

Nouvelles approches de la polyneuropathie diabétique

Michael Polydefkis, MD

John W. Griffin, MD

Justin McArthur, MBBS, MPH

Le diabète est une maladie grave et coûteuse, qui affecte environ 8 % des adultes aux Etats-Unis.¹ Dans le monde entier, l'incidence du diabète augmente de façon spectaculaire,² en particulier chez les enfants.³ L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'il y aura, avant l'année 2010, 220 millions de personnes diabétiques. La neuropathie périphérique diabétique (NPD) est une des complications les plus fréquentes et pourtant elle demeure un problème clinique difficile. La polyneuropathie diabétique affecterait près de la moitié des diabétiques.⁴ Alors que certaines études indiquent une prévalence encore plus importante chez les diabétiques de type 2,^{4,7} d'autres travaux suggèrent que les symptômes sont plus sévères dans cette population.⁴ Les complications de la NPD sont une cause majeure d'hospitalisation chez les diabétiques,⁸ et la neuropathie vient en troisième position, derrière les maladies macro-vasculaires et la néphropathie, en ce qui concerne les dépenses globales liées aux complications du diabète sur la vie entière.⁹ La polyneuropathie diabétique était autrefois perçue comme une complication tardive et inévitable du diabète. Il apparaît de plus en plus actuellement que la neuropathie peut être associée à des anomalies légères du métabolisme du glucose et qu'elle peut même être le symptôme révélateur du diabète.¹⁰

PRÉSENTATION DE DOSSIERS

Patiente N° 1

Une femme de 62 ans se présente avec une douleur brûlante des pieds existant depuis 1 an. Elle décrit ses symptômes comme étant plus marqués la nuit et aggravés par la station debout. Elle ressent des douleurs semblables à des décharges électriques et une hyperalgie telle que les stimuli les plus minimes (par exemple, le frottement des draps du lit sur ses pieds) provoquent des douleurs. Elle raconte qu'elle a

Les patients qui se plaignent d'engourdissements, de fourmillements ou de dysesthésies des orteils ou des pieds sont fréquemment adressés au neurologue. Souvent, les seuls signes objectifs d'un dysfonctionnement des nerfs périphériques chez ces patients portent uniquement sur les fibres nerveuses sensibles de petit calibre. L'examen de ces patients peut montrer une diminution distale de la sensibilité à la piqure d'épingle et les biopsies cutanées de la région distale de jambe montrent la perte de fibres nerveuses sensibles de petit calibre. Des études centrées sur l'examen de ces fibres ont conduit à l'impression de plus en plus forte qu'une neuropathie peut être associée aux stades précoces du diabète ou à une diminution de la tolérance au glucose (DTG). Une neuropathie est souvent à même d'être le symptôme révélateur d'un diabète ou d'une DTG. En outre, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale semble être une méthode plus sensible pour détecter une altération du métabolisme glucidique chez ces patients que la glycémie à jeun ou l'hémoglobine glyquée. Il est possible que les patients atteints d'une neuropathie associée à une DTG représentent une population de choix pour de futures études portant sur la régénération, du fait que la neuropathie est moins sévère et qu'elle est présumée être plus facilement réversible chez ces patients que chez les diabétiques.

Les fibres de petit calibre ont fait l'objet de peu d'évaluations dans le passé, par manque de mesures objectives. Plusieurs méthodes d'évaluation de ces fibres sont récemment apparues, en particulier la biopsie cutanée avec révélation des fibres nerveuses épidermiques. Leur accessibilité rend les fibres nerveuses épidermiques intéressantes pour étudier des modèles d'atteintes nerveuses; elles ont de plus le potentiel pour être développées comme critère de jugement original. Une telle approche permet de faire face à quelques-unes des difficultés rencontrées dans les précédents essais portant sur la polyneuropathie diabétique.

JAMA. 2003; 290: 1371-1376.

www.jama.com

fréquemment l'impression que ses pieds sont comme "en feu".

L'examen clinique montre des réflexes achilléens normaux ainsi qu'une sensibilité proprioceptive et une sensibilité vibratoire normales. La seule anomalie retrouvée est la perte légère, en forme de chaussettes, de la sensibilité à la piqure d'épingle. Les épreuves diagnostiques ne révèlent rien, l'électromyographie et l'évaluation de la conduction nerveuse étant normales. Les résultats du bilan d'orientation diagnostique d'une neuropathie sont normaux, ce bilan comprenant une numération globulaire complète, une batterie d'analyses chimiques et d'explorations métaboliques, une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, un test rapide de la réagine plasmatique, ainsi que l'évaluation des taux de TSH, de vitamine B12, d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des antigènes A et B du syndrome de Goujerot-Sjögren. La patiente n'a pas d'antécédents familiaux de neuropathie et n'a pas été exposée à des toxines. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et les biopsies cutanées pratiquées afin d'évaluer la densité des fibres nerveuses épidermiques

(FNE) montrent des anomalies (HGPO: valeur de la glycémie à 2 heures, 1,54 g/l [8,55 mmol/l]; biopsie cutanée: perte de FNE au site distal de jambe – voir Figure 1).

Patiente N° 2

Une femme de 60 ans se présente avec une dysesthésie sensitive des pieds existant depuis 4 ans. On note comme symptômes initiaux des sensations de piqures d'épingles et d'aiguilles, des fourmillements, des sensations de brûlures et des douleurs aiguës, en coups de poignards,

Affiliations des auteurs : Departments of Neurology (Drs Polydefkis, Griffin et McArthur), Pathology (Dr Griffin), Neuroscience (Dr Griffin), et Epidemiology (Dr McArthur), Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland.

Correspondance : Michael Polydefkis, MD, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Pathology 509, 600 N Wolfe St, Baltimore, MD 21287 (e-mail: mpolyde@jhmi.edu).

Rédacteur en chef de la section Grand Rounds du Johns Hopkins Bayview Medical Center : David B. Hellmann, MD, Charles Weiner, MD, Stephen D. Sisson, MD, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland; David S. Cooper, MD, Rédacteur associé, JAMA.

dans les orteils. Les symptômes ont progressé par la suite en direction de la partie proximale des membres inférieurs, impliquant la plante des pieds et la partie distale des jambes, tout en s'accompagnant d'engourdissements. Dans les antécédents médicaux notables, on relève une intervention chirurgicale pour syndrome du canal carpien pratiquée 2 ans auparavant, cette intervention n'ayant apporté aucun bénéfice appréciable. La glycémie à jeun effectuée il y a 5 ans, soit 1 an avant l'apparition des premiers symptômes, est normale (0,81 g/l [4,49 mmol/l]). Un an plus tard, c'est-à-dire au moment de l'apparition des symptômes, elle est à 1,10 g/l (6,10 mmol/l). Le taux d'HbA_{1c} effectué 1 an après l'apparition des symptômes est à 5,8 % ; il est à 6,4 % 3 ans après l'apparition

des symptômes. Six mois plus tard, le taux d'HbA_{1c} est à 7,8 % et le diagnostic de diabète est établi ; un traitement oral est alors débuté ainsi qu'une surveillance du taux d'HbA_{1c}. Six mois plus tard, ce taux est à 6,0 %. Au moment de l'apparition des symptômes, les résultats de l'électromyographie/exploration de la conduction nerveuse sont normaux ; les résultats de cette étude refaite 2 ans plus tard sont alors interprétés comme limites ; enfin, une troisième étude, effectuée presque 4 ans après l'apparition des symptômes, montre une neuropathie sensitive avec diminution d'amplitude du potentiel de nerf sural. L'examen clinique révèle des réflexes et une force musculaire entièrement normaux. Il existe une perte sensitive notable, en forme de chaussettes,

avec une diminution de la sensibilité à la piqûre d'épingle s'étendant jusqu'aux genoux, une augmentation du seuil vibratoire et une réduction de la sensibilité proprioceptive des orteils. Il existe, de plus, une diminution subjective de la sensibilité dans le territoire du nerf médian droit.

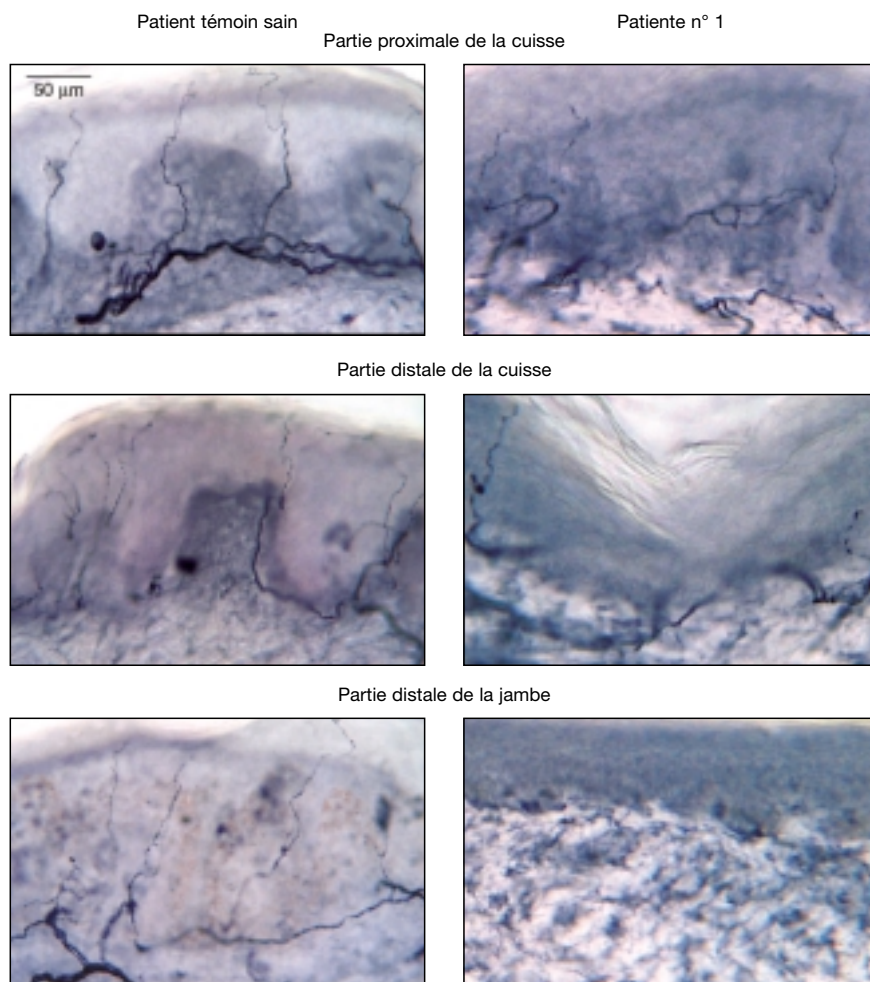
DISCUSSION

L'impression de plus en plus forte que la NPD peut apparaître de manière précoce au cours de l'évolution d'une altération du métabolisme glucidique, et qu'elle peut même être le symptôme révélateur d'un diabète, est encore accentuée par les observations de ces 2 patientes. Des efforts considérables ont été faits pour tenter de mieux comprendre la physiopathologie de la NPD et ils ont conduit à la réalisation de nombreux essais cliniques bien conçus. Malgré cela, la NPD demeure un problème clinique difficile et il n'existe actuellement aucun traitement visant à stopper ou à ralentir la progression de la maladie qui ait été approuvé aux États-Unis par la FDA (*Food and Drug Administration*). Cet article se propose d'analyser comment l'étude d'une sous-population de fibres nerveuses – plus précisément, les fibres nerveuses sensitives de petit calibre – a contribué à notre compréhension de la NPD et a pu nous offrir l'occasion de faire face à quelques-unes des difficultés rencontrées lors des précédents essais sur la polyneuropathie.

La technique de biopsie cutanée

Des biopsies de peau ont été effectuées chez la patiente n° 1 pour évaluer ses nerfs cutanés. Cette technique est apparue au cours des dix dernières années comme une méthode utile au diagnostic et à l'étude des affections des nerfs périphériques.¹¹⁻¹⁵ L'étude des nerfs périphériques s'est concentrée jusqu'à présent principalement sur les fibres nerveuses myélinisées, les méthodes disponibles d'évaluation des petites fibres amyéliniques étant limitées. Les fibres amyéliniques restent "invisibles" aux explorations standards de la conduction nerveuse, qui évaluent les fibres motrices et les grosses fibres sensitives. L'évaluation des fibres amyéliniques par biopsie de nerf sural est problématique et nécessite le recours à un microscope électronique. La biopsie nerveuse, également, ne donne qu'un aperçu d'un endroit précis du nerf à un moment donné. Enfin, d'un point de vue fonctionnel, alors que la sensation cutanée est transformée par les fibres nerveuses qui atteignent leurs cibles dans la peau, ces fibres ne sont pas identifiées par les biopsies de nerfs. Ces limites, mais aussi les observations que les personnes atteintes de neuropathie sensitive ont des douleurs neuropathiques avec allodynie marquée, ont suscité des études sur l'innervation cutanée et ont conduit au développement de méthodes d'identification et

Figure 1. Echantillons de biopsies cutanées de régions représentatives provenant d'un patient sain et de la patiente n° 1.



La densité des fibres nerveuses épidermiques (FNE) du patient témoin sain est normale dans tous les sites biopsiés. Chez la patiente n° 1, cette densité est normale dans les régions proximales et distales de cuisse, mais il existe, au niveau du site distal de jambe, une complète dénervation de l'épiderme et du derme sous-épidermique. L'expression de l'ubiquitine hydrolase dans les FNE est indiquée par la coloration bleue et résulte d'un immuno-marquage utilisant un anticorps polyclonal contre le PGP (protein gene product) et un complexe avidine – biotine peroxydase, le chromogène étant le Vector SG. Une contre-coloration des sections a été faite avec l'éosine Y (grossissement d'origine $\times 40$).

de quantification des fibres nerveuses amyéliniques dans la peau.

Les premières études sur les nerfs cutanés se sont focalisées sur la structure des nerfs myélinisés conduisant aux corpuscules de Meissner.^{16,17} Le développement d'un anticorps monoclonal contre le PGP9.5 (*protein gene product 9.5*), marqueur de tous les axones,¹⁸ a permis de pouvoir visualiser les petites fibres nerveuses sensibles par des techniques immunohistochimiques. Cette approche a été utilisée par un certain nombre de chercheurs pour visualiser les plexus sous-papillaires de petites fibres nerveuses myélinisées et amyéliniques. Les fibres nerveuses de l'épiderme ont reçu la plus grande attention, principalement parce qu'elles semblent être des indicateurs précoces de neuropathie et que des échantillons adéquats en vue d'une analyse quantitative peuvent être facilement obtenus.^{11,19-21} De solides données ont permis l'établissement de normes²² et ont montré que la perte des FNE dans la neuropathie diabétique²³ et dans d'autres neuropathies^{24,25} se fait selon un schéma distal dominant. Les comparaisons entre les comptes de fibres nerveuses amyéliniques provenant de biopsies du nerf sural et les densités de FNE suggèrent la possibilité que la biopsie cutanée donne une mesure plus fine des fibres nerveuses sensibles de petit calibre.²⁶ Une diminution de l'innervation épidermique a été retrouvée aussi bien chez des personnes ayant des réflexes achilléens normaux, une amplitude du potentiel de nerf sural normale et des mesures quantifiées des seuils de sensibilité normales que chez des patients souffrant d'allodynie spontanée.^{27,28} Alors que les bases structurelles précises de l'allodynie restent incertaines, il est clair que celle-ci peut survenir même quand la déplétion en fibres A delta et C au sein de la peau est marquée. La technique de biopsie cutanée est limitée par l'extrême variabilité de l'innervation épidermique parmi les sujets témoins sains. Cela pourrait se traduire par la nécessité d'inclure un nombre élevé de sujets dans les essais cliniques qui utilisent cette méthode de mesure. De plus, l'absence de diminution de la densité des FNE avec l'âge,²² telle qu'elle existe par d'autres mesures, a conduit certains investigateurs à mettre en doute cette technique.

DTG et neuropathie périphérique

Il existe un consensus de plus en plus important en faveur de l'inclusion de patients légèrement atteints dans les futurs essais portant sur la régénération dans les NPD. Plusieurs études récentes ont rapporté une association entre la diminution de la tolérance au glucose (DTG) et la neuropathie périphérique.²⁹⁻³¹ Le diagnostic de DTG nécessite une mesure de la glycémie 2 heures après prise orale à jeun de 75 g de glucose, la DTG étant définie par une valeur de cette glycémie située entre 1,40 et 2,00 g/l (7,77 - 11,10 mmol/l).³² Plusieurs grandes

études longitudinales ont montré que la DTG précède le diabète et augmente le risque de développer ultérieurement un diabète.^{33,34} Perdre du poids modérément et pratiquer un exercice physique régulier ou bien prendre un traitement de metformine sont deux types d'action qui réduisent le risque de progression d'une DTG vers un diabète.³³ D'autres études ont suggéré qu'avoir une DTG confère une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de décès.

La patiente n° 1 avait des glycémies de 1,04 g/l (5,77 mmol/l) à jeun et de 1,54 g/l (8,55 mmol/l) à 2 heures à l'HGPO, ces valeurs étant compatibles avec le diagnostic de DTG. La fonction des grosses fibres nerveuses, mesurées par les tests de conduction nerveuse, était normale. Les biopsies cutanées montraient une perte en FNE au site distal de jambe, compatible avec le diagnostic de neuropathie sensitive avec lésions des petites fibres (voir Figure 1).

Plusieurs auteurs ont rapporté une augmentation de la prévalence de la DTG chez les patients atteints d'une neuropathie sensitive douloureuse^{37,38} et une réduction de la densité des FNE a été observée chez des patients atteints de neuropathie périphérique et de DTG sélectionnés au hasard.³⁹ Nous avons récemment achevé une étude, basée sur des observations similaires, chez des patients atteints de neuropathie cryptogénique, à prédominance sensitive, confirmée cliniquement.³¹ Les résultats d'HGPO ont été anormaux dans 56 % des cas, 36 % des patients ayant une DTG et 20 % un diabète franc. Ces pourcentages sont 2 à 3 fois plus élevés que ceux rapportés dans l'étude III de la *National Health and Nutrition Examination Survey*, qui indique 15,8 % de sujets ayant une DTG parmi 2844 participants âgés de 40 à 74 ans.¹ Dans notre étude, il existait, à la fois chez les patients atteints de DTG et chez ceux atteints de diabète, des preuves objectives de l'existence d'une neuropathie; les patients ayant une DTG avaient, cependant, une neuropathie moins sévère que les diabétiques, en se basant sur les biopsies cutanées des régions distales de jambe, sur l'amplitude du potentiel de nerf sural et la vitesse de conduction correspondante et sur la réponse motrice péronière. Nous avons trouvé une relation directe, proportionnelle, entre le degré d'altération du métabolisme du glucose et la sévérité de la neuropathie, semblable à celle existant entre l'hyperglycémie et la maladie cardiovasculaire.^{40,41} Après répartition en fonction du type de neuropathie, nous avons constaté que l'ancienneté des symptômes était inférieure chez les patients atteints d'une neuropathie prédominant au niveau des petites fibres (voir Figure 2) et que la plupart d'entre eux avaient une DTG. Ces résultats suggèrent que la perte de fibres nerveuses de petit calibre est peut-être le signe détectable le plus précoce d'une neuropathie en cas d'altération du

métabolisme glucidique et que l'HGPO est un test plus sensible pour diagnostiquer cette altération chez les patients atteints d'une neuropathie sensitive cryptogénique que la glycémie à jeun ou le dosage de l'HbA_{1c}.³¹

Dans la mesure où nous avons effectué une étude transversale, nous avons seulement montré une association entre la DTG et la neuropathie périphérique. Néanmoins, notre étude apporte un soutien indirect à l'existence d'une relation causale étant donné la force de l'association, l'existence d'une relation proportionnelle, la reproduction de ces constatations dans différentes populations, et la crédibilité biologique de cette relation.⁴² Ces constatations sont également compatibles avec l'opinion naissante que les complications du diabète existent chez les sujets ayant une DTG. Il est clair que des études longitudinales sont nécessaires pour établir la relation temporelle entre la neuropathie associée à une DTG et la neuropathie diabétique. Seront nécessaires également des études complémentaires évaluant la possibilité d'une amélioration de la neuropathie par l'amélioration du contrôle glycémique.

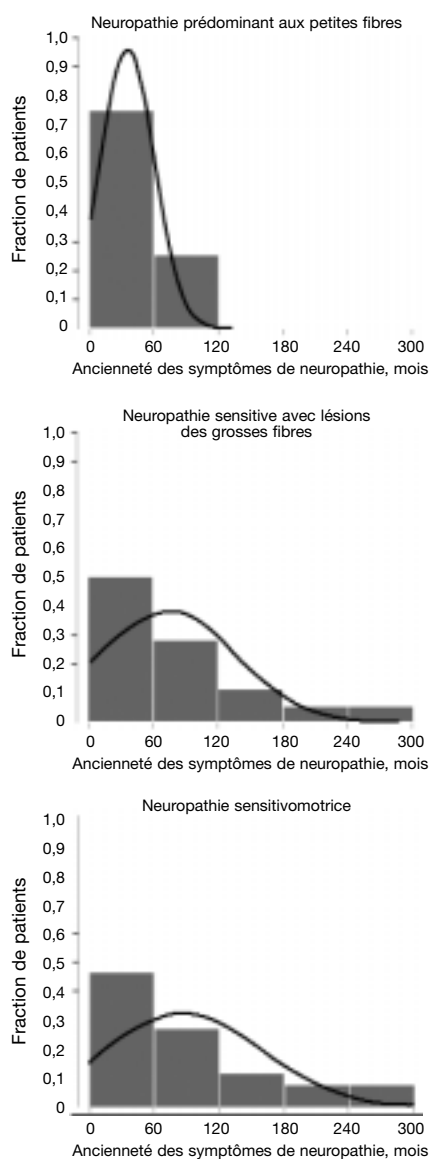
Chez la patiente n° 2, la glycémie à jeun était altérée (1,10 g/l [6,10 mmol/l]) au moment de l'apparition des symptômes. Cette patiente n'ayant pas eu d'HGPO, nous restons dans le doute quant à la possibilité d'un diabète ou d'une DTG chez elle à moment là. Si c'était le cas, sa neuropathie aurait pu servir de symptôme révélateur et une action énergique visant à améliorer le contrôle glycémique aurait peut-être pu améliorer sa neuropathie.

Difficultés rencontrées dans les essais sur la NPD et nouvelles approches

Les essais cliniques concernant la NPD se sont concentrés jusqu'à présent sur l'amélioration de la douleur neuropathique associée à la NPD (essais portant sur les symptômes), sur la prévention de l'aggravation d'une maladie existante (essais de prévention) et sur la réparation des dommages existant (essais portant sur la régénération). En ce qui concerne le traitement symptomatique de la NPD, des progrès très importants ont été faits; les essais de prévention et portant sur la régénération ont progressé plus lentement.

Plusieurs leçons importantes ont été tirées des essais portant sur la régénération au cours des dernières décades.⁴³ Ces leçons incluent la reconnaissance que ces essais devraient inclure des patients atteints d'affections plus légères, que les essais doivent être effectués sur de longues périodes de façon à pouvoir détecter les effets des traitements et qu'ils devraient inclure un nombre plus important de patients et des populations de patients plus uniformes.⁴⁴ Il est possible qu'en incluant des patients atteints d'une NPD à un stade avancé, tels que ceux qui n'ont pas de réponses surales dans les

Figure 2. Ancienneté des symptômes et type de neuropathie (n = 41).



Les résultats des explorations de la conduction nerveuse et des biopsies cutanées nous ont permis de classer les neuropathies en plusieurs types. S'ils n'avaient d'anomalies qu'à la biopsie cutanée du site distal de jambe, les patients étaient classés comme ayant une neuropathie sensitive prédominant aux petites fibres.²⁵ Ils ont été classés comme ayant une neuropathie sensitive avec lésion des grosses fibres s'ils avaient des réponses surales anormales et des réponses péronières profondes normales. La neuropathie sensitivomotrice a été définie par l'existence de réponses surales et péronières profondes anormales. En se basant sur cette classification, il semble que l'implication des fibres nerveuses progresse par paliers, depuis celle des axones sensitifs de petit calibre jusqu'à celle des fibres motrices, en passant par celle des gros axones sensitifs myélinisés. Les courbes ont été tracées à partir de données brutes. Adapté avec la permission de l'auteur.³¹

essais sur la régénération, on mette la barre trop haut pour des agents potentiellement neurotrophiques ou régénératoires, en espérant que des tissus sévèrement endommagés se régénèrent.⁴⁴ De même, le caractère chronique

de la NPD fait qu'il est difficile de détecter des différences entre les groupes de traitements dans les essais cliniques ne durant que quelques mois ou années; on pense qu'un suivi de 3 à 5 ans est nécessaire.^{43,45}

Les dossiers que nous avons présentés plus haut sont instructifs, car ils mettent en lumière des solutions potentielles à ces difficultés. Si la neuropathie associée à une DTG est un processus pathologique précurseur de NPD, il est possible que les patients atteints de DTG représentent une population d'étude intéressante étant donné que leur neuropathie est moins sévère et qu'elle est présumée être plus facilement réversible que celle des patients diabétiques.

De plus, une évaluation complémentaire des petites fibres nerveuses dans les futurs essais sur la NPD serait la bienvenue, compte tenu des arguments indiquant que ces nerfs sont susceptibles d'être touchés de manière préférentielle et précocement dans les altérations du métabolisme glucidique. Les méthodes actuelles d'évaluation des fibres sensitives de petit calibre comprennent la biopsie du nerf sural, les mesures quantifiées des seuils de sensibilité et de la sécrétion des glandes sudoripares, et la biopsie de peau. Chacune de ces méthodes présente du pour et du contre; cependant, la *Peripheral Nerve Society* a remis en question pour les essais futurs sur la NPD la pratique de biopsies de nerf sural en tandem du fait de l'importante morbidité de cette technique.⁴⁶

La nécessité pour les essais sur la NPD d'avoir des durées de suivi allant jusqu'à 3 à 5 ans de façon à pouvoir détecter une différence entre le groupe traité et le groupe témoin⁴⁷ rend la tâche décourageante, surtout si un grand nombre de participants est impliqué. Durant ces dernières années, nous avons développé, pour évaluer la régénération axonale, une approche originale qui peut permettre de réduire cette durée de suivi. La possibilité d'avoir une mesure quantitative des FNE par une méthode relativement non invasive, la biopsie cutanée, nous a permis d'effectuer des prélèvements en série dans l'espèce humaine et d'examiner la régénération de ces nerfs au cours du temps. Plusieurs modèles standardisés de lésions nerveuses ont émergé. Deux de ces modèles impliquent une section des fibres nerveuses cutanées, avec dénervation et réinnervation ultérieures de l'épiderme.⁴⁷ Les bourgeonnements régénératoire et collatéral peuvent tous deux être appréciés de cette façon, la pousse collatérale survenant plus lentement et moins complètement que la pousse régénératrice. Le bourgeonnement régénératoire est une repousse d'axones le long des bandes de cellules de Schwann dénervées, tandis que la régénération collatérale est une ramification de FNE existantes. Un troisième modèle implique une dénervation chimique de l'épiderme et du

derme sous-épidermique, obtenu par l'application topique d'une crème contenant de la capsaïcine. La capsaïcine est la substance "active" des piments forts rouges; elle stimule les petites fibres nerveuses par l'intermédiaire d'un récepteur de type canal cationique non sélectif, le VR1.⁴⁸ Dans l'espèce humaine, presque toutes les fibres épidermiques sont sensibles à la capsaïcine; l'activation du VR1 déclenchée par la capsaïcine produit un flux calcique entrant, avec pour conséquence une activation de protéases sensibles au calcium⁴⁹ et une dégénérescence axonale. Il a été montré une réduction du nombre de fibres nerveuses épidermiques et sous-épidermiques dans la peau traitée par capsaïcine^{50,51} et cette technique semble être un outil puissant pour dénervé de manière expérimentale l'épiderme et étudier la régénération qui lui succède.⁵² La Figure 3 montre une série de biopsies cutanées, illustrant une dénervation induite par capsaïcine suivie de réinnervation.

En utilisant la même approche, nous avons étudié la régénération des FNE, définie comme une récupération de la densité des FNE, chez des sujets diabétiques et non diabétiques. Les premiers résultats suggèrent que les diabétiques ont une réduction de leur capacité à régénérer les axones et que les modifications nerveuses surviennent précocement dans le cours du diabète avant tout symptôme ou signe de neuropathie.⁵³ Ces données sont cohérentes avec de précédentes études animales⁵⁴ et également avec des travaux suggérant que les diabétiques ont une faculté de récupération moins bonne que les non diabétiques en cas d'atteinte nerveuse périphérique.^{55,56} Les implications pour des essais portant sur la régénération dans la NPD sont potentiellement considérables. Etant donné que la récupération succédant à une atteinte des FNE est une question de mois, il est possible que cette approche réduise de manière notable la durée des essais. Enfin, puisque les diabétiques sans neuropathie semblent avoir une diminution de leurs capacités de régénération, ce peut être un argument pour inclure des diabétiques chez lesquels il n'existe aucun argument en faveur d'une neuropathie dans les essais portant sur la régénération.

Applications cliniques

L'association possible d'une neuropathie et d'une DTG et les constatations que la régénération axonale est diminuée chez les diabétiques ont plusieurs implications cliniques importantes. Nous pensons qu'il faudrait rechercher, chez les patients atteints de neuropathie sensitive, des anomalies imperceptibles du métabolisme glucidique, telles qu'une DTG, et qu'il faudrait traiter ces patients s'ils présentent de telles anomalies. De plus, il existe des raisons de penser qu'il faut traiter les atteintes nerveuses de ces patients de façon plus énergique.

Une glycémie effectuée 2 heures après prise orale de glucose est nécessaire à l'identification des patients ayant une DTG. Cette approche diffère de la pratique habituelle consistant à effectuer une glycémie à jeun pour le dépistage du diabète. Il existe de plus en plus d'arguments permettant de penser que le contrôle de la glycémie n'est pas correctement apprécié par l'HbA_{1c},⁵⁷ et les critères de diagnostic du diabète de l'*American Diabetes Association* n'incluent pas le taux d'HbA_{1c}.⁵⁸ Les valeurs de la glycémie 2 heures après prise orale de glucose sont plus prédictives que les valeurs de l'HbA_{1c} ou de la glycémie à jeun pour la mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues.⁵⁹⁻⁶¹ De plus, la DTG est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire^{35,36,62} et de décès.³⁵ La pratique d'une HGPO dans l'évaluation d'une neuropathie périphérique se justifie donc facilement. Si une DTG est diagnostiquée, elle devrait être traitée. Si une DTG est diagnostiquée et traitée, il peut y avoir une amélioration ou une stabilisation de la neuropathie (observation personnelle de M. Polydefkis) et le risque de ces patients de développer un diabète et, peut-être, une maladie cardiovasculaire sera réduit.³³

Pour les diabétiques ayant des atteintes nerveuses, tels que la patiente n° 2 souffrant d'un syndrome du canal carpien, le contrôle de la glycémie est certainement important. Il peut également exister des motivations pour traiter énergiquement un syndrome du canal carpien chez ces patients. Une attitude minimale avec pose d'attelle et infiltration de corticoïdes peut, si elle n'est pas suivie de succès, aboutir à une perte axonale. Etant donné que les diabétiques ont une capacité de régénération diminuée, il semble préférable de les traiter rapidement par une libération chirurgicale définitive. Les mêmes arguments peuvent être invoqués pour les atteintes radiculaires dues à des affections rachidiennes et potentiellement chez les patients atteints de DTG.

En conclusion, la NPD représente une préoccupation médicale majeure, ayant une forte prévalence, entraînant un coût économique énorme pour la société et occasionnant des souffrances humaines considérables. Dans le passé, les essais sur la NPD portant sur la prévention et sur la régénération ont mis les chercheurs à l'épreuve et n'ont pas abouti à des traitements approuvés par la FDA; pourtant la NPD demeure un champ d'action dynamique. Les observations cliniques que la NPD peut débuter précocement dans le cours d'une altération du métabolisme glucidique et que la capacité de régénération axonale peut être diminuée chez les diabétiques ont des implications cliniques importantes concernant l'approche de ces patients. De plus, le développement de nouvelles mesures d'évaluation de la régénération axonale dans l'espèce humaine offre de formidables

possibilités pour de futurs essais portant sur la régénération dans la NPD.

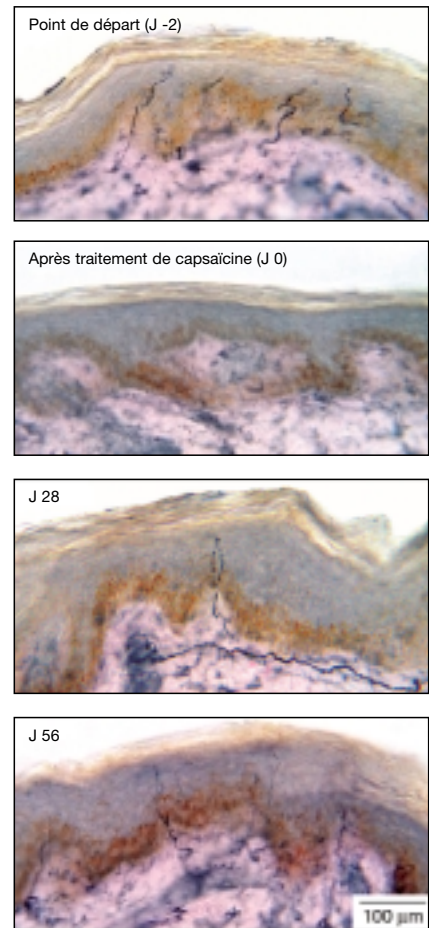
Financement/Soutien : ce travail a été soutenu par une bourse NS41374 du National Institutes of Health, de la Juvenile Diabetes Research Foundation, et par une bourse Johns Hopkins GCRC (M01-RR00052).

Remerciements : nous remercions les membres des institutions suivantes, Howard County, Pikesville, St Agnes Hospital, Johns Hopkins Hospital et North Arundel Hospital Diabetes Support Groups. Nous remercions aussi Kelly Gebo, MD, MPH, Steve Sisson, MD et Charles Wiener, MD, pour la lecture critiques du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-524.
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997;14 (suppl 5):S1-S85.
- Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13 (suppl 6):1395-1402.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-824.
- Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl)]. *Diabetes Metab*. 1977;3:245-256.
- Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (2nd part) (author's transl)]. *Diabetes Metab*. 1977;3:173-182.
- Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)]. *Diabetes Metab*. 1977;3:97-107.
- Kozak G, Rowbotham J. Diabetic foot disease: a major problem. In: Kozak G, Hoer C, eds. *Management of Diabetic Foot Problems*. Philadelphia, Pa: Saunders; 1984:1-8.
- Caro J, Ward A, O'Brien J. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the US. *Diabetes Care*. 2002;25:476-481.
- Russell J, Feldman EL. Impaired glucose tolerance—does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001;24:1109-1112.
- McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*. 1995;45:1848-1855.
- Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G. Utility of skin biopsy in diabetic neuropathy. *Semin Neurol*. 1996;16:163-171.
- Kennedy W, Wendelschafer-Crabb G, Walk D. Utility of skin biopsy and skin blister in neurological practice. *J Clin Neuromusc Dis*. 2000;1:196-203.
- Lauria G, Holland N, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy. *J Neurol Sci*. 1999;164:172-178.
- Griffin JW, McArthur JC, Polydefkis M. Assessment of cutaneous innervation by skin biopsies. *Curr Opin Neurol*. 2001;14:655-659.
- Bolton CF, Winkelmann RK, Dyck PJ. A quantitative study of Meissner's corpuscles in man. *Neurology*. 1966;16:1-9.
- Dyck PJ, Winkelmann RK, Bolton CF. Quantitation of Meissner's corpuscles in hereditary neurologic disorders: Charcot-Marie-Tooth disease, Roussy-Levy syndrome, Dejerine-Sottas disease, hereditary sensory neuropathy, spinocerebellar degenerations, and hereditary spastic paraplegia. *Neurology*. 1966;16:10-17.
- Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5—a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Res*. 1983;278:224-228.
- Dalsgaard CJ, Rydh M, Haegerstrand A. Cutaneous innervation in man visualized with protein gene product 9.5 (PGP 9.5) antibodies. *Histochemistry*. 1989;92:389-390.
- Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edstrom D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibers and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261:25-33.
- Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G. The innervation of human epidermis. *J Neurol Sci*. 1993;115:184-190.
- McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*. 1998;55:1513-1520.
- Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology*. 1996;47:1042-1048.
- Polydefkis M, Yiannoutsos C, Cohen B, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology*. 2002;58:115-119.
- Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology*. 1997;48:708-711.
- Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology*. 1999;53:1634-1640.
- Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol*. 1998;44:47-59.
- Periquet M, Novak V, Collins MP, et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*. 1999;53:1641-1647.
- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of

Figure 3. Sections représentatives de biopsies cutanées : au démarrage de l'étude, après dénervation par capsaïcine et à 2 moments de la réinnervation.



La biopsie cutanée montre au départ une innervation normale de l'épiderme. Après traitement par capsaïcine (J 0), il apparaît une complète dénervation de l'épiderme et du derme sous-épidermique. Les échantillons biopsiques aux jours 28 et 56 montrent une réinnervation de l'épiderme. Il y a eu une corrélation entre la récupération de la densité des fibres nerveuses épidermiques et les seuils de sensibilité thermique et douloureuse (données non représentées). Voir la légende de la Figure 1 pour les détails sur la méthode de coloration (grossissement d'origine x 20).

- impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001;24:1448-1453.
- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001;24:1225-1228.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60:108-111.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002;25(suppl 1):S33-S49.
- Knower WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
- Tuomilehto J. Point: a glucose tolerance test is important for clinical practice. *Diabetes Care*. 2002;25:1880-1882.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21:1236-1239.
- Fisman E, Motro M, Tenenbaum A, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Impaired fasting glucose concentrations in nondiabetic patients with ischemic heart disease: a marker for a worse prognosis. *Am Heart J*. 2001;141:485-490.
- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy.

Diabetes Care. 2001;24:1448-1453.

38. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve.* 2001;24:1229-1231.

39. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology.* 2001;57:1701-1704.

40. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:360-367.

41. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999;22:233-240.

42. Gordis L. *Epidemiology.* 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000:184-203.

43. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes.* 1997;46(suppl 2):S82-S89.

44. Pfeifer M, Schumer M. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes.* 1995; 44:1355-1361.

45. Low P. *Experimental therapies of diabetes neuropathy.* Paper presented at: Peripheral Nerve Society Meeting 2001; September 11, 2001; Tyrol, Austria.

46. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol.* 1995;38:478-482.

47. Rajan B, Polydefkis M, Hauer PE, Griffin JW, McArthur JC. Epidermal reinnervation after intracutaneous axotomy in man. *J Comp Neurol.* 2003;457:24-36.

48. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* 1997;389:816-824.

49. Wood JN, Winter J, James IF, Rang HP, Yeats J, Bevan S. Capsaicin-induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J Neurosci.* 1988;8:3208-3220.

50. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain.* 1999;81:135-145.

51. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci.* 1998; 18:8947-8959.

52. Polydefkis M, Hauer P, Griffin J, McArthur J. A novel measure of human axonal regeneration for use in peripheral neuropathy trials. *Neurology.* 2003; 60(5 suppl 1):A502.

53. Polydefkis M, Hauer P, Sheth S, et al. Experimental denervation of the epidermis demonstrates reduced regeneration of nociceptive fibers in people with diabetes. *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8(suppl 1):1-78.

54. Kennedy JM, Zochodne DW. The regenerative deficit of peripheral

nerves in experimental diabetes: its extent, timing and possible mechanisms. *Brain.* 2000;123:2118-2129.

55. Ozkul Y, Sabuncu T, Kocabey Y, Nazligul Y. Outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:168-172.

56. Haupt WF, Wintzer G, Schop A, Lottgen J, Pawlik G. Long-term results of carpal tunnel decompression: assessment of 60 cases. *J Hand Surg Br.* 1993; 18:471-474.

57. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care.* 2001;24:775-778.

58. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(suppl 1):S35-50S.

59. de Vegt F, Dekker J, Ruhe H, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1999;42:926-931.

60. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PWF. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1845-1850.

61. Jackson C, Yudkin J, Forrest R. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;17:111-123.

62. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis.* 1999;144:229-235.