



NEUROPATHIE DIABÉTIQUE DOULOUREUSE

ZAKARYA BENSAOULA ALI LOUNICI

9^{ÈME} JOURNÉES DE L'AMIWIT ET 3^{ÈME} CONGRÈS LAREDIA



15 ET 16 DÉCEMBRE 2021





INTRODUCTION

- DEPUIS 1994 LA DOULEUR NEUROPATHIQUE EST DÉFINIE COMME UNE DOULEUR INITIÉE OU CAUSÉE PAR UNE LÉSION PRIMITIVE OU UN DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX
- ON VA PRÉSENTER UN ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE TOUT ON SE BASANT SUR TOUTES LES ÉTUDES CONCERNANT LE TRAITEMENT DES DN PÉRIPHÉRIQUES ET PLUS PRÉCISÉMENT LA DND

RÉFÉRENCES

HAS



DIABÉTOLOGIE PRATIQUE

Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises

Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment for Neuropathic Pain: Short Form French Guidelines

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

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: Diagnostic services. Guidelines for clinic and Treatment of Pain

Recommandations diagnostiques et de prise en charge thérapeutique des syndromes douloureux régionaux complexes : les recommandations de Lille

Diagnostic Recommendations and Treatment Management for Complex Regional Pain Syndromes: the Lille Recommendations

Groupe de projet spécifique (GPS) de la SFETD



ELSEVIER
MASSON

ÉPIDÉMIOLOGIE

IL EXISTE PEU DE DONNÉES CONCERNANT LA FRÉQUENCE DE LA **NDD**. LA PRÉVALENCE SEMBLE DIFFÉRENTE SELON LE TYPE DE DIABÈTE TOUCHANT PRÉFÉRENTIELLEMENT LES **DT2** POUR **18 %** D'ENTRE EUX ET LES **DT1** POUR **6 %** D'ENTRE EUX.

- LE RISQUE EST MAJORÉ EN PRÉSENCE DE POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE QUI, LORSQU'ELLE EST PRÉSENTE, FAVORISE L'ÉMERGENCE DE LA COMPOSANTE **DOULOUREUSE** POUR **44 %** DES PATIENTS. MAIS SANS DOUTE LE FAIT LE PLUS MARQUANT EST L'INSUFFISANCE DE PEC DES DOULEURS RAPPORTÉES PAR LES PATIENTS PUISQU'EN PRÉSENCE DE DND, **12,5 %** DES PATIENTS NE RAPPORTENT PAS LEUR SYMPTÔME À LEUR MÉDECIN ET **39 %** DES PATIENTS SOUFFRANT DE DOULEURS N'ONT JAMAIS REÇU DE TRAITEMENT ADAPTÉ.

FACTEURS DE RISQUE DE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE DIABÉTIQUE

- EN PLUS DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE ET LA DURÉE D'ÉVOLUTION DU DIABÈTE IL SEMBLE EXISTER UN RÔLE INDÉPENDANT DU **POIDS**, DE L'**HTA**, DU TAUX ÉLEVÉ DE **TG** ET DU TAUX ABAISSÉ DE **HDL**, CE QUI LAISSE SUGGÉRER QUE LE **SYNDROME MÉTABOLIQUE** CONSTITUERAIT UNE SITUATION À HAUT RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE SYMPTOMATIQUE.
- L'**HYPOXIE** CELLULAIRE CONSTITUE ÉGALEMENT UN FACTEUR DE RISQUE ET, À CE TITRE, LA PRÉSENCE D'UN **SAOS** EST ASSOCIÉE À UNE PLUS GRANDE PRÉVALENCE DES NEUROPATHIES DOULOUREUSES COMME LE SONT L'**INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE** ET L'**AOMI** OÙ UNE COMPOSANTE MIXTE ARTÉRIELLE ET NEUROLOGIQUE INTERVIENT DANS LA SURVENUE DES DOULEURS DES MEMBRES INFÉRIEURS.

PHYSIOPATHOLOGIE

- CONCERNANT LA NDD, SA PHYSIOLOGIE COMPORTE TJR UNE ATTEINTE DES PETITES FIBRES NERVEUSES. CES PETITES FIBRES SONT LES PLUS NOMBREUSES ET SONT CELLES QUI SONT ATTEINTES LE PLUS **PRÉCOCEMENT**. C'EST ÉGALEMENT EN LES EXPLORANT QUE L'ON FAIT LE DIAGNOSTIC DE POLYNEUROPATHIE SENSITIVO-MOTRICE. IL EST DONC IMPORTANT DE RAPPELER L'EXISTENCE DE DIFFÉRENTS TYPES DE FIBRES NERVEUSES:
 - **LES PETITES FIBRES MYÉLINISÉES (A DELTA)** QUI INTERVIENNENT DANS LA SENSIBILITÉ AU FROID ET À LA PIQÛRE ;
 - **DES PETITES FIBRES NON MYÉLINISÉES (C)** QUI INTERVIENNENT DANS LA SENSIBILITÉ À LA CHALEUR ET À LA DOULEUR ;
 - **DES GROSSES FIBRES MYÉLINISÉES** QUI INTERVIENNENT DANS LA SENSIBILITÉ AU TACT (MONOFILAMENT) ET À LA **PROPRIOCEPTION** (DIAPASON). CES GROSSES FIBRES MYÉLINISÉES ONT UNE ATTEINTE BEAUCOUP PLUS TARDIVE PAR RAPPORT AUX PETITES FIBRES. EN REVANCHE, ELLES SONT EXPLORÉES PAR DES EXAMENS DE TYPE ÉLECTROMYOGRAMME ET L'ATTEINTE DES GROSSES FIBRES MYÉLINISÉES EXPOSE LE PATIENT AU RISQUE **PODOLOGIQUE**.

- EN D'AUTRES TERMES, LES OUTILS TRÈS LARGEMENT UTILISÉS EN CLINIQUE DE DIABÉTOLOGIE QUE SONT LE **DIAPASON** ET LE **MONOFILAMENT** NE SONT EN AUCUN CAS DES OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA DND. CE SONT DES OUTILS DE **DÉPISTAGE** DU PIED À **RISQUE** **PODOLOGIQUE**.

Stimulus	Type de fibres Petite ou grosse	Examen clinique	EMG
Thermique			
Froid	<i>Aδ</i>	Tube chaud et tube froid	Normal
Chaud	<i>C</i>		
Chaud douloureux	<i>C, Aδ</i>		
Froid douloureux	<i>C, Aδ</i>		
Mécanique			
Piqûre	<i>Aδ, C</i>	Aiguille	Normal
Pression	<i>Aδ, C</i>	Doigt	Normal
Tact	<i>Aβ</i>	Monofilament 10 g	Anormal
Vibration	<i>Aβ</i>	Diapason	Anormal
Frottement	<i>Aβ</i>	Coton	Anormal



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DNP

- **UNE PART ESSENTIELLE DU DIAGNOSTIC POSITIF REPOSE SUR LES DONNÉES DE L'INTERROGATOIRE**, CE QUE RAPPELLENT LES RECOMMANDATIONS DE LA HAS. IL EST DONC ESSENTIEL DE RECUEILLIR LE MODE D'INSTALLATION DES TROUBLES CLINIQUES, L'ANCIENNETÉ ET LE RYTHME DES DOULEURS. SELON LES DÉFINITIONS DE CONSENSUS EUROPÉENS, UNE DN EST UNE DOULEUR INITIÉE OU CAUSÉE PAR UNE LÉSION PRIMITIVE OU UN DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTÈME NERVEUX. CETTE DN EST PARFOIS À PRÉDOMINANCE NOCTURNE, SE CARACTÉRISE PAR UNE MAUVAISE RÉPONSE AUX ANTALGIQUES CLASSIQUES ET ASSOCIE DES MANIFESTATIONS TELLES QUE BRÛLURE, FROID DOULOUREUX, SENSATIONS DE PIQÛRE, SENSATION DE MARCHER SUR DU GRAVIER, ACCENTUATION DE LA DOULEUR PAR LE CONTACT
- **APRÈS L'INTERROGATOIRE, LES DONNÉES DE L'EXAMEN CLINIQUE SONT ÉVIDEMMENT ESSENTIELLES À LA RECHERCHE DE SIGNES SENSITIFS** : PARESTHÉSIE, DYSESTHÉSIE, HYPOESTHÉSIE, TROUBLES SUBJECTIFS DISTAUX, MAIS ÉGALEMENT TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE, ALLODYNIE OU HYPERPATHIE.

QUESTIONNAIRE DN4

- **ENFIN, LES SIGNES NEUROPATHIQUES VÉGÉTATIFS SONT UN ÉLÉMENT D'ORIENTATION** VERS L'EXISTENCE D'UNE DNP CAR SOUVENT ASSOCIÉS : ON PEUT RAPPORTER DES MALAISES **ORTHOSTATIQUES** OU **POSTPRANDIAUX**, DES TROUBLES DE LA SUDATION, DES TROUBLES MICTIONNELS, DES TROUBLES ÉRECTILES ET/OU D'ÉJACULATION, UNE DIARRHÉE MOTRICE, UNE GASTROPARÉSIE, UNE HYPERKÉRATOSE.
EN D'AUTRES TERMES, LA DND PRÉSENTE UNE SÉMILOGIE PARTICULIÈREMENT RICHE. IL EXISTE DES DOULEURS SPONTANÉES OU DES DOULEURS PROVOQUÉES :
 - LORSQU'ELLES SONT **SPONTANÉES**, ELLES SONT SOIT **CONTINUES**, SOIT **PAROXYSTIQUES**, POUVANT S'INTENSIFIER NOTAMMENT LA NUIT ;
 - LORSQUE LES DOULEURS SONT **PROVOQUÉES**, ELLES RENDENT COMPTE D'UNE STIMULATION NORMALEMENT NON NOCICEPTIVE, ET À CE TITRE-LÀ ON PARLE D'**ALLODYNIE**, OU À L'INVERSE CES DOULEURS PROVOQUÉES RENDENT COMPTE D'UNE STIMULATION NORMALEMENT NOCICEPTIVE ET ON PARLE ALORS D'**HYPERALGÉSIE**. DANS LES DEUX CAS, IL S'AGIT DONC D'UNE **HYPERESTHÉSIE** MÉCANIQUE ET/OU THERMIQUE.
- **UNE PARTIE ESSENTIELLE DU DIAGNOSTIC POSITIF REPOSE SUR LE QUESTIONNAIRE DN4** QUI CONSTITUE UN OUTIL **FIABLE** ET SIMPLE D'UTILISATION POUR RECHERCHER LES DNP. CE QUESTIONNAIRE DÉVELOPPÉ PAR UNE ÉQUIPE DE RECHERCHE FRANÇAISE EST BASÉ SUR 10 QUESTIONS D'INTERROGATOIRE OU D'EXAMEN CLINIQUE. UN SCORE SUPÉRIEUR OU ÉGAL À **4/10** PERMET D'IDENTIFIER CORRECTEMENT 86 % DES PATIENTS AVEC UNE **SENSIBILITÉ** DU SCORE CHIFFRÉ À **82,9 %** ET UNE **SPÉCIFICITÉ** À **89,9 %**. C'EST DONC L'ÉTAPE ESSENTIELLE DU DIAGNOSTIC POSITIF MAIS AU-DELÀ, IL CONVIENT DE COTER LA **DOULEUR** NEUROPATHIQUE PAR UNE ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE OU UNE ÉCHELLE VISUELLE NUMÉRIQUE QUI PERMETTRA EN PARTICULIER DE JUGER DE L'EFFICACITÉ DES TRAITEMENTS MIS EN PLACE.



Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 - La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	OUI	NON
1- Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	OUI	NON
4- Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 - La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8- Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9- Hypoesthésie à la piquûre	<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"/>

Douleurs spontanées



Continues



Paroxystiques

Au repos, intensifiées la nuit

Dysesthésie – Hyperesthésie
Sensation normalement désagréable spontanée ou provoquée

Douleurs provoquées



Stimulation normalement non nociceptive



Allodynie



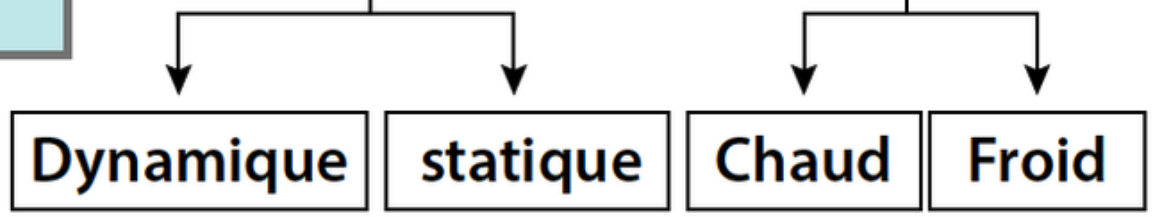
Stimulation normalement nociceptive



Hyperalgésie



Mécanique et/ou thermique



NDP IATROGÈNE

- IL APPARAÎT DÉLÉTÈRE DE NORMALISER TROP RAPIDEMENT LES GLYCÉMIES, AVEC UN RISQUE DE MAJORATION DES DOULEURS NEUROPATHIQUES (EX RD).
- LA FRÉQUENCE DES NEUROPATHIES INDUITES PAR UN TRAITEMENT INSULINIQUE INTENSIFIÉ EST PLUS IMPORTANTE SELON LA RÉDUCTION DE L'HBA_{1c} OBSERVÉE ENTRE LE DÉBUT D'INTENSIFICATION DU TRAITEMENT ET LE SUIVI À 3 MOIS. EN D'AUTRES TERMES, UNE AGGRAVATION DES DN A ÉTÉ OBSERVÉE CHEZ 15,8 % DES PATIENTS POUR LESQUELS L'HBA_{1c} ÉTAIT RÉDUITE DE 2 % ET 95 % DES PATIENTS POUR LESQUELS L'HBA_{1c} AVAIT ÉTÉ RÉDUITE D'UN FACTEUR 5. ON PARLE ALORS DE **NÉVRITE INSULINIQUE**

EFFICACITÉ/ÉCHEC TRT

- UNE DIMINUTION DE 30 % DE LA DOULEUR EST JUGÉE COMME CLINIQUEMENT ACCEPTABLE, D'OÙ L'IMPORTANCE D'UTILISER LORS DU DIAGNOSTIC DES ÉCHELLES VISUELLES POUR QUANTIFIER LA DOULEUR AU-DELÀ DU SIMPLE DIAGNOSTIC POSITIF POSÉ PAR LE SCORE DN4. LE TRAITEMENT REPOSE SUR DES DOSES INITIALES LES PLUS FAIBLES POUR VISER À ATTEINDRE LES DOSES MAXIMALES TOLÉRÉES
- EN CAS D'EFFICACITÉ INSUFFISANTE, C'EST-À-DIRE INFÉRIEURE À 30 % À LA DOSE MAXIMALE D'UN TRAITEMENT, IL EST RECOMMANDÉ DE CHANGER DE CLASSE THÉRAPEUTIQUE. EN RÈGLE GÉNÉRALE, LA PREMIÈRE ÉTAPE EST UNE **MONOTHÉRAPIE** SUIVIE D'UNE **BITHÉRAPIE** LORSQUE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DÉPASSE 30 %, MAIS LORSQUE L'INTENSITÉ DE LA DOULEUR RESTE SUPÉRIEURE À 3/10 EN **TROISIÈME ÉTAPE**, LE RECOURS À L'UTILISATION DE TRAITEMENTS OPIACÉS EST ENVISAGÉ.
- LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA **NEUROPATHIE DOULOUREUSE** SONT NOMBREUX, REPOSANT ESSENTIELLEMENT SUR LES **ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES**, LES INHIBITEURS MIXTES DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE, LES **ANTICONVULSIVANTS** ET LES **OPIACÉS**. TOUS CES MÉDICAMENTS NE SE VALENT PAS EN TERMES D'EFFICACITÉ NI EN TERMES D'ÉVALUATION CLINIQUE. AINSI, LE NIVEAU DE PREUVE, LES AMM ET LES RECOMMANDATIONS SONT DÉPENDANTS DU TYPE DE MOLÉCULE UTILISÉE.

- **LES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES** ONT UN NIVEAU DE **GRADE A**, UNE AMM POUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES ET PEUVENT ÊTRE UTILISÉS EN PREMIÈRE INTENTION.
- **LES ANTIDÉPRESSEURS DE TYPE INHIBITEURS MIXTES DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE** ONT ÉGALEMENT UN **GRADE A**, UNE AMM POUR LA DULOXÉTINE ET PEUVENT ÊTRE UTILISÉS EN PREMIÈRE INTENTION.
- EN CE QUI CONCERNE LES **ANTIÉPILEPTIQUES**, ILS SONT DE **GRADE A** EN TERMES D'EFFICACITÉ, ONT L'AMM ET PEUVENT ÊTRE UTILISÉS EN PREMIÈRE INTENTION GP 2^{ÈME} PG.
- ENFIN, POUR LES **OPIACÉS**, ILS ONT UN NIVEAU DE **GRADE A**, UNE AMM POUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES AUTRES QUE LE DIABÈTE ET DOIVENT DONC ÊTRE UTILISÉS EN DEUXIÈME INTENTION.



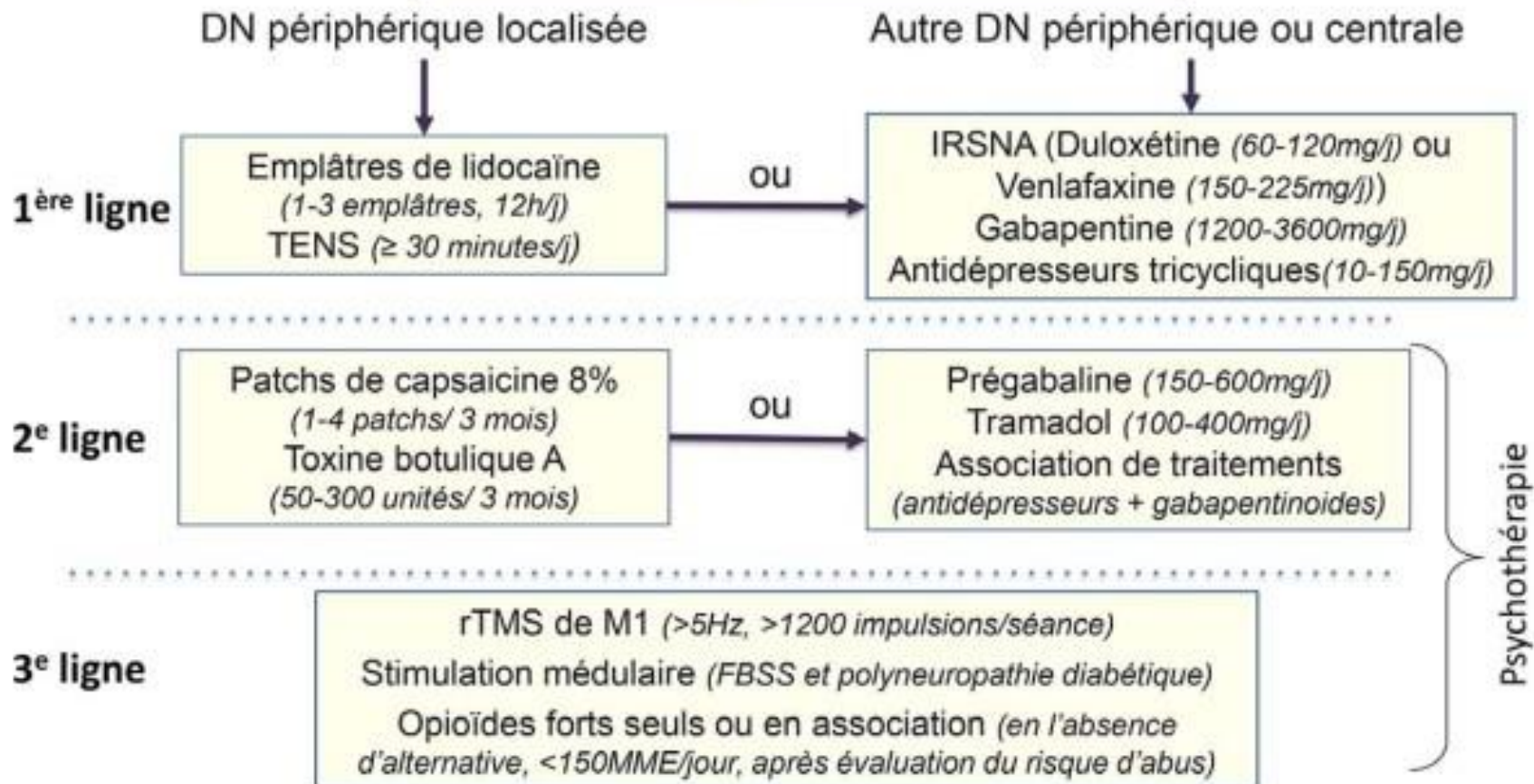
RECOMMANDATIONS SFETD 2020

- LES RECOMMANDATIONS PROPOSÉES PAR LA **SFETD** EN 2010 PROPOSAIENT LES ANTIDÉPRESSEURS **TRICYCLIQUES**, LA **GABAPENTINE** ET LA **PRÉGABALINE** EN 1ÈRE INTENTION POUR TOUTE DN ET LA **DULOXÉTINE** SPÉCIFIQUEMENT POUR LES NEUROPATHIES P DIABÉTIQUES DOULOUREUSES. LE **TRAMADOL** ÉTAIT PROPOSÉ EN DEUXIÈME INTENTION ET LES **OPIOÏDES** EN 3ÈME INTENTION

- LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DIFFÈRENT À PLUSIEURS TITRES DES RECOMMANDATIONS DE 2010. L'ÉVOLUTION LA PLUS NOTABLE CONCERNE LA PLACE DE LA **PRÉGABALINE**, QUI EST DÉSORMAIS PROPOSÉE EN 2ÈME INTENTION, ET CE POUR PLUSIEURS RAISONS. D'UNE PART, LA MAJORITÉ DES ÉTUDES CONTRÔLÉES DE LA **PRÉGABALINE** DEPUIS CINQ ANS SONT NÉGATIVES EN OUTRE, L'EFFICACITÉ ET LE PROFIL D'EFFETS INDÉSIRABLES SEMBLANT BIEN MOINS FAVORABLES POUR LA **PRÉGABALINE** PAR RAPPORT À LA **GABAPENTINE**
- ENFIN, DE NOMBREUSES ÉTUDES RÉCENTES DEPUIS CES DERNIÈRES ANNÉES ONT FAIT ÉTAT D'UN RISQUE D'USAGE DÉTOURNÉ ET DE CONDUITES ADDICTIVES, EN LIEN AVEC L'UTILISATION DE LA **PRÉGABALINE**



Douleur Neuropathique (DN)



Traitement	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgesie	Recommandation
Amitiptyline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM DNP	Recommandé en 1ere intention
Imipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM DN	Recommandé en 1ere intention
Clomipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM DN	Recommandé en 1ere intention
Duloxetine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la DND)	AMM DND	Recommandé en 1ere intention DND
Gabapentine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM DNP	Recommandé en 1ere intention
Prégabaline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, mais études négatives dans les radiculopathies lombosacrées et la douleur après AVC)	AMM DN P et C	Recommandé en 2ème intention

DCI	CLASSE	Nom commercial	Conditionnement en unité de prise	Avantages	Inconvénients
PREGABALINE	AE	Lyrica	50mg 150mg 300 mg	Pas d'IM majeure Effet anxiolytique	Titration , cout Effets secondaires
GABAPENTINE		Neuroplex GABATREX	300 mg 400 mg	Pas d'IM majeure	3 prises Titration cout E II
IMIPRAMNE	AD TRC	SURMONTIL CP ,GTT	25mg B/50 , 4%	Effet AD a forte dose;Goutte, cout faible Effet anxiolytique (CL)	Titration Effet anticholinergique et adrénolytique
CLOMIPRAMINE		Anafranil Clonaprime	10 25 75 mg		
AMITRIPTYLINE		Isoptyl Atryline cp Laroxylene	40mg/ml 25 50 mg		
CARMAZEPINE	AE	TEGRETOL 200	200 MG	Efficacité DE	Inducteur enzymatique Cout, titration
DULOXETINE	AD ISRNA	CYMOXETINE	30mg,60mg	Titration rapide et simple , une prise par jour, effet AX AD	Effets II Interaction médicamenteuses
TRAMADOL	OPIOIDES	DOLEX 50 CP	50 mg	Composante nociceptive inflammatoire associée	Efficacité médiocre

Règles de prescription des médicaments utilisés dans la douleur neuropathique diabétique

Mise en route du traitement

Initiation à doses faibles puis augmentation des posologies par paliers selon la tolérance et l'efficacité (Titration)

Durée du traitement

Traitement pendant plusieurs mois (> OU = 6 mois)

Réévaluation de la tolérance et de l'efficacité à la fin de la titration puis de façon régulière

Réduction progressive possible des posologies au bout de 6 à 8 mois de traitement efficace à doses stables

Prise en charge des troubles associés

Traitement spécifique de l'anxiété, de la dépression ou des troubles du sommeil si le traitement des douleurs est insuffisant ou si ces troubles associés sont jugés suffisamment intenses

MERCI DE VOTRE ATTENTION!

