

# **la douleur dans la neuropathie diabétique : Prise en charge globale**

***Abdoulaye LEYE***

***Interniste, Endocrino-Diabétologue***

***CHN de Pikine - FMPO - IPMS - UCAD***

# PLAN

*Douleur et neuropathie diabétique*

## **1- GENERALITES**

### **1.1 Définition**

### **1.2 Intérêt**

### **1.3 Physiopathologie**

## **2- DIAGNOSTIC**

### **2.1 Positif/Topographique**

### **2.2 Différentiel**

### **2.3 Etiologique**

## **3- TRAITEMENT**

### **3.1 Buts**

### **3.2 Moyens**

### **3.1 Indications**

## **4- CONCLUSION**

# DEFINITIONS

## **Douleur:**

Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée, ou ressemblant, à celle liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

## **Neuropathie diabétique:**

Atteinte du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie) directement lié à l'hyperglycémie chronique.

# Problématique

▶ Physiopathologie : Mécanismes probables

Troubles du flux  
glycémique

Sensibilisation  
centrale et  
plasticité neurale

Problèmes au  
niveau des  
ganglions des  
racines dorsales

Génération  
ectopique  
d'impulsions de  
nerfs

Maladies des  
petites fibres (A  
delta et C)

Dégénération/  
régénération  
axonale

# Complication chronique la neuropathie diabétique

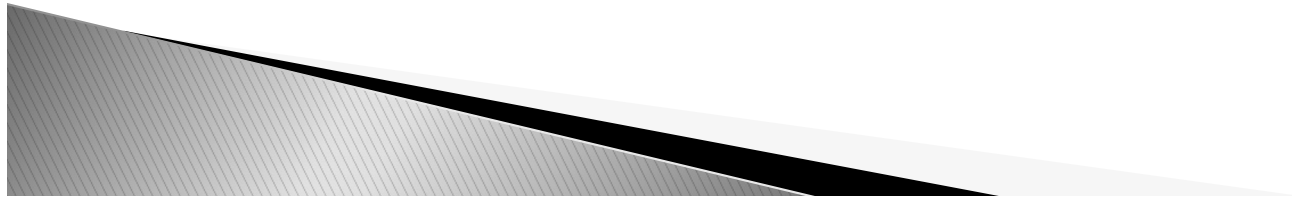
Douleur et neuropathie diabétique

- Parfois symptômes: douleurs nocturnes, symétriques
  - Brûlures, fourmillements.....
- Risque= **plaie de pied**



# Incapacités secondaires à la douleur

- ▶ Impacts de la douleur
  - Aucun instrument spécifique au diabète
    - **EVA**
    - **Dyck's Neuropathy Staging**
    - Neuropathy Total Symptom Score-6
    - Neuropathy Pain Scale
- ▶ Qualité de vie
  - **Nottingham Health Profile**
  - SF-36
  - NeuroQoL
  - HADS, PADS, BPI



# INTÉRÊT

## • Epidémiologique

- Est une des complications les plus fréquentes des maladies diabétiques
- 50 % des patients diabétiques après 25 ans d'évolution
- Perte de la sensibilité thermo-algique par atteinte des petites fibres
- abolition des réflexes ostéo-tendineux par atteinte des grosses fibres myélinisées

La polyneuropathie dite « symétrique sensitive et/ou motrice »  
est le type de neuropathie le plus fréquent dans la population générale.

Elle est plus fréquente en cas de diabète de type 2 (8%-25%) que de type 1.

Sa fréquence augmente avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie :

42% après 10 ans et

50% après 25 ans.

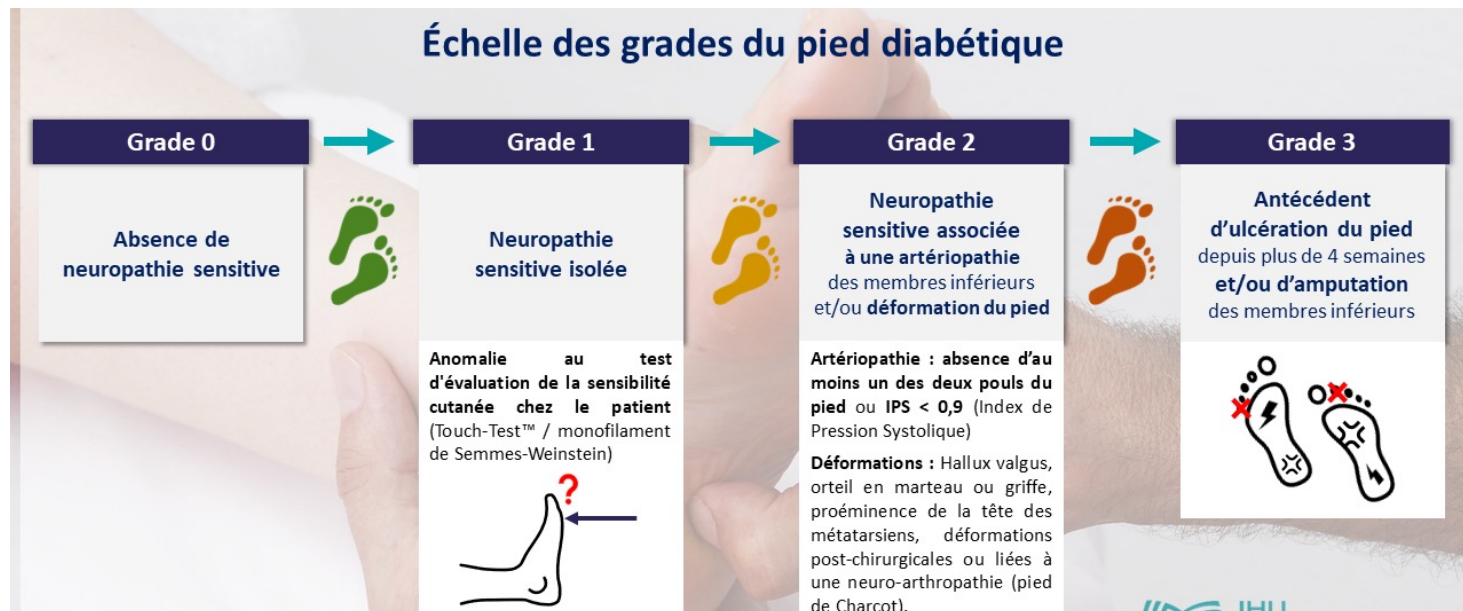
Environ 50 % des patients avec une polyneuropathie diabétique présenteront des douleurs neuropathiques.

Pour la moitié d'entre eux, ces douleurs auront un impact sur le sommeil, la qualité de vie et l'humeur.

# INTÉRÊT

- **Pronostique**

- Impacts importants sur la qualité de vie
- Satisfaction limitée avec l'approche pharmacologique
- Risque= **plaie de pied**
- D'autres nerfs peuvent être atteints à un stade évolué (neuropathie végétative: gastrique, vésicale, cardiaque)





# INTÉRÊT

## Douleur et neuropathie diabétique

### CLINICAL MANIFESTATIONS AND CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR DIABETIC NEUROPATHIES

Carolina M. Casellini, MD, and Aaron I. Vinik, MD, PhD, FCP, MACP

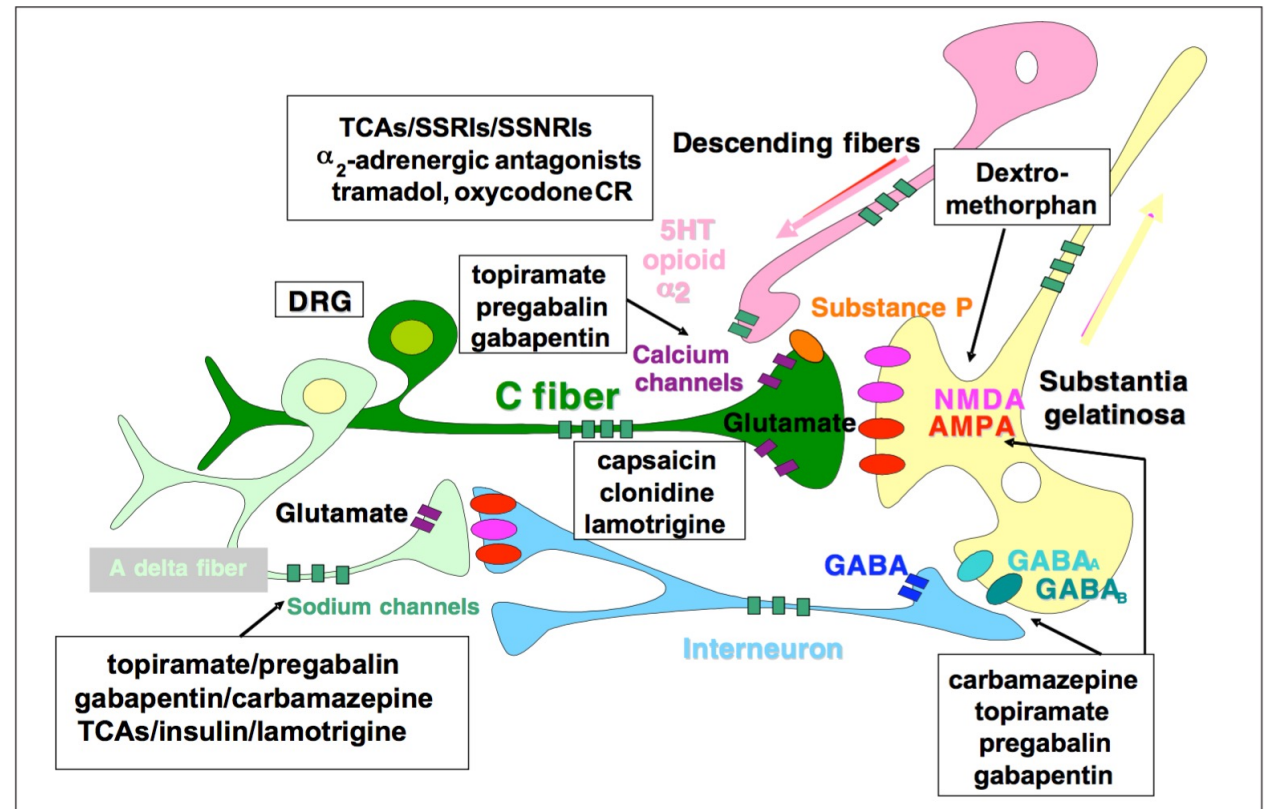
#### • Thérapeutique

Guidelines, traitement de première ligne des DPNP:

- Amitriptyline (un antidépresseur tricyclique),
- Duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline),
- Prégabaline ou la gabapentine (deux antiépileptiques)

Soulagement de 50% de la douleur chez 50% des patients.

La prise en charge des DPNP est donc LIMITEE



Novel therapeutic agents for symptomatic pain relief in diabetic peripheral neuropathy.

diabétique

INT

• Thé

Guidelines, t  
DPNP:

- Amitriptyl

- Duloxétine

de la séroton

- Prégabaline  
antiépilep

Soulagemen

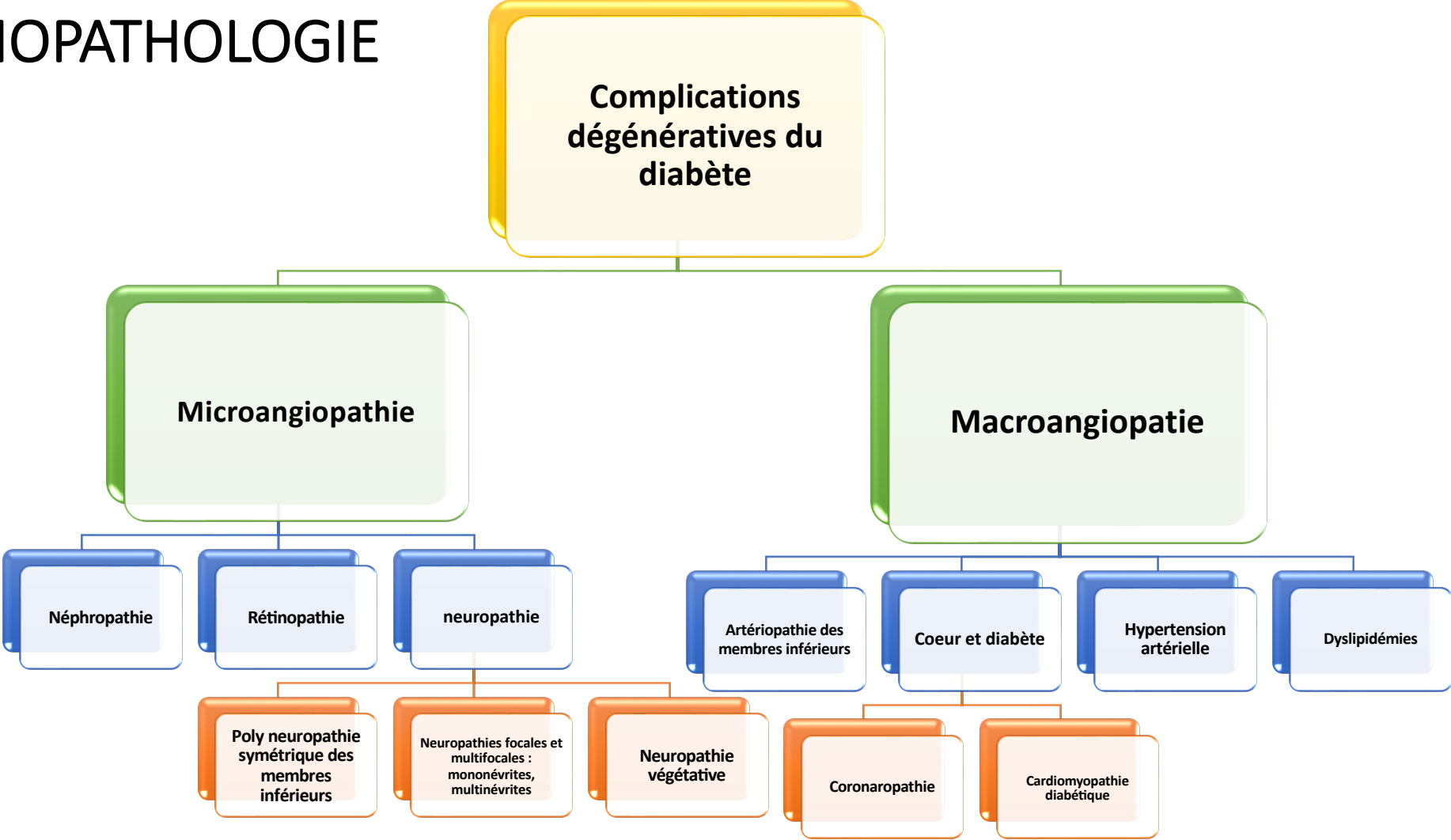
La prise en c

S. No.	Drug	Drug class/Mechanism Of Action	Doses	Side effects	Usage
<b>A Completed phase 3 studies</b>					
1.	Tapentadol ER	$\mu$ -opioid receptor agonist and norepinephrine reuptake inhibitor (MOR-NRI)	50–100 mg 4-6 times/day PO	Nausea, headache, dizziness, somnolence	Approved, In clinical use, Limited clinical efficacy
2.	Desvenlafaxine	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	200 & 400 mg/day PO	Nausea, dry mouth, hyperhidrosis, insomnia.	Not approved, Limited clinical efficacy
3.	Nabilone	Synthetic cannabinoid (CB1 predominant) receptor agonist	1–4 mg/day PO	Drowsiness, dizziness, euphoria, dry mouth, agitation and paranoid ideation	Not approved
5.	Nabiximol	Synthetic cannabinoid receptor agonist	4-10 sprays	Drowsiness, dizziness, euphoria, dry mouth, and paranoid ideation	Not Approved
4.	Dronabinol	Synthetic cannabinoid receptor agonist	2.5–10 mg (daily dose) PO	Drowsiness, dizziness, euphoria, dry mouth, agitation and paranoid ideation	Not Approved
6.	Palmitoylethanolamide (PEA)	N-acylethanolamine Family	300 or 600 mg daily PO	Drowsiness, dizziness, euphoria, dry mouth, agitation and paranoid ideation	Not approved
7.	Alpha Lipoic acid	Selectively inhibit neuronal T-type calcium channels	600 mg/day, oral or IV	None	In clinical use. Limited clinical efficacy
8a.	Benfotiamine	Anti-oxidant	600 mg/day, PO	Allergic reaction, Gastrointestinal discomfort	In clinical use, Limited efficacy
8b.	Alpha Lipoic acid + Benfotiamine	–	100 mg + 100 mg, PO	–	In clinical use, Limited efficacy
9.	Calcitonin	Sodium channel modulation	75–300 IU/day, Nasal spray or subcutaneous	–	Not Approved Limited efficacy



A. Rastogi & al. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews 15 (2021): 287-293

# PHYSIOPATHOLOGIE



# PHYSIOPATHOLOGIE

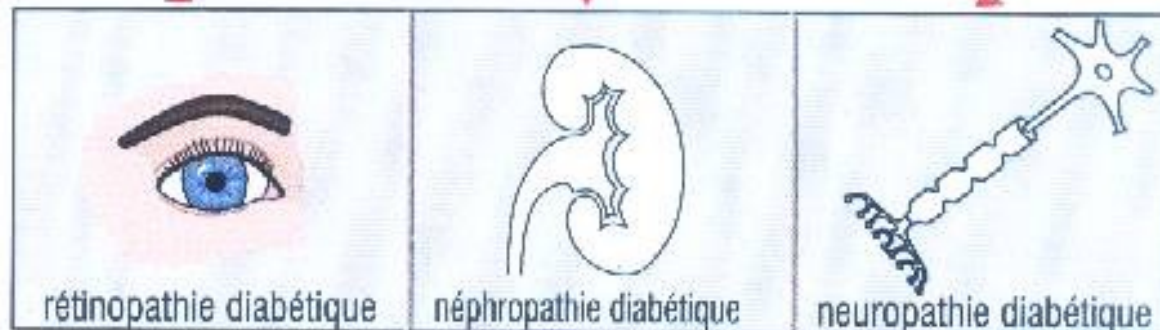
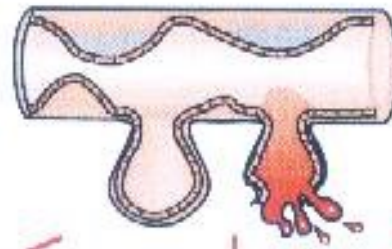
## Douleur et neuropathie diabétique

### La microangiopathie diabétique

- Atteint les petits vaisseaux
- Liée à l'hyperglycémie chronique

- Spécifique du diabète
- Apparaît après 10 à 15 ans d'évolution du diabète

épaississement de la membrane basale  
(suite à l'accumulation de glycoprotéines)  
--> micro-anévrysmes et hémorragie  
--> ischémie en aval



## PHYSIOPATHOLOGIE

Deux types de mécanismes sont généralement invoqués pour expliquer la survenue de lésions nerveuses périphériques dans le diabète :

- l'ischémie qui est le principal facteur dans les neuropathies focales et multifocales
- les troubles métaboliques qui seraient prépondérants dans les formes distales symétriques de neuropathie diabétique.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## Théorie vasculaire

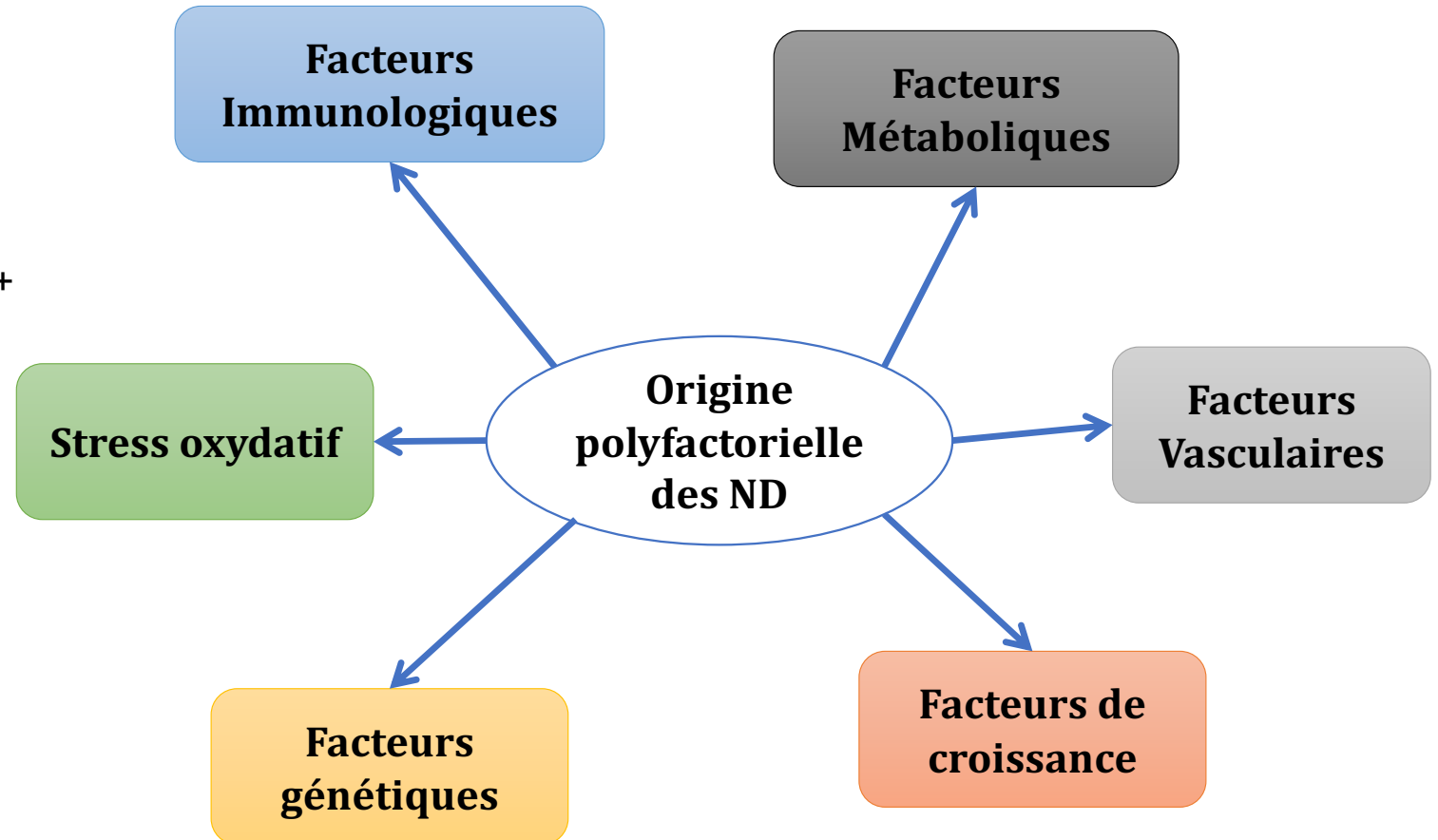
Altération endothélium  
Réduction résistance vasculaire  
Syndrome métabolique ++

## Théorie inflammatoire

TNF alpha  
Diminution NO, obésité

## Atteinte nerveuse directe

Hyperglycémie ,  
inflammation,



# PHYSIOPATHOLOGIE

## MECANISMES METABOLIQUES INTRACELLULAIRES ASSOCIES A LA NEUROPATHIE DIABETIQUE

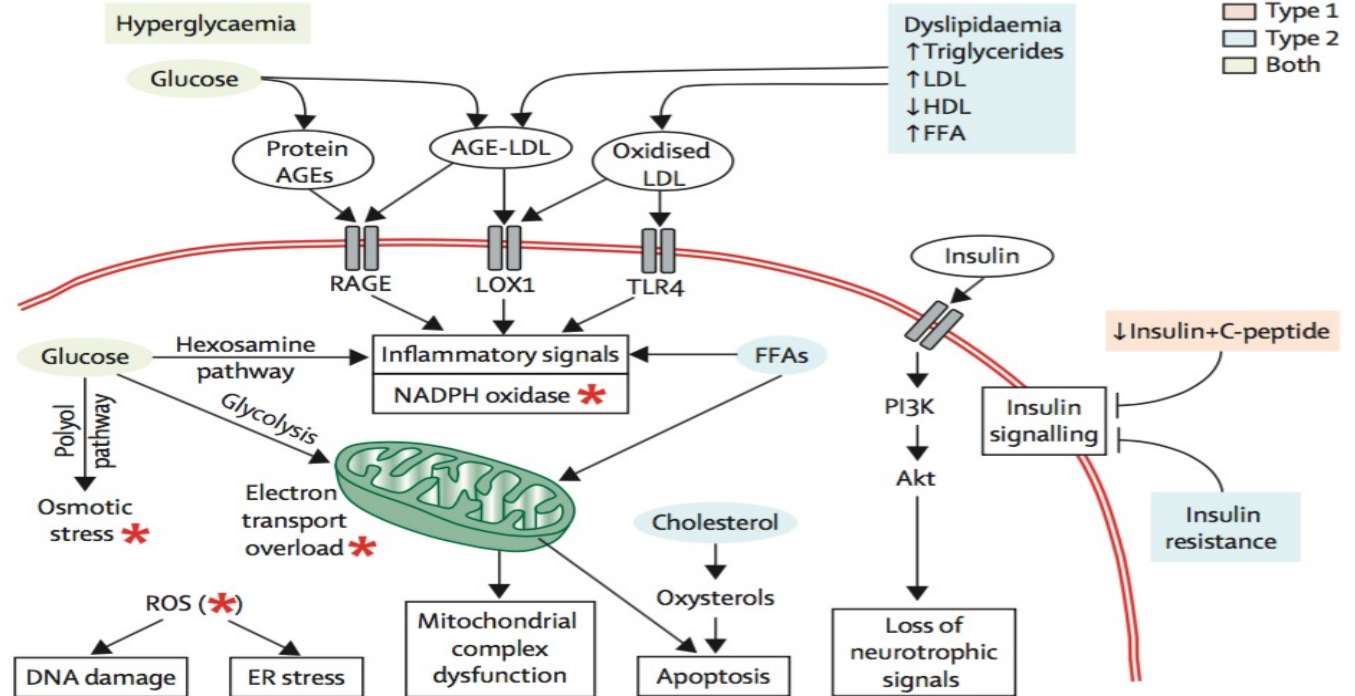
- Flux excessif de polyols, particulièrement de sorbitol, par l'intermédiaire de la voie de l'aldose- réductase
- Déplétion en myo-inositol dans les cellules de Schwann et les nerfs
- Microangiopathie et hypoxie mettant en jeu troncs nerveux périphériques, ganglions et moelle épinière
- Stress oxydatif résultant de la formation de radicaux libres
- Glycosylation anormale de protéines structurales des neurones

# PHYSIOPATHOLOGIE

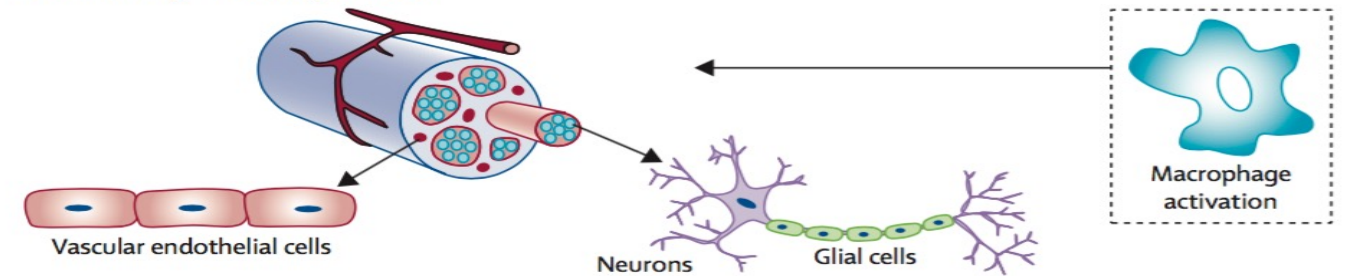
## Douleur et neuropathie diabétique

Brian C Callaghan et al.  
Lancet Neurol 2012;  
11: 521-34

### A Mechanisms of cell damage



### B Cell damage → nerve dysfunction

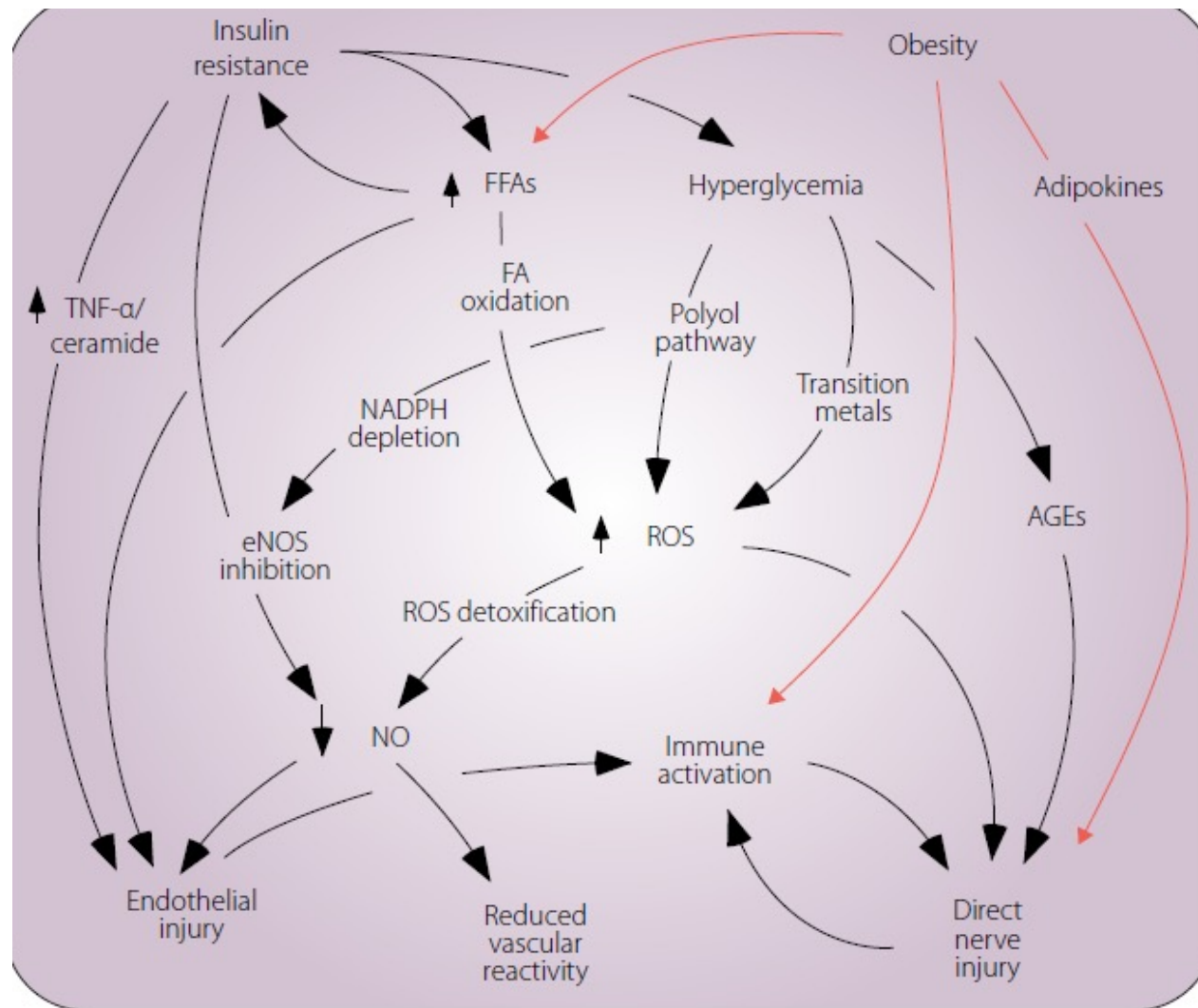




# PHYSIOPATHOLOGIE

## Douleur et neuropathie diabétique

*Amro JDI;  
2017.*



# PLAN

## Douleur et neuropathie diabétique

### 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.2 Physiopathologie

### **2- DIAGNOSTIC**

2.1 Positif/Topographique

2.2 Différentiel

2.3 Etiologique

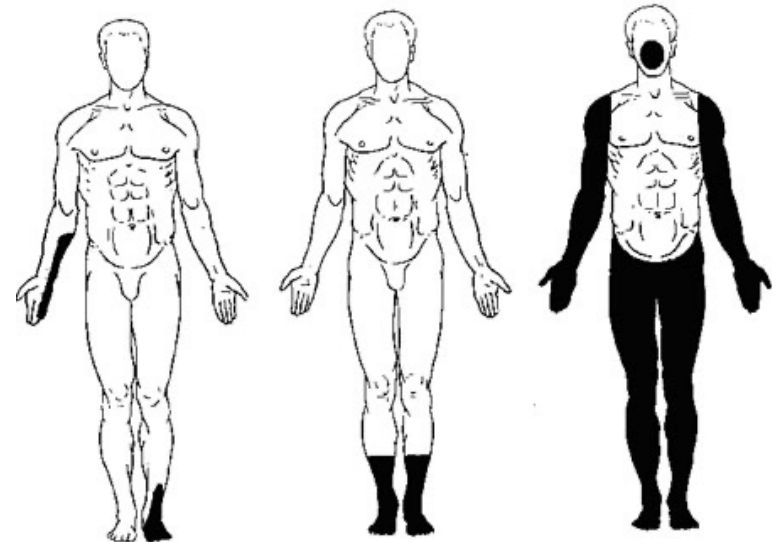
### 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

3.2 Moyens

3.1 Indications

CONCLUSION



## LE DIAGNOSTIC EST CLINIQUE

- **Polyneuropathies symétriques généralisées**
  1. Polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice
  2. Neuropathie proximale motrice
  
- **Neuropathies focales ou multifocales**
  1. Neuropathies asymétriques des MI, Radiculo-plexopathie lombo-sacrée
  2. Mononeuropathies compressives
  3. Radiculoneuropathies thoraco-abdominales
  4. Neuropathies crâniennes
  
- **Neuropathie autonome +++**

## MODALITES DIAGNOSTIQUES DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE

- Recherche au moins annuelle de neuropathie périphérique et de dysautonomie chez le diabétique (dans le type 2 dès le diagnostic, dans le type 1, cinq ans après dans le type 1).
- Comprend au minimum :  
Dépistage de la neuropathie périphérique au monofilament et/ou diapason gradué ; examen du réflexe achilléen.
- Dépistage de la neuropathie autonome par anamnèse, examen des troubles trophiques (sudation, sécheresse cutanée, peau atrophique, perte de pilosité), cardiovasculaire et de la dysautonomie (test de Schellong).
- Les examens fonctionnels (ENMG, biopsie nerveuse) sont rarement requis et n'affectent pas le pronostic.

# Dépistage

- Symptômes positifs
  - Douleurs spontanées
    - Continues
      - Superficielles : brûlures, froid douloureux
      - Profondes : compression, étau
    - Paroxystiques
      - Décharges électriques
      - Coups de couteau
  - Douleurs provoquées : allodynie / hyperalgésie
    - Mécaniques
      - Dynamiques : frottement
      - Statiques : pression

# Dépistage

- Douleurs provoquées
  - Thermiques
    - Chaud
    - Froid
  - Paresthésies et Dysesthésies
    - Fourmillements
    - Picotements
    - Démangeaisons
- Signes physiques
  - Déficit sensitif : tactile, proprioceptif, vibratoire, thermo-algique
  - Allodynie / hyperalgésie
  - Signes vasomoteurs ou sudoraux
  - Signes moteurs , ROT

# Dépistage : questionnaire DN4

- Le praticien interroge le patient
- 10 items en 4 questions
  - 2 questions d'interrogatoire du patient
  - 2 questions d'examen clinique
- Permet de confirmer la présence d'une composante neuropathique
- Positif si score égal ou supérieur à 4/10
- Spécificité 90% sensibilité 83%

(Bouhassira PAIN 2005)

# Dépista

## QUESTIONNAIRE DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, veuillez répondre à chaque élément des 4 questions ci-dessous.

- Le praticien
- 10 items en
  - 2 question
  - 2 question
- Permet de c
- Positif si sco
- Spécificité 9

QUESTIONS POSÉES AU PATIENT		
<b>QUESTION 1 :</b>		
La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?		
	OUI	NON
Brûlure .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensation de froid douloureux .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décharges électriques .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>QUESTION 2 :</b>		
La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants dans une même région?		
	OUI	NON
Fourmillements .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Picotements .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engourdissement .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démangeaisons .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

neuropathique

EXAMEN DU PATIENT		
<b>QUESTION 3 :</b>		
La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
	OUI	NON
une hypoesthésie au toucher? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
une hypoesthésie à la piquûre? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>QUESTION 4 :</b>		
La douleur est-elle provoquée ou intensifiée par :		
	OUI	NON
le frottement? .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point  
NON = 0 point

Score du patient : /10



# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.2 Rappels

## 2- DIAGNOSTIC

### **2.1 Positif / Topographique**

2.2 Différentiel

2.3 Etiologique

## 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

3.2 Moyens

3.1 Indications

## CONCLUSION

# Topographie 1

## Mononeuropathie

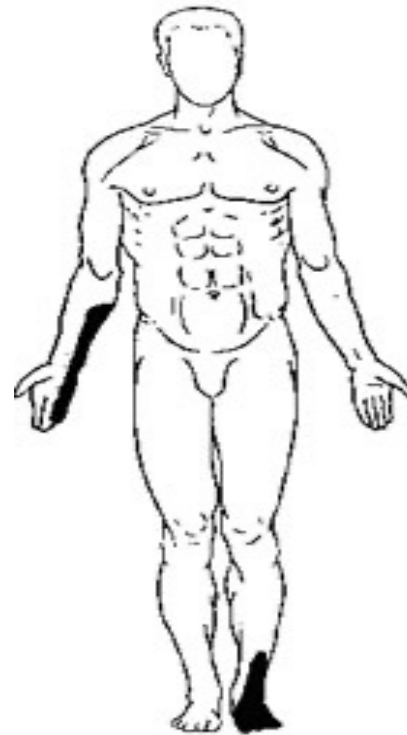
Syndrome canalaire

Paralysie SPE col péroné

Paralysie faciale périphérique

## Mono-neuropathie multiple

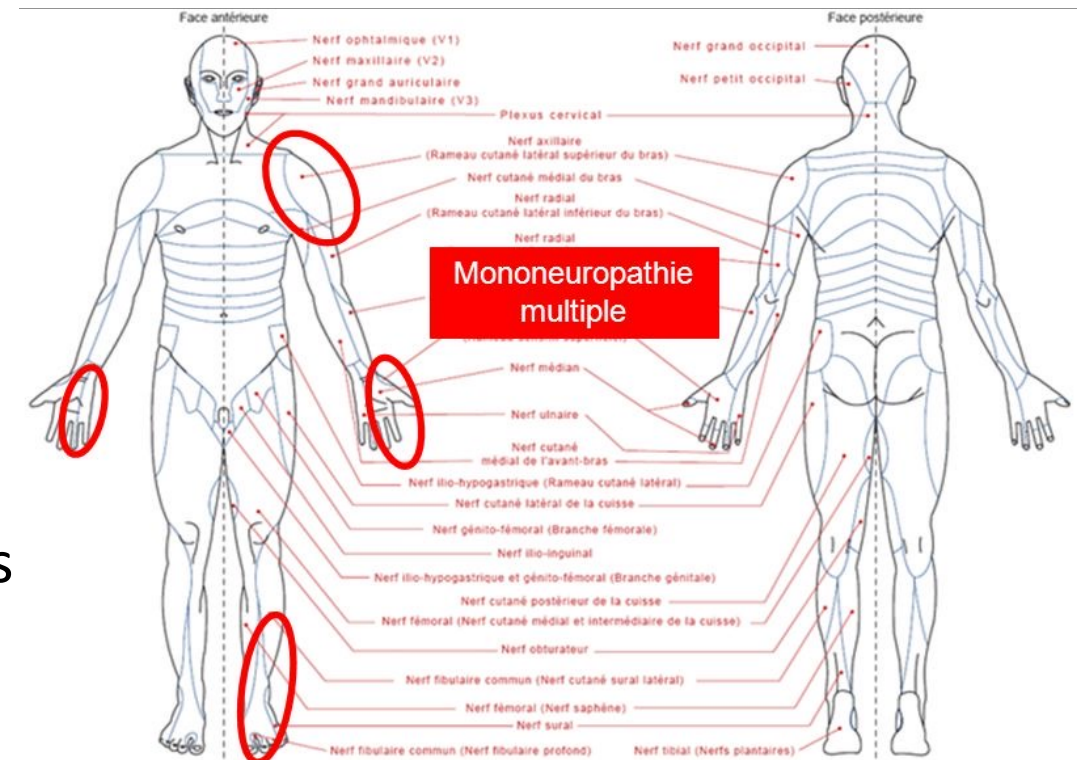
Asynchronie, asymétrie +++



# Mononeuropathies

## Signes communs

- Déficit moteur
- Amyotrophie: si atteinte évoluée
- Troubles sensitifs (dans le territoire innervé par le nerf): paresthésies-déficit sensitif
- Diminution ou abolition des réflexes
- Troubles des phanères



# Topographie 2

## **Plexopathie/ radiculopathie lombaire et cervicale**

Diabète type II, cinquantaine, sexe masculin ++

Amaigrissement

Douleurs lombaire, hanche , membre inférieur, asynchrones , asymétriques

Déficit moteur + amyotrophie proximale

Amélioration

1/3 cas , membres supérieurs

# Mononeuropathies les plus fréquentes

## Membres supérieurs:

- Atteinte du nerf médian (syndrome du canal carpien)
- Atteinte du nerf cubital au coude

## Membres inférieurs:

- Atteinte du nerf sciatique poplité externe



## Syndrome du canal carpien: Manifestations cliniques

- Paresthésies de la main dans le territoire du nerf médian
- Souvent nocturne, fréquemment bilatéral, femme > homme
- Douleurs déclenchées par certaines manœuvres: signe de Tinel ou signe de phalen
- Déficit sensitif superficiel (toucher, piquêre) dans le territoire du nerf médian
- Déficit moteur: flexion des doigts, déficit de l'opposition du I et de l'abduction du I

# Topographie 3

## Polyneuropathie

Symétrie, synchronie

**Sensitive +++**

Perte de chaussure ++

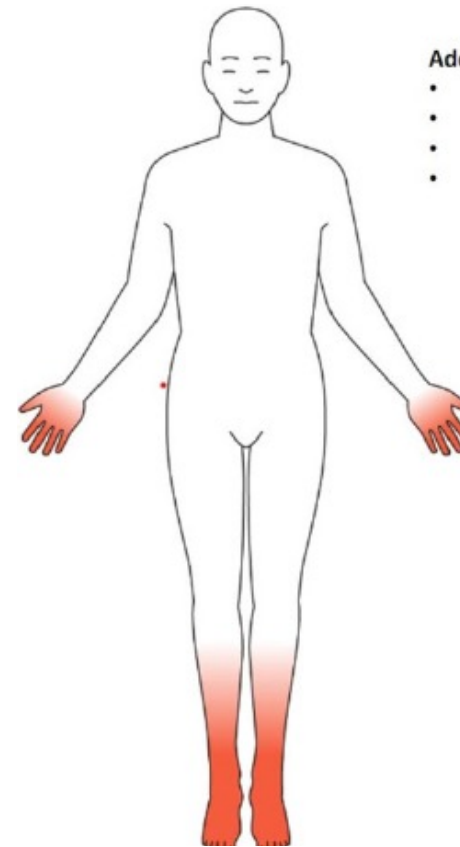
Fibre petits calibres, dysautonomie

**Sensitivo-motrice +++**

Association steppage,

**Ataxiante**

Troubles sensibilité profonde



# POLYNEUROPATHIE DIABETIQUE

## Signes fonctionnels

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



# POLYNEUROPATHIE DIABETIQUE

## Signes physiques

- Trouble de la sensibilité profonde avec perturbation précoce de l'épreuve au **diapason**.
- Il s'y associe une **abolition des réflexes ostéo-tendineux** achilléens puis rotuliens. Le sens de position du gros orteil est également perturbé.
- Il peut exister des anomalies de la perception du tact fin à la partie distale des membres.
- Perte de la **sensibilité thermoalgique** caractérisée par une atteinte des petites fibres et responsable de traumatismes indolores, entraînant dans un second temps des troubles trophiques.

# POLYNEUROPATHIE DIABETIQUE

## Examens paracliniques

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

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

**Normal= n'élimine pas diagnostic ++**

# Pied neuropathique

- **Neuropathie périphérique**

- Troubles sensitifs:

- subjectifs
- objectifs (monofilament 10g)

- Troubles moteurs: faiblesse musculature pied, déformations appuis anormaux, durillons, callosités

- Troubles ROT

- **Neuropathie autonome**

- Augmentation température cutanée

- sécheresse anormale, fissures, crevasses

- Hyperpulsatilité artérielle

Douleur et neuropathie diabétique



# Diagnostic du pied neuropathique

- Disproportion entre lésion et absence de douleur
- Hyperkératose, fissure, ulcère et mal perforant
- Déformation du pied et des orteils
- Hypoesthésie tactile, algique, vibratoire, aréflexie
- Pied chaud, hyposudation, turgescence veineuse, œdème
- Pouls perçus, absence d'ischémie

Douleur et neuropathie diabétique



# Pied neuropathique

Douleur et neuropathie diabétique

- **Mal perforant plantaire**  
= Lésion majeure: ulcère torpide,  
niveau points pression du pied



- **Pied cubique de Charcot**  
Plat, élargi, aspect cubique



# Diagnostic du pied neuropathique

## Pied de Charcot

### Symptômes:

- Douleurs au niveau des pieds mais parfois aussi au niveau des genoux
- Difficultés à se chausser

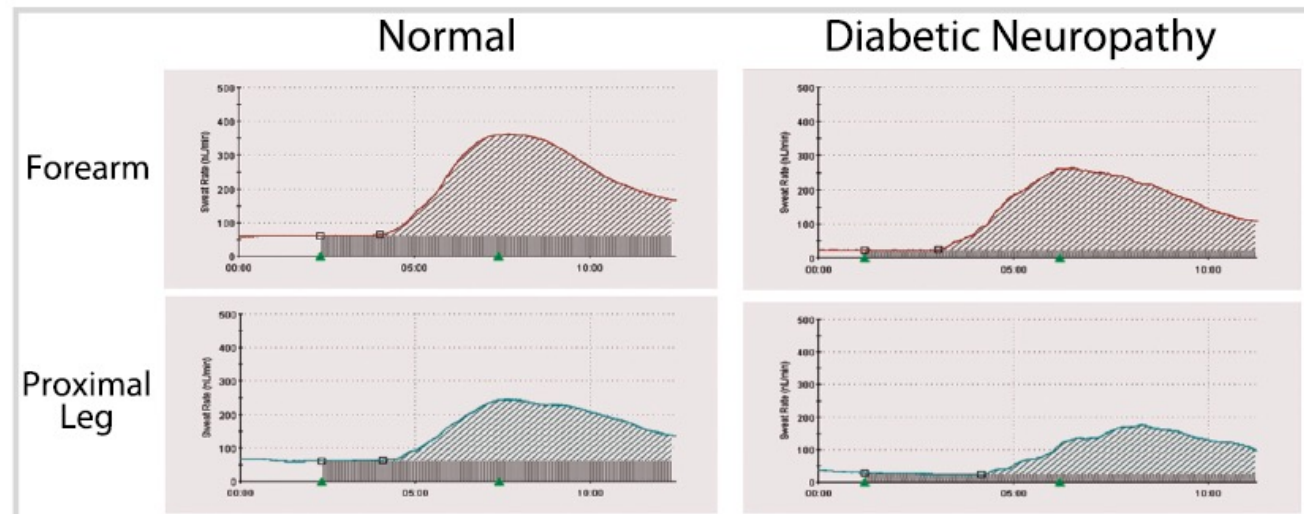
### Signes:

- déformations du pied
- zones de frictions
- durillons
- cors

# Topographie 4

## Neuropathie dysautonomique

- Diabète plus 10 ans,
- Dysfonction érectile ,
- Gastroparésie
- Hypotension orthostatique, arythmie cardiaque, infarctus silencieux
- ENMG normal, techniques particulières, reflexe d'axone ++



# Topographie 2

## Neuropathie cachexique

Diabète type I, II

Amaigrissement

Douleurs neuropathiques aiguës, symétriques

Dysesthésies tronc, proximal +++ = valeur diagnostique



# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.2 Physiopathologie

## 2- DIAGNOSTIC

2.1 Positif/Topographique

**2.2 Différentiel**

2.3 Etiologique

## 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

3.2 Moyens

3.1 Indications

## CONCLUSION

## **PATHOLOGIES A ELIMINER**

- **Polyneuropathies périphérique subaiguës :**
  - neuropathies métaboliques,
  - nutritionnelles,
  - carencielles,
  - toxiques
  - et paranéoplasiques.
  
- **Polyneuropathies périphériques chroniques :**
  - une neuropathie héréditaire,
  - une gammopathie monoclonale,
  - une polyradiculonévrite chronique idiopathique.

**TABLEAU 2.1** Différents types de douleurs (modifié d'après la Haute Autorité de Santé, 2008)

Inflammatoire/ Musculosquelettique	Aiguë/ postopératoire	Neuropathique	Viscérale	Cancéreuse	Orofaciale	Autres
Lombalgie	Traumatisme : entorse, fracture	Post-herpétique	Côlon irritable	Aiguë	Céphalées	Anémie falciforme (drépanocytose)
Ostéoarthrose	Intervention chirurgicale	Diabétique	Pancréatite	Métastases	Migraine	Hémophilie
Polyarthrite rhumatoïde	Provoquée par les soignants et/ ou les soins	Syndrome douloureux régional complexe	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Chroniques	Névralgie du trijumeau	Fibrose kystique (mucoviscidose)
Temporo-mandibulaire	Brûlure	Membre fantôme	Pelvienne et périnéale			
Fibromyalgie		Médicamenteuse	Colique néphrétique			
Douleur myofasciale		Infectieuse (VIH)	Angine de poitrine			

# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.3 Physiopathologie

## 2- DIAGNOSTIC

2.1 Positif

2.2 Différentiel

## **2.3 Etiologique**

## 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

3.2 Moyens

3.1 Indications

## CONCLUSION

# Recherche de facteurs prédictifs?

- Age avancé au moment du diagnostic
- Ancienneté du diabète
- Equilibre du diabète

## **Neuropathie sans rétinopathie ni glomérulopathie:**

- Susceptibilité individuelle
- Sexe masculin - Grande taille
- Alcoolisme, facteurs nutritionnels,
- Artérite,
- Variation de l'équilibre glycémique

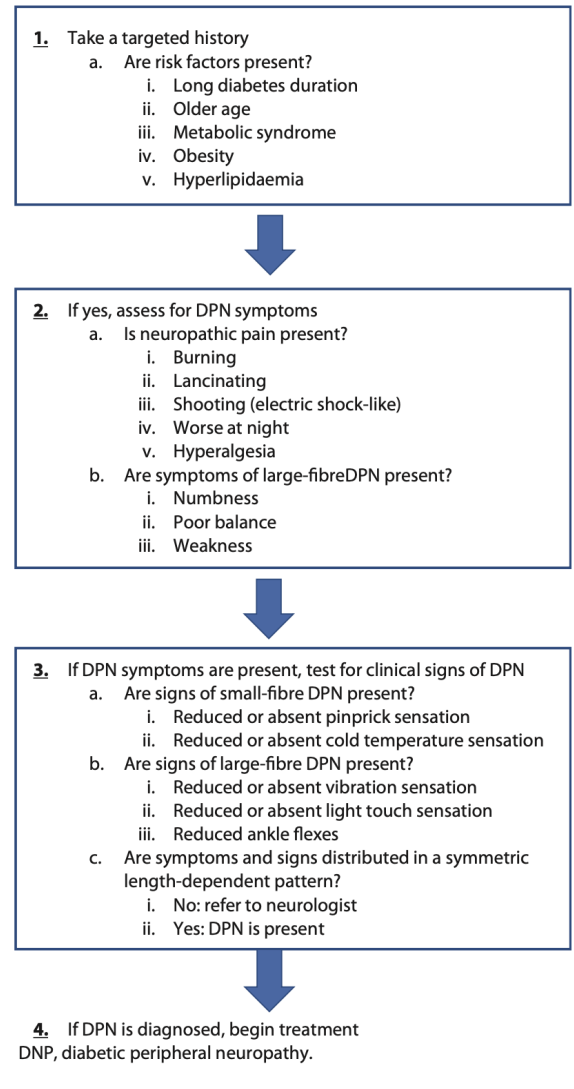
# Recherche de f

- Age avancé au momen
- Ancienneté du diabète
- Equilibre du diabète

## Neuropathie sans rétin

- Susceptibilité individuelle
- Sexe masculin - Grande
- Alcoolisme, facteurs nu
- Artérite,
- Variation de l'équilibre

Figure 2. Algorithm for the diagnosis of DPN. Adapted from ref.<sup>18</sup>



leur et neuropathie diabétique  
s?

ie:

# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.3 Physiopathologie

## 2- DIAGNOSTIC

2.1 Positif/Topographique

2.2 Différentiel

2.3 Etiologique

## **3- TRAITEMENT**

### **3.1 Buts**

3.2 Moyens

3.1 Indications

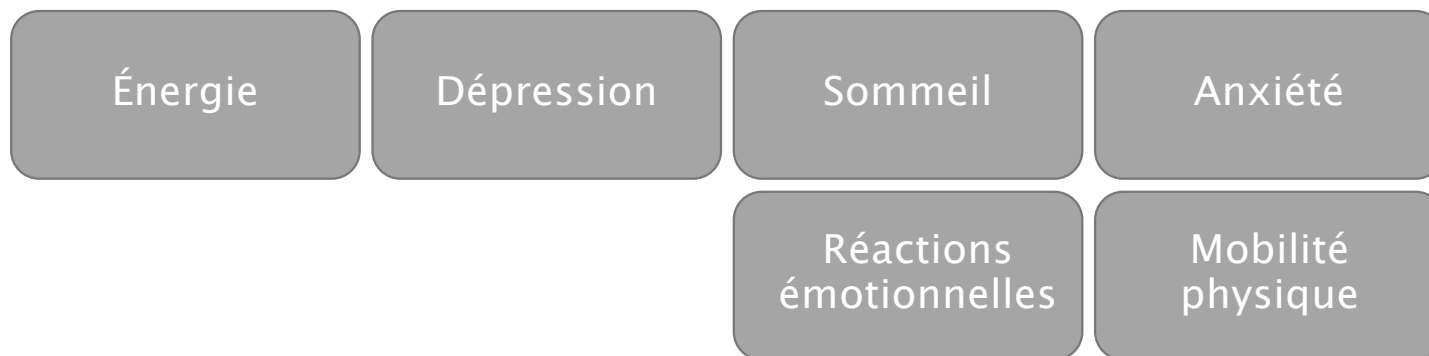
CONCLUSION

# Problématique plus large... Qualité de vie!

- Douleur

- Localisation : Pieds aux mollets et doigts aux mains
- Sensation de brûlure, coup de poignard
- Lancinante
- Allodynie et hyperesthésie aux vêtements de nuit
- Ne diminue généralement pas avec le temps

- Impacts





# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.3 Physiopathologie

## 2- DIAGNOSTIC

2.1 Positif/Topographique

2.2 Différentiel

2.3 Etiologique

## 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

**3.2 Moyens**

3.1 Indications

CONCLUSION

# EDUCATION THERAPEUTIQUE

## Information maladie

Hyperglycémie ++  
Rôle syndrome métabolique



**Manger moins salé, moins  
sucré, moins gras**  
**Bouger**  
**Auto-surveillance glycémie**

Complications cutanées  
Ulcère/ amputation



**Hygiène pieds**

- **Surveillance zone d'appui**
- **Auto-examen pied**
- **Protection pied**

# MOYENS NON SPECIFIQUES

- Un contrôle glycémique rigoureux peut prévenir l'apparition et la progression de la neuropathie.
- Des mesures symptomatiques spécifiques améliorent la qualité de vie.
- Corticothérapie
- Chirurgie orthopédique
- Rééducation fonctionnelle
- MOYENS SELON LES INDICATIONS VARIEES +++++

# MEDICAMENTS

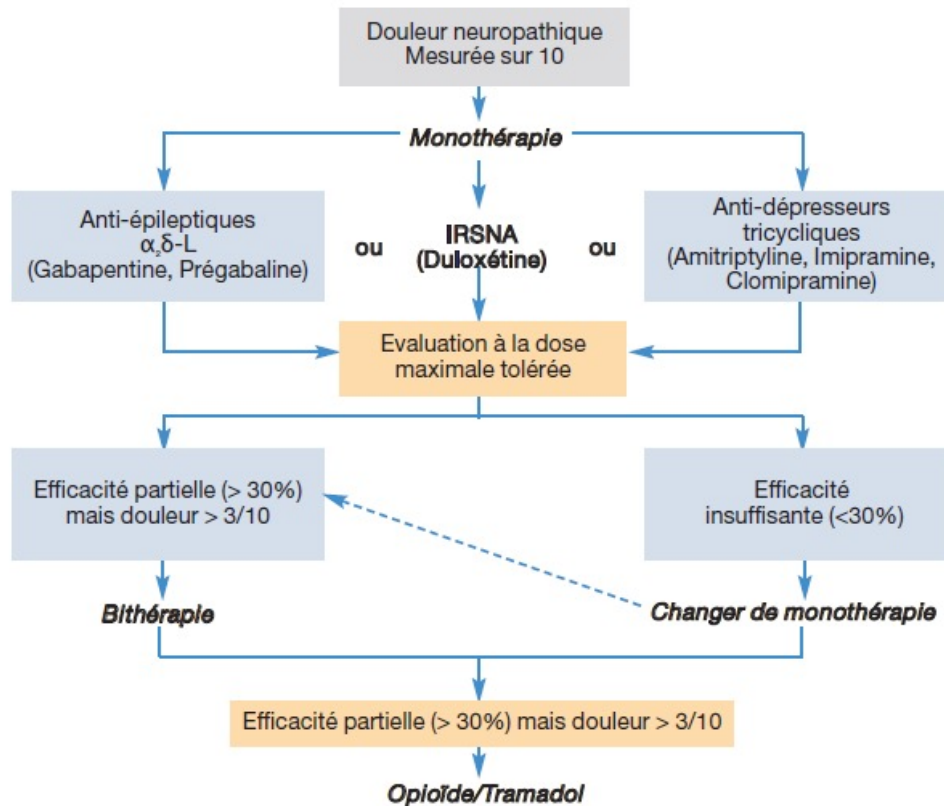


Figure 2. Traitement médicamenteux de la NDD : algorithme décisionnel  
 $\alpha,\delta$ -L : Ligand de la sous-unité  $\alpha 2\delta$  du canal

Hartmann 2014

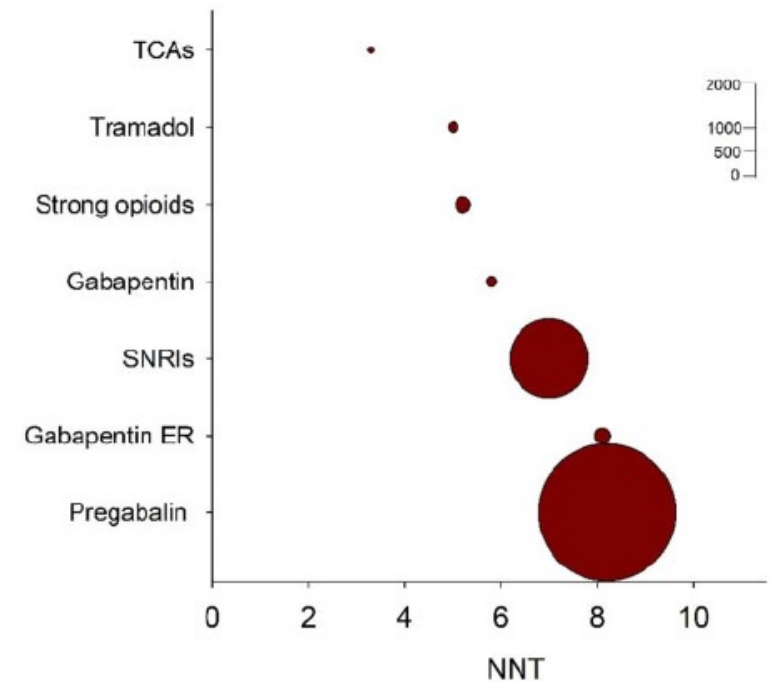


Figure 5 Combined numbers needed to treat values for drug class recommended for painful DN. The circle sizes indicate the relative number of patients, who received active treatment drugs in studies for which dichotomous data were available. Gabapentin ER = gabapentin extended release or enacarbil; NNT = needed to treat; SNRI = serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor.

Brain 2021; 144: 1622-1645

# MEDICAMENTS

## Symptomatiques

Classes thérapeutiques	DCI	Posologie	Effets secondaires
<b>Symptomatiques</b>			
• Co-antalgiques	Prégabaline Gabapentine	150-300mg/j 900-1200mg/j	Nausées , vomissements Vertiges, somnolence
• Antidépresseurs tricycliques	Amitriptilline Duloxétine	25mg/j en 2 prises 60mgX2/j	Somnolence, sécheresse buccale Nausées, constipation
• Capsaïcine	Qutenza	locale	Anesthésie/ hypoesthésie
• Opiacés	Tramadol	100-200mg/	Nausée/ vomissement

# MOYENS MÉDICAMENTEUX

- Antiépileptiques modulateurs des canaux calciques
  - GABAPENTINE
    - Induction lente
    - 2400 à 3600mg/j
    - 3 prises
  - PREGABALINE
    - Induction plus rapide
    - 300 à 600mg/j
    - 2 prises
    - Efficace dès la 1<sup>o</sup> semaine
- Trouble anxieux et trouble du sommeil
- Bon profil de tolérance : vertiges, somnolence

# MOYENS MÉDICAMENTEUX

- Antidépresseurs tricycliques type IRS-NA
  - Amitriptyline, imipramine, clomipramine
  - Dose moyenne efficace : 75mg/j
  - Induction très lente, début à 5-10mg/j
  - Prise unique le soir
  - Effets indésirables fréquents
    - sédation, confusion,
    - constipation, sécheresse buccale, dysurie,
    - vertiges, troubles visuels,
    - palpitations, hypotension orthostatique
    - trouble du rythme cardiaque, mort subite

# MOYENS MÉDICAMENTEUX

- Antidépresseurs tricycliques
  - Non recommandés chez les sujets âgés
  - Contre-indications :
    - Facteurs de risques cardio-vasculaires
    - Glaucome
  - Efficacité dans la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil chroniques : à posologie plus élevée



# MOYENS MÉDICAMENTEUX

- Duloxétine : IRS-NA
  - 60-120mg/j
  - Nausées, constipation, somnolence, vertiges
  - Pas d'effet cardiaque
- Tramadol :
  - double mécanisme d'action : opioïde faible + IRSNA
  - 200-400mg/j
  - Vertiges, nausées, somnolence

# REEDUCATION

## Agents physiques

- Electrothérapie antalgique
- Electromyostimulation
  - Trophicité musculaire
  - Œdème



# REEDUCATION

## Agents physiques

- Electrothérapie antalgique
- Electromyostimulation
  - Trophicité musculaire
  - Œdème

## Douleur et neuropathie diabétique

Pain Physician 2022; 25:E1163-1173 • ISSN 2150-1149

### Narrative Review

## Painful Diabetic Neuropathy - Spinal Cord Stimulation, Peripheral Nerve Stimulation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, and Scrambler Therapy: A Narrative Review

Eric J. Wang, MD<sup>1</sup>, Lauren E. Berninger DO<sup>2</sup>, Olga Komargodski, MD<sup>1</sup>, and Thomas J. Smith, MD<sup>3</sup>

From: <sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD; <sup>2</sup>Departments of Medicine and Oncology, Section of Palliative Medicine, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD; <sup>3</sup>Department of Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Baltimore, MD

Address Correspondence: Eric J. Wang, MD  
Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,  
Johns Hopkins Hospital  
1800 Orleans Street  
Bloomberg Building, Suite 6320  
Baltimore, MD 21287  
E-mail: ewang29@jhmi.edu

Disclaimer: There was no external funding in the preparation of this manuscript.

Conflict of interest: Each author certifies that he or she, or a member of his or her immediate family, has no commercial association (i.e., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc.) that might pose a conflict of interest in connection with the submitted manuscript.

Manuscript received: 03-22-2022  
Revised manuscript received: 05-26-2022  
Accepted for publication: 07-29-2022

Free full manuscript:  
[www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)

**Background:** First-line medications for the treatment of painful diabetic neuropathy (PDN) are associated with a substantial rate of discontinuation due to adverse effects or insufficient efficacy. Neuromodulation techniques have been used for PDN, but a comprehensive review of the literature that incorporates several distinct device categories has yet to be undertaken.

**Objectives:** We aimed to summarize the evidence regarding 4 major types of neuromodulation devices for the treatment of PDN. We focused on spinal cord stimulators (SCS), peripheral nerve stimulators (PNS), transcutaneous electrical nerve stimulators (TENS), and scrambler therapy devices (ST) because they are often used for refractory neuropathic pain.

**Study Design:** Narrative Review.

**Methods:** A comprehensive and reproducible literature search was performed using PubMed with no search restrictions applied. The available Medical Subject Headings were used. Inclusion criteria included prospective studies, retrospective studies, case series, and case reports indexed from database inception to the search date (September 14, 2021).

**Results:** Seventeen studies met inclusion criteria, 10 of which were regarding SCS. Only 3 of the 10 were randomized controlled trials. We found no studies assessing contemporary PNS. Four studies assessed TENS, but the devices varied widely in voltages and waveforms. Two case reports described ST.

**Limitations:** Potential selection bias due to the nature of a narrative review, although a reproducible search strategy was utilized. Several neuromodulation modalities have minimal published evidence available.

**Conclusions:** The evidence for neuromodulation devices for the treatment of PDN mostly comprises open-label prospective trials or case reports. SCS has the most volume of evidence for efficacy. Studies regarding TENS show mixed results, possibly due to numerous device varieties. PNS and ST may hold promise based on their proposed mechanisms of action, but prospective controlled trials are needed.

**Key words:** Chronic pain, pain medicine, neuropathic pain, painful diabetic neuropathy, neuromodulation, spinal cord stimulation, peripheral nerve stimulation, transcutaneous nerve stimulation, scrambler therapy

**Pain Physician 2022; 25:E1163-E1173**

# REEDUCATION

**Objectives:** We aimed to summarize the evidence regarding 4 major types of neuromodulation devices for the treatment of PDN.

- Spinal cord stimulators (SCS),
- Peripheral nerve stimulators (PNS),
- Transcutaneous electrical nerve stimulators (TEN),
- Scrambler therapy devices (ST)

Pain Physician 2022; 25:E1163-1173 • ISSN 2150-1149

Narrative Review

**e Painful Diabetic Neuropathy - Spinal Cord Stimulation, Peripheral Nerve Stimulation, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, and Scrambler Therapy: A Narrative Review**

**Conclusions:** The evidence for neuromodulation devices for the treatment of PDN mostly comprises open-label prospective trials or case reports.

- SCS has the most volume of evidence for efficacy.
- Studies regarding TENS show mixed results,  
possibly due to numerous device varieties.
- PNS and ST may hold promise based on their proposed mechanisms of action,  
but prospective controlled trials are needed.

# MEDICAMENTS / FRCV ASSOCIES

Antidiabétiques non insuliniqnes

Insulinothérapie s/c, pompe

Équilibre glycémique indispensable +++

Anti -HTA






Hypolipémnants

Traitement de tous les FRCV

Hygiène de vie ++

Syndrome métabolique , type II +++

## Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy?

Juechun Wei<sup>1</sup>  | Yanling Wei<sup>2</sup>  | Meiyang Huang<sup>1</sup>  | Peng Wang<sup>1</sup>  | Shushan Jia<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>The Second Medical College, Binzhou Medical University, Yantai, China

<sup>2</sup>Qingdao Dongheng Zhiyuan Automobile Service Co. LTD, Qingdao, China

<sup>3</sup>Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai, China

**Correspondence**  
 Shushan Jia, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, 264100, Yantai, China.  
 Email: [jiashushan@163.com](mailto:jiashushan@163.com)

TABLE 1 Summary of studies about the neuroprotective effect of metformin in diabetic neuropathy models.

Study	Mechanisms of metformin	Models	Doses, time, and administration route of metformin	Effects of metformin
Hasanvand <sup>26</sup>	AMPK/IL-6, CRP, TNF- $\alpha$	STZ-induced DN rats	metformin (300 mg/kg/d, gavage) from 3 days after STZ injection until the end of the study	Decreased blood glucose; restored MNCV; activated AMPK; reduced IL-6, CRP, and TNF- $\alpha$
Cao <sup>5</sup>	AMPK/NF- $\kappa$ B	STZ-induced DN rats	metformin (200 mg/kg/d, i.p.) for 6 days from the third week after STZ injection	Attenuated mechanical allodynia; activated AMPK; reduced NF- $\kappa$ B
Haddad <sup>27</sup>	AMPK/CYP4A/20-HETE	MKR nonobese T2DM male mice	Metformin (150 mg/kg/d, i.p.) for 13 weeks from 10 weeks after diabetes onset	Decreased blood glucose; corrected neural sensory and motor abnormalities; blunted oxidative stress and peripheral nerve injury; alleviated autophagy protein alterations triggered by hyperglycemia;
Ma <sup>28</sup>	AMPK/oxidative stress	STZ-induced PDPN rats	Metformin (300 mg/kg/d, i.p.) from 21 days after STZ injection until the end of the study	inhibited mechanical hyperalgesia; increased paw withdrawal latency to heat and cold; activated AMPK and AMPK target genes (PGC-1 $\alpha$ , Sirt-3, and nNOS); decreased malondialdehyde and glycation end-products; increased superoxide dismutase
Garcia <sup>23</sup>	Rescued insulin resistance	Fructose-induced insulin resistance neuropathic pain rats	Metformin (50 mg/kg/d, po) for 4 weeks starting at 12 weeks after chronic fructose administration	Reversed fructose-induced tactile allodynia; reduced fructose-induced increased expression of GFAP; reversed fructose-induced downregulation of the insulin receptor $\beta$ protein expression

### Abstract

Metformin is a hypoglycemic drug widely used in the treatment of type 2 diabetes. It has been proven to have analgesic and neuroprotective effects. Metformin can reverse pain in rodents, such as diabetic neuropathic pain, neuropathic pain caused by chemotherapy drugs, inflammatory pain and pain caused by surgical incision. In clinical use, however, metformin is associated with reduced plasma vitamin B12 levels, which can further neuropathy. In rodent diabetes models, metformin plays a neuroprotective and analgesic role by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase, clearing methylglyoxal, reducing insulin resistance, and neuroinflammation. This paper also summarized the neurological adverse reactions of metformin in diabetic patients. In addition, whether metformin has sexual dimorphism needs further study.

### KEYWORDS

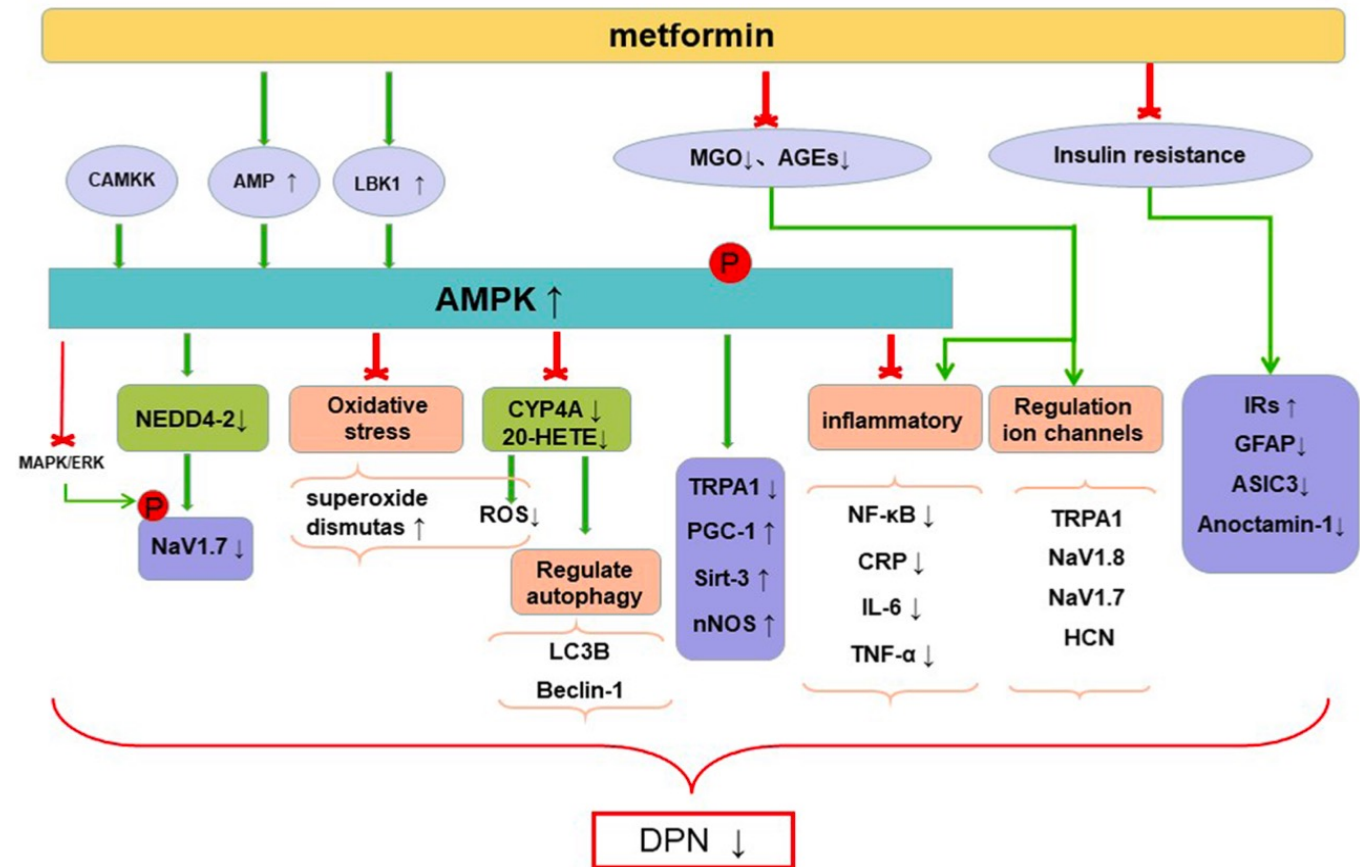
adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), diabetic neuropathy, metformin, pain, vitamin B12

### Highlights

- Metformin has been shown to alleviate diabetic peripheral neuropathy.
- The neuroprotective and analgesic effects of metformin are related to the activation of AMPK, the clearance of MGO, and the reduction of insulin resistance and neuroinflammation.
- AMPK activation is critical for the analgesic effect of metformin.
- AMPK activation can attenuate inflammatory response and oxidative stress, regulate autophagy and regulate ion channels.

# METFORMINE

**FIGURE 1** The mechanism of metformin alleviating DPN. Metformin can reduce inflammatory response and oxidative stress, regulate autophagy response and the activation or expression of NaV1.7 and TRPA1 channels to play analgesic and anti-hyperalgesia roles by activating AMPK. Metformin's analgesia is also partially explained by the reduction in methylglyoxal and insulin resistance



## **NEUROPATHIE INDUITE PAR LE TRAITEMENT DU DIABÈTE ASSOCIÉE A UNE CORRECTION SOUDAINE DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE**

- La correction soudaine du contrôle glycémique (c.-à-d., > 2 points de pourcentage de l'hémoglobine A1c) sur une période de 3 mois pourrait mener à une neuropathie induite par le traitement du diabète.
- Les symptômes comprennent une neuropathie douloureuse, une dysautonomie, une gastroparésie ainsi qu'une détérioration précoce de la rétinopathie et de la microalbuminurie.
- Les femmes et les personnes atteintes de diabète de type 1 présentent un risque plus élevé de subir une neuropathie induite par le traitement du diabète.
- La prise en charge de cette maladie peut comprendre l'appui d'un nutritionniste, un ajustement de la dose d'insuline et l'utilisation de médicaments afin d'améliorer les symptômes, comme la neuropathie douloureuse, l'hypotension orthostatique et la gastro-parésie.
- Probable apoptose induite par une privation soudaine de glucose, la formation de dérivations artérioveineuses entraînant une ischémie de l'endonevrite et une régénération des fibres nerveuses causant la douleur



# PLAN

Douleur et neuropathie diabétique

## 1- GENERALITES

1.1 Définition

1.2 Intérêt

1.3 Physiopathologie

## 2- DIAGNOSTIC

2.1 Positif

2.2 Différentiel

2.3 Etiologique

## 3- TRAITEMENT

3.1 Buts

3.2 Moyens

### **3.1 Indications**

CONCLUSION

# TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE

- **Equilibre Glycémique +++**
- **Metformine** : Effet à long terme
- « **Effet insuline** »



➤ Aggravation paradoxale en cas de correction très rapide d'un déséquilibre glycémique

# TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE

- **Anomalies métaboliques** (stress oxydatif, augmentation sorbitol, déficit en AG)
  - Aminoguanidine
  - Antioxydants
  - Inhibiteurs de l'aldose réductase
  - Acide gamma-linoléique
  
- **Anomalies endothéliales**
  - IEC
  - PGI2

# TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE

- **Insuffisance microvasculaire:**

- Bloqueurs adrénergiques

- Inhibiteurs calciques

- **Anomalies fonctionnelles des neurones et des cellules de Schwann**

- Facteurs de croissance : NGF, NT3, IGF1

# TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

## REVIEW

### Diabetes: how to manage diabetic peripheral neuropathy

Megha Gandhi<sup>1</sup>, Emily Fargo<sup>2</sup>, Lalita Prasad-Reddy<sup>3</sup>, Katherine M Mahoney<sup>4</sup>, Diana Isaacs<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ohio State University, Columbus, OH, USA; <sup>2</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; <sup>3</sup>Chicago State University, Chicago, IL, USA; <sup>4</sup>Close Concerns, San Francisco, CA, USA

#### Abstract

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a major complication of diabetes mellitus. Tight glycaemic management focused on lowering haemoglobin A1C and increasing time in the target glucose range along with metabolic risk factor management form the cornerstone of DPN prevention. However, there is limited evidence supporting the efficacy of glycaemic and metabolic control in reducing the symptoms and complications of DPN, including pain once painful DPN develops. DPN treatments include pharmacological agents and non-pharmacological interventions such as foot care and lifestyle modifications. Pharmacological agents primarily address pain symptoms, which affect 25–35% of people with DPN. First-line agents include the anticonvulsants pregabalin and gabapentin, the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine, and secondary amine tricyclic antidepressants, including nortriptyline

and desipramine. All agents have unique pharmacological, safety and clinical profiles, and agent selection should be guided by the presence of comorbidities, potential for adverse effects, drug interactions and costs. Even with the current treatment options, people are commonly prescribed less than the recommended dose of medications, leading to poor management of DPN symptoms and treatment discontinuation. By keeping up with the latest therapy algorithms and treatment options, healthcare professionals can improve the care for people with DPN.

**Keywords:** anticonvulsants, antidepressants, diabetes, hyperglycaemia, neuropathy, pain.

#### Citation

Gandhi M, Fargo E, Prasad-Reddy L, Mahoney KM, Isaacs D. Diabetes: how to manage diabetic peripheral neuropathy. *Drugs Context*. 2022;11:2021-10-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-10-2>

## Douleur et neuropathie diabétique

### Box 1. Oral pharmacological agents for the management of diabetic peripheral neuropathy.<sup>18,21</sup>


- Anticonvulsants
  - Pregabalin
  - Gabapentin
- Tricyclic Antidepressants
  - Nortriptyline
  - Amitriptyline
  - Desipramine
  - Imipramine
- Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors
  - Desvenlafaxine
  - Duloxetine
  - Venlafaxine
- Tramadol
- Tapentadol
- Opioid agonists
  - Oxycodone
  - Methadone

### Box 2. Topical agents for the management of diabetic peripheral neuropathy.

- Capsaicin
- Lidocaine
- Clonidine gel
- Isosorbide dinitrate spray

TRAITEMENT  
SYMPTOMATIQUE

**SPECIAL ARTICLE**



**Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy**

Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

V. Bril, MD, FRCP *Neurology*® 2011;76:1758-1765

	<b>Recommended drug and dose</b>	<b>Not recommended</b>
<b>Level A</b>	Pregabalin, 300-600 mg/d	
<b>Level B</b>	Gabapentin, 900-3,600 mg/d	Oxcarbazepine
	Sodium valproate, 500-1,200 mg/d	Lamotrigine
	Venlafaxine, 75-225 mg/d	Lacosamide
	Duloxetine, 60-120 mg/d	Clonidine
	Amitriptyline, 25-100 mg/d	Pentoxifylline
	Dextromethorphan, 400 mg/d	Mexiletine
	Morphine sulphate, titrated to 120 mg/d	Magnetic field treatment
	Tramadol, 210 mg/d	Low-intensity laser therapy
	Oxycodone, mean 37 mg/d, max 120 mg/d	Reiki therapy
	Capsaicin, 0.075% QID	
	Isosorbide dinitrate spray	
	Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation ×3-4 weeks	

- Nous avons inclus 45 nouvelles études. De au placebo. La névral neuropathiques mixt attribuable à la petite nombreuses études, dissimulation de la ré

Cochrane Database of Systematic Reviews | [Review - Intervention](#)

## Prégabaline pour la douleur neuropathique chez les adultes

Sheena Derry, Rae Frances Bell, Sebastian Straube, Philip J Wiffen, Dominic Aldington, ✉ R Andrew Moore

Authors' declarations of interest

Version published: 23 January 2019 [Version history](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3> 

ées

nt

[Collapse all](#) [Expand all](#)

### Résumé scientifique

Available in [English](#) | [Español](#) | [فارسی](#) | [Français](#) | [简体中文](#)

### Contexte

Cette revue met à jour une partie d'une revue Cochrane antérieure intitulée "Prégabaline pour la douleur aiguë et chronique chez les adultes", et ne considère que la douleur neuropathique (douleur causée par des lésions de tissus nerveux). Les antiépileptiques sont utilisés depuis longtemps dans le traitement de la douleur. La prégabaline est un médicament antiépileptique utilisé dans le traitement de la douleur chronique.

### Objectifs

Évaluer l'effet antidouleur et les effets indésirables de la prégabaline contre la douleur neuropathique chronique chez les adultes.

# Conclusion

