

Médecine des **maladies** **Métaboliques**

Société
francophone
f du
diabète

Diabète • **Lipides** • **Obésité** • **Risques cardio-métaboliques** • **Nutrition**

RÉFÉRENTIEL DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE

**Prise en charge
de la polyneuropathie
diabétique douloureuse**

Société
francophone
f du
diabète
alfediam



**Membres du Groupe SFD – SFGG paramédical
qui ont collaboré à la rédaction de ce guide**

Coordonatrices

Jocelyne Bertoglio
Anne Marie Bonnery

Rédactrices

Cathy Becardit
Catherine Clément
Anne Laure Coutant
Christine Dauriac
Heidi Dubus
Valérie Eugène
Thérèse Giacobini
Lila Naïma Mahdjoub
Cendrine Masclat Bertrand
Aurélie Anne Mimoso
Sophie Moracchini
Luz Perrenoud
Marie Emilie Stutzmann
Annie Vannier
Annick Thibault

Comité de lecture

Marie Claire Auger
Sandra Charrière
Nadège Cousty
Ariane Engelstein
Sophie Estran
Julie Garcia
Elise Hamon
Michèle Joly
Cathy Journot
Christine Kavan
Isabelle Le Blavec
Ivano Mantovani
Caroline Martineau
Thierry Mayen
Patricia Michot
Marie Claude Pepy
Faustine Pueblas
Martine Samper



**A. Hartemann¹, N. Attal²,
D. Bouhassira²,
I. Dumont³, H. Gin⁴,
S. Jeanne⁵, G. Said⁶,
J.-L. Richard⁷**

¹Service de diabétologie,
Université Paris VI, hôpital
de la Pitié, APHP,
75013 Paris

²INSERM U-987

« Pathophysiology and Clinical
Pharmacology of Pain »,
Centre d'Évaluation *

et de Traitement de la Douleur,
hôpital Ambroise Paré,

92100 Boulogne-Billancourt
³Centre du Pied, Ransart,
Bruxelle, Belgique.

⁴Service de diabétologie
nutrition, Université
de Bordeaux 2,
hôpital du Haut

Leveque 33604 Pessac

⁵Service diabétologie-
endocrinologie, CHG Laennec,
60100 Creil

Correspondance :

Agnès Hartemann
Service de diabétologie,
Université Paris VI, hôpital
de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
47-83, boulevard de l'Hôpital,
75651 Paris cedex 13
agnes.hartemann@
psl.ap-hop-paris.fr

© 2011 – Elsevier Masson
SAS Tous droits réservés.

Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse

Résumé

La neuropathie douloureuse concerne environ 20 % des patients diabétiques de type 2 et 5 % des patients diabétiques de type 1. Elle devrait être systématiquement recherchée par l'interrogatoire car les patients n'en parlent pas spontanément. C'est une complication qui concerne les *petites* fibres. Elle peut donc s'accompagner d'un test au monofilament normal et d'un électromyogramme normal. Ces deux examens ne permettent donc pas d'affirmer ni d'infirmier

le diagnostic de neuropathie douloureuse. Celui-ci est clinique : type de douleur (brûlure, décharge électrique, froid douloureux.), horaire des douleurs (plutôt au repos, plutôt la nuit), sensations anormales (fourmillement, engourdissement...). Le questionnaire DN4 est un outil diagnostique simple et validé. Trois classes médicamenteuses ont fait la preuve de leur efficacité, qui est équivalente : les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Recommandations et référentiels

Elles peuvent donc être prescrites en première intention, après évaluation de la douleur sur une échelle numérique. À dose maximale tolérée, si le traitement initial n'a pas permis de diminuer la douleur de 30 %, une autre classe doit être choisie. Si la douleur a diminué de 30 % mais reste supérieure à 3/10 deux classes peuvent être associées.

Épidémiologie

À côté des rares présentations aiguës, la forme chronique de la neuropathie diabétique douloureuse (NDD) est la plus fréquente, s'intégrant dans le cadre de la polyneuropathie chronique sensitivo-motrice (PCSM) distale [1].

Prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse

Il est difficile d'avoir une idée précise de la prévalence et de l'inci-

dence de la NDD : en effet peu d'études ont porté uniquement sur les formes douloureuses de la PCSM ; en outre, la diversité de recrutement des populations étudiées et les différences dans les critères diagnostiques rendent compte d'une grande variabilité dans les données publiées. Ainsi, on estime qu'environ 50 % des diabétiques atteints de neuropathie se plaignent de symptômes douloureux [2-4]. D'anciennes études rapportaient une prévalence de « douleur des membres inférieurs » allant de 6 % [5] à 27 % [6], plus fréquente dans le diabète de type 2 (32 %) que dans le type 1 (12 %) [7]. La prévalence de la NDD était estimée à 11 % dans une population de moins de 60 ans suivie à l'hôpital [8], chiffre voisin de celui rapporté dans une étude allemande récente [9].

Trois études apportent des données épidémiologiques plus précises : deux ont été réalisées en Grande-Bretagne les patients à partir de registres de médecine générale. Celle de Daousi [10] a porté sur 356 patients diabétiques, essentiellement de type 2 : à partir d'un questionnaire structuré et d'un examen clinique, une polyneuropathie sensitivo-motrice a été diagnostiquée chez près de la moitié des patients diabétiques mais seulement un tiers d'entre eux avaient des douleurs persistantes depuis plus d'un an, soit une prévalence de 16 % de NDD. Cette prévalence était de 5 % dans une population non diabétique appariée pour l'âge et le sexe ; 12,5 % des patients avec NDD n'avaient jamais rapporté leurs symptômes à leur médecin et 39 % n'avaient jamais été traités pour leur douleur.



Dans l'étude de Davies et al. [11] la prévalence globale de NDD est de 26 % et atteint 44 % parmi les patients atteints de PCSM.

Une large étude réalisée récemment en Belgique, sur plus de 1100 patients diabétiques suivis dans 40 centres spécialisés, s'est pour la première fois appuyée sur des outils validés pour estimer la prévalence de la PCSM et de la NDD [12]. Tous les patients ont été systématiquement examinés à la recherche d'une hypoesthésie au moyen de l'instrument Neuropen qui teste la sensibilité tactile (monofilament) et la sensibilité à la piquûre. Cet instrument, déjà utilisé dans de nombreuses études, permet de détecter une neuropathie sensitive avec une très bonne fiabilité [13]. En cas de douleurs, le questionnaire DN4 [14] était utilisé pour identifier leur nature neuro-

pathique. Selon ces critères, 43 % des patients diabétiques présentaient une polyneuropathie sensitive, avec une nette prépondérance chez les diabétiques de type 2 (51 %) par rapport aux diabétiques de type 1 (25,6 %). Environ un tiers de ces patients souffraient de douleurs neuropathiques des membres inférieurs, soit une prévalence globale de NDD de 14 %, plus élevée dans le type 2 (18 %) que dans le type 1 (6 %). La durée moyenne de diabète était de 11 ans dans le type 2 et de 16 ans dans le type 1. Il est intéressant de constater que les estimations fournies par cette étude réalisée en centres spécialisés sont assez proches de celles réalisées en médecine générale [10, 11]. En France, une enquête rapporte une prévalence de 8 % de NDD mais ce résultat est sujet à caution [15].

Au vu de ces différentes études, on peut estimer que la prévalence de la NDD est de 15 à 20 % chez les patients diabétiques de type 2, et d'environ 5 % chez les patients diabétiques de type 1. Quant à l'incidence, elle serait approximativement de 2 % par an [16].

Neuropathie douloureuse et qualité de vie

L'impact négatif de la NDD est important sur la qualité de vie des patients [4,11,12,17]. Benbow et al. [18] ont montré une diminution significative de la qualité de vie chez les patients diabétiques atteints de NDD comparés à ceux sans NDD et à des personnes non diabétiques : dans 5 des 6 domaines explorés (énergie, sommeil, douleur, mobilité physique, réactions émotionnelles), le score était significativement supérieur (donc en faveur d'une

Recommandations et référentiels

moins bonne qualité de vie) en cas de NDD ; seul le score portant sur les relations sociales ne différait pas entre les trois groupes. Dans l'étude de Van Acker et al. [12], la présence d'une neuropathie périphérique sans douleur et sans plaie n'a pas d'impact significatif sur la qualité de vie, tandis que celle-ci est très altérée si la neuropathie s'accompagne de douleur. Cet impact négatif de la NDD est particulièrement net sur le sommeil et la joie de vivre [3,17-19]. Plusieurs études montrent une corrélation significative entre la détérioration ressentie de l'état de santé et l'intensité de la douleur [3,20].

Neuropathie douloureuse : aspect économique

Le coût du traitement de la NDD en monothérapie est estimé aux environs de 300 US\$/an. Ce coût est cependant très variable selon

la classe thérapeutique utilisée et augmente de façon importante en cas d'association de plusieurs types d'analgiques. À ce coût pharmaceutique, il conviendrait d'ajouter le surcoût lié aux consultations médicales et les coûts indirects imputables à la perte de productivité [21, 22].

Facteurs de risque

Les études qui ont recherché les facteurs de risque de ND sont parfois contradictoires [23,24]. L'âge et la durée d'évolution du diabète ont été identifiés dans la plupart des études [5,6,9,12,25,26]. Dans l'étude d'Harris [6], la NDD est significativement associée à l'hypertension artérielle. La grande taille a été impliquée comme facteur de risque de polyneuropathie, en raison de l'altération longue-dépendante des fibres nerveuses [27,28] ; ce-

pendant, au contraire des formes avec perte de la sensibilité, la taille des patients n'est pas un facteur déterminant indépendant dans la survenue des douleurs [25].

Le rôle de l'hyperglycémie, s'il est clairement établi dans la survenue et l'aggravation de la polyneuropathie périphérique, n'est pas clair pour ce qui est de sa composante douloureuse [5,6,10,25]. L'impact de l'ancienneté du diabète indépendamment de l'âge suggère ce lien. Une neuropathie douloureuse peut aussi s'associer à une anomalie de la tolérance au glucose (ATG) [29]. On retrouve ainsi environ 10 % de neuropathie douloureuse chez les intolérants au glucose et 4 % chez les patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun [9,30]. Inversement, une ATG peut aussi être mise en évidence chez 30 à 55 % des patients avec



une neuropathie sensitive idiopathique, notamment ceux se plaignant de douleurs [31,32]. Dans l'étude de Sumner et al. [29], sur 73 patients avec neuropathie périphérique de cause inconnue chez qui a été réalisée une hyperglycémie provoquée par voie orale, 26 présentaient une ATG (36 %) et 15 un diabète (21 %) : la neuropathie s'accompagnait de douleurs chez 77 % des patients avec ATG et chez 93 % des diabétiques. La sévérité de la neuropathie, jugée sur les paramètres de conduction nerveuse et la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques, était moins marquée en cas d'ATG que de diabète sucré et touchait avant tout les fibres de petit calibre. Une atteinte neurovégétative, qui traduit comme la douleur une atteinte préférentielle des petites fibres, peut être aussi présente en cas d'ATG [33].

Dans l'étude de Van Acker et al. [12], il a également été noté une relation entre la neuropathie d'une part et l'obésité, un faible taux de cholestérol-HDL et l'élévation des triglycérides plasmatiques d'autre part. Cette relation était particulièrement marquée dans le cas de NDD, suggérant que certains composants du syndrome métabolique pourraient avoir un rôle, non seulement dans le développement de la neuropathie [34,35], mais également dans celui des douleurs neuropathiques. Cependant, les anomalies de la tolérance au glucose et le syndrome métabolique étant fréquemment associés, il est difficile de faire la part des choses entre facteurs confondants et lien de cause à effet.

Enfin, le rôle d'une prédisposition génétique et/ou de facteurs environnementaux est suggéré par Galer et al. devant le

fort pourcentage (56 %) de patients avec NDD ayant des apparentés au 1^{er} ou au 2^e degré souffrant de NDD [3].

La NDD peut aussi survenir de façon aiguë peu après l'obtention rapide d'un équilibre glycémique satisfaisant, en règle liée à l'initiation d'une insulinothérapie : c'est la « névrite insulinothérapique » [23,24,36-41] dont la pathogénie reste discutée, peut-être liée à l'ouverture de shunts artériovoineux et la prolifération de nouveaux vaisseaux [42], rendant l'endonevrite ischémique par effet de vol. À l'inverse, un tableau clinique très voisin a été décrit, mais ici associé à un très mauvais équilibre glycémique et s'accompagnant d'une perte de poids rapide [43] et parfois, chez les jeunes filles, de troubles du comportement alimentaire [44]. Aucune étude épidémiologique n'est disponible

Recommandations et référentiels

sur ces formes douloureuses aiguës de la neuropathie diabétique qui sont réputées être rares [1,24,45,46].

Physiopathologie

La polyneuropathie diabétique comporte toujours une atteinte des *petites* fibres. Ce sont les fibres les plus nombreuses et celles atteintes le plus précocement [47, 48]. On distingue les petites fibres myélinisées (A delta) qui conduisent la sensibilité au froid et à la piqûre, et les petites fibres non

myélinisées (C) conduisant la sensibilité à la chaleur et à la douleur (*tableau I*). Ces petites fibres ne sont pas explorées par l'EMG. Les fibres neurovégétatives (sympathiques et parasymphatiques) font partie des petites fibres A delta.

Les *grosses* fibres myélinisées qui conduisent la sensibilité au tact (testée par le monofilament) et la proprioception (testée par le diapason) (*tableau I*), sont atteintes plus tardivement. L'EMG n'explore que ces grosses fibres.

En dépit de nombreux travaux il n'a pas été possible d'attribuer la survenue des douleurs à un type particulier de lésion [49]. Les études récentes des terminaisons nerveuses intra-épidermiques (moyens d'analyse des petites fibres) ont montré qu'une importante perte de ces terminaisons n'était associée à des douleurs neuropathiques que chez les patients qui n'avaient que peu ou pas de signes objectifs de neuropathie, ce qui montre que la perte des

Tableau I : Résumé des informations correspondant aux sensibilités à explorer dans le cadre d'une polyneuropathie, modifié d'après Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. Pain 2007;129:256-9.

Stimulus	Type de fibres	Examen clinique	EMG
Thermique			
Froid	A δ		
Chaud	C	Tube chaud et tube froid	Normal
Chaud douloureux	C, A δ		
Froid douloureux	C, A δ		
Mécanique			
Tact	A β	Monofilament 10 g	Anormal
Vibration	A β	Diapason	Anormal
Frottement	A β	Coton	Anormal
Piqûre	A δ , C	Aiguille	Normal
Pression	A δ , C	Doigt	Normal



terminaisons nerveuses ne suffit pas à induire les douleurs, et que différents mécanismes peuvent être en cause selon le stade de la neuropathie [50]. Les enregistrements microneurographiques permettant d'analyser les propriétés des fibres C amyéliniques ont révélé chez des diabétiques avec neuropathie une sensibilisation de certains nocicepteurs C, une diminution de la proportion des fibres sensibles aux stimuli nociceptifs mécaniques par rapport aux fibres insensibles, et la présence de fibres anormales, probablement dégénérées. Tout ceci reflète une modification de la distribution des nocicepteurs C et une altération de leur excitabilité [51].

Les mécanismes cellulaires et moléculaires susceptibles de rendre compte de l'hyperexcitabilité (sensibilisation) des nocicepteurs dans les

conditions pathologiques ont fait l'objet de nombreuses études au cours de ces dernières années. Un ensemble de données suggèrent qu'ils dépendraient notamment d'une dysrégulation de la synthèse et de la fonction de certains canaux ioniques (notamment les canaux sodiques) exprimés de façon préférentielle au niveau des nocicepteurs et qui règlent leur excitabilité membranaire [52]. Une susceptibilité génétiquement déterminée aux stimuli douloureux peut ainsi être envisagée ; en effet des mutations du gène codant pour un sous-type de canal sodique (le canal NaV 1.7), présent à forte concentration dans les ganglions rachidiens postérieurs de la plupart des nocicepteurs périphériques, ont notamment été identifiées chez des patients souffrant d'érythromélgie, dont la symptomatologie est dominée par la survenue de crises pa-

roxystiques de douleurs (brûlures) des extrémités des membres inférieurs associées à d'importants troubles vaso-moteurs ainsi que dans le syndrome de douleur extrême paroxystique et dans l'insensibilité congénitale à la douleur [53].

Démarche diagnostique

La polyneuropathie diabétique, le pied à risque, la douleur neuropathique : savoir faire la différence

La polyneuropathie chronique sensitivo-motrice (PCSM) et le pied à risque

La PCSM se caractérise par sa distalité, son caractère symétrique et son expression clinique très faiblement symptomatique. Les plaintes du patient sont généralement discrètes voire absentes. Pour la diagnostiquer précocement on peut utiliser le Neuropen [13],

Recommandations et référentiels

petit stylo muni à une de ses extrémités d'un monofilament de 10 g pour tester la sensibilité tactile (grosses fibres) et d'une pointe mousse à l'autre extrémité pour tester la sensibilité à la piquûre (petites fibres) (*tableau I*). Cet instrument permet de détecter une neuropathie sensitive avec une très bonne fiabilité. Il existe aussi des échelles de diagnostic validées, tel le MNSI (*Michigan Neuropathy Screening Instrument*) qui à travers des données d'interrogatoire et d'examen établit un score de probabilité diagnostique [24, 54].

La PCSM atteint plus tardivement les grosses fibres que les petites. C'est à ce stade tardif qu'elle est dépistable par le diapason gradué de 128 Hz et le monofilament (*tableau I*). C'est cette atteinte des grosses fibres qui expose les patients au risque podologique (risque de développer une plaie chronique). Ces

deux outils diagnostiques (diapason, monofilament), très régulièrement utilisés en diabétologie et recommandés dans la pratique courante, ne doivent donc pas être confondus dans leur signification : ce ne sont pas des outils de diagnostic de polyneuropathie (celle-ci atteint plus précocement les fibres conduisant la sensibilité thermo-algique), ni de neuropathie douloureuse, mais des outils de dépistage du pied à risque. Un test au monofilament normal n'est donc pas un argument contre le diagnostic de polyneuropathie chronique sensitivo-motrice.

L'électromyogramme n'est pas indiqué pour le diagnostic positif de PCSM : il peut être normal en cas d'atteinte limitée aux petites fibres. Il n'est indiqué qu'en cas d'atypie majeure venant faire douter de l'origine diabétique de la neuropathie (atteinte asymétrique, atteinte

des membres supérieurs ou autre étiologie possible).

La neuropathie douloureuse diabétique (NDD)

Les fibres concernées par la NDD sont les petites fibres [55, 56]. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique (*tableau I*). La sémiologie de la douleur neuropathique est riche et s'oppose à celle de la douleur nociceptive [14].

L'interrogatoire doit être très précis :

- ces douleurs surviennent plutôt au repos, sont intensifiées la nuit et parfois soulagées par la marche pieds nus ;
- la douleur peut être continue ou paroxysmique, survenir de façon spontanée et/ou être déclenchée par des stimulations diverses ;
- il peut s'agir d'allodynie provoquées par exemple par le frottement, le contact (exemple le frottement des draps du lit)



ou par un stimulus thermique non douloureux ou d'hyperalgésie (*annexe 1*) ;

- pour décrire ses douleurs le patient va utiliser le plus fréquemment les termes de brûlure, décharge électrique, froid douloureux ;
- le patient peut décrire également des sensations étranges, bizarres, non ressenties comme douloureuses (dysesthésies, paresthésies) : fourmillement, engourdissement, picotement, démangeaison. Tous ces symptômes peuvent coexister de façon variable.

L'examen clinique doit rechercher des signes évoquant typiquement

une atteinte des petites fibres :

- diminution de la perception de la piqure et/ou du chaud/froid ;
- allodynie au tact ou au frottement ;
- une lésion des fibres A delta peut entraîner une neuropathie autonome associée aux douleurs de neuropathie périphérique.

Plus tardivement et instamment, on peut retrouver une atteinte des grosses fibres (anomalie de la perception du monofilament de 10 g et de la vibration du diapason). Mais ces deux tests ainsi que l'EMG qui ne dépiste que des anomalies des grosses fibres, peuvent

être strictement normaux. L'EMG n'a pas lieu d'être demandé face à ce type de tableau.

De nombreux questionnaires aidant à l'identification de la nature neuropathique de la douleur ont été publiés [57]. Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en 4 questions, *annexe 2*) apparaît particulièrement intéressant car rapide, facile à utiliser et validé [14] : un score $\geq 4/10$ a une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90 % pour identifier la douleur neuropathique.

Une fois le diagnostic de neuropathie douloureuse posé, avant d'entreprendre un traitement, on

Annexe 1 : Glossaire des douleurs neuropathiques. D'après l'*International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy*, <http://www.iasp-pain.org>.

Allodynie : Sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement non douloureux. Selon la nature du stimulus, on distingue l'allodynie thermique au froid ou au chaud), l'allodynie mécanique (au tact ou à la pression légère),...

Dysesthésie : Sensation anormalement désagréable, qu'elle soit spontanée ou provoquée.

Hyperalgésie : Exagération de la sensation douloureuse en réponse à un stimulus nociceptif.

Hyperesthésie : Sensation exagérée à une stimulation somesthésique (mécanique, thermique, douloureuse), à l'exception des stimulations sensorielles spécifiques. Ce terme englobe l'allodynie et l'hyperalgésie.

Paresthésie : Sensation anormale désagréable, spontanée ou provoquée, douloureuse ou non. Les dysesthésies font partie des paresthésies.

Recommandations et référentiels

doit mesurer l'intensité de la douleur (cotation sur 10) sur une échelle visuelle analogique ou numérique, afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

Diagnostic différentiel

Toute douleur chez un patient diabétique n'est pas obligatoirement liée à une neuropathie et, inversement, toute neuropathie n'est pas obligatoirement douloureuse. Les études chez un grand nombre de patients (de plus de 300 à 600) [14,56,58-61] quant aux diagnostics différentiels possibles de la douleur, démontrent que la seule démarche clinique conduit au diagnostic dans la majorité des cas.

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'erreur la plus fréquente consiste à ne pas interroger suffisamment le patient, à se contenter de « douleurs dans

les jambes » et évoquer alors l'éventualité d'une douleur d'origine artérielle [62,63]. Si un doppler est demandé, il doit être correctement interprété : la douleur d'origine artérielle survient uniquement en cas de sténoses artérielles à plus de 70 %. De simples lésions pariétales (surcharge, mediocalcose...) ne donnent pas de douleur, et peuvent être associées à une authentique NDD. Le diagnostic de douleur neuropathique doit donc être un diagnostic *positif*, et surtout pas d'élimination [64].

La douleur artérielle survient typiquement à la marche, au bout d'un certain périmètre, et se manifeste par une impression de compression douloureuse du mollet. Elle cède après quelques minutes de repos. La douleur de décubitus qui traduit une artériopathie oblitérante sévère des membres inférieurs est lancinante

et soulagée par la position jambe pendante.

Autres causes de douleur neuropathique

Les atteintes mono névritiques, les syndromes canaux, dont un exemple caractéristique est le névrome de Morton, et le canal lombaire étroit sont trois des pathologies où une douleur neuropathique peut dominer le tableau clinique. Chacun de ces tableaux a sa spécificité clinique.

Le tableau clinique du névrome de Morton est celui de douleurs plantaires initialement provoquées par la station debout et la marche, prédominant en regard des 3^e et 4^e métatarsiens, souvent décrites comme neuropathiques (brûlures, décharges électriques). Le diagnostic repose sur l'histoire clinique, l'examen de la zone douloureuse qui peut montrer une allodynie mécanique à la pression en regard

**Annexe 2 :**

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques
Pour estimer le probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

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 piqûre	<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**

Recommandations et référentiels

de la zone douloureuse. L'examen diagnostique de choix est l'IRM.

Les mononévrites douloureuses sont unilatérales et localisées à un territoire bien spécifique ; l'exemple en est la cruralgie (fréquente chez le patient diabétique). Ces mononévrites sont souvent associées à une polyneuropathie asymptomatique. Le canal lombaire étroit se caractérise par une douleur généralement de topographie radiculaire lombo-sacrée, survenant uniquement à la marche et aggravée par elle, pour un périmètre réduit [65], avec parfois notion de discopathie. L'EMG, s'il est demandé, confirmera l'atteinte radiculaire avec préservation des potentiels d'action sensitifs.

Autres diagnostics différentiels

- Le syndrome des jambes sans repos : paresthésies et dysesthésies profondes des deux membres inférieurs, ap-

paraissant au repos, d'aggravation vespérale, accompagnées d'un besoin impérieux de bouger les jambes et très souvent de mouvements paroxystiques involontaires des membres inférieurs, améliorée par les mouvements volontaires et la marche [66].

- La présence de comorbidités associées, locale, loco-régionale ou systémique doit amener à la vigilance diagnostique [64] : recherche d'une insuffisance veineuse, vérification de la liberté articulaire des hanches et des genoux, palpation musculaire...

- Le diagnostic de neuropathie douloureuse repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique, à la recherche de signes évoquant avant tout une atteinte des petites fibres.

- Une aide diagnostique simple est apportée par le questionnaire DN4.

- C'est un diagnostic positif clinique, et non un diagnostic d'élimination.

- L'EMG ne doit pas être demandé pour confirmer le diagnostic, mais strictement réservé aux formes atypiques.

- L'intensité de la douleur doit être cotée sur 10 au moyen d'une échelle visuelle analogique ou numérique.

Traitement

Traitement pharmacologique

L'idée que les médicaments de la neuropathie douloureuse ont une efficacité indépendante de l'étiologie de la neuropathie fait actuellement consensus parmi les experts. Cependant la plupart des études ont été menées dans la neuropathie diabétique ou post-zostérienne. De nombreuses classes médicamenteuses sont disponibles, mais malheureusement il existe encore assez peu d'études comparatives de larges effectifs. Enfin, quelques médicaments largement utilisés en France comme



le clonazépam (Rivotril®) ont un niveau de preuve quasi nul (définition des niveaux de preuve en *annexe 3*).

Les produits

Une manière pratique de présenter le rapport bénéfice/risque des différents produits est de rapporter, d'après les études disponibles, le nombre de patients à traiter pour obtenir chez l'un d'entre eux un effet indésirable grave (*Number Needed for Major Harm ou NNMH*) et le nombre de patients à traiter pour obtenir un effet cliniquement significatif chez l'un d'entre eux (*Number Needed to Treat*

ou NNT). Un tableau synthétisant ces résultats, adapté d'une publication de Ziegler et al. [38], est présenté dans le *tableau II*.

Les antalgiques de niveau 1 (paracétamol, salicylés et AINS)

Ils sont reconnus [67,68] comme faiblement efficaces ou inefficaces pour soulager la douleur neuropathique.

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques

Ils sont largement utilisés depuis longtemps en pratique. Leur effet sur la douleur est indé-

pendant de leur action anti-dépressive et serait lié à l'inhibition de la recapture pré-synaptique de la sérotonine et/ou de la noradrénaline et une action antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA). L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et notamment les dérivés imipraminiques comme l'amitriptyline (Laroxyl®), l'imipramine (Tofranil®) ou la clomipramine (Anafranil®), a été montrée dans plusieurs études randomisées et contrôlées (niveau A) [69-78], même s'il s'agit pour la plupart d'études de courte durée et sur de

Annexe 3 : Définition du niveau de preuve des études d'efficacité des traitements pharmacologiques.

La classification choisie ici est celle proposée par l'ADA :

- Niveau A : basée sur des études randomisées contrôlées de forte puissance dont les résultats sont généralisables, dont les études multicentriques et les méta-analyses incluant l'analyse de la qualité des essais ;
- Niveau B : basée sur des études de cohortes bien conduites dont les études prospectives, les registres et les méta-analyses d'études de cohortes ;
- Niveau C : basée sur des études peu ou pas contrôlées, dont les études randomisées avec un ou plusieurs défauts méthodologiques, des études observationnelles avec de forts risques de biais, des cas témoins, des séries de cas ;
- Niveau D : consensus d'experts ou expérience clinique lorsqu'il n'existe pas encore d'études ou lorsque celles-ci ne peuvent être faites ou en cas de données contradictoires.

Recommandations et référentiels

Tableau II : Efficacité et effets secondaires des principaux traitements pharmacologiques de la neuropathie douloureuse.

D'après Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2): S414-9.

Classe	DCI	NNMH	NNT
ADT	Amitriptyline	15	2,1
	Desipramine	24	2,2/3,2
	Imipramine		1,3/2,4/3,0
	Clomipramine	8,7	2,1
ISRSNA	Duloxétine	18 (60 mg/J)	5,3 (60 mg/J)
		9 (120 mg/J)	4,9 (120 mg/J)
	Venlafaxine	21 (75-225 mg/J) 17 (150-225 mg/J)	6,9 (75-225 mg/J) 4,6 (150-225 mg/J)
$\alpha_2\delta$ Ligands	Prégabaline	23 (300 mg/J)	6,0 (300 mg/J)
		11 (600 mg/J)	4,0 (600 mg/J)
Opioides	Gabapentine		3,8/4,0
	Oxycodone		2,6
	Tramadol	7,8	3,1/4,3

DCI : Dénomination commune internationale ; NNMH (*Number Needed for Major Harm*) : Nombre de patients à traiter pour la survenue d'un effet secondaire grave chez l'un d'eux ; NNT (*Number Needed to Treat*) : Nombre de patients à traiter pour obtenir un effet cliniquement significatif chez l'un d'eux ; ADT : Antidépresseurs tricycliques ; ISRSNA : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; $\alpha_2\delta$ Ligands : ligands de la sous-unité $\alpha_2\delta$ du canal calcique voltage-dépendant.

petits effectifs. L'efficacité des différentes molécules semble comparable (*annexe 4* et [79]).

Pour limiter les effets indésirables, le traitement doit être débuté à faible dose le soir (10 mg/j de clomipramine par ex) et augmenté progressivement (par ex pour la clomipramine 10 mg par palier de 7 jours, jusqu'à 150 mg/j).

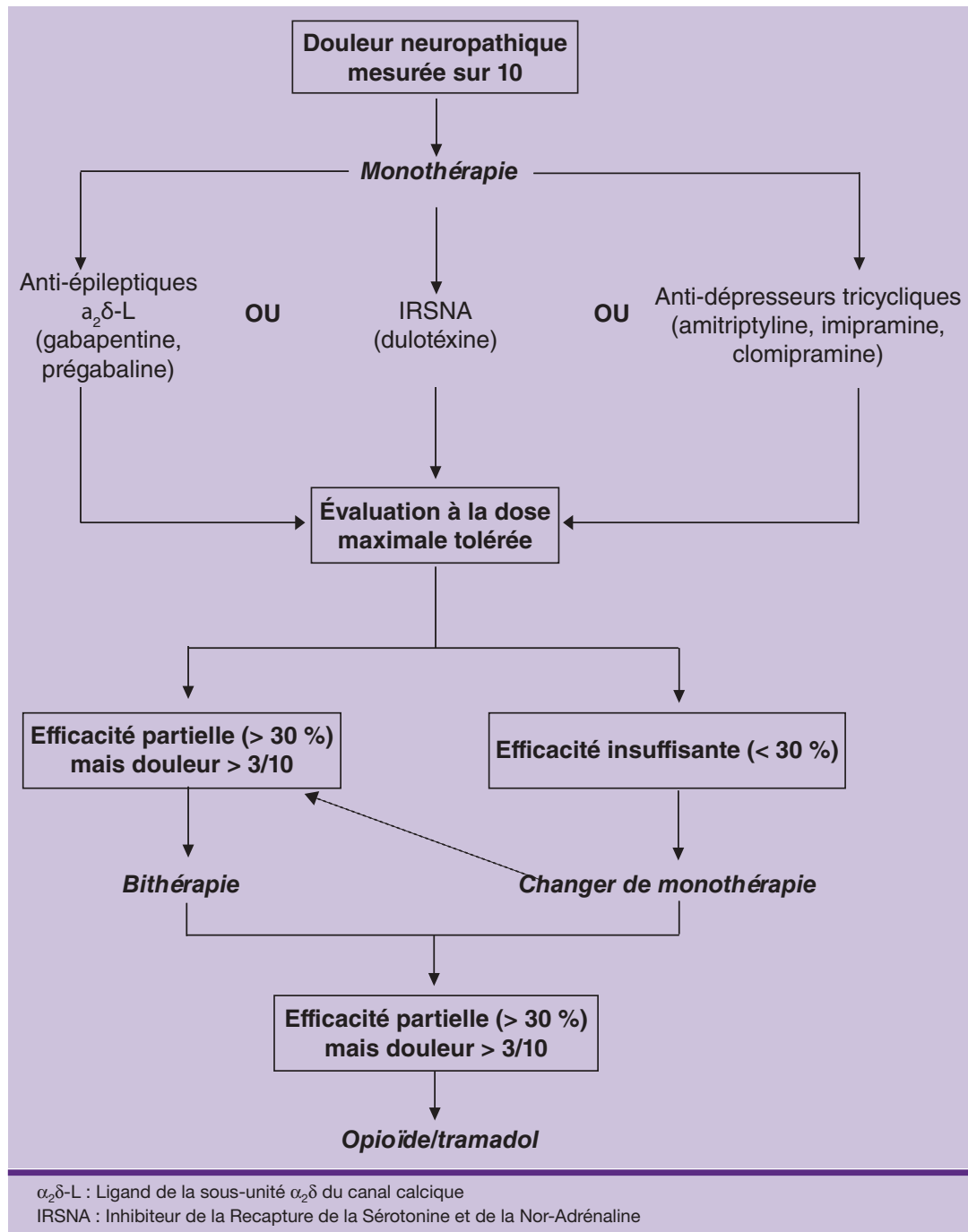
Les effets indésirables sont dose-dépendants et limitent l'utilisation de ces produits : effets sédatifs, anticholinergiques (sécheresse de la bouche, constipation, trouble de l'accommodation, sueurs, tachycardie, trouble de la miction), adrénolytiques (hypotension orthostatique, impuissance) et prise de poids. Ces effets indési-

rables notamment effets anticholinergique et pondéral sont plus marqués avec l'amitriptyline [80]. Les contre-indications principales sont le glaucome, l'adénome de prostate, l'infarctus récent ou les antécédents de troubles du rythme cardiaque.

L'amitriptyline et l'imipramine ont une AMM dans l'indication « douleurs re-



Annexe 4 : Traitement médicamenteux de la NDD : algorithme décisionnel



Recommandations et référentiels

belles » ; la clomipramine dans les douleurs neuropathiques.

Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Ces molécules ont été développées en raison du rôle de la sérotonine et de la noradrénaline dans les mécanismes endogènes inhibiteurs de la douleur au travers de la voie de contrôle descendante inhibitrice dans le système nerveux central.

La duloxétine (Cymbalta®) a prouvé son efficacité sur la douleur liée à une polyneuropathie diabétique dans des études de bonne qualité (niveau A) [81-83]. Une amélioration significative du sommeil et de la qualité de vie a aussi été retrouvée dans les études. La dose de 60 mg permet d'obtenir l'effet maximum (*tableau II*) [84] ; le passage à une posologie supérieure n'entraîne pas de surcroît d'effica-

cité mais s'accompagne d'une plus grande fréquence d'effets indésirables [81,82].

Conditionnée sous gélules à 30 et 60 mg, la duloxétine a l'AMM pour les douleurs neuropathiques périphériques chez le diabétique. La titration (en commençant par 30 mg/j pendant 7 jours) peut diminuer les effets indésirables qui sont pour les plus fréquents une somnolence, des nausées, des vertiges, une constipation, une sécheresse de la bouche, une baisse d'appétit. Une proportion de 20 % des patients dans les études arrêtent le traitement du fait d'effets indésirables [85]. Des hépatites graves ont été exceptionnellement rapportées sous duloxétine et l'insuffisance hépatique est une contre-indication à son utilisation de même que l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) et le glaucome à angle fermé non

contrôlé. La duloxétine peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Elle ne doit pas être associée à la prise de médicaments inhibant puissamment le CYP1A2 [fluvoxamine (Floxyfral®), ciprofloxacine (Ciflox®), énoxacine (Enoxor®)].

La venlafaxine (Effexor®) a prouvé son efficacité dans la NDD comme la duloxétine (niveau A) [86, 87], mais il n'a pas l'AMM dans cette indication. Le traitement doit être commencé à 37,5 mg/j et augmenté de 75 mg/semaine. La dose efficace va de 150 à 225 mg/j. La forme à libération prolongée permet une prise unique quotidienne. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux de la duloxétine, mais on note en plus des modifications ECG chez 5 % des patients et, à forte dose, on peut observer une augmentation de la pression artérielle.



Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

Deux études randomisées mais sans puissance et avec une méthodologie relativement faible (niveau B) ont montré une efficacité de faible intensité de la paroxétine (Deroxat®) [88] et du citalopram (Seropram®) [89], efficacité inférieure aux tricycliques dans une étude [88]. Une étude montre l'absence d'efficacité de la fluoxétine (Prozac®) [73]. Une revue systématique de la littérature conclue à un effet minime et cliniquement insuffisant des IRS dans les douleurs neuropathiques [79].

Les effets secondaires les plus fréquents sont les vertiges, la somnolence, les céphalées, les nausées.

Les antiépileptiques

La gabapentine (Neurontin®)

Malgré sa dénomination et sa parenté structu-

rale avec le GABA (acide γ -amino-butérique), la gabapentine n'agit pas directement sur le système gabaergique mais son effet antalgique est principalement lié à sa fixation sur une sous-unité ($\alpha_2\delta$) d'un canal calcique voltage-dépendant du système nerveux central, inhibant ainsi la transmission médiée par le glutamate et stimulant la transmission gabaergique inhibitrice.

La gabapentine a prouvé son efficacité sur la douleur neuropathique dans des études randomisées et contrôlées de bonne qualité méthodologique (niveau A) [90-94] (*tableau II*). Un impact significatif a été retrouvé sur la qualité de vie et les troubles du sommeil. Sur le plan pharmacologique, la concentration plasmatique de la gabapentine n'est pas proportionnelle à la dose administrée, en raison d'une absorption digestive par un mécanisme de

transport saturable. Ceci explique la nécessité d'utiliser de fortes posologies et de fractionner les prises dans la journée [95]. Récemment, un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé a montré l'efficacité et l'intérêt d'une forme à libération prolongée permettant une seule prise par jour [96]. La gabapentine n'est pas métabolisée par le foie et n'interfère pas avec les médicaments concomitants, expliquant l'absence d'interactions médicamenteuses. Cependant son élimination uniquement rénale sous forme inchangée nécessite une adaptation des doses chez l'insuffisant rénal [95].

Il est conseillé pour augmenter la tolérance de débuter le traitement par une dose de 300 mg/j en 3 prises et d'augmenter par paliers de 7 jours (la dose efficace va de 1200 à 3600 mg/j en 3 prises). L'arrêt de

Recommandations et référentiels

la gabapentine doit être progressif.

Les effets indésirables consistent en somnolence, asthénie, vertige, troubles gastro-intestinaux, sécheresse de la bouche, céphalées. Une prise de poids et des œdèmes périphériques peuvent être observés.

La prégabaline (Lyrica®)

De commercialisation plus récente, son mécanisme d'action sur la douleur est similaire à celui de la gabapentine. La prégabaline a prouvé son efficacité dans des études randomisées et contrôlées de bonne qualité méthodologique (niveau A) [97-101]. Le nombre de patients à traiter pour obtenir une amélioration d'au moins 50 % de la douleur chez l'un d'eux est de 6 à la posologie de 300 mg/j et de 4 pour 600 mg/j [102] (*tableau II*). Les troubles du sommeil et les troubles anxieux sont significativement diminués.

La prégabaline est peu métabolisée par le foie, ne présente pas d'interaction avec les autres médicaments et est éliminée par le rein essentiellement sous forme inchangée. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire en cas d'insuffisance hépatique mais la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine. Il est recommandé de commencer à 150 mg/j en 2 prises puis d'augmenter tous les 3 à 7 jours de 150 mg. Les doses efficaces vont de 300 à 600 mg/j en 2 prises. L'augmentation progressive des doses diminue le risque d'effets secondaires. L'arrêt doit être progressif.

Les effets indésirables consistent en somnolence, asthénie, vertige, troubles gastro-intestinaux, sécheresse de la bouche, céphalées, œdèmes et prise de poids. La prégabaline a une AMM dans l'indication

des douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

La carbamazépine (Tegretol®)

La carbamazépine est le traitement de référence de la névralgie essentielle du trijumeau. Des études anciennes de faible niveau de preuve (C) ont suggéré son efficacité dans la NDD [103, 104]. Elle a une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

Les doses thérapeutiques se situent entre 600 et 1 600 mg/j. Le schéma thérapeutique habituel consiste en une dose initiale de 200 mg/j, suivie d'une augmentation de 200 mg tous les 3 jours jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique. La carbamazépine a de nombreux effets secondaires centraux dose-dépendants, idiosyncrasiques (hépatites, éruptions cutanées, troubles hématologiques, hyponatrémie) et est



responsable de troubles cognitifs au long cours. Cette molécule est presque entièrement métabolisée par le foie (cytochrome P450 3A4), sous forme d'un métabolite actif et est un puissant inducteur enzymatique responsable de nombreuses interactions médicamenteuses. Son utilisation nécessite une surveillance biologique pendant au moins un an (NFS, transaminases, natrémie à réaliser au cours du 1^{er} mois puis tous les 2 à 3 mois).

Autres anti-épileptiques

Malgré un niveau de preuve d'efficacité significatif (niveau A) la lamotrigine (Lamictal[®]) [105,106], et l'oxcarbazépine (Trileptal[®]) ont une efficacité d'intensité modeste [107]. L'efficacité du valproate de sodium (Depakine[®]) [108] est discutée (niveau B) avec une étude positive et une étude négative. En outre, ces molécules peuvent

induire des effets indésirables potentiellement graves qui limitent leur utilisation. Le topiramate (Epitomax[®]) n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la NDD [67].

Aucun de ces anti-épileptiques n'a d'AMM dans la NDD.

Le clonazépam (Rivotril[®])

Le clonazépam représente un des antiépileptiques les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France. Son efficacité sur les douleurs paroxystiques a été suggérée de longue date par une étude de niveau de preuve C [109], mais il n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée dans la neuropathie douloureuse. L'efficacité, observée uniquement en pratique, pourrait tenir à ses propriétés hypnotiques et anxiolytiques.

Ce médicament n'a pas d'AMM pour les douleurs neuropathiques.

Son utilisation habituelle consiste à l'administrer sous forme de gouttes le soir (on peut commencer à 5 gouttes) et à augmenter progressivement la dose, la posologie efficace étant très variable d'un sujet à l'autre.

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

Les opioïdes

L'*oxycodone* (Oxycontin[®], Oxynorm[®]) à libération prolongée a prouvé son efficacité dans la NDD (niveau A) [110-112] ainsi que dans les douleurs post-zostériennes. Les opioïdes doivent être utilisés en dernière intention. Les effets

Recommandations et référentiels

secondaires les plus fréquents consistent en des nausées, des vomissements, une constipation, une somnolence, des impressions vertigineuses et une sécheresse buccale ; leur fréquence explique que moins d'un patient sur cinq continue ce traitement au-delà d'un an [67]. Les règles de prescription sont les mêmes que pour tout traitement morphinique au long cours. Les doses efficaces vont de 10 à 120 mg/j pour l'oxycodone (40-60 mg/j en moyenne) et de 15 à 300 mg/j pour la morphine.

Le *tramadol* est une molécule aux propriétés agonistes opiacés et inhibitrices de la recapture des monoamines. Son efficacité a été prouvée dans la neuropathie diabétique par des études de bonne méthodologie (niveau A) avec un effet possible sur l'allodynie [113,114]. Les doses efficaces varient entre

200 et 400 mg/j. Le tramadol est disponible sous forme à libération immédiate et retardée. Il est conseillé de débiter le traitement avec les formes à libération immédiate, à doses faibles (50 mg/j en une prise le soir), notamment chez le sujet âgé, puis d'augmenter les doses par paliers de 50 mg tous les 4 à 7 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents incluent des nausées, une constipation, des céphalées, une somnolence, une impression vertigineuse, une sécheresse de la bouche, des troubles mictionnels, mais les formes retard sont mieux tolérées. Il existe un risque accru de crises convulsives chez les patients à risque ou recevant des produits abaissant le seuil épiléptogène, tels que les tricycliques. Des précautions d'emploi s'imposent en cas d'association du trama-

dol avec des traitements agissant sur la recapture de la sérotonine, du fait d'un risque potentiel de syndrome sérotoninergique.

Comparaison des traitements

Les études comparatives entre les produits sont assez rares :

- l'amitriptyline (Laroxyl®) a été comparée à la gabapentine (Neurontin®) dans des études de bon niveau de preuve (A) [78, 115] permettant de conclure que ces deux molécules ont une efficacité comparable ;
- l'amitriptyline (Laroxyl®) a aussi été comparée à la prégabaline (Lyrica®) dans une étude ne niveau A [116] permettant de conclure que ces deux molécules ont une efficacité non significativement différente. La somnolence était plus fréquente avec l'amitriptyline (43 % versus 20 % avec la prégabaline) ;



- une comparaison de l'amitriptyline (Laroxyl®) a un autre antiépileptique (la lamotrigine), dans une étude sur un faible effectif mais de bonne méthodologie [74], retrouve aussi une absence de différence significative sur la douleur, une somnolence plus fréquente sous amitriptyline (43 %), mais des effets indésirables plus graves, bien que moins fréquents, sous lamotrigine (insuffisance rénale chez 9 %) ;
- la prégabaline (Lyrica®) et la duloxétine (Cymbalta®) n'ont pas été comparées entre elles, ni à la gabapentine (Neurontin®). On dispose d'une méta-analyse [117] qui conclue que la duloxétine a une efficacité comparable aux deux autres.

Les associations médicamenteuses

Peu d'études ont testé l'efficacité des associations médicamenteuses.

La gabapentine associée à un IRSNA (venlafaxine) s'est révélée plus efficace que la gabapentine seule (niveau C) [93]. Un effet additif a été retrouvé pour l'association gabapentine/morphine par rapport à la monothérapie par gabapentine ou morphine [118] (niveau A), avec une efficacité accrue de l'association à doses moindres que celles utilisées en monothérapie. Il en est de même pour l'association gabapentine/antidépresseur tricyclique (la nortriptyline qui est un métabolite de l'amitriptyline) [78] (niveau A).

Coût mensuel des traitements

Il est donné dans le [tableau III](#).

Traitements « émergents »

Une étude très récente sur un petit nombre de sujets n'a pas montré de supériorité de la prise de

cannabinoïdes (Sativex®) sur un placebo dans la NDD [119].

De nombreuses molécules sont actuellement en cours d'étude : l'ABT-594, agoniste des récepteurs neuronaux nicotiques à l'acétylcholine, s'est montré efficace dans un essai en double aveugle, randomisé contre placebo chez 266 patients souffrant de NDD mais avec un taux d'effets secondaires élevé [120]. Une étude sur un petit nombre de patients avec NDD suggère que l'injection intradermique de toxine botulinique de type A aurait un bénéfice sur la douleur et améliorerait la qualité du sommeil [121].

Traitements non pharmacologiques

La stimulation électrique transcutanée a fait l'objet de quelques études randomisées [122] et peut être recommandées en cas de douleur d'éten-

Recommandations et référentiels

due limitée (niveau B). Des traitements plus invasifs comme la neurostimulation centrale peuvent être discutés chez les patients réfractaires aux traitements pharmacologiques. D'autres traitements non pharmacologiques (acupuncture, psychothérapie) sont disponibles mais le faible nombre d'études disponibles et leurs résultats contradictoires rendent difficiles des recommandations.

Traitements à visée étiopathogénique

La prise en charge de la glycémie

Les grandes études comme le DCCT, ont bien montré que l'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie sensitivo-motrice était corrélée au mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques [123], mais que l'amélioration de l'équilibre glycémique soit un facteur de di-

minution de la douleur neuropathique est très controversé.

L'efficacité des thérapeutiques sur la douleur est difficile à évaluer sur le long terme car la douleur et les lésions anatomiques nerveuses n'évoluent pas en parallèle : des biopsies neuromusculaires réalisées chez des patients souffrant de neuropathie diabétique retrouvent une disparition complète ou presque complète des

Tableau III : Prix moyen mensuel français 2009 des principaux traitements pharmacologiques de la neuropathie douloureuse

DCI	Nom commercial	Posologie	Coût mensuel (€/mois)
Gabapentine	Neurontin® Génériques	1200-3600 mg/J	Cp (400, 800 mg) : 38-101 Cp (600 mg) : 34-100
Duloxétine	Cymbalta®	60 mg/J	Cp (60 mg) : 36
Prégabaline	Lyrica®	300-600 mg/J	Cp (150, 300 mg) : 69-100
Amytriptiline	Laroxyl®	75 mg/J	Cp (75 mg) : 7 Gouttes (40 mg/ml) : 10
Imipramine	Tofranil®	25-75 mg/J	Cp (25 mg) : 1,5-4
Clomipramine	Anafranil®	10-150 mg/J	Cp (10, 75 mg) : 1,5-19
Oxycodone	Oxycontin LP®	40-60 mg/J	Cp (20 mg) : 60-90
Morphine retard	Skenan® Moscontin®	30-60 mg/J 30-60 mg/J	Cp (30 mg) : 21-42 Cp(30 mg) : 20-40
Tramadol		200-400 mg/J	Cp (50, 100 mg) : 21-36
Carbamazépine	Tégrétol®	600-1600 mg/J	Cp (200 mg) : 9-24 Gouttes (20 mg/ml): 27-72
Clonazepam	Rivotril®	0,5-3 mg/j	Gouttes (2 mg/ml) : 1,5-10



douleurs lors de la disparition des fibres nerveuses [124,125].

Des études de grande taille, dont celle réalisée chez des patients coronariens venant de subir une angioplastie (étude BARI 2D) [126] montrent que l'amélioration de l'équilibre glycémique en terme d'HbA_{1c}, n'entraîne pas d'amélioration des douleurs neuropathiques [127]. Sorensen [25] avait déjà noté des résultats identiques. Très peu d'études prouvent le contraire et, dans ce cas, les effectifs de patients sont souvent très faibles [128] (niveau C). Le rôle des excursions glycémiques a également été évalué, notamment lors de la réalisation d'holters glycémiques chez des patients diabétiques de type 1 porteurs d'une neuropathie douloureuse [129] : le nombre d'excursions glycémiques n'influe pas sur la douleur neuropathique.

Le traitement par pompe à insuline n'améliore également pas la symptomatologie douloureuse, contrairement à une idée fort répandue en France [128].

Inversement, comme précisé précédemment (*cf.* paragraphe « Facteurs de risque »), l'amélioration trop rapide des glycémies peut entraîner une augmentation de la douleur.

La transplantation pancréatique est un bon moyen d'évaluation de l'effet d'un retour à la normoglycémie. Les études portant sur l'évolution de la neuropathie après transplantation pancréatique sont assez discordantes les premières années après cette transplantation [130,131]. Les 4 premières années, on retrouve des données contradictoires : pas de freination d'évolution de la neuropathie jusqu'à 4 ans après la transplantation [132] mais, au-delà de ce délai, les résultats

sont plutôt en faveur d'une décroissance de la neuropathie, tant du point de vue électrophysiologique, que sensation douloureuse [133,134]. L'effet propre de la normalisation glycémique doit tout de même être nuancé par la présence dans les études des doubles transplantations pancréas + rein. Or, le syndrome urémique est également un facteur isolé de neuropathie douloureuse.

Autres traitements

De nombreux traitements ont été proposés pour prévenir la survenue de la PCSM ou en ralentir l'évolution : inhibiteurs de l'aldose réductase, de la formation de produits avancés de la glycation, de la protéine-kinase C- β , facteur de croissance (*Nerve Growth Factor*), inhibiteurs de l'enzyme de conversion... [24]. L'acide α -lipoïque, par ses propriétés anti-oxydantes, aurait un certain intérêt

Recommandations et référentiels

comme le suggèrent une méta-analyse et deux essais randomisés récents améliorant les symptômes de la PCSM, notamment les douleurs, et les déficits moteurs [38]. Cette molécule n'est pas disponible en France. Des topiques locaux ont aussi été proposés, comme la capsaïcine [136] ou la lidocaïne [137].

Recommandations thérapeutiques (encadré et annexe 4)

Le but du traitement de la NDD est de diminuer la douleur (traitement symptomatique) tout en améliorant si possible la qualité de vie. Les traitements ne sont pas censés agir sur les sensations anormales (paresthésies) mais uniquement sur la douleur, en sachant que sa disparition complète est très difficile à obtenir et il faut en avertir le patient. De nombreuses molécules sont disponibles, mais leur efficacité a été éva-

luée pour la plupart dans des études contre placebo (peu de comparaison entre molécules).

L'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique ou échelle numérique par exemple) et son retentissement doivent être évalués avant de débuter le traitement et à chaque palier de dose. On considère qu'une diminution d'au moins 30 % de la douleur correspond à un soulagement cliniquement acceptable [135]. En cas d'efficacité < 30 % à la dose maximale tolérée, il est recommandé (consensus d'experts) de changer de classe médicamenteuse.

Rien n'empêche pour les douleurs de faible intensité (< 3/10) d'essayer dans un premier temps les antalgiques classiques de premier pallier (effergalgan par exemple) étant donné leur bonne tolérance et leur faible coût. Mais ils sont peu efficaces sur

les douleurs de neuropathie.

Pour les douleurs plus intenses ($\geq 3/10$), si l'on se fonde uniquement sur le niveau de preuve d'efficacité fourni par les études publiées (dont la majorité sont financées par l'industrie), on peut recommander en première intention la gabapentine (Neurontin®), la duloxétine (Cymbalta®), la pregabaline (Lyrica®) ou les antidépresseurs tricycliques comme la clomipramine (Anafranil®). Ces molécules ont une efficacité comparable sur la douleur. Chaque molécule a des avantages et des inconvénients (*tableau IV*). Par exemple les antidépresseurs tricycliques peuvent avoir des effets secondaires potentiellement plus graves, mais ont l'avantage d'être disponibles en gouttes facilitant la titration, et d'être peu coûteux. La duloxétine a l'avantage d'une titration simple et



Encadré : Rappels et recommandations (algorithme en annexe 4)

- Normaliser la glycémie n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la douleur; une normalisation trop rapide peut même l'exacerber.
- L'intensité de la douleur doit être mesurée avant de débiter le traitement et avant chaque palier d'augmentation des doses
- Pour des douleurs peu intenses (< 3/10) des antalgiques de palier 1 peuvent être proposés mais ils sont habituellement peu efficaces
- Pour les douleurs \geq 3/10 il est recommandé d'utiliser en première intention : amitriptyline (Laroxyl®) ou clomipramine (Anafranil®) dose moyenne 75 mg/jour, duloxétine (Cymbalta®: 60 mg/jour), gabapentine (Neurontin® ou génériques: 1200-3600 mg/jour), prégabaline (Lyrica®: 150-600 mg/jour, dose moyenne 300 mg/jour). Ces molécules ont une efficacité équivalente. Elles doivent être augmentées par paliers selon la tolérance et l'efficacité sur la douleur (notion de titration). Leurs différences reposent sur leur maniabilité (titration, nombre de comprimés), leur coût et leurs effets secondaires.
- L'efficacité d'une molécule est généralement définie par une diminution d'au moins 30 % de la douleur à la dose maximale tolérée.
- En cas d'inefficacité il est recommandé de changer de molécule.
- En cas d'efficacité, mais si la douleur reste > 3/10, il est recommandé d'associer une 2^e classe thérapeutique, si possible de mécanisme d'action complémentaire (par ex l'association gabapentine + prégabaline n'est pas justifiée).
- Le tramadol ou les opiacés forts (morphine, oxycodone) doivent être utilisés en cas d'échec des traitements de première intention, seules ou en association.
- Le clonazepam (Rivotril®) n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. La prescription d'une benzodiazépine sur le long terme peut entraîner une dépendance.

d'une utilisation en prise unique, mais des effets secondaires nombreux. Le choix initial peut être influencé par les co-morbidités associées à la NDD : insomnie, dépression, anxiété...

Le clonazepam n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Il a l'avantage pour la nuit d'être sédatif, de pouvoir être prescrit en gouttes de titration aisée et n'a en règle pas d'effets indé-

sirables graves à court terme, mais peut induire une dépendance à long terme comme toute benzodiazépine. Il peut être prescrit en traitement d'appoint pour la nuit. Dans la mesure où

Recommandations et référentiels

Tableau IV : Exemples d'avantages et d'inconvénients qui peuvent influencer le choix des molécules les plus souvent utilisées dans la neuropathie douloureuse

DCI	Nom commercial	Avantages	Inconvénients
Gabapentine	Neurontin® ou générique	Pas d'interaction médicamenteuse majeure	Effets secondaires Titration Trois prises par jour Coût
Duloxétine	Cymbalta®	Titration simple et rapide Une prise par jour Effet anxiolytique et antidépresseur	Effets secondaires Interactions médicamenteuses
Prégabaline	Lyrica®	Pas d'interaction médicamenteuse majeure Effet anxiolytique	Effets secondaires Titration Coût
Amytriptiline Imipramine Clomipramine	Laroxyl® Tofranil® Anafranil®	Gouttes Coût faible Effet anxiolytique (clomipramine) Effet antidépresseur à forte dose	Titration Effets anticholinergiques et adrénolytiques
Oxycodone Morphine retard	Oxycontin LP®	Effet sur éventuelle douleur inflammatoire associée	Effets indésirables Dépendance
Tramadol		Effet sur éventuelle douleur inflammatoire associée	Effets indésirables Dépendance
Carbamazépine	Tégrétol®		Titration Inducteur enzymatique Effets indésirables Coût
Clonazépam	Rivotril®	Gouttes Coût faible	Effet antalgique non étudié Somnolence, troubles de la mémoire Dépendance, syndrome de sevrage



son efficacité n'a pas été prouvée, le rapport efficacité/effets indésirables doit être rapidement et régulièrement évalué afin d'opter si nécessaire pour un traitement dont l'efficacité a été prouvée.

L'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de nombreux antiépileptiques [lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine, lacosamide (Vimpat®)] est faible ou contradictoire sur la base d'études contrôlées, et le niveau de preuve d'efficacité de la carbamazépine est insuffisant. En outre, ce dernier traitement a de nombreux effets indésirables dont certains sont graves.

Quelque soit la molécule utilisée, si l'efficacité est seulement partielle (efficacité > 30 % mais persistance d'une douleur > 3/10), il est recommandé d'associer une deuxième classe médicamenteuse (notamment

antidépresseur et antiépileptique peuvent être associés). En 3^e intention on peut utiliser le tramadol voire un morphinique (*annexe 4*).

Conflits d'intérêt :

A. Hartemann : Lilly,
Pfizer, Sanofi-aventis
N. Attal : Pfizer,
Boehringer Ingelheim/
lilly, Grunenthal, Daiichi
D. Bouhassira : Pfizer,
Boehringer, Astra-
Zeneca, Johnson and
Johnson, Grunenthal,
Pierre Fabre, Astellas,
Esteve, Medtronic,
Newron, Sanofi-MSD et
Sanofi-Aventis
I. Dumont I,
J.-L. Richard : aucun
H. Gin : Lilly, Boehringer-
Ingelheim, Pfizer
S. Jeanne : Lilly
G. Said : Lilly

Références

- [1] Tesfaye S, Templer P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:805-7.
- [2] Veves A, Manes C, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJM. Painful neuropathy

and foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;16:1187-9.

- [3] Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diab Res Clin Pract* 2000;47:123-8.
- [4] Gordois A, Seuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790-5.
- [5] Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
- [6] Harris MI, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care* 1993;16:1446-52.
- [7] Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992;6:49-57.
- [8] Boulton AJM, Knight G, Drury J, Ward JD. The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care* 1985;8:125-8.
- [9] Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and nor-

Recommandations et référentiels

- mal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393-400
- [10] Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21:976-82.
- [11] Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518-22.
- [12] Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, Mathieu C. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009;35:206-13.
- [13] Paisley AN, Abbott CA, van Schie CH, Boulton AJ. A comparison of the Neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002;19:400-5.
- [14] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36.
- [15] Wu EQ, Borton J, Said G, et al. Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2035-42.
- [16] Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:S52-7.
- [17] Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life. Review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-82.
- [18] Benbow S J, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Q J Med* 1998;91:733-7.
- [19] Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006;22:681-5.
- [20] Tölle T, Xu X, Sadoski AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006;20:26-33.
- [21] Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med* 2007;8:S50-62.
- [22] Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai K-S, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 2006;7:892-900.
- [23] Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S3-11.
- [24] Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;1458-86.
- [25] Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:45-51.
- [26] Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-88.
- [27] Robinson LR, Stolov WC, Rubner DE, et al. Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:97-102.
- [28] Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997;20:1162-7.
- [29] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spec-



- trum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-11.
- [30] Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:633-43.
- [31] Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1229-31.
- [32] Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001;24:1225-8.
- [33] Putz Z, Tabák AG, Tóth N, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181-3.
- [34] Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-84.
- [35] Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009;32:1896-900.
- [36] Archer SC, Watkins PJ, Thomas PK, et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:491-9.
- [37] Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- [38] Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2009;32:S414-9.
- [39] Ellenberg M. Diabetic neuropathy precipitating after institution of diabetic control. *Am J Med Sci* 1958;236:446-71.
- [40] Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycaemic control ("insulin neuritis"): the old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother* 2009.
- [41] Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, et al. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol* 1986;72:157-63.
- [42] Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329-35.
- [43] Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974;23:418-23.
- [44] Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, Clarke BF. Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: associations with painful neuropathies and other complications. *Br Med J* 1987;296:859-66.
- [45] Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract* 2008;8:45-56.
- [46] Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful peripheral neuropathies. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:175-81.
- [47] Krishnan STM, Rayman G. The LDI flare. A novel test for C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2930-5.
- [48] Quattrini C, Takavoli M, Jeziorska M, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148-54.
- [49] Said G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 2008;255:1693-702.
- [50] Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:883-7.

Recommandations et référentiels

- [51] Orstavik K, Namer B, Schmidt R et al. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *J Neuroscience* 2006;26:11287-94.
- [52] Waxman SG. Neurobiology: a channel sets the gain on pain. *Nature* 2006;444:831-2.
- [53] Dib-Hajj SD, Yang Y, Waxman SG. Genetics and molecular pathophysiology of Na (v) 1.7-related pain syndromes. *Adv Genet* 2008;63:85-110.
- [54] Lunetta M, Le Moli R, Grasso G, et al. A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39:165-72.
- [55] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25.
- [56] Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain* 2006;122:289-94.
- [57] Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199-203.
- [58] Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, et al. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118-26.
- [59] Fishbain DA, Lewis JE, Cutler R, et al. Can the neuropathic pain scale discriminate between non-neuropathic and neuropathic pain? *Pain Med* 2008;9:149-60.
- [60] Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006;23:1021-4.
- [61] Crawford B, Bouhassira D, Wong A, Dukes E. Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes* 2008;18:6-62.
- [62] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-67.
- [63] HAS avril 2006 Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs.
- [64] Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007;91:21-30.
- [65] Siebert E, Prüss H, Klingebiel R, Failli V, Einhäupl KM, Schwab JM. Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:392-403.
- [66] Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007;28:S37-46.
- [67] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain:2009 revision.
- [68] Argoff CE, Backonja M-M, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S12-25.
- [69] Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, et al. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:683-91.
- [70] Sindrup SH, Ejlersen B, Frøland A, et al. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:151-3.
- [71] Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32:671-3.
- [72] Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-23.
- [73] Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on



- pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.
- [74] Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2007;24:377-83.
- [75] Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF. Imipranmine treatment of painful diabetic neuropathy. *Jama* 1984;251:1727-30.
- [76] Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3-9.
- [77] Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96.
- [78] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009 10;374:1252-61.
- [79] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005454.
- [80] Fernstrom MH, Kupfer DJ. Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26:265-71.
- [81] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346-56.
- [82] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain Med* 2005;116:109-18.
- [83] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1411-20.
- [84] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007115.
- [85] Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, et al. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-84.
- [86] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
- [87] Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241-5.
- [88] Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
- [89] Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-52.
- [90] Gorson KC, Schott C, Herman R, et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-2.
- [91] Backonja M, Beydoun A, Edwards KR. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama* 280 1998;1831-1836,
- [92] Irving G, Jensen M, Cramer M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2009;25:185-92.
- [93] Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;3:53-62.

Recommandations et référentiels

- [94] Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005452.
- [95] Girardin F, Desmeules JA, Piguët V, Dayer P. Utilité de la gabapentine dans les douleurs neurogènes. *Med Hyg* 2003;61:1352-7.
- [96] Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al. Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2009;32:e20.
- [97] Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2007;12:203-13.
- [98] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63.
- [99] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448-54.
- [100] Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008;16:8-33.
- [101] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
- [102] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD007076.
- [103] Rull JA, Quibbera R, Gonzalez-Millan H, Castaneda OL. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215-8.
- [104] Rompel H, Bauermeister PW. Aetiology of migraine and prevention with carbamazepine (tegretol): results of a double-blind, crossover study. *S Afr Med J* 1970;44:75-78.
- [105] Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-9.
- [106] Wiffen PJ, Reef J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006044.
- [107] Zhou M, He L, Yang M, et al. Oxcarbazepine in neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007963.
- [108] Vinick A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4936-45.
- [109] Swerdlow MC, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. *Anaesthesia* 1981;36:1129-32.
- [110] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
- [111] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1-2):71-8.
- [112] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52.
- [113] Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. CAPSS-237 Study Group. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147-61.
- [114] Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of



- tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy *Neurology* 1998;50:1842-6.
- [115] Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
- [116] Bansal D, Bhansali A, Hota D, et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009;26:1019-26.
- [117] Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9-6.
- [118] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- [119] Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:128-30
- [120] Rowbotham MC, Duan WR, Thomas J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245-52.
- [121] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain. A randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8.
- [122] Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952-70.
- [123] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
- [124] Said G, Goulon-goeau C, Lacroix C, et al. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994;35:559-69.
- [125] Llewelyn JG, Gilbey SG, Thomas PK, et al. Sural nerve morphology in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 1991;114:867-92.
- [126] Pop-busui R, Lu J, Lopes N, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:1-13.
- [127] Boucek P. Advanced diabetic neuropathy: a point of no return? *Rev Diabet Stud* 2006;3:143-50.
- [128] Boulton AJ, Drury J, Clarke B, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386-90.
- [129] Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002;19:870-3.
- [130] Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993;42:1482-6.
- [131] Comi G, Galardi G, Amadio S, et al. Neurophysiological study of the effect of combined kidney and pancreas transplantation on diabetic neuropathy: a 2-year follow-up evaluation. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):S103-7.
- [132] Solders G, Tyden G, Persson A, et al. Improvement in diabetic neuropathy 4 years after successful pancreatic and renal transplantation. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):S125-7.
- [133] Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1031-7.
- [134] Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42:727-36.
- [135] Farrar JT, Young JP Jr, La Moreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity

Recommandations et référentiels

measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94:149-58.

[136] Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical

capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD007393

[137] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, et al. 5 %

lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. Swiss Med Wkly 2010;29:297-306.