



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

De l'intérêt du Sudoscan en pratique courante de Diabétologie

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2017 à 14 heures
au Pôle Recherche

Par Perrine Wojewoda

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Assesseurs :

Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

Monsieur le Docteur Arnaud DELVAL

Madame le Docteur Céline TARD

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Florence BAUDOUX

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADN : acide désoxyribonucléique

AGEs : advanced glycation end products

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARN : acide ribonucléique

AUC : area under the curve

AVC : accident vasculaire cérébral

CCE : conductance cutanée électrochimique

DN4 : douleurs neuropathiques en quatre questions

ECG : électrocardiogramme

EMG : électromyogramme

G6P : glucose-6-phosphate

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

HAS : haute autorité de santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HC : hospitalisation conventionnelle

HPDD : hospitalisation programmée de durée déterminée

HTA : hypertension artérielle

IENF : intraepidermal nerve fibers

IMC : indice de masse corporelle

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

LDL : low-density lipoproteins

MNSI : Michigan neuropathy screening instrument

NAC : neuropathie autonome cardiaque

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NIS : Neuropathy Impairment Score

NSC Score : Neuropathy Symptom and Change Score

PSMD : polyneuropathie sensitivomotrice distale

QAFT : quantitative autonomic function test

QSART : quantitative sudomotor axon reflex test

QST : quantitative sensory testing

ROC : receiver operating characteristic

ROS : reactive oxygen species

SNA : système nerveux autonome

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

SSR : Sympathetic Skin Response

TNSc : Total Neuropathy Score clinical

UDP : uridine diphosphate

UENS : Utah Early Neuropathy Scale

Table des matières

INTRODUCTION	1
I. Physiologie du système nerveux périphérique et du système nerveux autonome	2
A. Le système nerveux périphérique.....	2
B. Le système nerveux autonome.....	5
II. La Polyneuropathie sensitivomotrice distale (PSMD)	6
A. Epidémiologie	6
B. Définition.....	7
C. Physiopathologie	7
1. Dérèglement métabolique	8
2. Produits de glycation avancée	9
3. Les anomalies mitochondriales	10
4. Signaux intracellulaires inflammatoires	11
5. Défauts du transport axonal	11
6. Pathologies canalaies	12
7. Le rôle du récepteur à l'insuline	12
D. Symptomatologie clinique.....	12
1. Atteinte des petites fibres	12
2. Atteinte des grosses fibres	13
3. Atteinte végétative.....	13
E. Moyens diagnostiques.....	13
1. Examen clinique.....	13
2. Examens paracliniques	15
3. Diagnostics différentiels	17
F. Traitements disponibles.....	17
1. La prévention	17
2. Les traitements médicamenteux	18
G. Complications et impact sur la société	19
1. Le pied diabétique.....	19
2. Risque de chutes.....	21
3. Facteur de risque de mortalité cardiovasculaire	21
III. Les autres neuropathies diabétiques.....	22
A. Neuropathies motrices distales (ou amyotrophie diabétique)	22
B. Neuropathies focales et multifocales	22
C. Neuropathies du tronc	23

IV. Le Sudoscan	23
V. Objectif de notre travail.....	25
PATIENTS ET METHODE	27
I. Type d'étude et patients	27
II. Méthodologie et recueil des informations	27
III. Critères de jugement principal et critères secondaires	32
A. Critère de jugement principal.....	32
B. Critères de jugement secondaires	32
IV. Méthodes statistiques.....	32
RESULTATS	34
I. Population étudiée.....	34
II. Description générale de la population	34
A. Caractéristiques générales des patients et comorbidités	34
1. Caractéristiques générales des patients	34
2. Comorbidités	35
B. Retentissement connu du diabète	35
1. Retentissement macro-angiopathique.....	35
2. Retentissement micro-angiopathique.....	35
III. Résultats des évaluations cliniques de la neuropathie	36
A. Examen clinique et interrogatoire	36
B. Testing neuro-végétatif.....	36
IV. Prévalence de CCE pathologiques.....	37
V. Corrélations entre les différentes données et les CCE des pieds et des mains	38
A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu.....	38
B. Tests cliniques de la neuropathie	39
1. Examen clinique et interrogatoire	39
2. Testing neuro-végétatif.....	40
VI. Corrélations entre les différentes données et les CCE des pieds.....	40
A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu.....	40
B. Tests cliniques de la neuropathie	41
1. Examen clinique et interrogatoire	41
2. Testing neuro-végétatif.....	42
VII. Corrélations entre les différentes données et les CCE des mains.....	43
A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu.....	43
B. Tests cliniques de la neuropathie	44
1. Examen clinique et interrogatoire	44

2. Testing neuro-végétatif.....	44
VIII. Corrélation entre la prise de béta-bloquant et les CCE des pieds et des mains	45
DISCUSSION	46
I. Intérêt de notre étude et de l'exploration des petites fibres amyélinique	46
II. Caractéristiques générales des patients.....	47
A. Caractéristiques générales et comorbidités.....	47
1. Caractéristiques générales.....	47
2. Comorbidités	48
B. Caractéristiques cliniques.....	49
1. Retentissement macro angiopathique	49
2. Retentissement micro angiopathique	50
C. Atteinte du système nerveux autonome	52
1. Pesanteur postprandiale et dysfonction érectile	52
2. La neuropathie autonome cardiaque.....	53
III. Prévalence de tests Sudoscan pathologiques dans la population et valeurs des CCE	55
IV. Corrélations entre les CCE et les différents paramètres étudiés	57
A. Corrélations entre les CCE et les caractéristiques générales.....	57
B. Corrélation entre les CCE et la NAC	59
1. Corrélations dans notre étude	59
2. Corrélations dans la littérature	60
V. Corrélation entre la prise de béta-bloquant et les CCE des pieds et des mains	63
VI. Les forces et les faiblesses de notre étude	64
A. Les forces de notre étude	64
B. Les faiblesses de notre étude.....	65
VII. Perspectives du Sudoscan	67
A. Autres applications du Sudoscan	67
B. Place actuelle et future dans le diabète.....	69
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	74
ANNEXES	810

Résumé

Introduction : La polyneuropathie sensitivomotrice distale est la complication la plus fréquente du diabète, dont les conséquences (pied diabétique, risque de chutes et facteur de risque de mortalité cardiovasculaire) sont nombreuses. Elle n'est pas toujours recherchée en pratique courante en raison de l'absence de test simple et rapide. Un nouvel outil diagnostique, le Sudoscan, permet d'évaluer l'atteinte des petites fibres nerveuses C sympathiques en mesurant la conductance cutanée électrochimique (CCE) en quelques minutes de manière non invasive. L'objectif de l'étude était de déterminer la fréquence du diagnostic de neuropathie végétative dans cette population de diabétiques de type 2 « tout venant » par les différents outils et de définir le lien entre eux.

Patients et méthode : Cette étude prospective a inclus les patients diabétiques de type 2 hospitalisés dans le service de Diabétologie du CHRU de Lille entre le 1^{er} mars et le 31 mai 2017. Un testing neuro-végétatif clinique standard et un Sudoscan ont été réalisés chez chacun d'entre eux.

Résultats : 101 patients ont été inclus. 36.63% des patients avaient une CCE pathologique pour les pieds et les mains confondus, 24.75% avaient une CCE pathologique aux pieds. 59.42% des patients avaient un testing neuro-végétatif pathologique. Les patients ayant une CCE pathologique pour les pieds et les mains confondus avaient de façon significative plus fréquemment une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique (45.45% vs 20.00% ; $p=0.0263$) et un testing neuro-végétatif pathologique (75.00% vs 48.78% ; $p=0.0294$).

Conclusion : Dans notre étude, il existe un lien entre Sudoscan pathologique et le testing neuro-végétatif. Celle-ci est donc encourageante et donne une place au Sudoscan dans le diagnostic de la neuropathie diabétique de type 2 qui jusqu'alors était sous-évaluée.

Introduction

La neuropathie diabétique est la complication la plus fréquente du diabète. Elle comprend différentes pathologies qui ont des manifestations cliniques variées, mais dont le diagnostic précoce et une prise en charge adaptée sont nécessaires (1):

- La neuropathie diabétique est un diagnostic d'élimination, certaines autres étiologies de neuropathies peuvent avoir des traitements spécifiques (carence en vitamine B12, insuffisance rénale chronique, gammopathie monoclonale, ...)
- Il existe des options thérapeutiques pour les neuropathies diabétiques symptomatiques
- Plus de 50% des neuropathies diabétiques sont asymptomatiques. Si celles-ci ne sont pas diagnostiquées et que le patient ne bénéficie pas d'éducation concernant le pied diabétique, il existe une majoration du risque de plaie de pied
- Le diagnostic et le traitement d'une neuropathie autonome peuvent permettre d'améliorer les symptômes, la qualité de vie et de diminuer les complications.

Devant l'absence de traitement permettant de guérir les lésions nerveuses, la prévention est le point clef de la prise en charge de la neuropathie diabétique.

Epidémiologie

La prévalence de la neuropathie diabétique est difficile à évaluer et varie de 13 à 60% selon les études (2). Elle apparaît plus précocement chez le patient diabétique de type 2 que chez le patient diabétique de type 1 (3)(4).

Le sex ratio de la neuropathie diabétique est variable d'une étude à l'autre, avec à priori une prédominance masculine. Cependant, il semble que la prévalence de la neuropathie douloureuse soit plus importante chez les femmes (5).

Le diabète est la première cause de neuropathie périphérique.

Facteurs de risque

La neuropathie diabétique est multifactorielle, elle est favorisée notamment par :

- Des facteurs vasculaires, dont l'artérite des membres inférieurs (augmentation de la perméabilité capillaire au niveau du nerf)
- Des facteurs métaboliques (accumulation de sorbitol)
- Des facteurs immunologiques (infiltrats de lymphocytes et de macrophages dans les fascicules des fibres amyéliniques)
- La durée et l'équilibre du diabète
- La grande taille
- La consommation d'alcool
- Les facteurs nutritionnels (carence vitaminique, dénutrition, ...)
- Le tabagisme.

I. Physiologie du système nerveux périphérique et du système nerveux autonome (6)

A. Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique permet le lien entre le SNC et les structures périphériques, dont il reçoit des informations sensibles et envoie des impulsions de contrôle.

Le système nerveux périphérique est composé de :

- **Fibres motrices efférentes** dont le corps cellulaire est situé dans la corne antérieure de la moelle spinale. L'axone part de la moelle par la racine antérieure et va jusqu'au muscle strié squelettique
- **Fibres sensibles afférentes** dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion spinal de la racine postérieure. Il en existe deux sortes : l'une véhiculant la sensibilité épicrotique pour les petites et le sens proprioceptif pour les plus grosses (fibres cheminant dans les cordons postérieurs homolatéraux) et l'autre véhiculant de façon contralatérale la thermoalgie pour les petites et le tact grossier pour les plus grosses (fibres décussant au niveau du métamère médullaire)
- **Fibres végétatives**, faisant partie du système nerveux autonome.

Les lésions élémentaires des fibres nerveuses sont :

- La dégénérescence wallérienne, lorsqu'une fibre nerveuse périphérique est sectionnée ou lésée. La partie distale de la fibre meurt et entre en dégénérescence. La partie distale du neurone peut survivre et finir par se reconstituer, en bourgeonnant.
- La démyélinisation segmentaire : mise à nu progressive des axones par destruction de la myéline au niveau des nœuds de Ranvier qui s'élargissent anormalement.
- L'atteinte des petites fibres.

Les petites fibres nerveuses

Les petites fibres constituent 70 à 90% des fibres nerveuses périphériques. Celles-ci sont fines et peu ou pas du tout myélinisées. Ainsi, elles sont plus fragiles et sont les premières atteintes dans plusieurs processus pathologiques.

Il existe :

- les petites fibres myélinisées (A δ) conduisant la sensibilité au froid et à la piqûre
- les petites fibres non myélinisées (C) conduisant la sensibilité à la chaleur et à la douleur
- les fibres neurovégétatives, faisant partie du système nerveux autonome.

Tableau récapitulatif des différentes fibres nerveuses

Type de fibres	Appellation courante	Fonction	Symptomatologie	Examen clinique	
Sensitives	A α	Grosses fibres myélinisées	Proprioception	Engourdissement, picotement, troubles de l'équilibre	Sens de position d'un segment de membre, réflexe achilléen
	A β	Grosses fibres myélinisées	Toucher, tact grossier, pallesthésie, frottement	Engourdissement, picotement, troubles de l'équilibre	Monofilament, diapason, coton
	A δ	Petites fibres myélinisées	Sensibilité au froid, chaud/froid douloureux, piqûre, pression	Douleurs neuropathiques	Tubes chauds/froids, aiguille, doigt
	C	Petites fibres amyéliniques	Sensibilité au chaud, chaud/froid douloureux, piqûre, pression		Tubes chauds/froids, aiguille, doigt
Végétatives	B	Grosses fibres moyennement myélinisées	Fibres pré-ganglionnaires du SNA		
	C	Petites fibres amyéliniques	Fibres post-ganglionnaires du SNA, sudation		

Tableau adapté à partir de différents articles ((1)(7)).

B. Le système nerveux autonome

Le SNA comprend les fibres nerveuses situées dans le SNC et le SNP, concernées par l'innervation et le contrôle des viscères, des muscles lisses et des glandes sécrétoires. Son rôle principal est de conserver l'homéostasie du milieu interne. Celle-ci est obtenue par la régulation des mécanismes cardiovasculaires, respiratoires, digestifs, excréteurs et thermorégulateurs. Cela est effectué de façon automatique, sans intervention de la volonté.

Il existe des fibres autonomes afférentes et efférentes. Ce sont des petites fibres A δ et C, responsables d'une atteinte dysautonomique pouvant prendre de multiples formes (cardiovasculaire, digestive, génitosphinctérienne, troubles de la sudation).

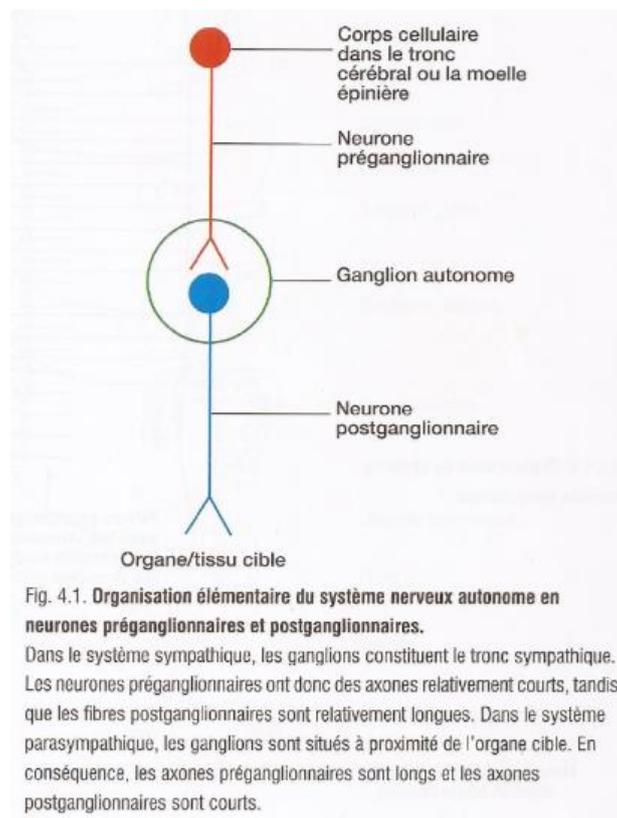


Figure 1 : organisation du SNA (6)

Les neurones efférents du SNA peuvent être sympathiques (ou orthosympathiques) et parasympathiques. La plupart des structures ayant une innervation autonome ont une double innervation.

a) Système sympathique

Les neurones sympathiques pré-ganglionnaires sont situés dans les segments thoraciques et les deux ou trois segments lombaires supérieurs de la moelle épinière. Les neurones sympathiques post-ganglionnaires sont organisés en ganglions formant les chaînes du sympathique ou tronc sympathique de part et d'autre de la colonne vertébrale, ou en plexus (coéliquaue, mésentérique).

Les effets de l'activation du système nerveux sympathiques sont apparents dans les conditions de stress, d'excitation ou de peur : augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, dilatation des bronches, vasodilatation des muscles striés, diminution de la motricité et du débit sanguin gastro-intestinal, augmentation de la glycémie et de la sudation.

b) Système parasympathique

Les neurones parasympathiques pré-ganglionnaires sont situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Ils assurent l'innervation des structures de la tête, du thorax et de l'abdomen.

Les effets de l'activation du système nerveux parasympathique sont contraires à ceux de l'activation du système nerveux sympathique.

II. La Polyneuropathie sensitivomotrice distale (PSMD)**A. Epidémiologie**

La PSMD est la plus fréquente des neuropathies diabétiques (environ 75%). Par ailleurs, il a été montré que sa prévalence était également augmentée chez les patients pré-diabétiques (8). Ainsi, il est recommandé de rechercher une PSMD dès le diagnostic d'un diabète de type 2.

La PSMD représente un problème de santé majeur puisqu'elle est source de douleurs neuropathiques et est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité (9) ainsi que d'une diminution de la qualité de vie (10).

B. Définition

La PSMD comporte toujours une atteinte des petites fibres amyéliniques, qui sont les plus nombreuses.

Le début est généralement lentement progressif. Initialement, il apparaît des paresthésies (engourdissements, picotements, brûlures), le plus souvent des pieds. L'examen montre une aréflexie achilléenne et une hypoesthésie touchant la sensibilité thermoalgique en chaussettes et plus tardivement la sensibilité vibratoire. Les douleurs des pieds et des jambes sont fréquentes. L'atteinte est bilatérale et symétrique. Il existe également des manifestations dysautonomiques.

Plus de 50% des patients présentant une PSMD décrivent des symptômes, le reste étant asymptomatique.

C. Physiopathologie

La PSMD est multifactorielle. Selon *Cashman et al*, elle repose sur six mécanismes primaires, conduisant tous à une dysfonction axonale (11) :

- Un dérèglement métabolique
- La formation de produits de glycation avancée
- Des anomalies mitochondriales
- Des signaux intracellulaires inflammatoires
- Des défauts du transport axonal
- Des pathologies canalaire

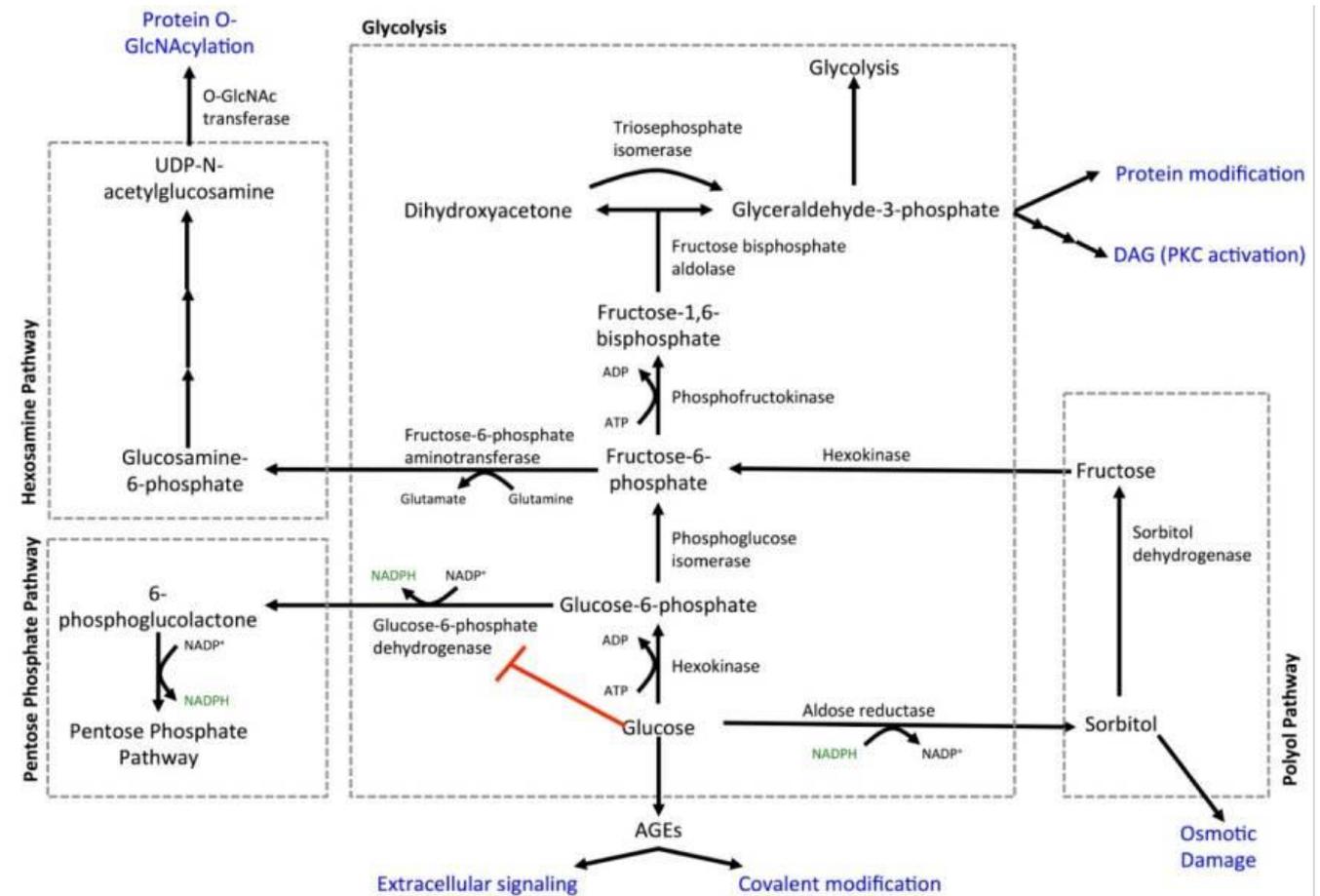


Figure 2 : voies de dégradation du glucose (11)

1. Dérèglement métabolique

L'hyperglycémie entraîne un dérèglement des voies des pentoses phosphates, des polyols et de l'hexosamine. Cela mène à des réactifs intermédiaires altérant les axones et les cellules de Schwann.

a) *La voie des pentoses phosphates*

Le glucose-6-phosphate (G6P) peut être détourné de la glycolyse vers la voie anaérobie des pentoses phosphates via la G6PD, produisant de la NADPH. L'inhibition du G6PD secondaire à l'hyperglycémie entraîne une diminution de la NADPH. La NADPH est un antioxydant intracellulaire, donc sa diminution entraîne une altération du système de protection contre les effets oxydants, conduisant à terme vers l'apoptose.

b) La voie des polyols

Lorsque les taux de glycémie sont élevés, le glucose est détourné vers la voie des polyols par l'aldose réductase, pour produire du sorbitol. Le sorbitol et les autres polyols s'accumulent dans les différents tissus. Le sorbitol entraîne une perturbation de la membrane axonale, diminue la capacité de propagation des potentiels d'actions et nuit à la régénération axonale. La voie des polyols diminue également la NADPH, puisque la NADPH est utilisée dans la conversion du glucose vers le sorbitol.

L'accumulation de sorbitol et de fructose entraîne une réduction du myoisonitol et de la taurine, une inhibition de la pompe Na/K ATPase, une accumulation intracellulaire de sodium, un gonflement axonal, une dysjonction axono-gliale et une réduction de la vitesse de conduction nerveuse.

2. Produits de glycation avancée

Le glucose lui-même est toxique, par le biais d'une addition non-enzymatique de glucose sur des protéines, formant des « **produits de glycation avancée** » (advanced glycation end products ou AGEs). Ces AGEs ont été observés dans les axones et les cellules de Schwann des nerfs périphériques et conduisent à une modification directe de biomolécules.

Parmi les protéines modifiées se trouve le **collagène**, dont les AGEs conduisent à une augmentation de son épaisseur, à des dépôts de complexes immuns et à un piégeage de LDL cholestérol. Ainsi, cela entraîne des plaques d'athérosclérose, conduisant à une diminution de la lumière des vaisseaux, à un plus grand risque d'occlusion et à une diminution du flux sanguin, ce qui expose le nerf à des conditions hypoxiques.

La **laminine**, un des principaux composants de la membrane basale, nécessaire pour le bon développement des neurones et des cellules de Schwann, est

directement modifiée par les AGEs. La laminine modifiée inhibe la croissance neuronale in vitro (12).

Les modifications secondaires aux AGEs touchant le collagène et la laminine facilitent donc les conditions d'hypoxie qui sont délétères pour les axones et la laminine modifiée ne permet pas une régénération axonale.

Le Glyceraldehyde-3-phosphate, un intermédiaire métabolique des voies des polyols et de la glycolyse, en étant dégradé en diacylglycérol, peut activer la **voie de la protéine kinase C** (messager secondaire de la cascade d'activation de cette protéine). Cette voie est connue pour favoriser les complications vasculaires associées au diabète (13).

La voie de l'hexosamine produit du glucosamine-6-phosphate et du glutamate. Le glucosamine-6-phosphate est converti à la fin en UDP-N-acétylglucosamine (UDP-GlcNAc) et d'autres hexosamines qui servent de substrat pour des groupements de glycoprotéines. L'UDP-GlcNAc peut être lié à des protéines par l'O-GlcNAc transférase, conduisant à la formation d'un complexe protéine-GlcNAc. Cela a été observé sur des protéines régulant la transcription, dont l'ARN polymérase II et les substrats des récepteurs à l'insuline. Les voies de l'hexosamine peuvent donc modifier les facteurs de transcription, pouvant entraîner des changements des signaux cellulaires.

L'ADN peut également être modifié par les AGEs.

3. Les anomalies mitochondriales

La mitochondrie est le site de la phosphorylation oxydative. Les pathologies liées aux mitochondries entraînent la mort cellulaire via des phénomènes d'apoptose et de carence énergétique.

Dans un modèle murin de diabète de type 2, *Vincent et al* ont trouvé des mitochondries de morphologies anormales dans certains neurones en comparaison aux souris contrôles (14).

Le réticulum endoplasmique est vulnérable à différents toxiques et son inhibition dans le diabète semble mener à une réponse de stress transitoire dans les cellules de Schwann, conduisant à des défauts de myélinisation et à une expression accrue de cytokines. Cela peut aller jusqu'à déclencher un processus d'apoptose neuronale.

Les dérivés actifs de l'oxygène (reactive oxygen species ou ROS) sont des radicaux libres générés lors du métabolisme oxydatif mitochondrial. Un excès de ROS conduit à un état de stress oxydatif, qui implique des dommages sur les protéines, l'ADN et les structures nerveuses (15).

4. Signaux intracellulaires inflammatoires

Les AGEs sont des ligands pour des récepteurs de surface, dont la liaison avec l'AGE conduit à une prolifération macrophagique. Ils sont exprimés par de nombreuses cellules dont les neurones. Ces récepteurs induisent également une réponse inflammatoire via un relargage de cytokines et sont impliqués dans les phénomènes conduisant à la formation d'athérosclérose.

5. Défauts du transport axonal

Le diabète peut aussi modifier le transport axonal. En effet, l'expression des protéines du cytosquelette (actine, neurofilament et tubuline) est perturbée dans le cadre du diabète, ce qui interfère avec l'assemblage du cytosquelette et donc avec le transport axonal (16).

6. Pathologies canales

Le diabète entraîne une altération de la pompe Na/K ATPase, ce qui conduit à des modifications des vitesses de conduction, mais le mécanisme n'est pas encore clair dans le cadre du diabète.

7. Le rôle du récepteur à l'insuline

Lorsque l'insuline se lie à son récepteur, il existe une autophosphorylation du récepteur à l'insuline, qui active des signaux intracellulaires. Les récepteurs à l'insuline sont exprimés dans les neurones et dans les domaines nodaux. L'insuline, avec d'autres facteurs de croissance, joue un rôle majeur dans le support neurotrophique et la régénération neuronale d'axones détériorés. Des données récentes ont montré qu'une stimulation chronique à l'insuline (comme dans le modèle d'hyperinsulinisme du diabète de type 2) menait à une capacité moindre du ganglion de la racine dorsale à répondre à une stimulation insulinique. Ainsi, les neurones développent une insulino-résistance similaire à celle observée dans les tissus « classiquement » sensibles à l'insuline (17). Cela conduit à une détérioration du potentiel de régénération neuronale voire à une neuropathie.

D. Symptomatologie clinique

La symptomatologie varie en fonction du type de fibres atteintes.

1. Atteinte des petites fibres

Celle-ci entraîne des douleurs neuropathiques et des dysesthésies. Les douleurs neuropathiques peuvent être le premier signe d'une PSMD amenant à consulter et sont présentes chez 25% des patients présentant une PSMD (18,19). Elles sont à type de brûlures, de picotements, de décharges électriques, lancinantes, peuvent être associées à des paresthésies et sont classiquement majorées la nuit. Il peut également exister une allodynie. Ces douleurs peuvent avoir un impact non négligeable sur l'état psychologique du patient et diminuer la qualité de vie.

2. Atteinte des grosses fibres

Celle-ci entraîne des engourdissements, des picotements sans douleur et une perte de la sensibilité, étant directement en lien avec une majoration du risque de plaie. Initialement, les patients peuvent décrire une sensation de marche sur du coton.

3. Atteinte végétative

La neuropathie végétative affecte les neurones sympathiques et parasympathiques.

Les principaux symptômes sont :

- Des hypoglycémies non ressenties
- Des troubles digestifs : constipation, douleurs abdominales, nausées, dysphagie, diarrhée, incontinence fécale
- Des troubles génito-urinaires : dysfonction érectile, atonie vésicale
- Une dysfonction sudorale, une anhydrose
- Des troubles de la motilité pupillaire
- Une neuropathie autonome cardiaque

La neuropathie autonome cardiaque

Celle-ci comprend l'hypotension orthostatique, la tachycardie chronique, la mauvaise adaptation de la fréquence cardiaque, l'intolérance à l'exercice. La NAC a une prévalence qui augmente avec la durée du diabète et peut atteindre jusqu'à 60% des patients diabétiques de type 2 depuis plus de 20 ans (20). Elle est également présente chez les patients présentant une intolérance au glucose, une insulino-résistance ou un syndrome métabolique (21,22).

E. Moyens diagnostiques

1. Examen clinique

Le diagnostic de la PSMD est essentiellement clinique. Si la symptomatologie est typique, avec une atteinte bilatérale et distale, des examens complémentaires ne sont pas nécessaires.

Il repose en premier lieu sur l'interrogatoire : recherche de sensation de marche sur du coton, de douleurs neuropathiques, de signes d'hypotension orthostatique, d'anhydrose avec une sécheresse cutanée, de diarrhées, de pesanteur gastrique ou de dysfonction érectile.

L'examen podologique est également important : recherche de sécheresse cutanée, de déformation en griffe, de pied plat ou creux, voire de pied de Charcot.

Pour l'atteinte des petites fibres, il faut tester :

- la sensibilité à la chaleur et au froid avec des tubes remplis d'eau chaude et de glace fondue.
- la sensibilité au pique-touche, avec une épingle.

Pour l'atteinte des grosses fibres, il faut réaliser :

- le test au monofilament, en exerçant une pression de 10 g. Le monofilament doit être appliqué perpendiculairement à la surface de la peau, avec suffisamment de force pour le faire se courber. Il doit être appliqué sur trois sites plantaires pour chaque pied : la pulpe distale de l'hallux, en regard de la tête du 1^{er} et du 5^{ème} métatarsien. Le test est anormal si, à un seul site, au moins deux réponses sur trois sont fausses.
- la sensibilité vibratoire avec le test au diapason (128Hz). Il faut faire vibrer le diapason qui est posé sur les surfaces osseuses sous-cutanées (bord antérieur du tibia, chevilles, styloïdes).
- les réflexes achilléens.

2. Examens paracliniques

a) *Etude des grosses fibres*

Les examens paracliniques évaluant l'atteinte des grosses fibres doivent être utilisés uniquement en cas d'incertitude diagnostique ou étiologique, en particulier lorsque la présentation est atypique. Une présentation atypique est une atteinte asymétrique, une atteinte motrice, un début aigu, une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux quatre membres, ...

L'examen le plus couramment utilisé est l'électromyogramme. Son indication doit être décidée par un spécialiste. Dans la neuropathie diabétique, on observe un ralentissement des vitesses de conduction nerveuses et une diminution de l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs, puis moteurs. L'EMG n'explore pas l'atteinte des fibres de la douleur.

b) *Etude des petites fibres amyéliniques*

Actuellement, des examens paracliniques permettant d'étudier l'atteinte des petites fibres amyéliniques se développent.

La biopsie nerveuse, qui détecte les anomalies des petites fibres non myélinisées, alors que les fibres nerveuses myélinisées sont encore normales, à un stade précoce. Celle-ci doit être réalisée au bloc opératoire ou dans une salle spécifique où les mesures d'asepsie sont strictes. Le geste dure environ trente minutes, sous anesthésie locale. Une incision de plusieurs centimètres est réalisée avec une dissection pour dégager le nerf des structures voisines, afin de le sectionner. Plusieurs points de suture sont ensuite réalisés.

La biopsie cutanée, qui est une méthode peu invasive, permettant la quantification des fibres nerveuses intra-épidermiques (IENF). Le geste dure quelques minutes, une anesthésie locale est pratiquée, puis un fragment de peau est prélevé,

généralement à l'aide d'un trépan qui est un outil à usage unique constitué d'une lame circulaire (infra centimétrique) fixée sur un embout, permettant de réaliser une carotte. Un ou plusieurs points de suture sont ensuite réalisés.

La microscopie cornéenne confocale, qui est une technique non invasive permettant de détecter la perte de fibres nerveuses cornéennes. Les atteintes des fibres du nerf cornéen sont corrélées à la perte d'IENF et à la sévérité de la neuropathie diabétique. L'examen nécessite une anesthésie locale topique et dure environ 10 minutes. Le microscope confocal effectue un balayage d'une section de la cornée, éclaire une petite portion de tissu, qui est observée de façon confocale (la lumière est filtrée) : les fibres nerveuses du plexus nerveux sous-épithélial peuvent alors être observées.

Le test quantitatif du réflexe axonal sudomoteur (quantitative sudomotor axon reflex test ou QSART), qui évalue la fonction sudorale. Des électrodes contenant de l'acétylcholine et délivrant une stimulation électrique modérée sont appliquées sur la peau, permettant de stimuler les glandes sudoripares. Le volume de sueur sécrétée est mesuré. Le test dure de quarante-cinq minutes à une heure.

Les potentiels évoqués laser, qui permettent d'explorer les voies de la sensibilité thermique et de la douleur. Une stimulation calorique est appliquée sur la peau à l'aide d'un laser. La sensation ressentie est celle d'une piqûre chaude. L'examen dure une à deux heures.

Le Sudoscan, dont le principe sera détaillé ci-dessous.

3. Diagnostics différentiels

Il existe des étiologies à ne pas méconnaître chez un patient présentant une neuropathie périphérique, même s'il est diabétique :

- La consommation d'alcool
- La carence en vitamine B12, d'autant plus si le patient est traité par Metformine
- La prise de traitements potentiellement neurotoxiques : certaines chimiothérapies (vincristine, cisplatine, vinblastine, ...), certains antibiotiques (métronidazole, nitrofurantoïne, linézolide, ...), des antiviraux, ...
- Une neuropathie familiale
- Une amylose primitive
- Un cancer, une hémopathie
- Une hypothyroïdie
- Une insuffisance rénale chronique
- Une maladie systémique (vascularite, sarcoïdose, ...)
- Une infection virale : VHC (virus de l'hépatite C), VIH (virus de l'immunodéficience humaine)
- Une exposition passée ou actuelle à des agents neurotoxiques (plomb, mercure, ...), ...

F. Traitements disponibles

1. La prévention

La prévention de la neuropathie diabétique repose sur un bon contrôle glycémique, des modifications de la vie quotidienne et un meilleur respect des règles hygiéno-diététiques.

Brian C. Callaghan et al (3) ont montré l'importance dans la neuropathie du diabète de type 2 de la prise en charge de tout le syndrome métabolique (obésité, hypertension, dyslipidémie, inflammation chronique et insulino-résistance) et pas seulement du contrôle glycémique, dans un contexte de probable détérioration nerveuse par l'insulino-résistance. Ceci est opposable au diabète de type 1, où un meilleur contrôle glycémique permet une diminution de la neuropathie diabétique (23)(24).

Ainsi, l'ADA recommande pour les patients diabétiques de type 2 :

- Un contrôle glycémique optimal pour prévenir ou ralentir la progression de la polyneuropathie diabétique symétrique
- Mais également une approche multifactorielle des autres facteurs de risques pour prévenir la neuropathie autonome cardiovasculaire.

De plus, quelques études ont cherché l'intérêt d'une activité physique dans la régénération nerveuse. *Singleton et al* (25) ont évalué l'évolution de l'IENF chez 40 patients ayant eu des conseils hygiéno-diététiques trimestriels et 60 patients ayant bénéficié d'exercices physiques hebdomadaires supervisés : l'IENF était significativement augmenté dans le groupe ayant réalisé les exercices hebdomadaires et était stable dans le groupe ayant bénéficié des conseils seuls.

2. Les traitements médicamenteux

a) Les douleurs neuropathiques

Il est recommandé en première intention les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine), les antidépresseurs IRSNA (duloxetine), les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) (26).

b) La neuropathie autonome cardiaque

La prise en charge dépend de la symptomatologie (27) :

- Un bêta-bloquant cardiosélectif à faible dose pour une tachycardie sinusale s'aggravant à l'effort, associé à une activité physique pour éviter le déconditionnement.
- Des mesures non médicamenteuses pour l'hypotension orthostatique avec l'apprentissage du lever progressif, le port d'une contention veineuse des membres inférieurs. Un traitement par midodrine, substance vaso-active, peut être introduit en cas de non efficacité des mesures physiques. Un traitement par petites doses de Fludrocortisone peut également être envisagé.

c) La gastroparésie

Un changement des habitudes alimentaires voire un traitement par métoclopramide doivent être proposés. Il faut également éviter certains traitements (opioïdes, anticholinergiques, antidépresseurs tricycliques, agonistes du GLP-1, inhibiteurs des DPP-4).

d) La dysfonction érectile

Il existe de nombreux traitements : les inhibiteurs de la phosphodiesterase V, les prostaglandines transurétrales, les injections intra-caverneuses, le vacuum, les prothèses péniennes.

G. Complications et impact sur la société**1. Le pied diabétique**

La polyneuropathie périphérique diabétique (en opposition avec les mononévrites diabétiques) entraîne une hypoesthésie et favorise les points d'hyper appui. Ces points d'appui anormaux subissent une pression permanente et l'hyperkératose apparaît alors, favorisée par la sécheresse cutanée (28). Avec l'absence de douleur, lors de la marche, le durillon formé par cette hyperkératose s'enfonce dans les tissus

mous sous-jacents. Ainsi se forme des collections stériles sous la corne, qui s'infecteront lorsque le durillon se fissurera. Cela peut conduire à des maux perforants plantaires, avec une dermohypodermite, voire une ostéite.



Figure 3 : mal perforant plantaire en regard de la tête du 2^{ème} métatarsien droit



Figure 4 : ostéite de l'articulation métatarso-phalangienne du 2^{ème} rayon gauche

En 2015, le groupe de travail international sur le pied diabétique (IWGDF) insistait sur la complication majeure qu'était le pied diabétique, tant sur la morbi-mortalité que sur le coût engendré (29). 24.4% des dépenses de santé pour les diabétiques concernent le pied diabétique et ses complications (30). 15 à 25% des patients diabétiques présenteront une plaie de pied durant leur vie. La gravité des lésions des pieds chez le diabétique est en grande partie liée aux amputations de membres inférieurs. Dans le monde, une amputation des membres inférieurs est réalisée toutes les trente secondes chez un patient diabétique. Le taux de survie des personnes amputées à 10 ans est inférieur à 10% et la médiane de survie inférieure à deux an et demi (31).

2. Risque de chutes

La chute chez le patient diabétique présentant une neuropathie est multifactorielle :

- L'hypotension orthostatique
- L'hypoglycémie non ressentie
- Les troubles de la marche et le déficit sensitif

La chute, d'autant plus que le patient est âgé, est un facteur de risque de morbi-mortalité.

3. Facteur de risque de mortalité cardiovasculaire

Le diagnostic précoce de la NAC est important, puisqu'elle est un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire, d'arythmie, d'ischémie silencieuse et de dysfonction cardiaque (32)(33). Dans une étude de cohorte prospective EURODIAB, des patients diabétiques de type 1 ont été suivis pendant 7 ans. Sur un total de 2787 sujets, 102 moururent ; la macro albuminurie et la neuropathie périphérique avec la NAC étaient des marqueurs importants du risque de mortalité (34). Dans une autre étude de 10251 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, sur un suivi de

3.5 années, 329 patients étaient décédés. Les patients initialement atteints de NAC avaient 1.55 à 2.14 fois plus de risques de décéder que les patients non atteints de NAC. De plus, il avait été montré que les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif de la glycémie et ceux ayant bénéficié d'un traitement standard avaient le même taux de mortalité (35).

III. Les autres neuropathies diabétiques

A. Neuropathies motrices distales (ou amyotrophie diabétique)

Leur installation est subaiguë, sur quelques jours à semaines. Il existe une faiblesse musculaire avec une amyotrophie de la racine des membres inférieurs asymétrique, concernant le psoas, les quadriceps, les adducteurs et les muscles postérieurs de cuisse. Des douleurs sont le plus souvent présentes, d'intensité variable, avec une recrudescence nocturne. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués ou abolis aux membres inférieurs. Il n'existe pas de signe sensitif déficitaire.

B. Neuropathies focales et multifocales

Celles-ci comprennent :

- Les atteintes des nerfs crâniens (nerfs oculomoteurs, nerf facial)
- Les atteintes des membres (surtout le nerf ulnaire, le nerf médian et le nerf fibulaire commun)
- L'atteinte du nerf fémoral : début aigu avec des douleurs à type d'écrasement et à recrudescence nocturne, avec un déficit quadricipital amyotrophiant, une abolition du réflexe rotulien, un déficit sensitif dans le territoire du nerf fémoral (forme d'amyotrophie diabétique tronculaire).

C. Neuropathies du tronc

Celles-ci sont définies par des douleurs de la poitrine et/ou de l'abdomen, de topographie tronculaire (nerf intercostal).

IV. Le Sudoscan

Le Sudoscan est un test évaluant la fonction des glandes sudoripares. Il étudie les fibres nerveuses du système nerveux périphérique innervant les glandes sudoripares, qui sont des petites fibres post-ganglionnaires sympathiques C.

L'examen du Sudoscan s'effectue en quelques minutes. La machine est composée d'un écran et de quatre plaques sur lesquelles le patient doit poser les mains et les pieds, en position debout. Ces plaques sont des électrodes indépendantes en inox. Les paumes des mains et les plantes des pieds ont été choisies pour leur densité élevée en glandes sudoripares.

Les glandes sudoripares sont richement innervées par ces petites fibres nerveuses sympathiques C et ont une importante micro vascularisation. L'activation de ces petites fibres nerveuses entraîne une sécrétion des ions chlorures par les glandes sudoripares et leur accumulation à la surface de la peau.

Le Sudoscan est un test dynamique. Une faible tension d'amplitude variable ($< 4V$) est appliquée aux électrodes sur la peau et la différence du potentiel électrique causée par la réaction électrochimique entre les ions et les électrodes est mesurée. A faible tension, la couche cornée agit comme un condensateur et la migration des ions se fait uniquement par les canaux sudorifères. Le courant mesuré correspond donc à la seule fonction sudorale.



Figure 5 : machine du Sudoscan

Les conductances, liées à la concentration des ions chlorure extraits de la sueur et détectés par les électrodes s'affichent sur l'écran en trois minutes. Des graphiques montrent les mesures gauche/droite sur les pieds et les mains des valeurs des conductances. Ce sont les conductances cutanées électrochimiques (CCE) qui sont présentées, exprimées en microSiemens.

Chez un sujet sain, la conductance mesurée est élevée. Lorsqu'il existe une atteinte des petites fibres nerveuses périphériques, on observe une dégradation de la fonction sudorale. Cela peut aller jusqu'à la perte complète de l'innervation des glandes sudoripares, avec une incapacité à sécréter les ions chlorures lorsqu'elles sont stimulées. La conductance mesurée est donc plus faible.

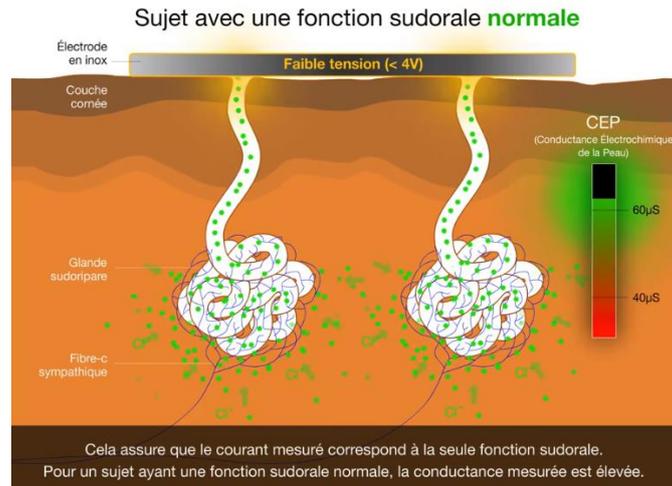


Figure 6 : écran d'affichage pour les résultats du Sudoscan, résultat normal

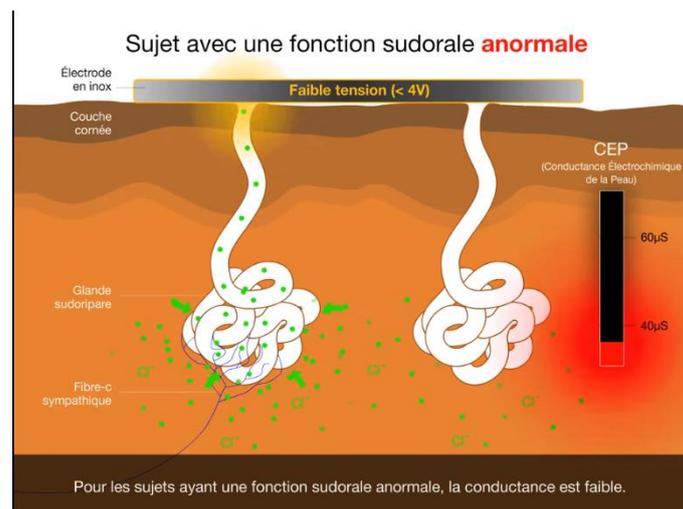


Figure 7 : écran d'affichage pour les résultats du Sudoscan, résultat anormal

V. Objectif de notre travail

L'objectif de notre travail était d'évaluer la prévalence de tests Sudoscan positifs (donc de CCE pathologiques) dans une population de diabétiques de type 2 et son lien avec les différents moyens diagnostiques de la neuropathie diabétique réalisés dans la pratique courante. En effet, la neuropathie diabétique est recherchée de façon systématique lors de l'examen clinique d'un patient diabétique mais celui-ci est chronophage et surtout très opérateur-dépendant. Il serait donc intéressant de pouvoir utiliser le test du Sudoscan en examen de routine afin de dépister une

neuropathie, en particulier débutante, qui pourrait alors mener, si celui-ci était pathologique, à un examen clinique plus précis et à des mesures d'éducation mieux ciblées.

Patients et méthode

I. Type d'étude et patients

Notre étude a été réalisée de façon prospective, elle est descriptive et observationnelle.

Les patients inclus étaient des patients diabétiques de type 2, hospitalisés dans le service de Diabétologie, d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques du CHRU de Lille, entre le 1er mars 2017 et le 31 mai 2017. Les critères d'exclusion étaient :

- une autre étiologie de diabète
- un antécédent de plaie de pied de plus de quatre semaines ou d'amputation des membres inférieurs
- une plaie de pied évolutive
- une impossibilité de se tenir debout
- une compréhension du français limitée
- un poids supérieur à 150 kg.

Les patients hospitalisés en hospitalisation conventionnelle avec une maladie intercurrente et présentant donc un déséquilibre aigu du diabète n'ont pas été exclus, sauf s'ils étaient perfusés (pour des raisons pratiques et de mobilisation).

II. Méthodologie et recueil des informations

Les patients inclus bénéficiaient d'une mesure de la CCE des pieds et des mains avec le Sudoscan (machine Impeto), d'un interrogatoire et d'un examen clinique détaillé par un étudiant du service, selon un questionnaire prévu pour le recueil des données. Les données ont été recueillies par un étudiant du service en remplissant

le questionnaire, sur le logiciel informatique Sillage et dans les différents courriers concernant le patient.

Pour chaque patient ont été recueillis :

- **les renseignements généraux :**
 - le sexe
 - l'âge
 - la durée d'évolution du diabète
 - l'IMC
 - l'hémoglobine glyquée (celle de l'hospitalisation en premier lieu, la dernière connue si celle de l'hospitalisation n'était pas disponible)
 - l'unité d'hospitalisation (hôpital de jour, hospitalisation conventionnelle, HPDD)
- les comorbidités :
 - la présence d'un traitement par bêta-bloquant
 - une dyslipidémie (considérée comme présente en cas de traitement par statine à la sortie de l'hospitalisation)
 - un tabagisme (considéré comme présent en cas de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 5 ans)
 - une consommation d'alcool (considérée comme présente en cas d'une consommation actuelle ou de moins de 5 ans de plus de 20 g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme)
- **le retentissement macro-angiopathique du diabète :**
 - un antécédent d'infarctus du myocarde

- une coronaropathie (considérée comme présente en cas de stent cardiaque, d'antécédent de pontage ou d'anomalie de la fonction ventriculaire gauche)
- une artérite des membres inférieurs (considérée comme présente en cas d'antécédent de pontage, de dilatation artérielle, de sténose artérielle à la dernière écho-Doppler, ou d'absence de pouls chez un patient n'ayant pas eu d'écho-Doppler)
- un antécédent d'AVC
- une hypertension artérielle (considérée comme présente en cas d'un traitement antihypertenseur ou de chiffres de la pression artérielle > 140/90 mmHg lors de l'hospitalisation)
- **le retentissement micro-angiopathique du diabète :**
 - une rétinopathie diabétique (considérée comme présente en cas d'antécédents de photo coagulation ou de rétinopathie au dernier fond d'œil)
 - une néphropathie (considérée comme présente en cas de micro albuminurie pathologique ou d'altération de la fonction rénale)
 - une neuropathie connue (décrite comme tel dans les courriers antérieurs, ou considérée comme présente en cas de traitement pour une neuropathie douloureuse)

Les patients ont également bénéficié d'une recherche clinique de la neuropathie périphérique :

- un test au monofilament : application d'une très légère pression avec le monofilament de façon perpendiculaire au pied, pendant deux secondes, sur la face plantaire au niveau de la tête du 1er métatarsien, de la tête du 5ème

métatarsien et de la pulpe de l'hallux. Il est ensuite demandé au patient s'il sent le monofilament et de quel côté : le test est normal si le patient répond de façon correcte aux deux questions. L'opération doit être répétée trois fois sur chaque site. Le test est considéré comme pathologique si le résultat est $\leq 5/9$ (un résultat par côté)

- une évaluation clinique de la neuropathie avec le NSC Score, considéré comme pathologique s'il est $\geq 3/10$
- un questionnaire DN4, considéré comme pathologique si le score est $\geq 4/10$
- un questionnaire NIS, considéré comme pathologique s'il est $\geq 3/9$
- la présence ou non d'une pesanteur postprandiale
- la présence ou non de troubles de l'érection chez l'homme

Pour chaque patient a été recherchée une neuropathie autonome cardiaque avec un testing neuro-végétatif :

- **le test d'hypotension orthostatique** : mesure de la pression artérielle couché puis debout à 1 minute, 3 minutes et 5 minutes, après 10 minutes de décubitus ; considéré comme pathologique si la pression artérielle systolique diminue de ≥ 20 mmHg ou si la pression artérielle diastolique diminue de ≥ 10 mmHg
- **la réponse cardiaque à l'orthostatisme** : patient en décubitus pendant dix minutes puis lever brutal, avec l'ECG dès le lever et pendant au moins une minute ou trente battements cardiaques après le lever ; considérée comme pathologique si le rapport de l'intervalle RR du 30ème battement après le lever sur l'intervalle RR du 15ème battement après le lever est < 1

- **les ventilations amples dirigées** : en position assise, succession de 5 inspirations et de 5 expirations profondes de 5 secondes chacune, pendant une minute, avec un ECG pendant l'examen ; considérées comme pathologiques si le rapport de la moyenne de l'intervalle RR en expiration sur la moyenne de l'intervalle RR en inspiration est < 1.2
- **l'épreuve de Valsalva** (contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante) : en position assise, inspiration profonde puis expiration à glotte fermée pendant 15 secondes, avec un ECG pendant et une minute après la manœuvre ; considérée comme pathologique si le rapport du RR le plus long pendant la manœuvre sur le RR le plus court après la manœuvre est < 1.2 .

Par ailleurs, le testing neuro-végétatif était considéré comme anormal si au moins deux des quatre tests étaient anormaux, conformément au test d'Ewing, qui comprend cependant 5 tests. La contraction isométrique de l'avant-bras, faisant normalement partie du test d'Ewing (36), n'a pas été réalisée puisqu'il n'y avait pas de dynamomètre disponible dans le service et qu'elle n'est pas réalisée en pratique courante.

La technique de réalisation du testing neuro-végétatif et la façon de réaliser les différents calculs ont été expliquées aux étudiants par l'auteur ou par des étudiants plus expérimentés.

Enfin, chaque patient inclus dans l'étude a bénéficié de la **mesure des CCE aux pieds et aux mains avec le Sudoscan**. Celle-ci était réalisée par l'auteur, ou deux des infirmières d'éducation du service, ou l'un des étudiants du service, formés à l'utilisation de la machine. Le test était pathologique lorsque la CCE était inférieure à $70 \mu\text{S}$ pour au moins un des deux pieds et inférieure à $60 \mu\text{S}$ pour au moins une des deux mains, qui sont les valeurs définies comme pathologiques par le fabricant.

III. Critères de jugement principal et critères secondaires

A. Critère de jugement principal

Celui-ci est de déterminer la prévalence de tests Sudoscan pathologiques dans une population de patients diabétiques de type 2.

B. Critères de jugement secondaires

Le but était de déterminer une corrélation entre les antécédents, l'examen clinique de la neuropathie diabétique (périphérique et autonome) et les résultats du Sudoscan.

Il a également été recherché un lien entre la prise d'un traitement par bêta-bloquant et les résultats du Sudoscan.

IV. Méthodes statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage.

Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons des résultats du Sudoscan pour les mains et les pieds ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney ou de Kruskal Wallis (lorsque le paramètre qualitatif a plus de 2 modalités) pour les paramètres continus non gaussiens. Les corrélations entre deux paramètres continus ont été mesurées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

I. Population étudiée

Durant les 13 semaines de l'étude, 115 patients ont été recrutés : sept d'entre eux n'ont pas pu bénéficier de la mesure de la CCE par le Sudoscan (non disponibles au moment de la réalisation du Sudoscan ou sortis d'hospitalisation avant la réalisation du Sudoscan). Sur les 108 patients ayant bénéficié du Sudoscan, sept d'entre eux ont été exclus secondairement en raison de nouvelles données concernant l'étiologie de leur diabète. Finalement, 101 patients ont été inclus dans l'étude.

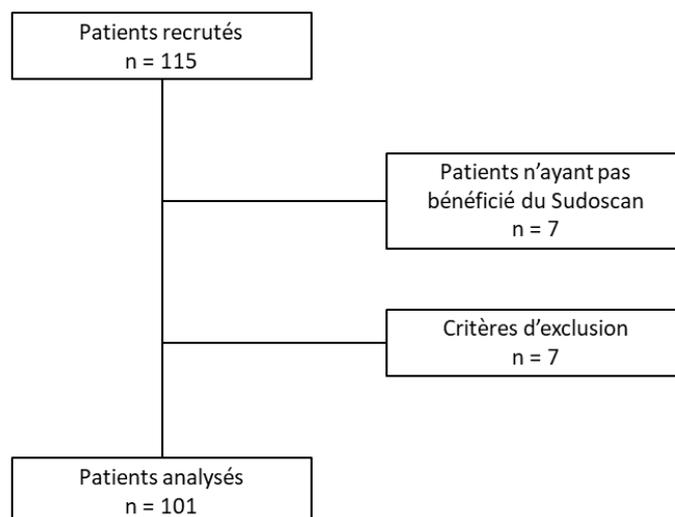


Figure 8 : recrutement des patients

II. Description générale de la population

A. Caractéristiques générales des patients et comorbidités

1. Caractéristiques générales des patients

50.5% des patients étaient des femmes, l'âge médian des patients était de 60 ans (allant de 28 à 83 ans), l'IMC médian était de 32.10 kg/m² (allant de 20.10 à 52.50), la durée médiane d'évolution du diabète était de 13 ans (allant de 0 à 45),

l'hémoglobine glyquée médiane était de 9% (allant de 5.20 à 13.80). Les trois-quarts des patients (77.23%) avaient été recrutés en HPDD, 15.84% en hospitalisation conventionnelle et 6.93% en hôpital de jour.

2. Comorbidités

Près de la moitié des patients (43%) bénéficiaient d'un traitement par bêta-bloquant, alors que les $\frac{3}{4}$ étaient traités pour une dyslipidémie (76.24%).

20.2% des patients fumaient et 17.17% des patients avaient une consommation d'alcool supérieure aux recommandations.

Tableau 1 : caractéristiques générales des patients et comorbidités

Caractéristiques générales	
Sexe (pourcentage de femmes)	50.5%
Age médian (années)	60.00
Durée médiane de diabète (années)	13.00
IMC moyen (kg/m ²)	32.10
HbA1c médiane	9.00%
UF d'hospitalisation (HPDD/hôpital de jour/hospitalisation conventionnelle)	77.23%/6.93%/15.84%
Comorbidités	
Traitement par bêta-bloquant	43.00%
Dyslipidémie	76.24%
Tabagisme	20.20%
Alcool	17.17%

B. Retentissement connu du diabète

1. Retentissement macro-angiopathique

13% des patients avaient déjà eu un infarctus du myocarde et 19.19% présentaient une coronaropathie. Presqu'un quart des patients (23.33%) avait une artérite des membres inférieurs. 12% des patients avaient un antécédent d'AVC. Les trois-quarts des patients (73.27%) étaient traités pour une HTA.

2. Retentissement micro-angiopathique

Environ un quart des patients présentait :

- une rétinopathie diabétique (27.55%)

- une néphropathie diabétique (25.74%)
- une neuropathie connue (21.00%)

Tableau 2 : retentissement connu du diabète

Retentissement macro-angiopathique	
Antécédent d'infarctus du myocarde	13.00%
Coronaropathie	19.19%
AOMI	23.33%
Antécédent d'AVC	12.00%
HTA	73.27%
Retentissement micro-angiopathique	
Rétinopathie diabétique	27.55%
Néphropathie diabétique	25.74%
Neuropathie connue	21.00%

III. Résultats des évaluations cliniques de la neuropathie

A. Examen clinique et interrogatoire

24.05% des patients avaient un score DN4 anormal, alors que 54.93% avaient un NIS anormal. 11.46% des patients avaient un test au monofilament anormal, alors que 45.45% avaient un NSC anormal.

Environ ¼ des patients présentait :

- une pesanteur postprandiale (25.76%)
- une dysfonction érectile, chez les hommes (26.67%)

Tableau 3 : examen clinique de la neuropathie et interrogatoire

Monofilament anormal	11.46%
NSC anormal	45.45%
DN4 anormal	24.05%
NIS anormal	54.93%
Pesanteur postprandiale	25.76%
Dysfonction érectile	26.67%

B. Testing neuro-végétatif

Environ ¼ des patients présentait une réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale (27.78%).

Le test d'hypotension orthostatique était pathologique chez 9.59% des patients, le test des ventilations amples dirigées était pathologique chez 80.00% des patients et la manœuvre de Valsalva était pathologique chez 51.47% des patients.

Le testing neuro-végétatif était anormal chez 59.42% des patients.

Tableau 4 : testing neuro-végétatif

Neuropathie autonome cardiaque	
Hypotension orthostatique	9.59%
Réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale	27.78%
Ventilations amples dirigées anormales	80.00%
Manœuvre de Valsalva anormale	51.47%
Testing neuro-végétatif anormal	59.42%

IV. Prévalence de CCE pathologiques

Lorsque les résultats des pieds et des mains étaient confondus, la prévalence de CCE pathologiques (CCE \leq 70 μ S au moins à l'un des deux pieds et/ou CCE \leq 60 μ S au moins à l'une des deux mains) dans notre population de patients diabétiques de type 2 était de 36.63% (IC : 27.30-46.80).

La prévalence de CCE pathologiques était de 24.75% (IC : 16.70-34.33) pour les pieds soit une CCE \leq 70 μ S et de 27.72% (IC : 19.28-37.52) pour les mains soit une CCE \leq 60 μ S.

Tableau 5 : prévalence de CCE pathologiques

Résultats du Sudoscan	
CCE pathologique aux pieds	24.75% (IC:16.70-34.33)
CCE pathologique aux mains	27.72% (IC : 19.28-37.52)
CCE pathologique (pieds et mains confondus)	36.63% (IC : 27.30-46.80)

Dans notre population, concernant les mains, la médiane de la CCE était de 69 μ S pour une moyenne de 66.06 μ S +/- 15.58 et concernant les pieds, la médiane de la CCE était de 81 μ S pour une moyenne de 74.47 μ S +/- 18.58.

V. Corrélations entre les différentes données et les CCE des pieds et des mains

A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu

Les patients ayant un test Sudoscan positif avaient un IMC significativement plus élevé (33.30 kg/m² vs 31.00 kg/m² ; p = 0.0297).

Il n'y avait pas de différence significative avec le sexe, l'âge, la durée d'évolution du diabète, l'hémoglobine glyquée médiane, la dyslipidémie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'antécédent d'infarctus du myocarde, la coronaropathie, l'AOMI, l'antécédent d'AVC, l'HTA, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et une neuropathie connue.

Tableau 6 : corrélations entre les caractéristiques des patients et les CCE des pieds et des mains

Caractéristiques générales	CCE pathologique	CCE normale	p
Sexe (pourcentage de femmes)	48.65%	51.56%	0.7778
Age médian (années)	63.00	60.00	0.1207
Durée médiane de diabète (années)	14.00	13.00	0.2710
IMC médian (kg/m ²)	33.30	31.00	0.0297
HbA1c médiane	9.00%	9.00%	0.9466
Comorbidités			
Dyslipidémie	78.38%	75.00%	0.7007
Tabagisme	24.32%	17.74%	0.4300
Alcool	18.92%	16.13%	0.7218
Retentissement macro-angiopathique			
Antécédent d'infarctus du myocarde	18.92%	9.52%	0.2222
Coronaropathie	25.00%	15.87%	0.2673
AOMI	25.71%	21.82%	0.6701
Antécédent d'AVC	18.92%	7.94%	0.1204
HTA	67.57%	76.56%	0.3251
Retentissement micro-angiopathique			
Rétinopathie diabétique	35.14%	22.95%	0.1906
Néphropathie diabétique	35.14%	20.31%	0.1007
Neuropathie connue	24.32%	19.05%	0.5317

B. Tests cliniques de la neuropathie

1. Examen clinique et interrogatoire

Il n'y avait pas de différence significative avec le monofilament anormal, le NSC Score anormal, le DN4 anormal, le NIS anormal, la pesanteur postprandiale et la dysfonction érectile.

Tableau 7 : corrélations avec l'examen clinique et l'interrogatoire de la neuropathie

	CCE pathologique	CCE normale	p
Monofilament anormal	16.22%	8.47%	0.3264
NSC anormal	47.83%	43.75%	0.7646
DN4 anormal	29.41%	20.00%	0.3325
NIS anormal	63.33%	48.78%	0.2235
Pesanteur postprandiale	26.67%	25.00%	0.8775
Dysfonction érectile	38.89%	8.33%	0.0994

2. Testing neuro-végétatif

Les patients ayant un test Sudoscan positif avaient de façon significative plus fréquemment une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique (50.00% vs 11.90% ; $p = 0.0004$) et un testing neuro-végétatif pathologique (75.00% vs 48.78% ; $p = 0.0294$).

Il n'y avait pas de différence significative avec l'hypotension orthostatique, les ventilations amples dirigées et la manœuvre de Valsalva.

Tableau 8 : corrélations entre la NAC et les CCE des pieds et des mains

Testing neuro-végétatif	CCE pathologique	CCE normale	p
Hypotension orthostatique	9.68%	9.52%	Non calculable
Réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale	50.00%	11.90%	0.0004
Ventilations amples dirigées anormales	82.14%	78.57%	0.7144
Manœuvre de Valsalva anormale	51.85%	51.22%	0.9593
Testing neuro-végétatif anormal	75.00%	48.78%	0.0294

VI. Corrélations entre les différentes données et les CCE des pieds

A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu

Les patients ayant une CCE pathologique des pieds ($CCE \leq 70 \mu S$ au moins à l'un des deux pieds) étaient significativement plus âgés (âge médian : 66 ans vs 59 ans ; $p = 0.045$) et avaient un IMC significativement plus élevé (IMC médian : 35.40 kg/m^2 vs 31.05 kg/m^2 ; $p = 0.0396$).

Il n'y avait pas de différence significative avec le sexe, la durée d'évolution du diabète, l'hémoglobine glyquée médiane, la dyslipidémie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'antécédent d'infarctus du myocarde, la coronaropathie,

l'AOMI, l'antécédent d'AVC, l'HTA, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et une neuropathie connue.

Tableau 9 : corrélations entre les caractéristiques des patients et les CCE des pieds

Caractéristiques générales	CCE pathologique	CCE normale	p
Sexe (pourcentage de femmes)	52.00%	50.00%	0.8623
Age médian (années)	66.00	59.00	0.0450
Durée médiane de diabète (années)	14.00	13.00	0.1831
IMC médian (kg/m ²)	35.40	31.05	0.0396
HbA1c médiane	9.10%	8.95%	0.5496
Comorbidités			
Dyslipidémie	84.00%	73.68%	0.2932
Tabagisme	24.00%	18.92%	0.5843
Alcool	16.00%	17.57%	1.0000
Retentissement macro-angiopathique			
Antécédent d'infarctus du myocarde	20.00%	10.67%	0.3018
Coronaropathie	28.00%	16.22%	0.2415
AOMI	33.33%	19.70%	0.1762
Antécédent d'AVC	20.00%	9.33%	0.1685
HTA	64.00%	76.32%	0.2274
Retentissement micro-angiopathique			
Rétinopathie diabétique	40.00%	23.29%	0.1065
Néphropathie diabétique	36.00%	22.37%	0.1763
Neuropathie connue	24.00%	20.00%	0.6707

B. Tests cliniques de la neuropathie

1. Examen clinique et interrogatoire

Il n'y avait pas de différence significative avec le monofilament anormal, le NSC Score anormal, le DN4 anormal, le NIS anormal, la pesanteur postprandiale et la dysfonction érectile.

Tableau 10 : corrélations avec l'examen clinique et l'interrogatoire de la neuropathie

	CCE pathologique	CCE normale	p
Monofilament anormal	20.00%	8.45%	0.1475
NSC anormal	52.94%	42.11%	0.4558
DN4 anormal	30.43%	21.43%	0.3948
NIS anormal	61.90%	52.00%	0.4440
Pesanteur postprandiale	23.81%	26.67%	0.8047
Dysfonction érectile	33.33%	22.22%	0.6779

2. Testing neuro-végétatif

Les patients ayant une CCE pathologique des pieds avaient de façon significative plus fréquemment une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique (54.55% vs 16.00% ; $p = 0.0008$) et un testing neuro-végétatif pathologique (80.00% vs 51.02% ; $p = 0.0261$).

Il n'y avait pas de différence significative avec l'hypotension orthostatique, les ventilations amples dirigées et la manœuvre de Valsalva.

Tableau 11 : corrélations entre la NAC et les CCE des pieds

Testing neuro-végétatif	CCE pathologique	CCE normale	p
Hypotension orthostatique	9.09%	9.80%	Non calculable
Réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale	54.55%	16.00%	0.0008
Ventilations amples dirigées anormales	80.00%	80.00%	1.0000
Manœuvre de Valsalva anormale	63.16%	46.94%	0.2298
Testing neuro-végétatif anormal	80.00%	51.02%	0.0261

VII. Corrélations entre les différentes données et les CCE des mains

A. Caractéristiques générales, comorbidités et retentissement connu

Les patients ayant une CCE pathologique des mains (CCE \leq 60 μ S au moins à l'une des deux mains) avaient significativement plus de coronaropathie (33.33% vs 13.89% ; $p = 0.0287$).

Il n'y avait pas de différence significative avec le sexe, l'âge, la durée d'évolution du diabète, l'IMC, l'hémoglobine glyquée médiane, la dyslipidémie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'antécédent d'infarctus du myocarde, la coronaropathie, l'AOMI, l'antécédent d'AVC, l'HTA, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et une neuropathie connue.

Tableau 12 : corrélations entre les caractéristiques des patients et les CCE des mains

Caractéristiques générales	CCE pathologique	CCE normale	p
Sexe (pourcentage de femmes)	46.43%	52.05%	0.6127
Age médian (années)	61.50	60.00	0.1929
Durée médiane de diabète (années)	13.00	13.00	0.8435
IMC médian (kg/m ²)	33.10	31.60	0.1217
HbA1c médiane	8.95%	9.00%	0.3002
Comorbidités			
Dyslipidémie	75.00%	76.71%	0.8564
Tabagisme	25.00%	18.31%	0.4553
Alcool	21.43%	15.49%	0.5565
Retentissement macro-angiopathique			
Antécédent d'infarctus du myocarde	21.43%	9.72%	0.1818
Coronaropathie	33.33%	13.89%	0.0287
AOMI	23.08%	23.44%	0.9708
Antécédent d'AVC	21.43%	8.33%	0.0899
HTA	71.43%	73.97%	0.7959
Retentissement micro-angiopathique			
Rétinopathie diabétique	35.71%	24.29%	0.2526
Néphropathie diabétique	28.57%	24.66%	0.6872
Neuropathie connue	21.43%	20.83%	0.9477

B. Tests cliniques de la neuropathie

1. Examen clinique et interrogatoire

Il n'y avait pas de différence significative avec le monofilament anormal, le NSC Score anormal, le DN4 anormal, le NIS anormal, la pesanteur postprandiale et la dysfonction érectile.

Tableau 13 : corrélations avec l'examen clinique et l'interrogatoire de la neuropathie

	CCE pathologique	CCE normale	p
Monofilament anormal	10.71%	11.76%	1.0000
NSC anormal	41.18%	47.37%	0.6700
DN4 anormal	26.92%	22.64%	0.6757
NIS anormal	56.52%	54.17%	0.8519
Pesanteur postprandiale	26.09%	25.58%	0.9643
Dysfonction érectile	40.00%	13.33%	0.2148

2. Testing neuro-végétatif

Les patients ayant une CCE pathologique des mains avaient de façon significative plus fréquemment une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique (45.45% vs 20.00% ; $p = 0.0263$).

Il n'y avait pas de différence significative avec l'hypotension orthostatique, les ventilations amples dirigées, la manœuvre de Valsalva et le testing neuro-végétatif.

Tableau 14 : corrélations entre la NAC et les CCE des mains

Testing neuro-végétatif	CCE pathologique	CCE normale	p
Hypotension orthostatique	8.70%	10.00%	Non calculable
Réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale	45.45%	20.00%	0.0263
Ventilations amples dirigées anormales	85.00%	78.00%	0.7425
Manœuvre de Valsalva anormale	55.00%	50.00%	0.7070
Testing neuro-végétatif anormal	75.00%	53.06%	0.0922

VIII. Corrélation entre la prise de bêta-bloquant et les CCE des pieds et des mains

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients traités par bêta-bloquant et ceux non traités par bêta-bloquant sur les résultats des CCE, que ce soit des pieds et des mains.

Tableau 15 : corrélations entre la prise de bêta-bloquants et les CCE

	CCE pathologique	CCE normale	p
Patients traités par bêta-bloquant, pour les pieds	40.00%	44.00%	0.7264
Patients traités par bêta-bloquant, pour les mains	46.43%	41.67%	0.6658

Discussion

I. Intérêt de notre étude et de l'exploration des petites fibres amyélinique

Des études ont montré des anomalies significatives des petites fibres nerveuses chez les patients présentant une intolérance au glucose ou un diabète, malgré des examens électrophysiologiques normaux. Cela suggère que l'atteinte nerveuse la plus précoce est celle des petites fibres (37). Par ailleurs, il a été montré que les patients diabétiques avec des études de conduction nerveuses normales avaient un taux de fibres nerveuses intra-épidermales plus bas que des patients contrôles, qu'ils soient asymptomatiques ou non (38).

La conférence de consensus de Toronto de 2010 (39) a insisté sur l'importance de la détection de l'atteinte des petites fibres. En effet, ce sont les premières atteintes et elles sont responsables de la douleur neuropathique, de la perte de sensibilité à la douleur, au chaud, au froid, de la xérose cutanée (par l'absence de sudation) : toutes ces conséquences favorisent le risque de plaie de pied. Par ailleurs, l'atteinte des petites fibres du système nerveux autonome cardiaque est responsable de la neuropathie autonome cardiaque, qui est un facteur de risque majeur de mortalité et de morbidité cardiovasculaire (20).

L'intérêt de la détection précoce de l'atteinte des petites fibres est également lié au fait que celle-ci est réversible. Plusieurs études ont en effet montré que l'activité physique permettait une majoration de l'IENF(intraepidermal nerve fibers), soit une capacité de régénération des petites fibres nerveuses (25)(40).

Cependant, les moyens actuels du diagnostic de l'atteinte des petites fibres sont soit peu disponibles, soit invasifs. La biopsie nerveuse est un geste réservé aux

spécialistes, restant invasif. Le nerf sectionné peut entraîner une sensation électrique transitoire, et plusieurs points de suture sont nécessaires. La biopsie cutanée est moins invasive mais reste difficilement réalisable en pratique courante de diabétologie.

Enfin, la plupart des études ayant évalué l'effet du contrôle glycémique sur le risque de complications ont inclus la polyneuropathie distale symétrique et la neuropathie autonome cardiovasculaire comme seconds critères. Les moyens de mesure utilisés pour détecter un bénéfice étaient limités (1), ce qui renforce l'intérêt de développer un outil diagnostique simple et quantifiable de la neuropathie diabétique.

II. Caractéristiques générales des patients

A. Caractéristiques générales et comorbidités

1. Caractéristiques générales

Notre population peut être comparée à la cohorte des patients de l'étude ENTRED (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques)(41), promue par l'institut de veille sanitaire entre 2007 et 2010. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques et l'état de santé des personnes diabétiques de type 1 et 2. Les critères d'inclusion étaient : les adultes ou enfants, vivant en métropole ou en département d'Outre-Mer, définis comme diabétiques par les remboursements de trois ou plus antidiabétiques oraux ou insuline en un an. Ainsi, trois sous-études ont été réalisées dont l'ENTRED-Métropole, comprenant 8926 adultes diabétiques de type 1 et 2. Une partie des données avait été recueillie par un questionnaire patient téléphonique, par un auto-questionnaire patient postal et par un questionnaire médecin-soignant.

Dans notre étude, la population est plus âgée, la durée d'évolution du diabète est légèrement plus importante. L'HbA1c est beaucoup plus élevée, ce qui peut être expliqué par le caractère tertiaire du CHRU de Lille. Dans notre étude, l'IMC médian est de 32.10 kg/m², ce qui implique que plus de la moitié de nos patients recrutés sont obèses, ce qui est à peu près similaire dans l'étude ENTRED.

Tableau 16 : caractéristiques des populations de notre étude et de l'étude ENTRED

	Population de notre étude	ENTRED
Age (années)	60.00	66.00 (n = 3894)
Durée d'évolution du diabète (années)	13.00	11.00 (n = 3894)
IMC (kg/m²)	32.10	> 80% en surpoids, 40 à 45% obèses
HbA1c (%)	9.00	7.1% (n = 2232)

2. Comorbidités

Dans notre étude, 76.24% des patients présentaient une dyslipidémie, alors que 47% des patients dans l'étude ENTRED bénéficiaient d'un traitement par statine. Ce chiffre correspond à la population diabétique de type 2, et cette différence peut en partie être expliquée par l'équilibre glycémique moins bon de nos patients, souvent lié à une dyslipidémie plus importante.

En France, 34.6% des 15-75 ans fumaient en 2015 et le tabagisme était quotidien chez 28.8% des 15-75 ans (42). Dans le Nord-Pas-de-Calais en 2010, 21% des 15-75 ans fumaient plus de 10 cigarettes par jour (43). Dans notre population, cette consommation est similaire (20.20% des patients).

En France, 10% des 15-75 ans consommaient de l'alcool de façon quotidienne en 2014 (44). Dans le Nord-Pas-de-Calais, 12% des 15-75 ans consommaient de

l'alcool de façon quotidienne en 2010 (43) ce qui est moins important que dans notre population (17.17% des patients).

Ainsi, notre population est assez similaire à la population générale diabétique, avec un déséquilibre glycémique plus important et un diabète plus ancien, ce qui rend indispensable le dépistage de l'ensemble des complications dont la neuropathie.

B. Caractéristiques cliniques

1. Retentissement macro angiopathique

Presque $\frac{3}{4}$ des patients présentaient une HTA. Dans l'étude ENTRED, plus d'un tiers des patients avaient une pression artérielle d'au moins 140/90 mmHg. Notre population est donc plus hypertendue que celle décrite dans ENTRED.

Dans notre étude, 19.19% des patients présentaient une coronaropathie et 13% des patients avaient déjà eu un infarctus du myocarde. Dans l'étude ENTRED, les chiffres sont comparables puisque 21% des patients étaient décrits comme coronariens (en incluant les revascularisations). Dans une récente étude néerlandaise comprenant 1886 patients diabétiques de type 2 (45), 28.00% des patients présentaient une coronaropathie, ce qui est plus important que dans notre population. La coronaropathie était définie dans leur étude par un antécédent d'infarctus du myocarde, d'un geste lors d'une coronarographie ou d'un pontage, ce qui est semblable à notre définition. Ainsi, nous pouvons nous demander si nous ne sous-estimons pas le nombre de patients présentant une coronaropathie et si nous ne devrions pas dépister de façon plus large nos patients.

Dans notre étude, presque un quart des patients (23.33%) présentait une artérite des membres inférieurs ce qui est supérieur à l'étude néerlandaise, où 10.80% des patients présentaient une artérite. L'artérite était définie dans leur étude par un index

cheville-bras inférieur à 0.80 ou inférieur à 0.90 avec une symptomatologie typique, ou toute intervention menant à une prise en charge de l'artérite (exercice physique supervisé, stent, pontage, angioplastie), ou la présence d'une claudication intermittente. Ils n'utilisent donc pas les données de l'écho-Doppler ni l'absence de pouls dans leur critère, ce qui pourrait expliquer cette différence.

Dans notre étude, 12% des patients avaient un antécédent d'AVC, ce qui est retrouvé dans l'étude néerlandaise (12.00%).

2. Retentissement micro angiopathique

45.92% des patients ne présentent pas de retentissement micro angiopathique connu dans notre étude. Cependant, environ ¼ des patients présente une rétinopathie (27.55%), une néphropathie (25.74%) ou une neuropathie connue (21.00%), qu'elles soient associées ou non.

Ces résultats sont plus bas que ceux décrits dans l'étude ENTRED où 16% des patients avaient une albuminurie pathologique et 19% une insuffisance rénale sévère, avec des données peu renseignées et donc d'interprétation difficile. 19% des patients dans l'étude ENTRED présentaient une rétinopathie diabétique, définie par un traitement par laser ou la perte de la vue d'un œil, ce qui est plus bas que dans notre étude, mais avec une définition qui n'est pas identique (dans l'étude ENTRED, il n'y a que les rétinopathies les plus graves qui sont prises en compte).

De même, dans l'étude néerlandaise, 17.30% des patients présentaient une rétinopathie diabétique et 23.00% présentaient une néphropathie diabétique, soit des chiffres plus proches de ceux trouvés dans notre étude. Néanmoins, la population n'était pas strictement comparable, puisque l'HbA1c médiane était plus basse que dans notre étude (inférieure à 7% vs 9%), la durée médiane d'évolution du diabète

était plus courte (8.1 ans vs 13 ans) et l'IMC médian était plus bas (29.5 kg/m² vs 32.10 kg/m²).

Concernant la neuropathie, la prévalence dans la population diabétique est très variable, variant de 5 à 60% des patients selon les études.

Concernant l'évaluation des douleurs neuropathiques, les résultats discordants du DN4 et du NIS (24.05% vs 54.93% de résultats anormaux) peuvent être expliqués par le fait que les questions du NIS semblent être mal comprises ; 30 questionnaires NIS étaient manquants, alors que 22 DN4 seulement étaient manquants. Il semble que les patients ne présentant pas de douleur neuropathique avaient plus de difficultés à répondre aux questions du NIS.

Concernant l'examen clinique de la neuropathie, le monofilament est nettement moins pathologique que le NSC Score (11.46% vs 45.45%). Cela semble normal, puisque le test au monofilament évalue les grosses fibres myélinisées, alors que le NSC Score évalue les grosses fibres myélinisées mais également les petites fibres myélinisées ou non.

Il existe une différence entre la prévalence de la neuropathie connue (21% des patients) et la prévalence de patients ayant au moins un test pathologique entre le monofilament, le NSC Score, le DN4 et le NIS (78.60% des patients avaient au moins un test pathologique) :

- La neuropathie connue est définie selon la déclaration du patient ou selon les courriers antérieurs d'hospitalisation ou de consultation ; cela n'est pas toujours indiqué précisément dans les courriers et il est possible que le recueil de cette information puisse être amélioré.

- L'évaluation de la neuropathie comprenait le test au monofilament, le NSC Score, le questionnaire DN4 et le NIS, 31 patients n'ayant pas bénéficié des quatre tests (diapason non disponible et réflexes achilléens non recherchés pour la majorité).

La différence observée est importante et peut être liée au fait que l'examen clinique de la neuropathie diabétique n'est pas effectué complètement en pratique courante ; en effet, le diapason n'est pas forcément disponible, le questionnaire DN4 n'est pas toujours réalisé même en cas de douleur neuropathique, les réflexes achilléens, la sensibilité au chaud et au froid et le pique/touche ne sont pas toujours recherchés. Il semble donc que la neuropathie soit sous-estimée, c'est pour cela que de nouveaux moyens diagnostiques sont nécessaires.

De même, la neuropathie diabétique, qui est normalement la complication la plus fréquente du diabète, ne l'est pas en pratique courante. Cela est également en lien avec les moyens de dépistage de la neuropathie limités, compliqués, chronophages et la pratique des diabétologues.

C. Atteinte du système nerveux autonome

1. Pesanteur postprandiale et dysfonction érectile

Concernant la pesanteur postprandiale et la dysfonction érectile, environ $\frac{1}{4}$ des patients se déclarait atteint. Nous pouvons être surpris par ce chiffre pour la pesanteur postprandiale qui paraît important, alors que la prise en charge la concernant au quotidien n'est pas courante. Nous pouvons également être surpris puisque la prévalence connue de patients diabétiques de type 2 présentant une dysfonction érectile est plus élevée, entre 50 et 60% (46). La prévalence plus basse dans notre étude est probablement liée au fait que les patients n'osent pas parler de

leur dysfonction érectile, d'autant plus que la question était posée par un étudiant du service, qui connaît moins bien les patients.

2. La neuropathie autonome cardiaque

59.42% des patients de notre étude présentaient au moins deux épreuves du testing neuro-végétatif anormales. Les prévalences des différents tests faisant partie de ce testing étaient très différentes : 9.59% des patients avaient une hypotension orthostatique, correspondant à une atteinte du système nerveux sympathique, alors que 27.78% des patients avaient une réponse cardiaque à l'orthostatisme anormal, 80.00% des patients avaient une épreuve des ventilations amples dirigées anormale et 51.47% des patients avaient une manœuvre de Valsalva anormale, ces trois tests correspondant à une atteinte du système nerveux parasympathique. Ceci est en accord avec l'atteinte connue plus précoce du système parasympathique, des anomalies des épreuves sympathiques n'étant quasiment jamais rencontrées en l'absence d'anomalies aux épreuves parasympathiques (47).

Yajnik et al (48), en 2012, avaient voulu comparer les résultats du Sudoscan avec entre autres le test d'Ewing. L'étude avait été réalisée à Pune en Inde. Dans une population de 265 diabétiques de type 2, 8% des patients présentaient une hypotension orthostatique, 32% présentaient une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique, 19% présentaient une épreuve des ventilations amples dirigées pathologique et 0.58% des patients présentaient une manœuvre de Valsalva anormale. Au total, 13.45% des patients avaient au moins deux tests pathologiques. Ils ont été les premiers à proposer une étude sur le lien entre le Sudoscan et le test d'Ewing, Impeto Medical ayant en partie financé l'étude.

Yajnik et al (49), en 2013, voulaient de nouveau comparer les résultats du Sudoscan avec les moyens diagnostiques connus de la NAC, sur une population de

232 diabétiques de type 2. L'étude avait également été réalisée en Inde. Ainsi, 7% des patients présentaient une hypotension orthostatique, 31% présentaient une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique et 20% présentaient une épreuve des ventilations amples dirigées pathologique. Au total, 10.34% des patients avaient au moins deux tests pathologiques.

Ainsi, les résultats que nous avons trouvés pour l'hypotension orthostatique et la réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale sont similaires, respectivement à 9.59% et 27.78%. Cependant, les prévalences concernant les ventilations amples dirigées et la manœuvre de Valsalva sont nettement augmentées dans notre étude, respectivement à 80.00% et 51.47%. Cela peut être expliqué par la réalisation des tests : l'hypotension orthostatique et la réponse cardiaque à l'orthostatisme ne nécessitent pas une implication importante du patient, puisque celui-ci doit simplement se lever et rester debout. Pour les ventilations amples dirigées, il faut bien expliquer au patient de réaliser cinq inspirations et expirations d'au moins cinq secondes chacune et pour la manœuvre de Valsalva, la respiration à glotte fermée n'est pas toujours très bien comprise ; ainsi, les prévalences de ces deux tests sont nettement plus importantes dans notre étude, probablement par une explication et une compréhension moins bonnes que dans les deux études présentées, où les tests semblaient être réalisés par une seule personne, bien formée dans la réalisation du testing neuro-végétatif. La prévalence d'un testing neuro-végétatif pathologique (au moins deux épreuves pathologiques) semble donc surestimée dans notre étude.

III. Prévalence de tests Sudoscan pathologiques dans la population et valeurs des CCE

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la prévalence de tests Sudoscan pathologiques dans une population de patients diabétiques de type 2. Celle-ci est de 36.63% pour les pieds et les mains confondus, 24.75% aux pieds et 27.72% aux mains. Dans la littérature, il existe peu d'étude ayant déterminé cette prévalence. Dans l'étude de *Yajnik et al* en 2012 (48), 50.94% des patients présentaient une CCE pathologique aux pieds, ce qui est un chiffre plus élevé que celui que nous avons trouvé. Leur population était plus masculine, plus jeune, plus mince, avec une durée d'évolution du diabète moins longue et une HbA1c plus faible que celle de notre étude. Cela peut paraître étonnant puisque leur population semble donc moins grave que la nôtre. De plus, l'étude a été réalisée en Inde où la taille moyenne est plus basse qu'en France (152.6 cm vs 164.9 cm chez les femmes et 164.9 cm vs 179.7 cm chez les hommes (50)), et il a été montré que les sujets de plus grande taille présentaient des neuropathies plus précoces, plus rapidement évolutives et plus sévères (51,52) ; nous ne trouvons donc pas d'explication à cette différence.

Il existe plusieurs études ayant évalué la valeur moyenne des CCE aux pieds et aux mains, sans cependant avoir déterminé la prévalence de CCE pathologiques. Dans notre population, concernant les mains, la médiane était de 69 μ S pour une moyenne de 66.06 μ S +/- 15.58 et concernant les pieds, la médiane était de 81 μ S pour une moyenne de 74.47 μ S +/- 18.58.

- *Yajnik et al* (49) avaient décrit une CCE moyenne plus basse aux mains (59 μ S +/- 20 vs 66.06 μ S +/- 15.58) et aux pieds (59 μ S +/- 21 vs 74.47 μ S +/- 18.5). Leur population était plus masculine, plus jeune, avec un IMC, une durée d'évolution du diabète et une HbA1c plus bas.

- *Eranki et al* (53), en 2013, voulaient évaluer le Sudoscan dans le diagnostic des complications micro angiopathiques dans le diabète de type 2, sur une population de 309 diabétiques de type 2. La CCE moyenne était plus basse aux mains ($49 \mu\text{S} \pm 20$ vs $66.06 \mu\text{S} \pm 15.58$) et aux pieds ($59 \mu\text{S} \pm 21$ vs $74.47 \mu\text{S} \pm 18.58$). Il y a peu d'éléments concernant les caractéristiques générales de la population.
- *Freedman et al* (54), en 2013, voulaient étudier le lien entre la CCE et la fonction rénale, sur une population de 390 diabétiques de type 2. La CCE moyenne aux mains était plus basse ($49 \mu\text{S} \pm 16.43$ chez les américains d'origine africaine, $61 \mu\text{S} \pm 16.73$ chez les américains d'origine européenne vs $66.06 \mu\text{S} \pm 15.58$). La CCE moyenne aux pieds était équivalente ($70 \mu\text{S} \pm 19.27$ chez les américains d'origine africaine, $76 \mu\text{S} \pm 15.07$ chez les américains d'origine européenne vs $74.47 \mu\text{S} \pm 18.58$). Leur population était globalement similaire à la nôtre, en dehors d'une HbA1c plus basse.
- *Calvet et al* (55), en 2013, voulaient évaluer la fonction sudorale chez les patients diabétiques, sur une population de 115 diabétiques de type 2 et 52 diabétiques de type 1. Chez les diabétiques de type 2, la CCE moyenne était plus élevée aux mains ($69.8 \mu\text{S} \pm 14.9$ vs $66.06 \mu\text{S} \pm 15.58$) et aux pieds ($79.9 \mu\text{S} \pm 12.0$ vs $74.47 \mu\text{S} \pm 18.58$). Leur population de diabétiques de type 2 était plus masculine, plus âgée, avec une HbA1c plus basse que la nôtre.

Ainsi, les valeurs de CCE sont variables d'une population de diabétiques de type 2 à une autre, malgré des caractéristiques générales peu différentes. Dans notre population, les valeurs médianes autant que les moyennes sont normales, ce qui n'est pas le cas dans les études de *Yajnik et al* et d'*Eranki et al*. Dans les études de

Calvet et al et *Freedman et al*, les CCE moyennes sont normales (en dehors de la CCE moyenne des mains pour les américains d'origine africaine). La limite est que les dérivations standards sont assez élevées, avec une difficulté à apprécier le véritable statut pathologique des patients. Il paraît donc intéressant d'évaluer la prévalence de CCE pathologiques dans la population étudiée, même si cela induit une valeur tranchée de CCE (et le classement d'un patient ayant une CCE autour de cette valeur tranchée dans le groupe pathologique ou non pathologique).

IV. Corrélations entre les CCE et les différents paramètres étudiés

A. Corrélations entre les CCE et les caractéristiques générales

Dans notre étude, les corrélations significatives sont :

- L'IMC avec un test Sudoscan pathologique, que ce soit aux pieds ou aux mains ($p = 0.0297$). Plus l'IMC est élevé, plus il y a de résultats pathologiques au Sudoscan.
- L'IMC et l'âge avec un test Sudoscan pathologique aux pieds (respectivement $p = 0.0396$ et $p = 0.0450$). Plus l'IMC ou l'âge est élevé, plus il y a de résultats pathologiques au Sudoscan pour les pieds.
- La coronaropathie avec un test Sudoscan pathologique aux mains ($p = 0.0287$). Avec une coronaropathie, il y a plus de résultats pathologiques au Sudoscan pour les mains.

Ainsi, l'IMC est la caractéristique qui ressort pour le Sudoscan de façon générale et pour les pieds. *Yajnik et al* (48) avaient montré des CCE significativement plus basses avec un âge plus élevé (ce que l'on retrouve également), une durée d'évolution du diabète plus ancienne et une HbA1c plus élevée. Il n'est pas étonnant que l'IMC soit significativement associé au Sudoscan pathologique, puisqu'il a été

montré que la neuropathie était liée en partie au syndrome métabolique. Cependant, nous ne trouvons pas de corrélation significative avec les critères de définition du syndrome métabolique qui sont l'hypertension artérielle, un tour de taille augmenté (mesure non réalisée dans notre étude), un LDL cholestérol bas et une hypertriglycéridémie (critères non recherchés dans notre étude).

Par ailleurs, nous ne trouvons pas non plus de lien significatif avec les complications micro et macro angiopathiques, en dehors de la coronaropathie pour le Sudoscan aux mains.

- Dans plusieurs études, il était montré un lien significatif entre la neuropathie évaluée par différentes méthodes et le Sudoscan pathologique : avec les critères de Toronto, le NIS, le QST et la douleur neuropathique dans l'étude de *Casellini et al* (56), chez des diabétiques de type 1 et de type 2 ; avec l'UENS, le MNSI et le QSART pour les pieds dans l'étude de *Smith et al* (57) chez des patients présentant une neuropathie d'étiologies différentes (diabétiques ou idiopathiques) ; avec les critères diagnostiques de l'académie américaine de neurologie pour les pieds dans l'étude de *Selvarajah et al* (58) chez des diabétiques de type 1.
- Une corrélation significative a été montrée par *Freedman et al* (54) entre le débit de filtration glomérulaire et les CCE des pieds et des mains chez des patients diabétiques de type 2 d'origine africaine.
- *Eranki et al* (53), dans une population de 309 diabétiques de type 2, avaient montré que les CCE des pieds et des mains étaient significativement plus basses chez les patients avec au moins une complication micro angiopathique en comparaison aux patients sans complication micro angiopathique. La sensibilité et la spécificité étaient, pour diagnostiquer au

moins une complication micro angiopathique, respectivement de 82% et 61%, pour diagnostiquer une neuropathie périphérique respectivement de 82% et 55%, pour diagnostiquer une rétinopathie respectivement de 74% et 63% et pour diagnostiquer une néphropathie respectivement de 76% et 68%.

Concernant le lien significatif entre la coronaropathie et le Sudoscan pathologique aux mains, nous ne trouvons pas d'explication évidente. Dans les différentes études déjà réalisées, il n'y avait pas de lien établi entre ces deux critères. Cependant, les corrélations recherchées concernaient essentiellement les résultats du Sudoscan pour les pieds, ou pour les pieds et les mains, mais pas pour les mains seules. Cela peut être expliqué par l'atteinte classique initiale distale de la PSMD. De plus, la reproductibilité de la mesure de la CCE des mains pourrait être plus discutée, puisque la pression exercée n'est pas la même en fonction des patients (alors que la pression exercée par les pieds n'est pas modulable, étant donné que le patient est debout lors du test) ; *Calvet et al* (55) avaient montré la reproductibilité de la méthode en utilisant deux machines de mesure de Sudoscan différentes, que ce soit pour les pieds ou pour les mains.

B. Corrélation entre les CCE et la NAC

1. Corrélations dans notre étude

Dans notre étude, les corrélations significatives sont :

- La réponse cardiaque à l'orthostatisme avec un test Sudoscan pathologique aux pieds, aux mains, ou aux pieds et aux mains (respectivement $p = 0.0008$, $p = 0.0263$ et $p = 0.0004$). Lorsque la réponse cardiaque à l'orthostatisme est anormale, il y a plus de résultats pathologiques au Sudoscan.

- Le testing neuro-végétatif anormal avec un test Sudoscan pathologique aux pieds et aux mains (respectivement $p = 0.0261$ et $p = 0.0294$). Lorsqu'il y a au moins deux tests anormaux du testing neuro-végétatif, il y a plus de résultats pathologiques au Sudoscan aux pieds et de façon globale.

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents résultats du Sudoscan et les ventilations amples dirigées et la manœuvre de Valsalva, dont les prévalences dans notre population étaient très différentes de celles décrites dans les études comparables à la nôtre. Par ailleurs, il n'y a pas eu de calculs de corrélations possibles entre les résultats du Sudoscan et le test d'hypotension orthostatique, puisque le nombre de tests d'hypotension orthostatique pathologiques ($n = 7$) n'était pas suffisant pour avoir des résultats significatifs.

2. Corrélations dans la littérature

- *Yajnik et al* (48), en 2012, avaient étudié la NAC en réalisant la réponse cardiaque à l'orthostatisme, la manœuvre de Valsalva, les ventilations amples dirigées et le test d'hypotension orthostatique dans une population de diabétiques de type 2. Les patients présentant une CCE $< 40 \mu\text{S}$ aux pieds avaient 4 fois plus de risques d'avoir deux ou plus tests de recherche de NAC anormaux par rapport aux patients présentant une CCE $\geq 40 \mu\text{S}$ (OR = 4.41 (1.72-11.29)). Par ailleurs, des quatre tests réalisés, seule l'hypotension orthostatique était associée à une CCE aux pieds plus basse ($r = -0.17$, $p < 0.05$). 10% des patients présentant une CCE $> 60 \mu\text{S}$ aux pieds avaient au moins deux tests d'Ewing anormaux ; 8% des patients présentant une CCE entre 40 et 60 μS aux pieds avaient au moins deux tests d'Ewing anormaux ; 31% des patients présentant une CCE $< 40 \mu\text{S}$ aux pieds avaient

au moins deux tests d'Ewing anormaux. En comparaison, dans notre étude, 80% des patients ayant une CCE $\leq 70 \mu\text{S}$ aux pieds avaient aux moins deux tests d'Ewing anormaux. La valeur de $70 \mu\text{S}$ avait été choisie dans notre étude comme valeur pathologique pour la CCE aux pieds, selon les critères du fabricant du Sudoscan. La prévalence de tests d'Ewing anormaux semble donc surévaluée dans notre étude, alors même que la valeur seuil choisie est plus élevée.

- *Yajnik et al* (49), en 2013, avaient étudié la NAC en réalisant la réponse cardiaque à l'orthostatisme, les ventilations amples dirigées et l'hypotension orthostatique dans une population de diabétiques de type 2. Un score de risque pour la NAC était calculé à partir des CCE et d'autres paramètres biologiques, classé en : bas risque ($\leq 25\%$), moyen risque (25-50%) et haut risque ($> 50\%$). L'analyse des courbes ROC a été réalisée en prenant comme référence la NAC, considérée comme présente si les ventilations amples dirigées et la réponse à l'orthostatisme (réponse cardiaque ou pression artérielle) était anormales. L'AUC pour le score de risque pour la NAC était de 0.74 ; l'index de Youden optimal était de 0.41 pour un seuil de score de risque à 35%, avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 49%. Cela n'est pas comparable avec notre étude puisque nous n'avons pas utilisé ce score de risque pour la NAC. Il n'y a pas eu de corrélations faites avec les valeurs des CCE dans cette étude.

- *Selvarajah et al* (58) avaient étudié la NAC en réalisant les ventilations amples dirigées, la manœuvre de Valsalva, la réponse cardiaque à l'orthostatisme, le test d'hypotension orthostatique et l'étude de la fréquence cardiaque de repos en position allongée, dans une population de diabétiques

de type 1. La NAC était considérée comme présente si au moins l'un des cinq tests était anormal. Un score de risque de la NAC était calculé selon les valeurs des CCE et des données démographiques comme l'IMC et l'âge. L'analyse des courbes ROC a été réalisée en prenant comme référence la NAC :

- L'AUC pour les CCE aux pieds était de 0.66, l'index de Youden optimal était de 0.36 pour un seuil de CCE à 69 μ S, avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 76%.
- L'AUC pour les CCE aux mains était de 0.74, l'index de Youden optimal était de 0.41 pour un seuil de CCE à 42 μ S, avec une sensibilité de 45% et une spécificité de 96%.
- L'AUC pour le score de risque de la NAC était de 0.75, l'index de Youden optimal était de 0.45 pour un seuil de score de risque à 30%, avec une sensibilité de 65% et une spécificité de 80%.

Ainsi, la performance diagnostique des CCE aux pieds comme aux mains est plus faible que le score de risque de la NAC. Nous n'avons pas utilisé ce paramètre dans notre étude et il est donc difficile de les comparer. Ces résultats sont moyennement encourageants pour le diagnostic de la NAC avec les CCE, mais la population n'est pas la même que dans notre étude (diabétiques de type 1 vs diabétiques de type 2). Dans cette étude, la valeur seuil choisie pour la CCE des pieds est proche de celle préconisée par le fabricant de la machine (70 μ S).

- *Ang et al* (59) avaient étudié l'évolution de la NAC à 0 et 12 mois chez des patients diabétiques de type 1 vs des sujets contrôles. Ils avaient bénéficié d'une TEP (Tomographie par émission de positons) à la 11c-méta-hydroxyéphédrine, d'une étude de la réponse cardiaque à

l'orthostatisme, de la fréquence cardiaque au repos en décubitus, des ventilations amples dirigées, de la manœuvre de Valsalva et de la mesure des CCE des pieds et des mains par le Sudoscan. La CCE avait diminué chez les diabétiques de type 1 entre les deux mesures, alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les différentes évaluations de la NAC. Initialement, il existait une corrélation significative entre les CCE des pieds et des mains avec les ventilations amples dirigées ($r = 0.37$, $p = 0.02$) et la manœuvre de Valsalva ($r = 0.34$, $p = 0.04$) chez les diabétiques de type 1, qui n'était pas retrouvée à 12 mois. Ainsi, dans leur population de diabétiques de type 1, le Sudoscan ne semblait pas être un bon examen pour le diagnostic de la NAC.

Ainsi, dans les quatre études présentées, les deux études de *Yajnik et al* semblent prometteuses pour le diagnostic de la NAC grâce au Sudoscan, qui sont effectuées chez des patients diabétiques de type 2 ; les deux autres études, plus récentes, chez des patients diabétiques de type 1, sont plus réservées sur l'utilité du Sudoscan dans le diagnostic de cette pathologie. C'est en raison de ce lien trouvé chez les diabétiques de type 2 que nous avons centré notre étude sur les patients diabétiques de type 2.

V. Corrélation entre la prise de bêta-bloquant et les CCE des pieds et des mains

Dans de nombreuses études, les patients traités par bêta-bloquant étaient exclus. En effet, les bêta-bloquants agissent sur les récepteurs bêta 1 et bêta 2 adrénergiques et ont donc une action sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la contractilité myocardique, le débit cardiaque ou encore la sudation. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les CCE des pieds et des

mains chez les patients traités par bêta-bloquants et ceux non traités par bêta-bloquant.

VI. Les forces et les faiblesses de notre étude

A. Les forces de notre étude

L'une des forces de notre étude est que celle-ci est réalisée dans les conditions de la pratique clinique, avec des examens cliniques réalisés par des étudiants et non par une personne spécifiquement formée. Ainsi, les résultats observés sont ceux de la pratique quotidienne, avec probablement des erreurs. On peut l'observer par la différence de prévalence des différents tests du testing neuro-végétatif par rapport aux prévalences décrites dans d'autres études, en particulier pour les examens plus compliqués comme la manœuvre de Valsalva ou les ventilations amples dirigées. Cela est intéressant puisque la difficulté dans le diagnostic de la neuropathie diabétique et plus spécifiquement de la NAC est justement que les tests existants sont chronophages et difficiles à réaliser ; cela conduit souvent à l'absence de dépistage de la NAC, d'où l'intérêt de développer des méthodes diagnostiques fiables, faciles, reproductibles et rapides.

De plus, la population totale de l'étude est correcte, avec 101 patients inclus en 3 mois de recueil. Cela est plus important que plusieurs études publiées concernant le Sudoscan, d'autant plus qu'ils ont bénéficié du testing neuro-végétatif. *Luk et al* (60) et *Zeng et al* (61) avaient inclus respectivement 2833 patients diabétiques de type 2 et 4019 patients non diabétiques et ne présentant pas de maladie cardio-vasculaire, mais ces patients n'avaient pas bénéficié de testing neuro-végétatif.

Enfin, la comparaison des résultats du Sudoscan avec la NAC via le testing neuro-végétatif dans le diabète de type 2 est originale, puisque seulement quatre

études avaient également étudié ce lien. C'est d'ailleurs la première étude réalisée en France évaluant ce lien.

B. Les faiblesses de notre étude

L'une des faiblesses de notre étude est la non exhaustivité. En effet, le recrutement n'a pas pu être complet, surtout en hospitalisation conventionnelle et en hôpital de jour. Il existait plusieurs contraintes au recrutement des patients et à la réalisation des différents examens :

- Concernant le recrutement, les personnes indiquant les patients à inclure étaient : les infirmières d'éducation, ayant en charge les patients diabétiques de type 2 hospitalisés en HPDD et les découvertes de diabète en HC et les étudiants du service. Ainsi, certains patients diabétiques de type 2 hospitalisés en HC, présentant plus de pathologies intercurrentes qu'en HPDD, n'étaient pas inclus soit parce qu'ils n'étaient pas indiqués comme diabétique de type 2 à l'examineur, soit parce qu'ils présentaient une pathologie ne leur permettant pas de pouvoir réaliser le Sudoscan (difficulté à se mettre debout, difficulté à se mobiliser jusqu'au Sudoscan avec des perfusions, ...).
- Concernant la réalisation du Sudoscan, il existait une contrainte de lieu. En effet, la machine était au 4^{ème} étage du service alors que l'HC est au 5^{ème} étage. Le temps n'a pas forcément été pris pour descendre les patients au 4^{ème} étage ou pour monter la machine au 5^{ème} étage le temps du test.
- Concernant l'hôpital de jour, il existait une contrainte liée à la programmation de l'hospitalisation. Les patients diabétiques de type 2 sont généralement hospitalisés en hôpital de jour pour le bilan annuel de leur diabète et plusieurs examens complémentaires sont donc organisés

(rétinographe, écho-Doppler artériel des membres inférieurs ou des troncs supra-aortiques, test d'ischémie cardiaque non invasif, ...). Cela rendait difficile la réalisation du testing neuro-végétatif et du Sudoscan.

- Par ailleurs, la majorité des Sudoscan était réalisée par l'auteur, venant une fois par semaine, avec parfois une indisponibilité du patient lors de cette venue. Les étudiants du service n'avaient pas toujours le temps de réaliser secondairement le Sudoscan.

- Concernant le testing neuro-végétatif, il y avait 28 données manquantes pour la recherche d'hypotension orthostatique, 29 données manquantes pour la réponse cardiaque à l'orthostatisme, 31 données manquantes pour les ventilations amples dirigées et 33 données manquantes pour la manœuvre de Valsalva. Ce testing neuro-végétatif, réalisé par les étudiants, chronophage, n'a pas pu être réalisé pour tous les patients inclus ayant bénéficié du Sudoscan, à priori par manque de temps.

Ceci explique la grande majorité de patients dans notre étude inclus en HPDD plutôt qu'en HC ou en hôpital de jour. Aussi, malgré le protocole de notre étude, il existait une difficulté à la réalisation du testing neuro-végétatif, et cela est d'autant plus observé dans la pratique courante.

Une autre faiblesse de notre étude est le nombre de données manquantes. En effet, 35 patients sur 101 n'ont pas bénéficié du testing neuro-végétatif (en partie seulement ou en totalité), ce qui est expliqué par les conditions de réalisation de ce testing complet. De plus, ce manque de données a conduit à l'impossibilité d'exploiter les résultats de l'hypotension orthostatique, qui est pourtant le test évaluant la fonction du système nerveux sympathique.

Par ailleurs, il n'y a pas eu de sujets contrôles pour évaluer les CCE et les résultats des testings neuro-végétatifs. Les CCE n'ont pas été comparées à un gold standard. Dans plusieurs études, la NAC est considérée comme la référence pour la réalisation des courbes ROC en considérant la présence d'une NAC en cas d'un ou plusieurs tests du testing neuro-végétatif pathologiques ; nous avons préféré étudier le lien de corrélation entre ces deux examens, en considérant justement que le testing neuro-végétatif réalisé en pratique courante n'était peut-être pas l'examen le plus fiable. Par ailleurs, le QSART, parfois considéré comme le gold standard pour l'exploration de la fonction sudorale, n'était pas disponible dans notre service.

Les patients présentant un antécédent de plaie de pied ayant duré plus de quatre semaines ou d'amputation des membres inférieurs étaient exclus de notre étude, alors qu'ils présentent une neuropathie quasi-certaine. Ainsi, il pourrait être intéressant de comparer les résultats du testing neuro-végétatif des patients avec cet antécédent aux patients diabétiques de type 2 indemnes de plaie de pied, pour voir s'ils ont une prévalence de NAC plus importante. Pour des raisons pratiques et d'hygiène (en cas de plaie évolutive), ces patients ne pouvaient cependant pas bénéficier d'une évaluation des CCE par le Sudoscan, d'autant plus qu'il n'est pas possible d'évaluer seulement la CCE des mains.

VII. Perspectives du Sudoscan

A. Autres applications du Sudoscan

Le Sudoscan a été testé pour évaluer les neuropathies des petites fibres dans d'autres pathologies que le diabète :

- La polyneuropathie induite par chimiothérapie. *Saad et al* (62) avaient étudié l'évolution des CCE chez des patients traités par Oxaliplatine,

Paclitaxel ou d'autres chimiothérapies neurotoxiques, avec l'évolution du score TNSc ; les CCE diminuaient au cours des chimiothérapies, alors que les TNSc augmentaient, ce qui suggérait un suivi possible de la neuropathie par le Sudoscan chez les patients traités par chimiothérapie neurotoxique.

- La polyneuropathie amyloïde familiale (63). *Castro et al* (64) avaient montré une sensibilité de 76% et une spécificité de 85% de la CCE aux pieds dans le diagnostic d'une dysautonomie chez les patients présentant une polyneuropathie amyloïde familiale.

- La maladie de Fabry (63). *Sahuc et al* (65) avaient montré un lien entre les patients présentant une maladie de Fabry et une hypo ou anhydrose secondaire et les CCE aux pieds et aux mains.

- Les maladies auto-immunes. *Syngle et al* (66), en 2014, voulaient évaluer la prévalence et la nature de la neuropathie autonomes chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique. Les patients avaient bénéficié d'un testing neuro-végétatif et d'une évaluation des CCE par le Sudoscan, 16 patients avaient été inclus, avec 15 sujets contrôles. La recherche de corrélation entre ces examens n'avait pas été réalisée. En 2015, *Syngle et al* (67) avaient voulu évaluer l'impact d'un traitement contre la polyarthrite rhumatoïde sur la neuropathie autonome, chez des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une spondylarthrite ankylosante, avec des sujets contrôles ; les patients avaient bénéficié d'un testing neuro-végétatif et d'une évaluation des CCE par le Sudoscan avant et après 12 semaines de traitement. Le testing neuro-végétatif et les CCE étaient significativement améliorés après traitement.

- La maladie de Parkinson, pour laquelle une étude clinique est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt du Sudoscan dans le diagnostic précoce de cette maladie, dans laquelle le système nerveux autonome est atteint (MCGill University Health Centre).

B. Place actuelle et future dans le diabète

Concernant le diabète, l'évaluation de la fonction sudorale n'est actuellement pas recommandée par l'ADA dans les recommandations sur la neuropathie diabétique de 2017 (1). De même, les recommandations françaises de l'HAS sur la prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques, datant de 2007, ne mentionnent pas le Sudoscan.

En novembre 2016, il a été demandé à la Commission Nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, par la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française et la Société Française du Diabète, d'évaluer le Sudoscan dans le diagnostic des neuropathies des petites fibres. Cela permettrait de clarifier les indications relevant du Sudoscan et sa place parmi les alternatives ainsi que d'éclairer la décision de prise en charge par la collectivité. Cette demande a été classée prioritaire. L'avis est actuellement en attente.

Le Sudoscan est, par contre, évoqué dans le protocole national de diagnostic et de soins de la neuropathie amyloïde familiale (2017) comme technique permettant d'évaluer les petites fibres, au même titre que la biopsie cutanée et les potentiels évoqués laser.

Actuellement, des intérêts autres que le diagnostic de la neuropathie diabétique sont recherchés pour le Sudoscan. Plusieurs études ont voulu évaluer le lien entre la fonction rénale et les résultats du Sudoscan :

- *Freedman et al* (54), en 2013, avaient montré un lien entre le débit de filtration glomérulaire et la CCE chez les patients diabétiques de type 2 d'origine africaine.
- *Freedman et al* (68), en 2015, avaient montré un lien entre la néphropathie diabétique et la CCE chez les patients diabétiques de type 2 d'origine africaine et d'origine caucasienne.
- *Luk et al* (60), en 2015, sur une cohorte de 2833 patients diabétiques de type 2, avaient montré une sensibilité de 76.7% et une spécificité de 63.4% pour la détection d'une néphropathie (définie par un débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) avec un seuil de 53 pour le score Sudoscan-néphropathie (calculé avec la CCE et l'âge) et une AUC de 0.75.

Chahal et al (69) avaient trouvé une corrélation entre les CCE du Sudoscan et les résultats des index de pression systolique, ce qui montrait un lien entre la dysfonction sudomotrice et l'artérite des membres inférieurs.

En 2017, *Lefaucheur et al* (70) avaient étudié l'intérêt de la mesure des CCE péniennes, pour le diagnostic de la dysfonction érectile, dans une population de 25 diabétiques de type 1 présentant une dysfonction érectile. Les CCE, les SSR, le test du chaud et du froid ont été réalisés au niveau pénien. La CCE pénienne était anormale chez 80% des patients, les tests à la chaleur et au froid étaient anormaux chez 52% des patients et le SSR anormal chez 44% des patients. Ainsi, l'évaluation de la CCE pénienne semble être un moyen diagnostique sensible de la dysfonction de l'innervation sympathique pénienne.

Ainsi, la place actuelle du Sudoscan n'est pas encore bien définie, mais cet examen paraît prometteur pour un diagnostic et une prise en charge précoce de la neuropathie diabétique, à un stade où il est encore possible d'agir sur l'atteinte neurologique.

Conclusion

La neuropathie diabétique est une pathologie courante, sous-estimée, entraînant des douleurs neuropathiques, une diminution de la qualité de vie et une morbi-mortalité augmentée, en partie liée à la neuropathie autonome cardiaque.

Sa prévalence est sous-estimée de par la difficulté diagnostique de celle-ci, avec un dépistage non optimal. En effet, l'interrogatoire et l'examen clinique, s'ils sont faits de manière complète, sont chronophages et de réalisation difficile en pratique courante. Notre étude a montré par ailleurs qu'une formation de l'examineur était nécessaire. De plus, la majorité de ces examens permet une détection de la neuropathie à un stade déjà avancé, ce qui ne permet pas forcément d'éviter les complications liées à cette pathologie (neuropathie autonome cardiaque, déformation du pied, mal perforant plantaire, chutes, douleurs neuropathiques). Il existe également la biopsie cutanée, permettant de dépister une atteinte précoce de l'atteinte des petites fibres nerveuses, mais cela reste un geste invasif s'il doit être répété.

Devant le nombre très important de patients diabétiques de type 2, il paraît primordial de trouver un moyen de sonder cette population, pour diagnostiquer les patients les plus à risque de neuropathie et devant bénéficier d'un examen complet à la recherche d'une neuropathie.

Une machine récente, le Sudoscan, évalue la fonction des glandes sudoripares en quelques minutes, qui sont innervées par des petites fibres post-ganglionnaires sympathiques C. Ce test est facile à réaliser, rapide (2 à 3 minutes) et non invasif.

Ainsi, nous avons trouvé intéressant de déterminer la prévalence de tests Sudoscan pathologiques dans une population de diabétiques de type 2 hospitalisés dans le

service d'Endocrinologie, de Diabétologie et de Maladies Métaboliques du CHRU de Lille puis d'étudier le lien entre les CCE et différents paramètres cliniques, en particulier les complications connues et le testing neuro-végétatif. Dans notre étude, 36.63% des patients avaient une CCE pathologique, les résultats des pieds et des mains étant confondus. Par ailleurs, on trouvait un lien significatif entre la réponse cardiaque à l'orthostatisme anormale et un testing neuro-végétatif anormal et les résultats du Sudoscan. Cette corrélation a également été montrée dans quelques études et il semble donc que le Sudoscan pourrait être utilisé en moyen de dépistage de la neuropathie et plus précisément de la neuropathie autonome cardiaque ; on pourrait alors réaliser le test Sudoscan à tous les patients diabétiques et en cas de résultat pathologique, réaliser un examen de la neuropathie plus complet. Cela permettrait de se concentrer sur les patients potentiellement atteints d'une neuropathie. L'autre intérêt du Sudoscan est sa reproductibilité et le résultat qui est chiffré ; ainsi, on pourrait proposer un suivi régulier avec le Sudoscan des patients présentant une neuropathie et voir une évolution des CCE. En effet, il a été montré qu'avec un meilleur équilibre glycémique, une perte de poids, une amélioration de la pression artérielle et de la dyslipidémie, il pouvait y avoir une amélioration de la neuropathie (sur les biopsies cutanées).

Les résultats de notre étude sont encourageants et donnent une place au Sudoscan dans le diagnostic de la neuropathie diabétique chez le diabétique de type 2.

Bibliographie

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
2. Zochodne DW. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: Manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):144–66.
3. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012 Oct;25(5):536–41.
4. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017 Jul 3;(July).
5. El Aouad N, Lahlou L, Razine R, Chraïbi A. Prévalence et facteurs associés avec la survenue de la polyneuropathie sensitive distale chez une population de diabétiques marocains : à propos de 87 cas. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2015 May;63(Supplément 2):S84–5.
6. Crossman AR, Neary D. *Neuroanatomie*. Trémeaux A, editor. Elsevier; 2004.
7. Wavreille G, Baroncini M, Fontaine C. *Anatomie, histologie et physiologie du nerf périphérique*. EMC - Appar locomoteur. 2010 Jan;5(4):1–8.
8. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jul 12;7(11):682–90.
9. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1895–901.
10. Langlois V, Bedat Millet A-L, Lebesnerais M, Miranda S, Marguet F, Benhamou Y, et al. La neuropathie des petites fibres. *La Rev Médecine Interne*. 2017 Apr;38(4).
11. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 2015 Jun 2;596(June):33–50.
12. Federoff HJ, Lawrence D, Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. *Diabetes*. 1993 Apr;42(4):509–13.
13. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res*. 2007 Jun;55(6):498–510.
14. Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, Hong Y, Cerri F, Lopez I, et al. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2010 Oct 15;120(4):477–89.
15. Ray PD, Huang B-W, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012 May;24(5):981–90.

16. McLean WG. The role of axonal cytoskeleton in diabetic neuropathy. *Neurochem Res.* 1997 Aug;22(8):951–6.
17. Kim B, McLean LL, Philip SS, Feldman EL. Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. *Endocrinology.* 2011 Oct;152(10):3638–47.
18. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004 Sep 18;21(9):976–82.
19. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Neuropathic Pain in Diabetes, Prediabetes and Normal Glucose Tolerance: The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009 Mar 1;10(2):393–400.
20. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Oct;27(7):639–53.
21. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia.* 2015 May 28;58(5):1118–28.
22. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care.* 2008 Mar 1;31(3):464–9.
23. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):521–34.
24. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014 Sep 20;14(9):528.
25. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Oct;1(10):844–9.
26. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur Chronic neuropathic pain: Diagnosis, evaluation. Douleurs: Évaluation -Diagnostic -Traitement. 2010;11(1):3–21.
27. Fontaine S. Neuropathie autonome cardiaque dans le diabète de type 1. *Diabète & Obésité.* 2012;7(57):99–103.
28. Hartemann A, Lozeron P. Les neuropathies périphériques chez les diabétiques. *MCED.* 2015;74:70–3.

29. Group IW. IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes on the Diabetic Foot IWGDF Guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes on the Diabetic Foot Recommendations and. 2015.
30. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Geographic variation in Medicare spending and mortality for diabetic patients with foot ulcers and amputations. *J Diabetes Complications*. 2013 Mar;27(2):128–33.
31. Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP, et al. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct 1;29(10):2252–6.
32. Lykke JA, Tarnow L, Parving HH, Hilsted J. A combined abnormality in heart rate variation and QT corrected interval is a strong predictor of cardiovascular death in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008 Jan 8;68(7):654–9.
33. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol*. 2014 Feb 20;103(2):149–59.
34. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*. 2008 Jul 1;31(7):1360–6.
35. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of Cardiac Autonomic Dysfunction on Mortality Risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul 1;33(7):1578–84.
36. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med*. 1980 Feb;92(2 Pt 2):308–11.
37. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):678–84.
38. Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren SI. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol*. 2008 Aug 27;255(8):1197–202.
39. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct 1;33(10):2285–93.
40. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun 1;29(6):1294–9.
41. Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, Eschwege E.

- Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Inst Veill Sanit. 2012;
42. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Tabagisme en France: comportements, mortalité attribuable et évaluation de dispositifs d'aide au sevrage [Internet]. 2016 [cited 2017 Aug 27]. Available from: <http://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/actualites/tabac/829-tabagisme-france>
 43. François Beck C, Díaz-Gómez C, Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Gauduchon T, Le Nézet O, et al. Addictions en Nord-Pas-de-Calais Consommations de substances psychoactives et offre médicosociale. Portrait Territ. 2016;
 44. Richard J-B, Palle C, Guignard R. La consommation d'alcool en France en 2014. Evolutions. 2015;Avril(32).
 45. Van Herpt TTW, Lemmers RFH, van Hoek M, Langendonk JG, Erdtsieck RJ, Bravenboer B, et al. Introduction of the DiaGene study: clinical characteristics, pathophysiology and determinants of vascular complications of type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syindr.* 2017;9:47.
 46. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, Gicchino M, Giugliano D, Esposito K. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res.* 2010 May 11;22(3):204–9.
 47. Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, Sauvanet J, Leutenegger M, Attali JR. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diabetes Metab.* 1997;23(1):89.
 48. Yajnik CS, Kantikar V V., Pande AJ, Deslypere JP. Quick and Simple Evaluation of Sudomotor Function for Screening of Diabetic Neuropathy. *ISRN Endocrinol.* 2012;2012(7):e103714.
 49. Yajnik CS, Kantikar V, Pande A, Deslypere J-P, Dupin J, Calvet J-H, et al. Screening of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes using non-invasive quick and simple assessment of sudomotor function. *Diabetes Metab.* 2013 Apr;39(2):126–31.
 50. Wighton K. Dutch men and Latvian women tallest in world according to 100-year height study [Internet]. Imperial College London. 2016. Available from: http://www3.imperial.ac.uk/newsandeventspggrp/imperialcollege/newssummary/news_25-7-2016-18-41-53
 51. Gerr F, Hershman D, Letz R. Vibrotactile threshold measurement for detecting neurotoxicity: reliability and determination of age- and height-standardized normative values. *Arch Environ Health.* 1990 May;45(3):148–54.
 52. Gin H, Rigalleau V. Dépistage de la neuropathie périphérique: quels outils? *Diabetes Metab.* 2002;28(3):250–4.
 53. Eranki VG, Santosh R, Rajitha K, Pillai A, Sowmya P, Dupin J, et al. Sudomotor function assessment as a screening tool for microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Sep;101(3):e11–3.
 54. Freedman BI, Bowden DW, Smith SC, Xu J, Divers J. Relationships between

- electrochemical skin conductance and kidney disease in Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014 Jan;28(1):56–60.
55. Calvet J, Dupin J, Winiiecki H, Schwarz PE. Assessment of Small Fiber Neuropathy through a Quick, Simple and Non Invasive Method in a German Diabetes Outpatient Clinic. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Oct 16;121(2):80–3.
 56. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Nov;15(11):948–53.
 57. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2014 Jul;28(4):511–6.
 58. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy. Santanelli, di Pompeo d'Illassi F, editor. *PLoS One*. 2015 Oct 12;10(10):e0138224.
 59. Ang L, Jaiswal M, Callaghan B, Raffel D, B. Brown M, Pop-Busui R. Sudomotor dysfunction as a measure of small fiber neuropathy in type 1 diabetes. *Auton Neurosci*. 2017 Jul;205:87–92.
 60. Luk AOY, Fu W-C, Li X, Ozaki R, Chung HHY, Wong RYM, et al. The Clinical Utility of SUDOSCAN in Chronic Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. Balasubramanyam M, editor. *PLoS One*. 2015 Aug 13;10(8):e0134981.
 61. Zeng Q, Dong S-Y, Wang M-L, Wang F, Li J-M, Zhao X-L. Cardiac autonomic neuropathy risk estimated by sudomotor function and arterial stiffness in Chinese subjects. *J Hum Hypertens*. 2016 Nov 7;30(11):720–5.
 62. Saad M, Psimaras D, Tafani C, Sallansonnet-Froment M, Calvet J-H, Vilier A, et al. Quick, non-invasive and quantitative assessment of small fiber neuropathy in patients receiving chemotherapy. *J Neurooncol*. 2016 Apr 9;127(2):373–80.
 63. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin*. 2015 Dec;45(6):445–55.
 64. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2016 May;127(5):2222–7.
 65. Chiche L, Sahuc P, Franques J, Dussol B, Pouget J. Sudoscan as a noninvasive tool to assess sudomotor dysfunction in patients with Fabry disease: results from a case-control study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Feb;12:135–8.
 66. Syngle A, Verma I, Garg N, Krishan P. Autonomic dysfunction in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul 3;32(7):1059–64.
 67. Syngle A, Verma I, Krishan P, Garg N, Syngle V. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve autonomic neuropathy in arthritis: DIANA study. *Clin Rheumatol*.

- 2015 Jul 15;34(7):1233–41.
68. Freedman BI, Smith SC, Bagwell BM, Xu J, Bowden DW, Divers J. Electrochemical Skin Conductance in Diabetic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2015 Jul 25;41(6):438–47.
 69. Chahal S, Vohra K, Syngle A. Association of sudomotor function with peripheral artery disease in type 2 diabetes. *Neurol Sci.* 2017 Jan 25;38(1):151–6.
 70. Lefaucheur J-P. Measurement of electrochemical conductance of penile skin using Sudoscan ®: A new tool to assess neurogenic impotence. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2017 Jun;47(3):253–60.

Annexes

Annexe 1 : questionnaire de dépistage

Dépistage de la neuropathie diabétique chez le patient diabétique de type 2

Renseignements généraux :

SEXE : Homme Femme

AGE :

PATIENT EVALUE EN : Hôpital de jour HPDD

Hospitalisation conventionnelle

DATE DU DIAGNOSTIC DU DIABETE :

DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE A1C VEINEUSE (datant de moins de 6 mois, idéalement celle réalisée lors de l'hospitalisation en cours) :

INDICE DE MASSE CORPORELLE (poids/taille²) :

COMPLICATIONS MICRO ET MACRO-ANGIOPATHIQUES :

Rétinopathie : oui non

IDM : oui non Coronaropathie : oui non

AOMI : oui non AVC : oui non

Néphropathie : oui non Neuropathie connue : oui non

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES :

HTA : oui non Dyslipidémie : oui non

Tabagisme : oui non Alcool : oui non

Neuropathy Impairment score (NIS)

1) *Type de la douleur ou de la plainte* : /2

(0 = absence ; 1 = fatigue, crampe ou douleur ; 2 = engourdissement, brûlure ou sensation de picotement)

2) *Localisation des symptômes* : /2

(0 = n'importe où ; 1 = mollet ; 2 = pied)

3) *Moment d'apparition des symptômes* : /2

(0 = seulement la journée ; 1 = jour et nuit ; 2 = exacerbation nocturne)

4) *Réveils nocturnes ?* : /1

(0 = non ; 1 = oui)

5) *Manœuvres soulageant les symptômes* : /2

(0 = position assise ou allongée ; 1 = position debout ; 2 = marche)

Résultats : /9

(3-4 : symptômes de la neuropathie peu sévères ; 5-6 : symptômes de la neuropathie modérés ; 7-9 : symptômes de la neuropathie sévères)

Neuropathy Symptom and Change Score (NSC score)1) *Réflexe achilléen* : /2 à droite, /2 à gauche

(0 = normal ; 1 = présent mais diminué ; 2 = absent)

2) *Sensation vibratoire à l'hallux (128 Hz, diapason)* : /1 à droite, /1 à gauche

(0 = présente ; 1 = diminuée ou absente)

3) *Sensation de piquûre à l'hallux (avec le bout piquant du marteau réflexe)*:

/1 à droite, /1 à gauche

(0 = présente ; 1 = diminuée ou absente)

4) *Sensation thermique à l'hallux (diapason froid)* : /1 à droite, /1 à gauche

(0 = présente ; 1 = diminuée ou absente)

Résultats : /10

(3-5 : symptômes de la neuropathie peu sévères ; 6-8 : symptômes de la neuropathie modérés ; 9-10 : symptômes de la neuropathie sévères)

Testing neuro-végétatif

TEST	MODALITES DE REALISATION	RECUEILS DES INFORMATIONS	INTERPRETATION
HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE	PA couché puis debout à 1 mn, 3 mn, 5 mn (après 10 minutes de décubitus)	PA systolique et diastolique couché/debout	Pathologique si diminution de la PAs de ≥ 20 mmHg ou de la PAd de ≥ 10 mmHg
REPONSE CARDIAQUE A L'ORTHOSTATISME	Patient en décubitus pendant 10 mn puis lever brutal	ECG 1 mn après le lever (au moins 30 battements)	RR 30 ^{ème} battement après le lever/RR 15 ^{ème} battement après le lever : normal si > 1.04 , pathologique si < 1
VENTILATIONS AMPLES DIRIGÉES	Position assise : succession de 5 inspirations et 5 expirations profondes de 5 secondes chacune pendant 1 mn	ECG de repos puis ECG pendant l'examen	Moyenne RR en expi/moyenne RR en inspi doit être supérieure à 1.2 (la variation de la FC doit être supérieure de 15 bpm en inspiration)
EPREUVE DE VALSALVA (CI si rétinopathie proliférante)	Position assise : inspiration profonde puis expiration à glotte fermée pendant 15 secondes	ECG pendant et 1 mn après la manœuvre	RR le plus long pendant/RR le plus court après la manœuvre : normal si > 1.2 , pathologique si < 1.2

Questionnaire DN4

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Examens / questions complémentaires

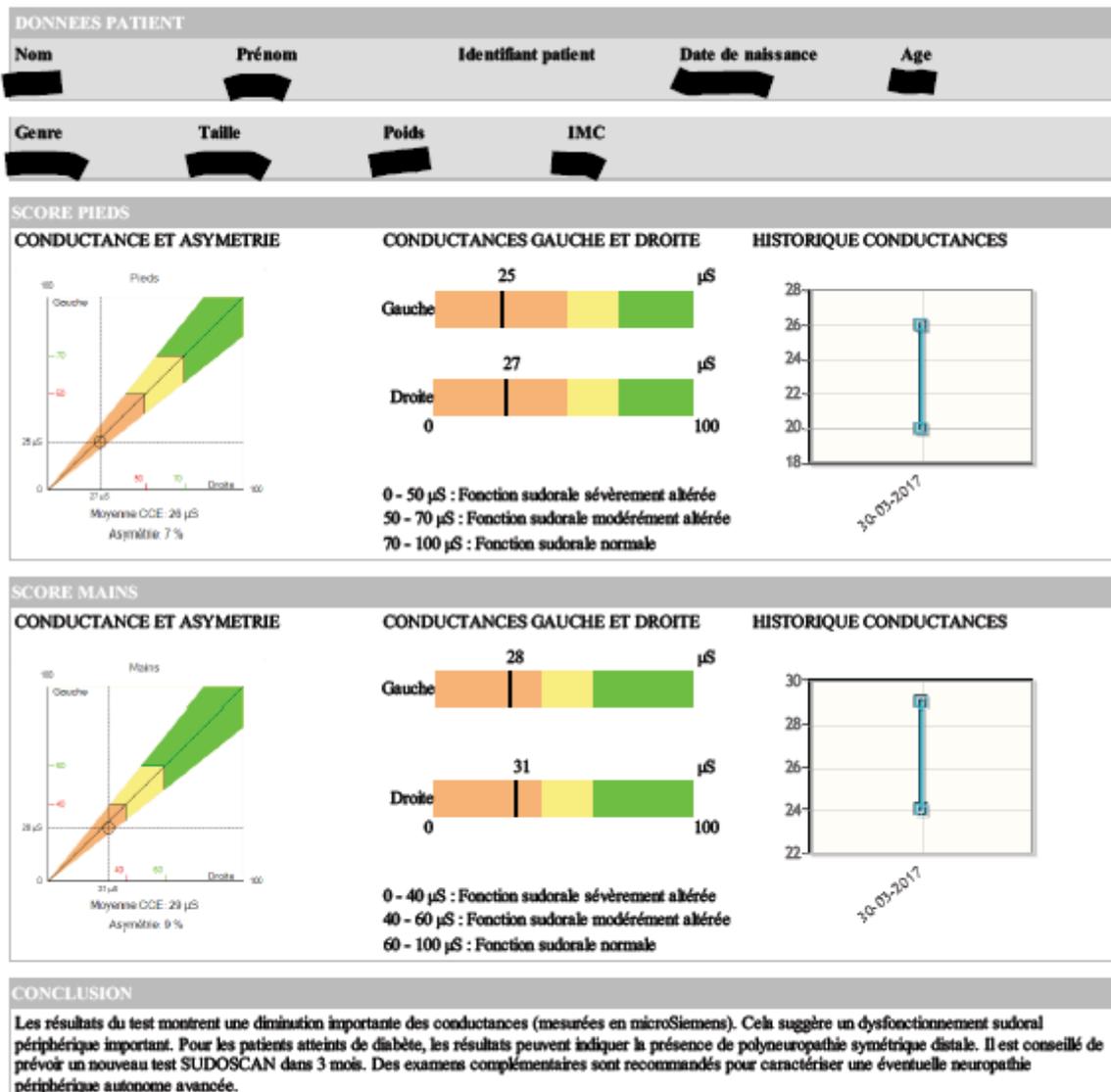
Test au monofilament : /9

Tester initialement sur la main du patient pour qu'il connaisse la sensation qu'il doit avoir. Appliquer une très légère pression avec le monofilament de façon perpendiculaire au pied, pendant deux secondes : sur la face plantaire au niveau de la tête du 1er métatarsien, de la tête du 5ème métatarsien et de la pulpe de l'hallux. Demander au patient s'il sent le monofilament (oui/non) et de quel côté (gauche/droite) : le test est positif s'il répond de façon correcte aux deux questions. Il faut répéter l'opération trois fois sur chaque site (un « faux test » peut être réalisé).

Sensation de pesanteur gastrique postprandiale : oui non

Troubles de l'érection : oui non

Annexe 2 : rapport médecin



AUTEUR : Nom : WOJEWODA

Prénom : Perrine

Date de Soutenance : 10 octobre 2017

Titre de la Thèse : De l'intérêt du Sudoscan en pratique courante de Diabétologie
Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Diabétologie*

DES + spécialité : *Endocrinologie-Diabétologie et Maladies Métaboliques*

Mots-clés : diabète de type 2, neuropathie diabétique, neuropathie végétative, neuropathie autonome cardiaque, test Sudoscan

Résumé :

Introduction : La polyneuropathie sensitivomotrice distale est la complication la plus fréquente du diabète, dont les conséquences (pied diabétique, risque de chutes et facteur de risque de mortalité cardiovasculaire) sont nombreuses. Elle n'est pas toujours recherchée en pratique courante en raison de l'absence de test simple et rapide. Un nouvel outil diagnostique, le Sudoscan, permet d'évaluer l'atteinte des petites fibres nerveuses C sympathiques en mesurant la conductance cutanée électrochimique (CCE) en quelques minutes de manière non invasive. L'objectif de l'étude était de déterminer la fréquence du diagnostic de neuropathie végétative dans cette population de diabétiques de type 2 « tout venant » par les différents outils et de définir le lien entre eux.

Patients et méthode : Cette étude prospective a inclus les patients diabétiques de type 2 hospitalisés dans le service de Diabétologie du CHRU de Lille entre le 1^{er} mars et le 31 mai 2017. Un testing neuro-végétatif clinique standard et un Sudoscan ont été réalisés chez chacun d'entre eux.

Résultats : 101 patients ont été inclus. 36.63% des patients avaient une CCE pathologique pour les pieds et les mains confondus, 24.75% avaient une CCE pathologique aux pieds. 59.42% des patients avaient un testing neuro-végétatif pathologique. Les patients ayant une CCE pathologique pour les pieds et les mains confondus avaient de façon significative plus fréquemment une réponse cardiaque à l'orthostatisme pathologique (45.45% vs 20.00% ; $p=0.0263$) et un testing neuro-végétatif pathologique (75.00% vs 48.78% ; $p=0.0294$).

Conclusion : Dans notre étude, il existe un lien entre Sudoscan pathologique et le testing neuro-végétatif. Celle-ci est donc encourageante et donne une place au Sudoscan dans le diagnostic de la neuropathie diabétique de type 2 qui jusqu'alors était sous-évaluée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Assesseurs : Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

Mr le Docteur Arnaud DELVAL

Madame le Docteur Céline TARD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence BAUDOUX