasiques (hépatites, éruptions cutanées, troubles hématologiques, hyponatrémie) est responsable des troubles cognitifs au long cours. Cette molécule est presque entièrement métabolisée par le foie (cytochrome P450 3A4), sous forme d'un métabolite actif, un puissant inducteur enzymatique ,responsable de nombreuses interactions médicamenteuses.

Son utilisation nécessite une surveillance biologique pendant au moins un an (numération/formule sanguine, transaminases, natrémie, à réaliser au cours du 1er mois puis tous les 2 à 3 mois) [95].

❖ **Clonazépam (Rivotril®) :**

Représente l'un des antiépileptiques les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France. Son efficacité sur les douleurs paroxystiques a été suggérée de longue date par une étude de niveau de preuve C [96], mais il n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée dans la neuropathie douloureuse. L'efficacité, observée uniquement en pratique, pourrait tenir à ses propriétés hypnotiques et anxiolytiques.

Ce médicament n'a pas d'AMM pour les douleurs neuropathiques. Son utilisation habituelle consiste à l'administrer sous forme de gouttes, le soir (on peut commencer à 5 gouttes), et à augmenter progressivement la dose, la posologie efficace étant très variable d'un sujet à un autre.

Son effet indésirable le plus fréquent est la somnolence diurne. Le clonazépam appartenant à la classe thérapeutique des benzodiazépines, son utilisation prolongée et à de fortes doses peut induire une tolérance avec un risque de dépendance physique et psychique pouvant entraîner, à l'arrêt, un syndrome de sevrage [96].

❖ **Lamotrigine :**

Produit qui bloque les canaux sodiques et la libération du glutamate, il a fait preuve de son efficacité dans une étude en double aveugle contre placebo chez 59 diabétiques avec neuropathie distale ; un tiers parmi 27 patients prenant lamotrigine à la dose de 200-500mg/j ont rapportés une réduction importante de la douleur. Son principal inconvénient est le risque de rash cutané important, réduit par une augmentation lente des doses [93].

❖ **Valproate de sodium :**

Après plusieurs essais cliniques négatifs pour le valproate de sodium, plusieurs études réalisées ont rapporté une efficacité de ce traitement dans les douleurs neuropathiques du diabète et du zona, ce qui devrait susciter un regain d'utilisation de cette molécule ancienne dans le traitement des douleurs neuropathiques [97].

### 1.3 Antalgiques majeurs :

#### ❖ Tramadol :

Le tramadol est une molécule aux propriétés agonistes opiacés et inhibitrices de la recapture des monoamines, dont l'efficacité a été démontrée essentiellement sur les douleurs des polyneuropathies [89]. Le tramadol présente de nombreux effets indésirables notamment une sécheresse de la bouche, des nausées, une constipation, une somnolence, une impression vertigineuse et peut aggraver des troubles cognitifs notamment chez le sujet âgé [90, 93].

Les formes retard ou l'association tramadol/paracétamol, également efficace dans les douleurs neuropathiques, sont mieux tolérées. Il existe un risque accru de crises convulsives chez les patients à risque ou recevant des produits abaissant le seuil épiléptogène, tels que les tricycliques. Il est recommandé d'éviter d'associer le tramadol à fortes doses avec des traitements agissant sur la recapture de la sérotonine comme les antidépresseurs (notamment sérotoninergiques ou ISRNA), du fait d'un risque potentiel de syndrome sérotoninergique.

Le tramadol est considéré comme un traitement de recours en cas d'échec aux antidépresseurs ou antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques. Compte tenu de ses effets bénéfiques sur les douleurs inflammatoires, il pourrait également présenter un avantage dans les douleurs dites "mixtes" associant des mécanismes neuropathiques et inflammatoires, comme les lombosciatiques chroniques et les douleurs neuropathiques [90,93]. Les doses efficaces sont de 200 à 400 mg/jour. Une réduction des posologies est recommandée chez les sujets âgés, en cas d'atteinte rénale ou de cirrhose.

#### ❖ Opiacés forts:

Les opioïdes forts ont connu une utilisation croissante depuis dix ans dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Après une longue controverse sur leur efficacité sur la douleur neuropathique, il est désormais largement établi que ces traitements (oxycodone, méthadone, morphine) sont efficaces sur la douleur neuropathique périphérique sur la base de plusieurs essais contrôlés dans les neuropathies douloureuses du diabète et la douleur post-zostérienne, à des doses allant de 10 à 120 mg/jour pour l'oxycodone, la molécule la plus étudiée [89]. Cependant, les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité semblent plus

élevées dans la douleur neuropathique que dans la douleur inflammatoire. Divers risques peuvent être associés à la prise au long cours d'opiacés dans le traitement de la douleur chronique, tels que les altérations de l'immunité, l'hypogonadisme, le risque d'addiction (faible mais possible) et l'hyperalgésie aux opiacés. Pour l'ensemble de ces raisons, les opiacés forts sont considérés comme des traitements de recours des douleurs chroniques neuropathiques à l'exception des douleurs neuropathiques du cancer.

❖ *Tapentadol* :

Le tapentadol est une molécule à propriétés opiacées fortes et inhibitrices de la recapture des monoamines. Une étude contrôlée a mis en évidence son efficacité dans les douleurs neuropathiques du diabète [98].

**2. Traitement à visée physiopathologique :**

**2.1 Les inhibiteurs de l'aldose réductase ( IAR) :**

Ils diminuent l'afflux de glucose dans la voie de polyols et évitent l'accumulation de sorbitol et de fructose. Des résultats expérimentaux intéressants chez l'animal, ont justifié des études cliniques chez les humains qui pour la plupart ce sont avérées décevantes.

Au cours d'une étude en double aveugle, Sorbinil (250 mg) versus placebo, Sima et coll. [99] ont rapporté une amélioration clinique, électro- physiologique et des biopsies nerveuses (régénération de la myéline) dans le groupe Sorbinil, après 12 mois. Tolrestat , un autre IAR, a eu les mêmes effets cliniques et morphologiques dans une étude contrôlée [100 ]. Certains études concernant le Sorbinil ou le Tolrestat ont du être interrompues en raison d'anomalies sanguines fréquentes (cytopénie, adénopathies).

L'analyse des effets des I.A.R sur les nerfs périphériques , comparés à l'euglycémie obtenue par insulinothérapie intensive ou par greffe pancréatique durant une longue période , ne trouve pas de différence significative [101].

Des résultats encourageants ont été obtenus avec d'autres IAR, en occurrence l'Epalrestat et le Fidarestat ( SNK-860) qui réduisent d'une manière notable le taux de sorbitol érythrocytaire chez les diabétiques [102] .

## **2.2 Acides polyinsaturés ( APIS):**

La supplémentation nutritionnelle en APIS tel que l'acide A linoléique aurait obtenu des résultats encourageants dans la neuropathie diabétique [104].

## **2.3 Le myoinositol :**

Il est un important constituant des phospholipides membranaires, très diminué dans les nerfs périphériques des rats rendus diabétiques. L'adjonction de myoinositol chez l'homme n'a fait apparaître aucun bénéfice [105].

## **2.4 Les facteurs neurotrophiques :**

L'utilisation de NGF et IGF chez l'animal semble être efficace, mais chez l'homme, dans une étude de phase 3 sur 1019 patients, le NGF humain recombinant n'a pas montré des résultats probants [106].

## **3. Traitements topiques :**

### **3.1 Les topiques anesthésiques :**

Les topiques anesthésiques tels que la lidocaïne à 5% en patch 700mg/patch : sont recommandés en application unique quotidienne surtout chez des personnes âgées, lorsque l'aire douloureuse est peu étendue. Ils semblent améliorer la douleur et la qualité de vie autant que la gabapentine. Des études contrôlées ont été proposées afin de définir l'impact de cette association. Ces médicaments ont peu d'effets indésirables (irritation locale), qu'il faut prendre en compte lors de l'utilisation des analogues de synthèse de la lidocaïne (Mexiletine).[89, 94,107].

### **3.2 La capsaïcine ( extrait de paprika) :**

Est une neurotoxine aux propriétés analgésiques dont l'utilisation est limitée par les difficultés pratiques (quatre applications par jour) et ses effets indésirables ( brûlures), responsables d'un arrêt prématuré dans près d'un tiers des cas[108].

### **3.3 L'Isosorbide trinitrate en spray :**

Utilisé dans une étude de 12 semaines, il a également montré une réduction significative de la douleur avec peu d'effets indésirables.

#### **4. Autres thérapeutiques anti douleur :**

Il s'agit des traitements pharmacologiques moins utilisés :

##### **4.1 Les anti inflammatoires non stéroïdiens ( AINS) :**

Tels que l'Ibuprofène ( 600mg x 4fois/j) ou Sulindac ( 200mg x2fois/j), ils avaient montré une réduction significative des scores des paresthésies, dans une étude de 24 semaines chez 18 diabétiques .

Ils ne doivent pas être prescrits en monothérapie et il faut avoir en vue d'éventuels effets nocifs rénaux et digestifs [ 109].

##### **4.2 Mexilétine :**

Anti arythmique oral, analogue de synthèse de lidocaïne ,il présente une efficacité dans la douleur , à des doses élevées . Il est recommandé comme traitement alternatif des douleurs réfractaires chez des patients sans risque cardiaque [109].

##### **4.3 Dextromethorphan :**

Antagoniste des récepteurs de N méthyle D aspartate ( NMDA) , il est efficace à des fortes doses , au prix des effets psycho mimétiques ( sédation , hallucinations ), ce qui restreint son utilisation [109] .

#### **5. Thérapies complémentaires ou alternatives :**

##### **5.1 L'électrostimulation :**

Elle a montré une efficacité temporaire dans la douleur neuropathique du diabétique.

Il s'agit des électro chocs intermittents transcutanés, 30minutes /j ou d'une stimulation nerveuse électrique percutanée, acupuncture like 'à fréquence alternative. Dans une étude croisée randomisée des 2 méthodes chez 50 patients diabétiques, le premier type de traitement avait réduit d'une manière importante les douleurs des extrémités et également amélioré la qualité du sommeil et de l'activité physique [110].

### **5.2 AAL :**

En Allemagne, l'AAL est un médicament prescrit sur ordonnance pour le traitement de la neuropathie diabétique. Dans ce pays, il est souvent administré par voie intraveineuse, plusieurs essais cliniques (1 258 sujets en tout) ont prouvé son efficacité sous cette forme, selon une méta-analyse publiée en 2004 [111].

Par voie orale, l'efficacité de l'AAL reste à confirmer, mais plusieurs études donnent des résultats prometteurs. La dernière en date indique qu'une dose de 600 mg par jour permet d'atténuer les symptômes de la neuropathie diabétique, tout en limitant les nausées et les vomissements qui peuvent provoquer de fortes doses d'AAL7.

### **5.3 Keltican Forte :**

Récemment en 2014, les laboratoires algériens Biopharm et les laboratoires espagnols Ferrer" ont développés une nouvelle molécule Keltican Forte' qui traite les neuropathies périphériques de diverses origines : sciatiques, cervicales, lombalgiques, diabétiques, névralgiques et autres. Il a été rapporté que ce complément alimentaire est le seul produit naturel qui induit une régénérescence et une réparation des lésions des neurones.

Il agit sur la gaine de myéline qui entoure le neurone pour l'amélioration du passage du flux nerveux, va ainsi diminuer la douleur du patient et réduire sa consommation d'antalgiques et d'anti-inflammatoires.

Pour ce qui est de l'efficacité du "Keltican Forte", des études anglaises attestent de l'efficience du traitement chez de nombreux patients [112]

## **XII. PREVENTION :**

### **1. Contrôle glycémique :**

La prévention de la neuropathie diabétique repose sur un contrôle glycémique .

Un bon contrôle glycémique chez une personne diabétique est un bon moyen pour réduire le risque d'avoir des graves complications. Le plus important dans ce cas est de limiter la consommation d'aliments qui peuvent augmenter le niveau de sucre dans le sang [113].

### **2. Alimentation équilibrée :**

A côté d'un régime alimentaire faible en hydrate de carbone, certains compléments alimentaires jouent un rôle important.

#### **❖ Chrome :**

Le chrome peut améliorer votre la glycémie en soutenant le métabolisme du glucose.

Les sources naturelles de chrome sont la levure de bière, le germe de blé et les haricots secs [113].

#### **❖ Vitamine B :**

La vitamine B12 est aussi particulièrement utile car elle aide à régénérer les gaines de myéline qui couvrent les nerfs [113].

#### **❖ Acide gamma-linoléique :**

L'acide gamma-linoléique (GLA) est un acide gras essentiel dont la source la plus concentrée dans la nature est l'œnothère ou primevère vespérale. Normalement, le GLA préviendrait en partie les neuropathies liées au diabète en augmentant les nutriments et l'oxygène qui alimentent les nerfs. Une étude appuie cette théorie. Les participants qui avaient pris 480 mg de GLA par jour pendant 1 an ont eu des résultats nettement supérieurs, dans 13 des 16 tests sur les dommages neurologiques, quand on les a comparés au groupe placebo [114]. Dose typique: 200 à 600 milligrammes par jour.

❖ **Acide alpha-lipoïque :**

Aussi connu sous le sigle d'AAL, cet antioxydant a pour fonction de protéger les cellules contre les radicaux libres, qui entraînent des lésions nerveuses chez les diabétiques. Le corps produit de petites quantités d'AAL; on en trouve aussi dans les légumes verts, comme les épinards, les choux de Bruxelles et les petits pois, mais ils ont peu d'effets thérapeutiques.


Les suppléments pourraient en avoir. Chez les diabétiques, des suppléments d'AAL amélioreraient la capacité de conduction nerveuse. Une étude menée en Allemagne a révélé que les diabétiques souffrant d'une maladie des nerfs périphériques, qui avaient pris 600 mg d'AAL quotidiennement pendant trois semaines, avaient éprouvé un soulagement de 51% des douleurs en coups de poignard et des engourdissements, par rapport à 32% chez le groupe placebo [114].

Dose typique: 10 à 800 milligrammes par jour.

**3. Hygiène de vie :**

En plus d'une activité physique régulière et adaptée les diabétiques, dès qu'ils sont diagnostiqués, peuvent adopter de bonnes pratiques :

- Une hygiène irréprochable des pieds, des orteils et des ongles.
- Une coupe des ongles bien droite, ou mieux, l'utilisation de la lime plutôt que des objets qui coupent et risquent de blesser.
- Une visite régulière chez le podologue ou la pédicure.
- Une hydratation constante pour éviter cors et durillons.
- Un choix responsable de chaussures adaptées à bouts larges.
- L'éviction de tout ce qui altère la circulation sanguine (tabac, stress, café, compressions, mauvaises postures...) [115].



*Partie III :  
les Biomarqueurs  
de la neuropathie  
diabétique*

## **I. NSE, BIOMARQUEUR POTENTIEL DE LA NEUROPATHIE DIABETIQUE :**

### **1. Définition :**

La neuron-specific enolase, est une enzyme de la voie glycolytique qui catalyse la conversion du 2-phoglycérate en phosphoenolpyruvate. Il existe plusieurs iso-enzymes, qui sont des homodimères, exprimés différemment selon les tissus. Trois types de sous-unités a, b, c ayant entre elles plus de 80 % d'homologie sont connus [116].

### **2. Biosynthèse :**

L'a-enolase est ubiquitaire, la b-énolase est musculaire et la c-enolase est (NSE) présente dans les neurones matures et toutes les cellules d'origine neuroectodermique . L'iso-enzyme c-énolase est un marqueur des tumeurs neuro-endocrines (tumeurs du système Apud, amine precursor uptake and décarboxylation, ou système endocrinien diffus). Les cellules Apud sont localisées dans le système neuro-endocrine intestinal, pulmonaire, les glandes endocrines (hypophyse, thyroïde, pancréas, surrénales) [116].

### **3. Rôle dans la neuropathie diabétique :**

La neuron-specific enolase, marqueur biologique spécifique de lésion ou tumeur cérébrale, est associé au diabète. Des équipes hospitalières chinoises de la province de Jiangsu (Li Jianbo et coll., Nanjing et Suzhou) ont exploré sa relation avec la neuropathie diabétique [118].

Tout part d'un constat : le taux de NSE augmente de façon significative chez les sujets diabétiques ayant déjà des atteintes neuropathiques périphériques, ce qui suggère que cette enzyme peut être utilisée comme un biomarqueur potentiel dans le suivi du diabète. Pour explorer cette piste, les auteurs ont recruté 568 sujets diabétiques de type 1 et 2 et des sujets-contrôlés [118]. Le statut neuropathique chez les premiers a été évalué à partir des signes et symptômes cliniques, par électromyographie, des tests de sensibilité au toucher (filaments).

La NSE sérique a été dosée par une méthode en électro-chimiluminescence.

Son taux était légèrement mais significativement plus élevé chez les sujets diabétiques comparés aux sujets non diabétiques ( $p=0,037$ ) et davantage chez les diabétiques au stade de la neuropathie par rapport aux diabétiques sans signes ni symptômes de neuropathie ( $p<0,001$ ) [118].

A noter, soulignent les auteurs : l'association NSE-neuropathie était indépendante du statut hyperglycémique (glycémie à jeun, HbA1c, durée et type du diabète) et autres facteurs de confusion pouvant potentiellement affecter le taux de NSE (âge, sexe, statut rénal).

Les auteurs constatent ainsi pour la première fois une augmentation du taux de NSE dans le diabète associé à des complications neuropathiques, ce qui en fait un marqueur sanguin, utilisable en tant que marqueur prédictif, diagnostique et de suivi du diabétique sous traitement.

D'autant que, comme l'a montré cette étude, le taux de NSE tend à augmenter avec les stades d'aggravation de la neuropathie. Le test utilisé a une sensibilité de 66,3 % et une spécificité de 72,5 %. Le cutoff est de 10,10 $\mu$ g/L. Ici la NSE sérique s'est révélée comme un biomarqueur-candidat prometteur, étant étroitement associée à la neuropathie périphérique. Des études plus complètes devraient éclairer cette relation [118].

## II. LES MARQUEURS GENETIQUES :

Bien que la neuropathie soit liée à la durée d'évolution du diabète et à la qualité du contrôle glycémique [119], il existe un nombre d'arguments en faveur de facteurs génétiques, certains patients semblant prédisposés, alors que d'autres semblent protégés. Certaines ethnies (Asiatiques ou Noirs) présentent une activité Na/K-ATP ase constitutionnellement plus basse que d'autres [120]. Une étude clinique [121] a montré que la prévalence et la sévérité de la neuropathie périphérique étaient spécifiquement accrues chez des patients diabétiques de type 1 d'origine Nord-Africaine par rapport à des patients caucasiens appariés sur les facteurs d'âge, de diabète et nutritionnels. Par ailleurs, les données épidémiologiques montrent que 50 % seulement des patients sont atteints après 25 ans d'évolution de leur diabète [122].

### 1. Un marqueur « historique » : le phénotype HLA

#### 1.1 Définition :

Molécules situées à la surface des cellules, les antigènes HLA sont des marqueurs du système immunitaire. Plus précisément, l'abréviation HLA signifie « antigènes des leucocytes humains » [123].

#### 1.2 Rôle :

Ces protéines constituent un système de reconnaissance propre à l'organisme appelé complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Elles servent au système immunitaire pour déterminer si une cellule fait partie de l'organisme ou s'il s'agit d'un envahisseur. La présence de certains antigènes appelés HLA-B27 indique un risque plus élevé de développer une maladie auto-immune [123].

#### 1.3 Marqueur HLA et neuropathie diabétique :

Historiquement, il s'agit du marqueur le plus ancien car décrit en 1992 dans une étude réalisée chez 69 patients diabétiques de type 1 ayant une neuropathie autonome cardiaque et chez lesquels la présence du phénotype HLA-DR3/4 multipliait le risque relatif de neuropathie par 6,2 [124]. Il avait été assumé que ceci était transposable à l'ensemble des neuropathies, mais sans explication physiopathologique convaincante. Cette relation n'a pas été confirmée par la suite.

## 2. Les marqueurs génétiques actuels de prédisposition ou de protection :

### 2.1 Na/K-ATP ase :

#### ❖ *Définition :*

Il s'agit d'une enzyme intra membranaire qui permet le maintien des gradients transmembranaires des concentrations en sodium et en potassium dans les milieux intra-et extracellulaires. Cette activité Na/K-ATP ase joue un rôle central dans la propagation de l'influx nerveux, en permettant la repolarisation membranaire après un potentiel d'action, conditionnant ainsi la transmission de l'influx nerveux. Cette activité Na/K-ATP ase est également impliquée dans la régulation de la captation intracellulaire du myoinositol.

Il a été montré dans une série de 81 patients caucasiens diabétiques de type1 , ayant au moins 15 ans d'évolution de diabète avec/ou indemnes de neuropathie périphérique, qu'un polymorphisme de restriction par l'enzyme Bgl,II de l'intron 1 du gène ATP1-A1 de la Na/K-ATP ase était associé à une nette diminution de l'activité Na/K-ATP ase érythrocytaire et à une fréquence accrue de neuropathie avec un risque relatif calculé de 6,5 en présence de l'allèle muté R [125].

#### ❖ *Rapports entre la neuropathie, l'hypertension artérielle et l'activité Na/K ATP ase érythrocytaire chez les diabétiques :*

L'hypertension artérielle pourrait représenter un véritable facteur de risque indépendant de la neuropathie diabétique. Chez les patients diabétiques, la neuropathie est associée à une baisse de l'activité Na/K ATP ase érythrocytaire. Si la pompe à sodium est impliquée dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle, comme cela a déjà été suggéré, elle pourrait être le lien entre neuropathie et hypertension chez les patients diabétiques. Pour confirmer cette hypothèse. Ces auteurs ont recherché l'association entre hypertension et neuropathie et ont comparé les activités Na/K ATP asiques dans les différents sous-groupes.

Les facteurs de risques indépendants de neuropathie diabétique retrouvés sont :

L'hypertension, le taux de triglycérides, la durée d'évolution du diabète, et une activité Na/K ATPase basse. Contrairement à ce qui était attendu des auteurs, l'activité Na/K ATPase n'était pas diminuée chez les patients hypertendus. Cependant, il a été constaté que parmi ces patients, ceux traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion avaient une activité Na/K ATPase majorée.

En conclusion, ces résultats confirment l'association entre neuropathie et hypertension artérielle d'une part, et entre neuropathie et baisse d'activité Na/K ATPase d'autre part.

En revanche, il n'est pas retrouvé d'altération de la Na/K ATPase chez les patients diabétiques hypertendus. Enfin, il est intéressant de noter que les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont une activité Na/K ATPase plus élevée, ce qui pourrait expliquer l'effet bénéfique de ces inhibiteurs, décrit dans la neuropathie diabétique [126,127].

## **2.2 L'aldose réductase :**

Il s'agit de la première enzyme de la voie des polyols qui transforme le glucose en sorbitol, celui-ci étant ensuite transformé en fructose par la sorbitol déshydrogénase. En cas d'hyperglycémie chronique, l'activation de la voie des polyols aboutit à une accumulation intracellulaire axonale de sorbitol et de fructose. Cette accumulation a des conséquences métaboliques importantes :

Diminution de la concentration intracellulaire en myoinositol (par diminution de l'expression du gène de sa protéine de transport et par inhibition compétitive par le glucose de sa captation intracellulaire), diminution de l'activation de la protéine kinase C (liée à la perturbation du turn-over des phosphoinositides membranaires) indispensable à l'activation de la Na/K-ATPase (dont l'activité est donc diminuée), diminution de la synthèse de NO, augmentation de la voie oxydative (auto-oxydation des polyols) et augmentation de la production des radicaux libres oxygénés. Tous ces phénomènes contribuent et favorisent l'atteinte microvasculaire et l'hypoxie endoneurale .

Plusieurs études ont recherché un polymorphisme du gène de l'aldose réductase avec des résultats très variables et discordants. Une étude chez 159 patients anglais diabétiques de type 1 [128] a recherché un polymorphisme d'un microsatellite en aval du gène ALR2 de l'aldose réductase, 7 allèles ont été étudiés, l'allèle Z+2 retrouvé plus souvent chez les patients indemnes de neuropathie serait donc protecteur, alors qu'au contraire la présence de l'allèle Z-2 serait un facteur de prédisposition.

Une étude chez 87 patients japonais diabétiques de type 2 sur le même microsatellite du gène ALR2 ne retrouve aucune association entre les 6 allèles étudiés (dont Z+2 et Z-2) et la neuropathie [129].

Il en est de même pour une étude australienne chez 68 patients diabétiques de type 1 chez qui l'étude de 9 allèles du même microsatellite du gène ALR2 (incluant également Z+2 et Z-2) ne retrouve aucune association avec la présence ou l'absence d'une neuropathie [130].

### **2.3 Le tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) alpha:**

Ce facteur tissulaire est impliqué dans la production de cytokines pro-inflammatoires induite par l'interaction des produits avancés de la glycation avec leurs récepteurs spécifiques.

Le TNF $\alpha$  agit par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques : TNF $\alpha$ -R1 et R2, et cette interaction est elle-même responsable des modifications dans l'expression de certains gènes. Chez 357 patients anglais diabétiques de type 2, il a été recherché un polymorphisme d'un microsatellite sur l'intron 4 du gène du récepteur TNF $\alpha$ -R2, et 5 allèles ont été étudiés (CA13 à CA17). La présence de l'allèle CA16 entraîne un risque relatif de neuropathie de 2,1 qui pourrait être liée à une réponse accrue à TNF- $\alpha$  [131].

### **2.4 L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) :**

Cette enzyme a été beaucoup étudiée dans l'hypertension artérielle, mais également dans la néphropathie diabétique. Un polymorphisme insertion/délétion (I/D) dans l'intron 16 du gène de l'ECA a été recherché chez 84 patients japonais diabétiques de type 2 sans macroprotéinurie [132]. La présence de l'allèle D confère un effet protecteur pour la neuropathie, ce qui paraît contradictoire avec l'effet délétère de la présence de cet allèle D pour la néphropathie.



*Conclusion*

La neuropathie diabétique représente actuellement la cause de neuropathie la plus fréquente dans le monde industrialisé et une complication invalidante et potentiellement grave du diabète sucré.

Malheureusement, comme la prévalence du diabète augmente, la neuropathie diabétique devient plus fréquente.

Un mauvais contrôle et la durée du diabète représentent les principaux facteurs de risque.

Le polymorphisme clinique de la neuropathie diabétique est bien connu, la forme la plus fréquente étant la polyneuropathie distale symétrique, longueur-dépendante.

Le dépistage de la neuropathie périphérique fait partie du bilan périodique annuel du diabétique. Il repose sur l'examen clinique et sur des tests électrophysiologiques.

La neuron-specific enolase, marqueur biologique spécifique de lésion ou tumeur cérébrale, a sa place dans la détection de la neuropathie diabétique à côté des marqueurs génétiques.



*Résumés*

## RESUME

**Titre:** LA NEUROPATHIE DIABETIQUE ET SES BIOMARQUEURS ACTUELS

**Auteur:** DOUKHA Kouds

**Mots clés:** Diabète, Neuropathie diabétique, Marqueur biologique

La neuropathie diabétique est une complication fréquente du diabète de Type 1 et 2. Elle entraîne des troubles métaboliques et vasculaires, responsables des altérations fonctionnelles et des anomalies histologiques caractéristiques observées au niveau de la fibre nerveuse.

Elle est d'origine multifactorielle : des facteurs métaboliques, vasculaires, génétiques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliqués.

Elle entraîne une ulcération du pied c'est-à-dire l'atteinte des nerfs liée à une hyperglycémie chronique durant des années. Ces nerfs perdent peu à peu leur efficacité, qu'il s'agisse de leurs fonctions motrice, sensitive ou végétative.

Les recommandations actuelles proposent le recours aux antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), aux antidépresseurs (tricycliques, inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ) en première intention pour le traitement pharmacologique de la douleur neuropathique.

La neuropathie diabétique présente des atteintes à facettes multiples, difficiles à prendre en charge une fois installées, mais qu'il faut plutôt prévenir.

Cette neuropathie peut être révélée par des marqueurs biologiques tel que la neurone spécifique enolase c'est un marqueur biologique spécifique de lésion associé au diabète, des équipes hospitalières chinoises ont exploré sa relation avec la neuropathie diabétique.

Des facteurs génétiques ont été récemment mis en évidence, suggérant l'existence d'une prédisposition et/ou d'une protection à la neuropathie diabétique pour certains tel que HLA , aldose reductase , tumor necrosis factor (TNF) alpha.

## SUMMARY

**Title:** THE DIABETIC NEUROPATHY AND HIS ACTUAL BIOMARKERS

**Author:** DOUKHA Kouds

**Key words:** Diabetes, Diabetic neuropathy, Biomarker

Diabetic neuropathy is a common complication of diabetes Type 1 and 2.

It causes metabolic and vascular disorders, responsible for functional alterations and histological characteristics anomalies observed in the nerve fiber.

It is multifactorial: Metabolic factors, vascular, genetic, environmental and nutritional may be involved.

It causes ulceration of the foot is to say, nerve damage associated with chronic hyperglycaemia for years. These nerves gradually lose their effectiveness, whether their motor function, sensory or vegetative.

Current recommendations suggest the use of anticonvulsants (gabapentin, pregabalin), antidepressants (tricyclics, mixed reuptake inhibitors of serotonin and noradrenaline) as first-line pharmacological treatment of neuropathic pain.

Diabetic neuropathy presents multifaceted reached, difficult to handle once installed, but must rather be safe.

This neuropathy can be revealed by biological markers such as neuron-specific enolase

it is a specific biological marker for lesion associated with diabetes ,Some Chinese hospital teams explored its relationship with diabetic neuropathy.

Genetic factors have been recently highlighted Suggesting the existence of a predisposition and / or protection to neuropathy Diabetic some as HLA, tumor necrosis factor, aldose reductase.

## الملخص

**العنوان:** الاعتلال العصبي السكري وعلاماته البيولوجية الحالية.

**الكاتبة:** قدس دوخة

**الكلمات الأساسية:** مرض السكري، الاعتلال العصبي السكري، العلامات البيولوجية.

الاعتلال العصبي السكري هو من بين المضاعفات الشائعة لداء السكري من النوع 1 و2، ويتسبب في اضطرابات التمثيل الغذائي والأوعية الدموية، المسؤولة عن التغييرات الوظيفية و التشنجات النسيجية للألياف العصبية.

هو نتيجة عوامل متعددة: عوامل التماثل الغذائي، الأوعية الدموية، الجينية، البيئية والغذائية التي يمكن أن تتداخل.

إنه يسبب تقرح القدم الناتج عن تلف الأعصاب المرتبطة بارتفاع نسبة السكر في الدم لمدة سنوات، تفقد هذه الأعصاب تدريجياً فعاليتها سواء الحركية، الحسية أو اللاإرادية.

المستجدات الحالية تقترح استخدام مضادات الصرع (جابابنتين، بريغالين) و مضادات الاكتئاب (ثلاثية الحلقات، الكابحات المختلطة لاسترداد السيروتونين والنورادرينالين) كعلاج دوائي من الدرجة الأولى لألم الأعصاب.

الاعتلال العصبي السكري يتمثل في أضرار متعددة الأوجه من الصعب التعامل معها بمجرد حدوثها ولكن بالأحرى يمكن الوقاية منها.

يمكن كشف هذا الاعتلال العصبي بعلامات بيولوجية مثل محدد الخلايا العصبية إينولاز هو علامة بيولوجية محددة للإصابة المرتبطة بداء السكري. فرق طبية صينية اكتشفت علاقته مع الاعتلال العصبي السكر.

مؤخراً قد تم تسليط الضوء على العوامل الوراثية التي تمكن من معرفة وجود قابلية للإصابة و / أو حماية من الاعتلال العصبي السكري مثل مستضد الكريات البيضاء البشري، عامل نخر الورم ألفا، اختزال الألدوز.



*Bibliographie*

- [1] . **ALBERTI. K, ZIMMET. P,** « Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications – Part1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Propositional Report of a WHO Consultation », Diabetic medicine, n°15, 1998, pp. 539-553.
- [2] . <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/15348-neuropathie-diabetique>.  
(Consulté-le 11Novembre 2014).
- [3] . **DELLUC.G, DELLUC.B, ROQUES. M,** la nutrition préhistorique, Périgueux, Pilote 24 Ed., 1996.Association française des diabétiques, le diabète aujourd'hui (guide des diabétiques, paris, Hachette Ed, 1990.Vivre et comprendre le diabète de type 2 Ed, ellipses mars 2003.
- [4] . **GRIMALDI. A.** Diabète de type 2 .Paris: Elsevier, 2004.
- [5] . Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation, 2006; 46p.
- [6] . <http://e-sante.fr>. (Consulté-le 31 juillet 2014 ).
- [7] . <http://www.lasante.net>. (Consulté-le18 Aout 2014).
- [8] . IDF : Introduction du 6e Atlas du diabète. (Consulté-le).
- [9] . IDF : Atlas du diabète de la FID I Sixième édition. (Consulté-le).
- [10] . **FAGOT-CAMPAGNA. A, ROMON. I, FOSSE. S, ROUDIER. C.** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2010, 12p.
- [11] . [http://www.memobio.fr/html/bioc/bi\\_did\\_ph.html](http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_did_ph.html). (Consulté-le 10 Novembre 2014).
- [12] . Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM).
- [13] . <http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1>.  
(Consulté-le 11mars 2015)

- [14] . Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: a systematic review. Report of a WHO Consultation, 2011; 25p.
- [15] . **DELATTRE. J, DURAND. G, JARDILLIER. J.** Biochimie pathologique, (2003): 186-199.
- [16] . Cours de médecine endocrinologie diabétologie 2013-2014.
- [17] . **GRIMALDI. A et AL.** Traité de Diabétologie. (Ed) Flammarion. (2005): 1-522.
- [18] . **TOURNIAIRE. J,** Endocrinologie, diabète nutrition pour le praticien, ed : SIMEP, (1994) : 323-341.
- [19] . **HENRICSSON. M et AL.** The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). Diabetes Care, (2003); 26: 349-354.
- [20] . Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications Study. Diabetologia, (1994); 37 278-285.
- [21] . **VINIK. A, HOLLAND. M, LE BEAU. J, LIUZZI. F, STANSBERRY. K, COLEN. L.** Diabetic neuropathies. Diabetes Care, 1992, 12, 1926-1975.
- [22] . **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.
- [23] . **YOUNG. M, BOULTON. A, MACLEOD. A, WILLIMAS. D, SONKSEN. P. A** multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia, 1993, 36, 150-154.
- [24] . **ZIEGLER. D, MAYER. P, MUHLEN. H, GRIES. F.** The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1991, 34, 822-829.

- [25] . **PARTANEN. J, NISKANEN. L, LEHTINEN. J, MERVAALA. E, SHOTONEN. O, LUSITUPA. M.** Natural history of peripheral neuropathy in patients with non insulin dependent diabetes. *N Engl J Med*, 1995, 333, 89-94.
- [26] . **NAVARRO. X, KENNEDY. W, LOEWENSON. R, SUTHERLAND. D.** Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1990, 39, 802-806.
- [27] . [www.mayoclinic.com/peripheral-neuropathy](http://www.mayoclinic.com/peripheral-neuropathy). (Consulté-le 25 septembre 2014).
- [28] . **HONG. S, WILEY. J** (2006) Altered expression and function of sodium channels in large DRG neurons and myelinated A-fibers in early diabetic neuropathy in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 339(2): 652-60.
- [29] . **GRACEY. R, LYNCH. S, Bennett. G** (1992) Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 51(2): 175-94.
- [30] . **DEVOR. M** (1991) Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 47(3): 619-30.
- [31] . **KAJANDER. K, BENNETT. G** (1992) Onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in A beta and A delta primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 68(3): 734-44.
- [32] . **PERTIN. M, BERTA. T et AL.** (2005) Up regulation of the voltage gated sodium channel beta2 subunit in neuropathic pain models: characterization of expression in injured and non-injured primary sensory neurons. *J Neurosci* 25(47): 10970-980.
- [33] . **CAMPBELL. J, MEYER. R** (2006) Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 52(1): 77-92.
- [34] . **RINGKAMP. M, MURINSON. B et AL.** (2002) Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 22(17): 7746-53.

- [35] . **SHAH. B, STEVENS. E, GONZALEZ. M et AL.** (2000) Beta3, a novel auxiliary subunit for the voltage-gated sodium channel, is expressed preferentially in sensory neurons and is up regulated in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 12(11): 3985-90.
- [36] . **BURGESS. S, GARDELL. L, OSSIPOV. M et al.** (2002) Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain. *J Neurosci* 22(12): 5129-36.
- [37] . **JI. R, WOOLF. C** (2001) Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 8(1): 1-10.
- [38] . **BOUCHE. P, VALLAT. J.** *Neuropathies périphériques. Polyneuropathies et mononeuropathies multiples.* Doin Éd, Paris 1992
- [39] . **FRANQUES. J, VERSCHUEREN. A.** *Metabolic neuropathies: overview in 2011.* *Rev Neurol* 2012; 168 (12): 979–82.
- [40] . **HEALTON. E, SAVAGE. D, BRUST. J, GARRETT. T, LINDENBAUM. J.** *Neurologic aspects of cobalamin deficiency.* *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(4): 229–45.
- [41] . **MAAMAR. M, TAZI-MEZALEK. Z, HARMOUCHE. H, AMMOURI. W, ZAHLANE. M, ADNAOUI. M et al.** *Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency: a retrospective study of 26 cases.* *Rev Med Interne* 2006; 27(6): 442–7.
- [42] . **SAPERSTEIN. D, WOLFE. G, GRONSETH. G, NATIONS. S, HERBELIN. L, BRYAN. W et al.** *Challenges in the identification of cobalamin deficiency polyneuropathy.* *Arch Neurol* 2003; 60(9): 1296–301.
- [43] . **PURI. V, CHAUDHRY. N, GOEL. S, GULATI. P, NEHRU. R, CHOWDHURY. D.** *Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile.* *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45(5): 273–84.

- [44]. **AARON. S, KUMAR. S, VIJAYAN. J, JACOB. J, ALEXANDER. M, GNANAMUTHU. C.** Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005; 53(1): 55–8 discussion.
- [45]. **NARDIN. R, AMICK. A, RAYNOR. E.** Vitamin B (12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 36(4): 532–5.
- [46]. **LAURIA. G, PAREYSON. D, SGHIRLANZONI. A.** Clinical and magnetic resonance imaging findings in chronic sensory ganglionopathies. *Ann Neurol* 2000; 47(1): 104–9.
- [47]. **GUTIERREZ. M, FRANQUES. J, FAIVRE. A, KORIC. L, CHICHE. L, ATTARIAN. S et al.** Diagnosis of vitamin B12 deficiency: a case illustrating diagnostic pitfalls. *Rev Neurol* 2010; 166(2): 242–7.
- [48]. **KUMAR. N, GROSS. J, AHLKOG. J.** Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004; 63(1): 33–9.
- [49]. **VALENSI. P, BEHAR. A, ATTALAH. M, COHEN-BOULAKIA. F, PARIÈS. J, ATTALI. J.** Increased apillary filtration of albumin in diabetic patients--relation with gender, hypertension, microangiopathy, and neuropathy. *Metab. Clin. Exp.* 1998 mai; 47(5): 503–7.
- [50]. **JAEGER. C, ALLENDÖRFER. J, HATZIAGELAKI. E, DYRBERG. T, BERGIS. KH, FEDERLIN. K et al.** Persistent GAD 65 antibodies in longstanding IDDM are not associated with residual eta-cell function, neuropathy or HLA-DR status. *Horm. Metab.* 1997 oct; 29(10): 510-5.
- [51]. **BROWNLEE. M.** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005 juin; 54(6): 1615–25.
- [52]. **TESFAYE. S, CHATURVEDI. N, EATON. S, WARD. J, MANES. C, IONESCU-TIRGOVISTE. C et al.** Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 2005 janv 27; 352(4): 341–50.

- [53] . **PANERO. F, NOVELLI. G, ZUCCO. C, FORNENGO. P, PEROTTO. M, SEGRE. O et al.** Fasting Plasma CPeptide and Micro- and Macrovascular Complications in a Large Clinic-Based Cohort of Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2009 févr; 32(2): 301–5.
- [54] . **VALENSI. P, BANU. I, CHIHEB. S.** Neuropathie diabétique. In: Monnier L, éditeur. *Diabétologie*. Issy - les - Moulineaux: Elsevier- Masson, 2010: 234-49.
- [55] . **MARTIN. C, ALBERS. J, HERMAN. W et al.** DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340-4.
- [56] . **SAID. G.** Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:331-40.
- [57] . **TESFAYE. S, TEMPLER. P.** Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*2005; 48:805-7.
- [58] . **VEVES. A, MANES. C, MURRAY. H, YOUNG. M, BOULTON. A.** Painful neuropathy.
- [59] . **GORDOIS. A, SEUFFHAM. P, SHEARER. A et AL.** The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003; 26: 1790-5.
- [60] . **PARTANEN. J, NISKANEN. L, LEHTINEN. J et AL.** Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 89-94.
- [61] . **ZIEGLER. D, GRIES. F, SPULER. M, LESSMANN. F.** The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992; 6: 49-57.
- [62] . **BOULTON. A, KNIGHT. G, DRURY. J, WARD. J.** The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care* 1985; 8: 125-8.

- [63] . **HARRIS. M, EASTMAN. R, COWIE. C.** Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993; 16: 1446-52.
- [64] . **JENSEN. M, CHODROFF. M, DWORKIN. R.** The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. Review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178-8.
- [65] . **DAOUSI. C, MACFARLANE. I, WOODWARD. A** et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 976-82.
- [66] . **DAVIES. M, BROPHY. S, WILLIAMS. R, TAYLOR. A.** The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1518-22.
- [67] . **VAN ACKER. K, BOUHASSIRA. D, De BACQUER. D, WEISS. S, MATTHYS. K, RAEMEN. H, MATHIEU. C.** 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; 35: 206-13.
- [68] . **WU. E, BORTON. J, SAID. G** et AL. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2035-42.
- [69] . **JENSEN. M, CHODROFF. M, DWORKIN. R.** The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. Review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178-82.
- [70] . **ZELMAN. D, BRANDENBURG. N, GORE. M.** Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006; 22: 681-5.
- [71] . <http://www.has-sante.fr>. (Consulté-le 14 octobre 2014).
- [72] . [http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap13\\_NEUROPATHIE\\_DIABETIQUE.pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap13_NEUROPATHIE_DIABETIQUE.pdf). (Consulté-le 17 Janvier 2015 ).

- [73] . Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et les maladies métaboliques (CEEDMM), P.281.
- [74] . HAS : Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques. Recommandations professionnelles. Mai 2007 (Consulté-le).
- [75] . **FIGUEROA-ROMERO. C, SADIDI. M, FELDMAN. EL.** Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Dec 2008; 9(4): 301-14.
- [76] . **MARTIN. C, ALBERS. J, HERMAN. W et AL.** Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. Feb 2006; 29(2): 340-4.
- [77] . International working group on the diabetic foot. International consensus on the diabetic foot and practical guidelines non the management and prevention of the diabetic foot. Noordwij kerhout: International working group on the diabetic foot; 2007.
- [78] . Haute Autorité de santé(HAS). Séances de prévention des lésions des pieds chez le patient diabétique, par le pédicure-podologue. Juillet 2007. Saint-Denis : HAS, Service des actes professionnels. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). (Consulté-le 12 Octobre 2014).
- [79] . **BOULTON. A, VILEIKYTE. L, RAGNARSON-TENNVALL. G, APELQVIST. J.** The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-24.
- [80] . International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas*, 5th edition, 2011. Brussels: International Diabetes Federation. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas). (Consulté-le 12 Octobre 2014 ).
- [81] . **WUKICH. D, ARMSTRONG. D, ATTINGER. C et AL.** Management of diabetic foot disorders: a clinical guide. *Diabetes Care* 2013; 36: 2862–71.
- [82] . **HARRINGTON. C, ZAGARI. M, COREA. J et AL.** A cost-analysis of diabetic lower extremity ulcers. *Diabetes Care* 2000; 23: 1333–8.

- [83] . **STOCKL. K, VANDERPLAS. A, TAFESSE. E et al.** Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2129–34.
- [84] . **FOSSE. S, JACQUEMINET. S, DUPLAN. H et AL.** Incidence et caractéristiques des amputations de membres inférieurs chez les personnes diabétiques en France métropolitaine, 2003. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2006; 10: 71-3.
- [85] . **FIGUEROA-ROMERO. C, SADIDI. M, FELDMAN. EL.** Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Dec 2008; 9(4): 301-14.
- [86] . **NAKA. M, HIRAMATSU. K, AIZAWA. T, MOMOSE. A, YOSHIZAWA. K, SHIGEMATSU. Set al.** Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J.* 1992; 123: 46-53.
- [87] . **REDBERG. R, GREENLAND. P, FUSTER. V, PYORALA. K, BLAIR. S, FOLSOM. A et al.** Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group III: risk assessment in persons with diabetes. *Circulation* 2002; 105: e144-52.
- [88] . **CAMBOU. J, DANCHIN. N, BOUTALBI. Y, HANANIA. G, HUMBERT. R, CLERSON. P, VAUR. L, GUERET. P, BLANCHARD. D, GENES. N, LABLANCHE. J.** Investigateurs USIK 1995 et USIC 2000. Evolution of the management and outcomes of patients admitted for acute myocardial infarction in France from 1995 to 2000: data from the USIK 1995 and USIC 2000 nationwide registries. *Ann Cardiol Angeiol* 2004; 53: 12-7.
- [89] . **BOUHASSIRA. D, ATTAL. N.** Les douleurs neuropathiques. 2e édition. Arnette, Doin, 2011, 221 p.
- [90] . **ATTAL. N, CRUCCU. G, BARON. R.** EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. 2009 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17:1113-e88.

- [91] . **DWORKIN. R, O'CONNOR. A, BACKONJA. M, FARRAR. J, FINNERUP. N, JENSEN. T et al.** Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-25.
- [92] . **FINNERUP. N, SINDRUP. S, JENSEN. T.** The evidence for pharmacological treatment of neuropathic Pain. 2010; 150: 573-581.
- [93] . **YALCIN. I, CHOUCAIR-JAAFAR. N, BENBOUZID. M, TESSIER. L, MULLER. A, HEIN. L, FREUND-MERCIER. M, BARROT. M.** Bêta (2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Ann Neurol.* 2009; 65 218.
- [94] . **MARTINEZ. V, Attal. N, BOUHASSIRA. D, LANTERI-MINET. D.** Douleurs neuropathiques: diagnostic, évaluation, traitement. Recommandations de la SFETD. *Neurologies* 2010.
- [95] . **BAUER. C, NIETO-ROSTRO. M, RAHMAN. W, TRAN-VAN-MINH. A, FERRON. L, DOUGLAS. L, KADURIN. I, SRI RANJAN. Y, FERNANDEZ-ALACID. L, MILLAR. N, DICKENSON. A, LUJAN. R, DOLPHIN. A.** The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2-delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pre-gabalin. *J Neurosci.* 2009; 29: 4076-88.
- [96] . **VRANKEN. J, HOLLMANN. M, VAN DER VEGT. M, KRUIS. M, HEESEN. M, VOS. K, DIJKGRAAF. M.** Duloxetine in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain.* 2011; 152: 267-73.
- [97] . **XIAO. L, MACKEY. S, HUI. H, XONG. D, ZHANG. Q, ZHANG. D.** Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2010; 11:1827-33.
- [98] . **KATZ. J, FINNERUP. N, DWORKIN. R.** Clinical trial outcome in neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology.* 2008; 70: 263-72.

- [99] . **SCHWARTZ. S, ETROPOLSKI. M, SHAPIRO. D, OKAMOTO. A, LANGE. R, HAEUSSLER. J, RAUSCHKOLB. C.** Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 151-62.
- [100] . **DUBY. J, CAMPBELL. R, SETTER. S et ALL.** Diabetic neuropathy; an intensive review. *Am J Health-Syst Pharm,* 2004, 61, 160-176.
- [101] . **ATTAL. N, BOUHASSIRA. D** .Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *EMC Neurologie 2,* 2005, 44-54.
- [102] . **Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al.** Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
- [103] . **BACKONJA. M, GLANZMAN. R.** Gabapentin dosing for neuropathic pain; evidence from randomised placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003, 25(1), 81-104.
- [104] . **YUEN. K, BAKER. N, RAYMAN. G.** Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray. *Diabetes Care* 2002, 25, 1699-703.
- [105] . **COSTE. TC, GERBI. A, VAGUE. P et ALL.** Peripheral diabetic neuropathy and polyunsaturated fatty acid supplementations; natural sources or biotechnological needs? *Cell Mol Biol,* 2004, 50(7), 845-53.
- [106] . **HAUPT. E, LEDERMANN, KOPKE. W.** Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy –a three-week randomised, controlled pilot (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther,* 2005, 43 (2), 71-7.
- [107] . **APFEL. S, SCHWARTZ. S, ADORNATO. B et ALL.** Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy; a randomised controlled trial, RHNGF Clinical investigation group. *JAMA* 2000, 17, 2215-21.

- [108]. **BACKONJA. M, WALLACE. M, BLONSKY. E, CUTLER. B, MAN. B, RAUCK. R. et AL.** NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1054-62.
- [109]. **OSKARSSON. P, LJUNGGREN. J, LINS.P.** Efficacy and safety of mexiletine in treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997, 20, 1594-7.
- [110]. **HAMZA. M, WHITE. P, CRAIG. V et ALL.** Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000, 23, 365-9.
- [111]. **ZIEGLER. D, NOWAK. H, et AL.** Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb; 21(2):114-21.
- [112]. <http://www.aps.dz/sante-sciences-tech/13148-neuropathies-lancement-d%E2%80%99un-nouveau-traitement-ayant-peu-d%E2%80%99effets-secondaires> . (Consulté-le 31 Octobre 2014).
- [113]. Les compléments alimentaires améliorent les neuropathies chez les diabétiques Écrit par Docteur John Briffa 01.06.2011.
- [114]. <http://www.plaisirssante.ca/sante/diabete/9-supplements-pour-soigner-le-diabete#RyBuHtv8XUrPcgHf.99> Tiré de : Halte! Diabète (Guides Sélection), Automne 2010. (Consulté-le 29 Mars 2015).
- [115]. <http://www.prioritesantemutualiste.fr/psm/maladies-examens/407389/comment-prevenir-la-neuropathie-diabetique> Publié le 6 février 2013. (Consulté-le 28 Mars 2015 ).
- [116]. **COOPER. EH.** Neuron specific enolase. *Int J Biol Markers* 1994; 4: 205–10.
- [117]. **OLIVA. D, CALI. L, FEO. S, GIALLONGO. A.** Complete structure of the human gene encoding neuron specific enolase. *Genomics* 1991; 10: 157–65.

- [118]. Diabetes Care online, 11/7/2013, doi : 10.2337/dc13-0590 REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2013 – N°456 19.
- [119]. **PIRART. J.** Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. Diabetes Care 1978; 1: 168-88.
- [120]. **BEUTLER. E, KUHL. W, STACKS. P.** Sodium-Potassium ATPase activity is influenced by ethnic origin and not by obesity. N Eng J Med 1983; 309: 756-60.
- [121]. **VAGUE. P, BRUNETTI. O, VALET. A, ATTALI. I, LASSMANN-VAGUE. V, VIALETTES. B.** Increased prevalence of neurologic complications among insulin-dependent diabetic patients of algerian origin. Diabetes Metab 1988; 14: 706-11.
- [122]. **YOUNG. M, BOULTON. A, MCLEOD. A, WILLIAMS. D, SONKSEN. P. A** multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993; 36: 150-4.
- [123]. [www.Sante-Medecine.net](http://www.Sante-Medecine.net). (Consulté-le 31 Mars 2015 ).
- [124]. **BARZILAY. J, WARRAM. J, RAND. L, PFEIFER. M, KROLEWSKI. A.** Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA-DR3/4 phenotype in type 1 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1992; 116: 544-9.
- [125]. **VAGUE. P, DUFAYET. D, COSTE. T, MARISCOT. F, JANNOT. M, RACCAH. D.** Association of diabetic neuropathy with Na/K ATPase gene polymorphism. Diabetologia 1997; 40: 506-11.
- [126]. **FORREST. K, MASER. R, PAMBIANCO. G, BECKER. D, ORCHARD. T.** Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. Diabetes, 1997, 46, 665-670.
- [127]. **LECHI. C, CORRODINI. P, POLIGNANA. R, BORADONNA. G, DELVA. P, LECHI. A.** Measurement by bioluminescence technique of erythrocyte membrane Na + K + ATPase activity in hypertensive patients. Clin Chim Acta, 1987, 163, 329-337.

- [128]. **HEESOM. A, MILLWARD. A, DEMAINE. A.** Susceptibility to diabetic neuropathy in patients with insulin dependent diabetes mellitus is associated with a polymorphism at the 5' end of the aldose reductase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 213-6.
- [129]. **ICHIKAWA. F, YAMADA. K, ISHIYAMA-SHIGEMOTO. S, Yuan. X, NONAKA. K.** Association of an (A-C)<sub>n</sub> dinucleotide repeat polymorphic marker at the 5'-region of the aldose reductase gene with retinopathy but not with nephropathy or neuropathy in Japanese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 744-8.
- [130]. **NG. D, CONN. J, CHUNG. S, LARKINS. R.** Aldose reductase (AC)<sub>n</sub> microsatellite polymorphism and diabetic microvascular complications in Caucasian type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 21-7.
- [131]. **BENJAFIELD. A, GLENN. C, WANG. X, COLAGIURI. S, MORRIS. B.** **TNFRSF1B** in genetic predisposition to clinical neuropathy and effect on HDL-cholesterol and glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 753-7.
- [132]. **ITO. H, TSUKUI. S, KANDA. T, UTSUGI. T, OHNO. T, KURUBAYASHI. M.** Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and polyneuropathy in type 2 diabetes without macroalbuminuria. *J Int Med Res* 2002; 30: 476-82.

# *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

### أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 38

سنة: 2015

## الإعتلال العصبي السكري وعلاماته الحالية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : قدس دوخة

المزودة في 29 يناير 1989 بأوطاط الحاج

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض السكري - الإعتلال العصبي السكري - علاماته البيولوجية.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيدة: سعيدة طلال  
أستاذة في الكيمياء الحيوية  
السيد: أحمد بورزة  
أستاذ في الأمراض العصبية  
السيد: ياسين سخسوخ  
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة  
السيد: عبد القادر لعثيريس  
أستاذ في الصيدلة الغالينية