



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 009

Prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse chez la population diabétique au sein de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 / 01 / 2017

PAR

Mlle. Bouchra LAHMAR

Née Le 06 juin 1988 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES

Neuropathie-Diabète-Qestionnaire DN4.

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M.	H. QACIF Professeur agrégé de Médecine interne	RAPPORTEUR
M.	H. BAÏZRI Professeur agrégé d'Endocrinologie-Diabétologie Maladies métaboliques	} JUGES
M.	M. ZYANI Professeur agrégé de de Médecine interne	
M.	R.RAFIK Professeur agrégé de Neurologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

الله
الصلوة
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31





Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je
m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont
dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

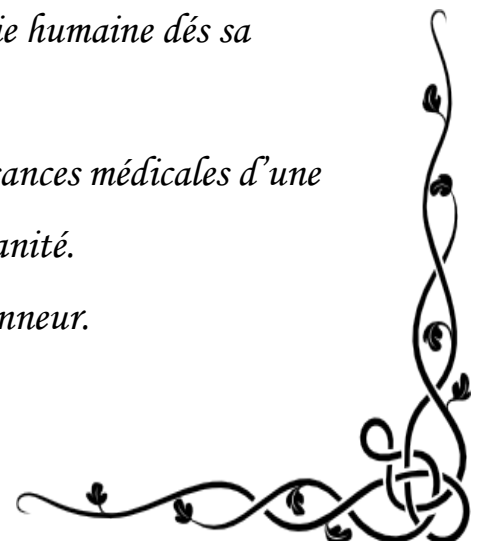
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et
mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une
façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAIAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FINECH Benasser	Chirurgie - générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HADEF Rachid	Immunologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie

AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	QACIF Hassan	Médecine interne

CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	GHAZI Miriame	Rhumatologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique

ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie –Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie –orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MLIHA Mohammed TOUATI	Oto–Rhino – Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL HARRECH Youness	Urologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation

EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du
bonheur; elles sont les charmants jardiniers
par qui nos âmes sont fleuries »*

Marcel Proust

*La réalisation de cette thèse a été possible grâce au
concours de plusieurs personnes à qui je voudrais
témoigner toute ma reconnaissance.*

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse ...



A Mon très cher père M. Mohammed LAHMAR

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.
De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention et
d'amour, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du
travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le
flambeau illuminant mon chemin...*

*J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as
offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce
modeste travail y contribuera en partie...Je t'aime PAPA...*

A Ma très chère mère Mme. Touriya LAACHARI

*A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne
saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect
que je porte pour toi.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de
mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes
qualités humaines, et ta générosité hors pair. J'espère que ta bénédiction
m'accompagnera toujours...*

Je t'aime MAMAN...

*A mes adorables sœurs Amína, Sanaa, Majda
et mon cher petit frère Ahmed.*

*Quoique je puisse dire, je ne saurais exprimer à travers ces lignes tous mes
sentiments d'amour et de tendresse envers vous.*

Merci pour votre présence malgré la distance qui nous sépare.

Merci pour la joie que vous me procurez

*Merci de me motiver inlassablement et de bien savoir faire face à mes humeurs
taciturnes*

Merci pour cette complicité de toujours, sans faille.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A Ma très chère amie Ihssane Makkaoui

*Ton aide, ta générosité d'esprit, ton soutien ont été pour moi une source de
courage et de confiance.*

*Merci de m'aider à avancer, de m'écouter me plaindre souvent. Merci d'être à
mes côtés et d'être la meilleure amie dont tout le monde rêve.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et mon énorme
reconnaissance. Sans toi cette thèse n'aurait tout simplement pas vu le jour.*

*Que Dieu te protège et te procure bonheur et bonne santé et que notre amitié reste
à jamais.*

A mes très chers oncles Abdelatif et Abbes

*Vous êtes un second père pour moi, je vous remercie pour votre support
inconditionnel*

*Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer toute mon affection et
respect.*

A mes amis (es) et collègues

*Imane elhidaoui, Sanaa Zebroug, Khadija Mazouz, Nawar Ibnou elghazi, Souad
Kajam, Yousra landa, Najat Laasri, Zineb Naciri, Amine Lkouss, Brahim
Madiq...et autres...*

*J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent...
Je vous aime.*

A l'ensemble du personnel du service de Médecine Interne

*Youssef Ouaaziz, mon adorable Lmiaa, si Zahir, Dr Chahbi, khalil, Ghizlan,
Hmimo... et à l'âme de Wiaam, puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de son
âme par sa sainte miséricorde...*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes
sentiments sincères de respect et de gratitude.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de
citer.*

A tout diabétique en DOULEUR...



REMERCIEMENTS



*A notre maître et présidente de thèse :
Madame Lamíaa Essaadouni
Professeur agrégée de Médecine Interne au CHU Mohammed
VI*

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Nous vous prions d'accepter cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre haute considération

*A notre maître et rapporteur de thèse :
Monsieur Hassan Qacif
Professeur de Médecine Interne
A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

Je vous remercie sincèrement pour m'avoir confié ce travail sans aucune réserve, et je souhaite être digne de cet honneur.

Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

*Vos conseils avisés, votre encouragement et vos qualités humaines nous ont été d'une très grande utilité pour mener à terme ce travail
Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Hicham Baizri

Professeur d'Endocrinologie- Diabétologie-Maladies métaboliques

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la
profonde estime que nous portons à votre personne.*

*Votre rigueur, vos qualités humaine, votre disponibilité et vos précieuses
directives tout au long de la réalisation de ce travail nous ont beaucoup
impressionnés.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre haute
considération, de notre profonde
reconnaissance et de nos respects les plus distingués.*

A notre maître et juge de thèse :

Monsieur Zyani Mohammed

Professeur de Médecine Interne

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans
ce jury, et pour la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçu.*

*Vos qualités professionnelles et humaines vous valent le respect de tous.
Serviable et débordant de gentillesse, vous avez toujours été accessibles aux
étudiants.*

*Vous êtes pour nous un exemple à suivre. Nous vous prions d'accepter cher
maître, l'expression de notre profonde reconnaissance
et de notre haute considération.*

A notre maître et juge de thèse :

Monsieur Reda Rafik

Professeur de Neurologie

A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

Veillez trouver ici le témoignage d'un profond respect.



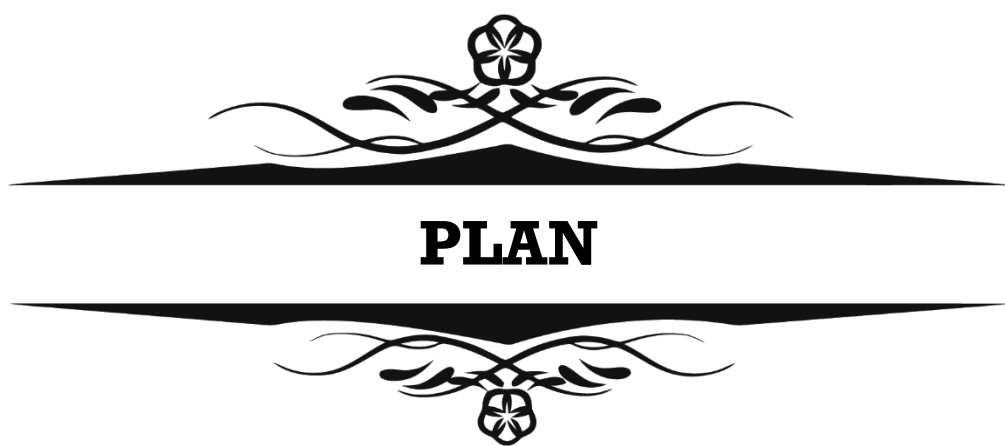
ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA	: Association américaine du diabète
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA	: α - amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ATD	: Antidépresseur
AUC	: Aire sous la courbe
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BPI	: Brief Pain Inventory
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DH	: Dirham
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
ECG	: Électrocardiogramme
EMG	: Électromyogramme
EU	: Unité Européenne
FDA	: Food and Drug Administration
FID	: Fédération Internationale du diabète
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HTA	: Hypertension artérielle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRSNA	: Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MG	: Méthylglyoxal
MI	: Membres Inférieurs

MNSI	: Michigan Neuropathy Screening Instrument
Nav	: Canal sodique voltage-dépendant
NFS	: Numération formule sanguine
NGF	: Nerve Growth Factor
NMDA	: Acide N-méthyl-D-aspartique
NPQ	: Neuropathic Pain Questionnaire
NPSI	: Neuropathic Pain Symptom Inventory
QDSA	: Questionnaire Douleur de Saint Antoine
RD	: Rétinopathie Diabétique
SEP	: Sclérose en plaque
S-LANSS	: Self- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
StEP	: Standarized Evaluation of Pain
TRP	: Transient Receptor Potential cation channel
TRPA	: Transient Receptor Potential cation channel de type ankyrine
TRPV	: Transient Receptor Potential cation channel de type vanilloïde



INTRODUCTION	1
PATIENTS & MÉTHODES	4
RESULTATS	8
I. Données épidémiologiques	9
1. Age	9
2. Sexe	9
3. Origine géographique	10
4. Niveau socio-économique	10
5. Statut marital	11
II. Mesures anthropométriques	11
1. IMC	11
2. Taille	12
3. Pointure	12
4. Tour de taille	12
III. Caractéristiques du diabète	13
1. Type du diabète	13
2. Durée du diabète	13
3. Suivi du diabète	13
4. HbA1c	14
5. Traitement reçu	14
6. Facteurs de risques cardio-vasculaires	15
7. Complications dégénératives	16
IV. Résultats du score DN4	17
1. Brûlure	17
2. Froid douloureux	17
3. Décharges électriques	17
4. Fourmillements	17
5. Picotements	18
6. Engourdissement	18
7. Démangeaisons	18
8. Hypoesthésie au tact	18
9. Hypoesthésie à la piûqre	18
10. Le Frottement	18
V. Lien entre la neuropathie diabétique douloureuse (NDD) et certains paramètres	19
1. NDD et Données épidémiologiques	19
2. NDD et mesures anthropométriques	21
3. NDD et caractéristiques du diabète	22
4. NDD et FRCV	24
5. NDD et Complications dégénératives	26
VI. Traitement de la NDD	29

DISCUSSION	30
I. Introduction	31
II. Physiopathologie de la douleur neuropathique au cours du diabète	32
1. Physiopathologie de la douleur neuropathique	32
2. Mécanismes de la douleur dans la NDD	35
III. Epidemiologie	44
1. Prévalence de la NDD	44
2. Facteurs de risque et comorbidités associés à la NDD	46
IV. Diagnostic	52
1. Polyneuropathie Chronique Sensitivo–Motrice	52
2. Neuropathie Diabétique Douloureuse	54
V. Traitement	64
1. Traitements à visée étiopathogénique	65
2. Traitement symptomatique	68
3. Traitement non pharmacologique	78
4. Recommandations thérapeutiques	78
CONCLUSION	82
ANNEXES	84
RÉSUMÉS	96
BIBLIOGRAPHIE	103



INTRODUCTION



Le diabète est une des plus grandes crises de santé mondiale du XXI^e siècle. Chaque année, de plus en plus de personnes développent cette maladie pouvant entraîner des complications qui bouleversent la vie. En 2015 la Fédération Internationale du Diabète a estimé la prévalence mondiale du diabète à 8.8% (soit 7,3 milliards de personnes), qui devrait atteindre 10.4% en 2040 (soit 9,0 milliards de la population mondiale) [1].

Au Maroc, une enquête nationale réalisée en 2000, a estimé la prévalence du diabète à 6,6% (4,5% en milieu rural et 9% en milieu urbain) [2], les données les plus récentes de la FID l'estiment à 7.7% [1].

Il est à noter que 12 % des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrées au traitement du diabète ; les complications associées à la maladie représentant la majeure partie du total de ces dépenses [1].

La neuropathie périphérique est une complication fréquente du diabète, et touche près de 50 % des diabétiques [3]. Elle peut avoir des complications graves, à savoir l'ulcère des pieds, l'amputation et la douleur chronique. Sa forme douloureuse, la neuropathie diabétique douloureuse (NDD), représente la cause la plus fréquente de la douleur neuropathique [4]. Sa prévalence demeure incertaine, et varie de 10 à 60% chez les diabétiques, cette variabilité semble être due à la diversité des critères diagnostiques employés dans différentes études [5].

La NDD doit être systématiquement recherchée par l'interrogatoire, car les patients n'en parlent pas spontanément [6].

C'est une complication qui touche les petites fibres. Elle peut donc s'accompagner d'un test au monofilament et d'un électromyogramme normaux [7].

Son diagnostic est clinique et repose sur l'analyse des caractéristiques de la douleur neuropathique: type de douleur (brûlures, décharges électriques, froid douloureux...), horaire de survenue (plutôt au repos, plutôt la nuit), sensations anormales (fourmillement, engourdissement...) [6,129].

Un questionnaire de 10 items, Douleur neuropathique en 4 questions (DN4), suffit à affirmer le diagnostic si quatre des réponses sont positives. Le questionnaire DN4 apparaît particulièrement intéressant car c'est un outil diagnostique simple et validé [6].

La NDD peut avoir des conséquences débilantes avec un impact majeur sur la qualité de vie et le coût de la prise en charge.

L'amélioration du contrôle glycémique demeure à ce jour le moyen le plus efficace pour prévenir la neuropathie diabétique et en éviter l'aggravation. [3]

L'objectif principal de l'étude consistait à déterminer la fréquence de la NDD au sein d'une cohorte marocaine composée de 300 sujets diabétiques.

Les objectifs secondaires visaient à dégager les facteurs de risque de la NDD, fournir une bonne compréhension de la physiopathologie de la douleur neuropathique au cours de la NDD, ainsi qu'une revue sur les différents médicaments employés en pratique clinique pour soulager la douleur neuropathique.



**PATIENTS
&
MÉTHODES**



• Conception de l'étude et échantillonnage

Il s'agit d'une étude transversale, réalisée auprès de 300 diabétiques, tous types confondus, recrutés de la consultation du service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et du service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech.

Le recueil des données : était réalisé à l'aide d'un questionnaire [Annexe I] relevant les éléments suivants :

- Données sociodémographiques : l'âge, le sexe, l'ethnicité, la profession, le lieu de résidence, l'état matrimonial, le niveau socio-économique et la couverture sociale.
- Mesures anthropométriques : taille, poids, tour de taille, pointure EU et indice de masse corporelle.
- Habitudes toxiques : tabagisme et éthyliste.
- Histoire du diabète : le type, l'âge du diabète, le suivi du diabète, l'HbA1c, le traitement du diabète, les complications dégénératives (micro et macroangiopathie), et les facteurs de risque cardio-vasculaires.
- Questionnaire DN4 : version arabe en dialecte marocain.
- Traitement éventuel de la NDD : anticonvulsivants, antidépresseurs tricycliques, ISRS, analgésiques opioïdes, traitements topiques et autres....

Le questionnaire a été rempli par la thésarde après des séances de formation, en consultation du service d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et du service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, après avoir obtenu un consentement libre de tous les patients enquêtés.

Le diagnostic de NDD a été posé chez tout sujet ayant un score au questionnaire DN4 d'au moins 4 sur 10.

Critères d'exclusion :

- DT1 < 5ans.

- Patients atteints d'une pathologie psychiatrique pouvant influencer la fiabilité des réponses au questionnaire.
- Sujets amputés des MI.
- Présence de tout autre type de douleur neuropathique d'origine non diabétique (entre autres : névralgie post herpétique, douleur associée au cancer, douleur en rapport avec une lésion de la moelle, douleur de SEP, névralgie du trijumeau, douleur fantôme, fibromyalgie).
- Etre sous l'un des médicaments suivants : Antirétroviraux, cisplatine, oxaliplatine, disulfiramine, ethambutol, isoniazide, nitrofurantoïne, thalidomide, méthyl-thiouracile, vincristine, chloramphénicol, métronidazole, taxoides, sels d'or.

• Mesures

- La NDD a été évaluée par le questionnaire DN4, qui comporte 10 items : 7 items pour l'interrogatoire du patient ou DN4-interview, pour lequel une version arabe validée en dialecte marocain a été utilisée [Annexe I], et 3 items pour l'examen physique, dont la sensibilité au tact a été explorée à l'aide d'un coton effleurant la peau, la sensibilité à la piqûre a été évaluée par une piqûre d'épingle et le frottement à l'aide d'un coton frottant la peau.
- Le niveau socio-économique a été déterminé selon la définition du Haut Commissariat du Plan marocain, qui se base sur le revenu mensuel (Bas < 2800 DH / Moyen : 2800–6736 DH / Elevé > 6736 DH).
- La corpulence des patients a été estimée selon l'indice Masse Corporelle (IMC), qui est une mesure du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Nos patients ont été classés selon une interprétation fournie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en fonction de la valeur obtenue de l'IMC [Annexe II].

- Le contrôle glycémique a été évalué par la mesure de l'hémoglobine glyquée effectuée dans les 3 derniers mois.
- La sédentarité a été évaluée par la quantification de l'activité physique. Toute personne qui ne faisait pas au moins 30 min/j d'activité physique, trois fois par semaine, a été classée comme sédentaire.
- La rétinopathie diabétique a été classée selon la classification internationale de la rétinopathie diabétique et de l'œdème maculaire proposée par Wilkinson et al., [Annexe III].
- La néphropathie diabétique a été classée selon la Classification de Mögensen [Annexe IV].

- **Analyse statistique**

L'analyse statistique : a été réalisée à l'aide du logiciel d'analyse et de calcul statistique SPSS20. La comparaison des variables a été faite par la méthode Chi-2 et le test de Fisher.

Les tests statistiques ont été considérés comme significatifs pour une valeur $p < 0,05$.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques:

1. Age :

Un total de 300 patients diabétiques a été recruté.

L'âge moyen des patients ayant participé à l'étude était de 57.24 ± 9.79 [32 –85] ans.

La répartition selon la tranche d'âge est représentée sur la figure 1.

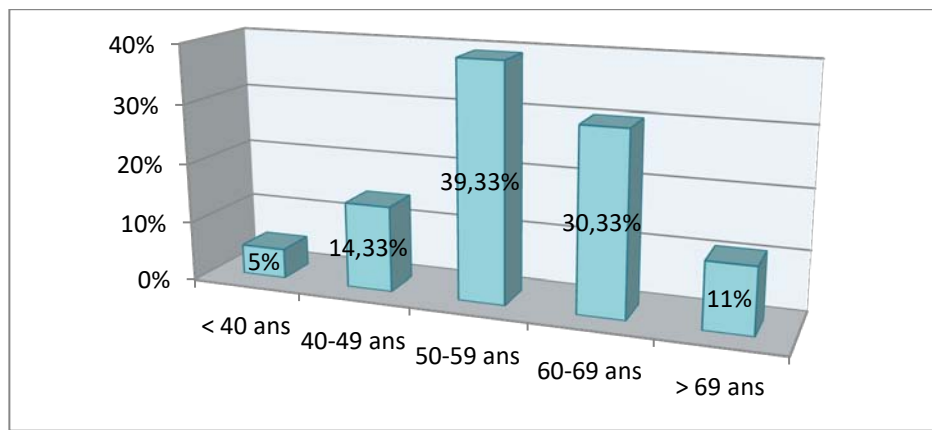


Figure1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge (n=300)

2. Sexe :

Une légère prédominance masculine a été constatée dans la population enquêtée, avec 155 hommes (soit 51,7 %) et 145 femmes (soit 48.3%), soit un sex-ratio (F/H)= 0,93. (Figure 2)

La répartition selon le sexe et la tranche d'âge est schématisée sur la figure 3.

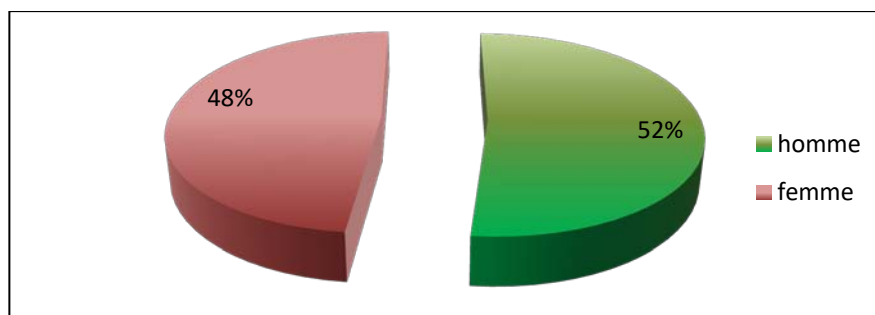


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe (n=300)

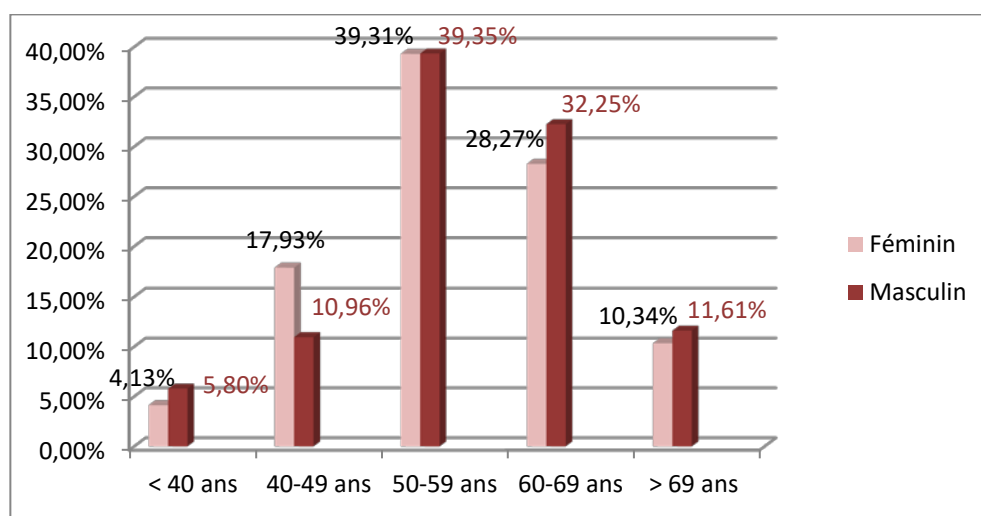


Figure 3 : Répartition selon le sexe et la tranche d'âge (n=300)

3. Origine géographique :

La majorité de nos patients appartenait au milieu urbain soit 95,7 % (n=287). (Figure 4)

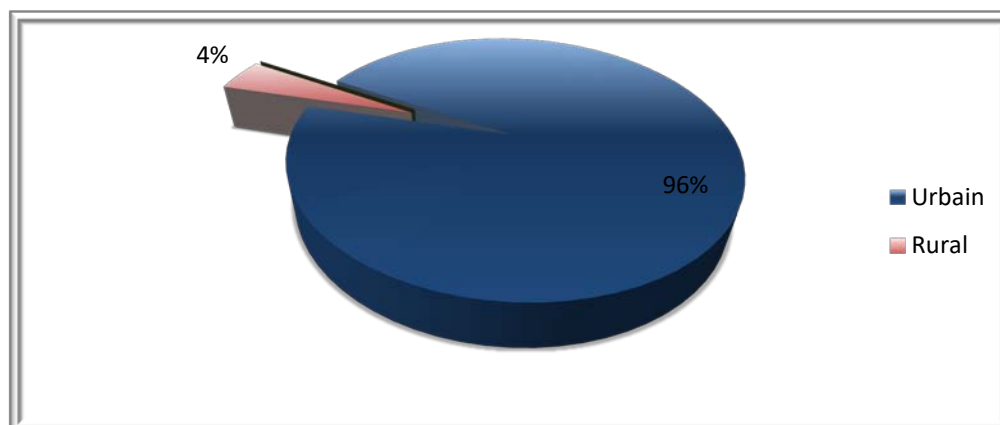


Figure 4 : Répartition des patients selon le milieu d'origine (n=300)

4. Niveau socio-économique :

Un nombre de 186 de patients avait un niveau socio-économique moyen soit 62 %, 104 sujets avaient un niveau bas soit 34.7 %, et 3,3 % avaient un niveau élevé (n=10).

La quasi-totalité de nos patients avait une couverture sociale (99.3%).

5. Statut marital :

Notre étude comportait 89,7% de sujets marié (e)s soit n=269 ; 7,7 % veuf (ve)s soit n= 23 ; 1.7% célibataires soit n=5 ; et 1% divorcé (e)s soit n =3. (Figure 5)

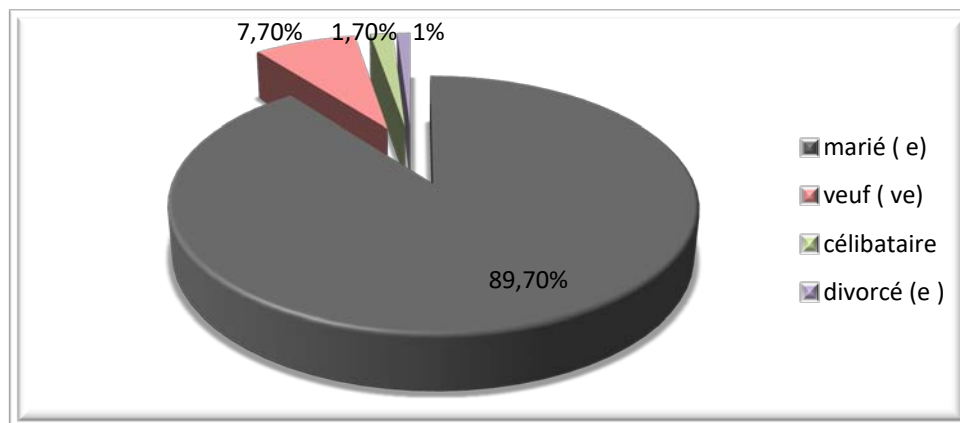


Figure 5 : Répartition des patients selon le statut marital (n=300)

II. Mesures anthropométriques:

1. Indice de Masse Corporelle (IMC) :

L'IMC était en moyenne de $27.53 \pm 3.67 \text{ kg/m}^2$.

Cent soixante-dix-huit patients avaient un surpoids soit 59.3%, 64 soit 21.3 % avaient un poids normal, 18% avaient une obésité, dont 15.7% (n=47) avaient une obésité grade I, 2% (n=6) une obésité grade II, et 1.3% (n=4) une obésité grade III, alors que seulement une seule personne avait une maigreur (0.3%).

La distribution selon l'IMC est représentée sur la figure 6 :

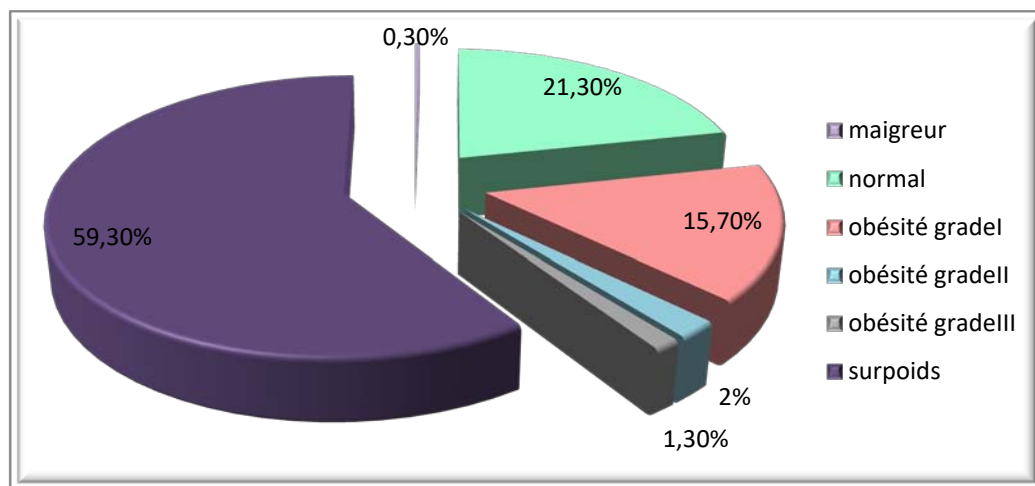


Figure 6 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (n=300)

2. Taille :

La taille moyenne de nos patients était de 1.67 ± 0.083 [1.45 – 1.96] m.

Les hommes avaient une plus grande taille par rapport aux femmes (20 hommes avaient une taille ≥ 1.8 m versus 0 femme).

La majorité de nos patients, soit un pourcentage de 93.3% (n=280), avait une taille < 1.80 m.

3. Pointure :

La pointure moyenne en mesure Européenne était de 40.28 ± 2.18 [36–45].

Dans notre cohorte, 9% (n=13) des femmes avaient une grande pointure, correspondant à une pointure EU entre 41 et 46.

Aucun homme (n=0) n'avait une grande pointure, soit entre 46 au 52 EU, pourtant 87.7% (n=135) avaient une pointure entre 41 et 46.

4. Tour de taille :

Le tour de taille moyen de nos patients était de 104.39 ± 11.12 cm [73–140] cm.

La majorité des femmes dans notre cohorte, soit 97.3% (n=142) avait un tour de taille $\geq$ 80 cm, de même 88.4% (n=137) des hommes avaient un tour de taille $\geq$ 94 cm.

III. Caractéristiques du diabète :

1. Type du diabète :

La majorité de nos patients, soit 95.7% (n=287) présentait un diabète de type 2, 3.3% (n=10) avaient un diabète de type 1 et 1% (n=3) avaient un diabète cortico-induit.

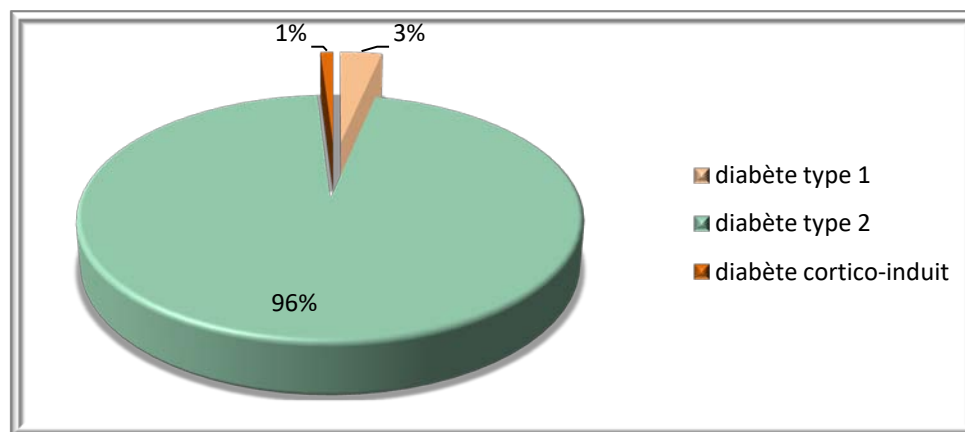


Figure 7 : Répartition des patients selon le type du diabète (n=300)

2. Durée du diabète :

L'ancienneté du diabète en année était en moyenne de 10.63 ± 7.47 ans, avec un minimum de 4 jours et un maximum de 39 ans.

3. Suivi du diabète :

La majorité de nos patients diabétiques étaient suivis, à savoir 95.7% (n=287), 3% (n=9) non suivis et 1,3% (n=4) avec un diabète de découverte récente.

4. HbA1C :

L'hémoglobine glyquée moyenne était de $7.29\% \pm 1.37$ [4.3 –12.9] %.

Seulement un quart de nos patients (25.7%) avait une HbA1c ≥ 8 %.

Les résultats de l'HbA1c manquaient chez deux de nos patients.

Distribution des valeurs d'HbA1c dans notre cohorte. (Figure 8)

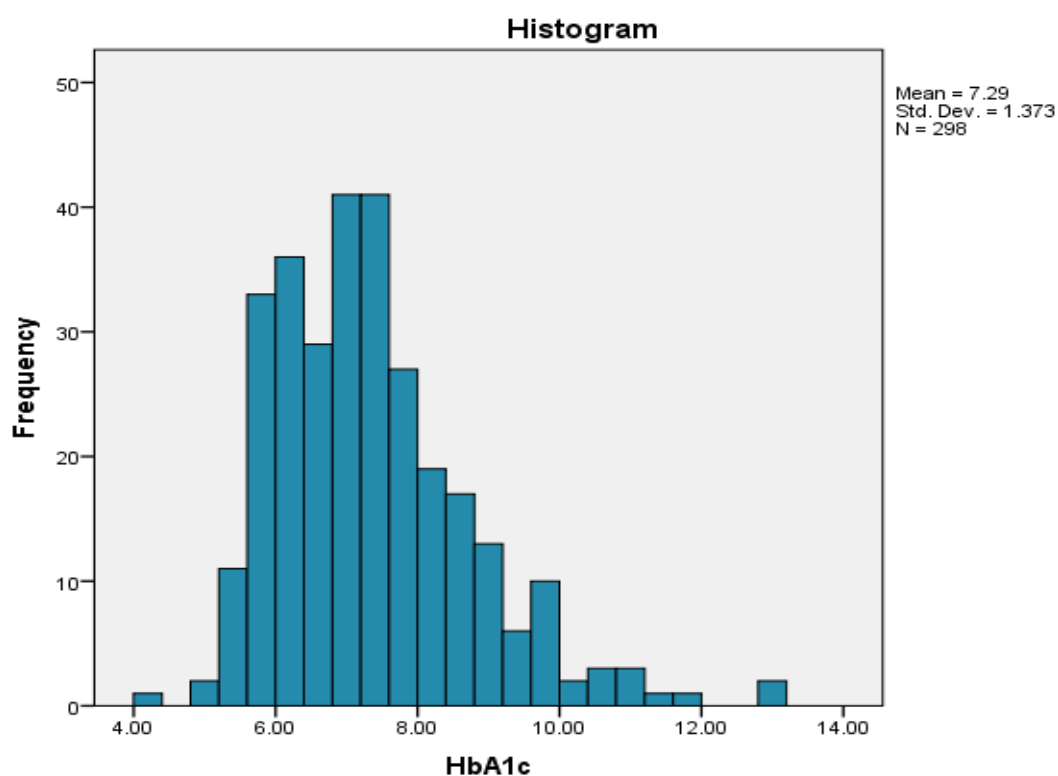


Figure 8 : Distribution des valeurs d'HbA1c dans notre cohorte (n=298)

5. Traitement reçu :

Les différents moyens thérapeutiques administrés chez nos patients pour la prise en charge de leur diabète sont récapitulés sur la figure 9.

La majorité de nos patients recevait une association Biguanide+Sulfamide.

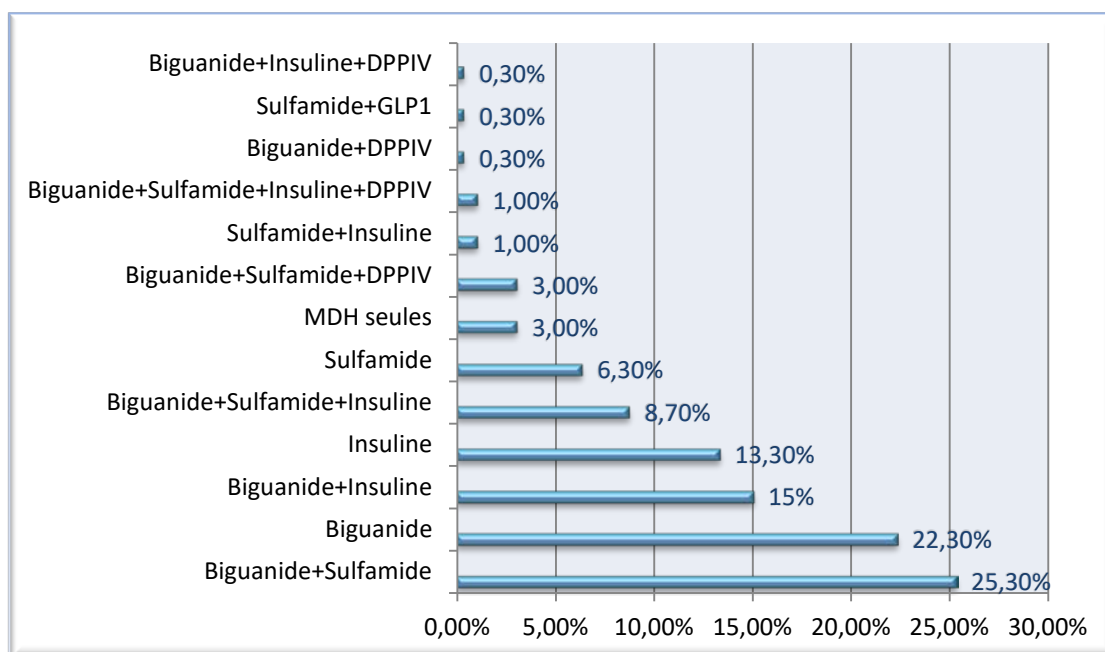


Figure 9 : Traitement médicamenteux du diabète

6. Facteurs de risques cardio-vasculaires :

6.1. HTA :

Une HTA connue a été retrouvée chez 44.3% de nos sujets diabétiques (n=133).

Faute de suivi, 35 sujets de notre cohorte, soit 11.7% avaient un statut tensionnel inconnu.

6.2. Dyslipidémie :

Une dyslipidémie a été retrouvée chez 46.3% de nos patients (n=139).

6.3. Sédentarité :

Un nombre de 68 patients, soit 22.7% rapportait un mode de vie sédentaire.

6.4. Tabagisme :

Seulement 12% de nos patients (n=36) étaient activement tabagiques ou sevrés de moins de 3 ans lors de l'enquête, avec une moyenne de 24.86 ± 11.4 Paquet/Année [5 -52.5].

6.5. Éthylisme :

Uniquement 1 % (n=3) de notre cohorte rapportait être éthylique.

7. Complications dégénératives :

7.1. Microangiopathies :

a. Rétinopathie

Un peu plus d'un tiers des sujets recrutés (34.3 %) soit n=103 avaient une rétinopathie diabétique, dominée par le stade 1 de l'OMS (RD non proliférante minime).

Faute d'un examen de Fond d'œil annuel ou en raison du non suivi, un pourcentage de 6% de nos patients (n=18) a été classé étant inconnu.

b. Néphropathie

Une néphropathie diabétique a été retrouvée chez 79 diabétiques, soit 26.3%, dominée par le stade 3 (néphropathie incipiens).

Neuf patients, soit 3 % de la cohorte, ont été classés étant inconnus, car ils n'ont pas eu de microalbuminurie depuis plus de 1 an, ils avaient une microalbuminurie ponctuelle positive non confirmée par une autre mesure ou concomitant avec une infection urinaire.

7.2. Macroangiopathies :

a. Coronaropathie

Une coronaropathie connue a été retrouvée chez 11% de nos patients (n=33).

Lors de l'enquête, 19 diabétiques, soit 6.3%, ont été classés comme inconnus, vu qu'ils n'ont pas eu d'ECG depuis plus de 3 ans, ou qu'ils ont rapporté une douleur de nature angineuse non explorée.

b. Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI)

Une AOMI a été objectivée chez 2.7 % de nos diabétiques (n=8). Un pourcentage similaire de patients a été classé comme inconnu, car ces patients présentaient des symptômes d'AOMI ou une diminution de la perception des pouls périphériques.

c. Accident Vasculaire Cérébral

Dans notre cohorte 8 sujets soit 2.7 %, se sont présentés avec un antécédent d'AVC ischémique.

IV. Résultats du score DN4 :

La douleur neuropathique a été retrouvée chez 15.3 % (95% IC 11–19) de nos patients (n=46).

La moyenne du score DN4 était de 1.37 ± 1.98 avec un minimum à 0 et un maximum à 10 :

Les résultats du score DN4 sont détaillés sur la figure 10.

1. Brûlure:

Un effectif de 71 patients, soit 23.7% se plaignait de sensations à type de brûlure.

2. Froid douloureux :

Une sensation de froid douloureux a été rapportée par 14 sujets, soit un pourcentage à 4.7%.

3. Décharges électriques :

Les patients affirmant avoir un problème de décharges électriques au niveau des pieds étaient au nombre 47 soit 15.7%.

4. Fourmillements :

Semblablement aux sensations de brûlures 23.7% (n=71) des patients rapportaient des fourmillements.

5. Picotements :

Des picotements ont été rapportés par 48 diabétiques soit 16% de la cohorte.

6. Engourdissement :

Le pourcentage des sujets diabétiques qui souffraient d'engourdissement était de 23.3%, soit un effectif de 70.

7. Démangeaisons :

Des démangeaisons au niveau des pieds ont été notées chez 10.7% de nos patients (n=32).

8. Hypoesthésie au tact :

Seulement 3.3% des patients examinés (n=10) présentaient une hypoesthésie au toucher.

9. Hypoesthésie a la pique :

Une hypoesthésie à l'examen à la piqure a été objectivée chez 30 patients soit 10%.

10. Le Frottement :

Une sensation douloureuse au frottement a été notée chez 5.7% (n=17) de notre cohorte.

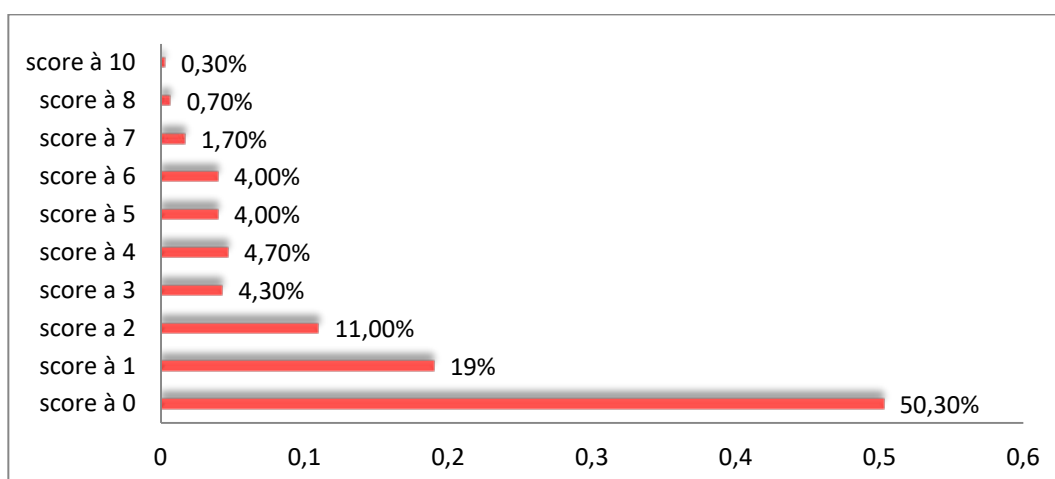


Figure 10 : Résultat du score DN4

V. Lien entre la neuropathie diabétique douloureuse (NDD) et certains paramètres :

1. NDD et Données épidémiologiques :

1.1. Le sexe :

La présence de la NDD (score DN4 $\geq$ 4) était plus importante chez les femmes avec un pourcentage de 20% contre 11% chez les hommes et une valeur p=0.03. (Tableau I)

Tableau I : Fréquence de la NDD en fonction du sexe (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Valeur P
			Non	Oui	
Sexe	Féminin	n	116	29	0,03 S**
		%	80	20	
	Masculin	n	138	17	
		%	89	11	
Total		n	254	46	
		%	84.7	15.3	

1.2. L'âge :

La cohorte a été relativement jeune avec une moyenne d'âge de 57.24 $\pm$ 9.79 ans.

L'âge moyen des sujets ayant obtenu un résultat positif au questionnaire DN4 est de $60,93 \pm 9.76$ ans.

La présence de neuropathie diabétique douloureuse était significativement (valeur à $p=0.017$) liée à l'âge avancé. En effet, une relation linéaire a été observée. (Tableau II)

Tableau II : Fréquence de la NDD en fonction de l'âge (n=300)

			Groupes d'âge			Total	Valeur P
			<50	50-64	≥65		
Neuropathie diabétique douloureuse	Non	n	52	151	51	254	0,017 S**
		%	89.7	87.3	73.9	84.7	
	Oui	n	6	22	18	46	
		%	10.3	12.7	26.1	15.3	

1.3. Niveau socio-économique :

La douleur neuropathique douloureuse était significativement influencée par le niveau socio-économique, plus prévalente (54.3%) chez les patients avec un bas niveau socio-économique avec une valeur $p=0.009$. (Tableau III)

Tableau III : Fréquence de la NDD en fonction du niveau socio-économique (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Niveau socio-économique	Bas	n	79	25	104	0,009 S**
		%	31.1	54,3	34.7	
	Moyen	n	166	20	186	
		%	65.4	43.5	62	
	Elevé	n	9	1	10	
		%	3.5	2.2	3.3	

2. NDD et mesures anthropométriques :

2.1. IMC :

La NDD était plus fréquente chez les patients obèses(IMC ≥ 30), ainsi elle représentait 21.4% chez les sujets obèses contre 13.9% chez les sujets ayant un IMC < 30, mais sans qu'il y a une association statistiquement significative ; Valeur P >0.05. (Tableau IV)

Tableau IV : Fréquence de la NDD selon l'IMC (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Valeur p
			Non	Oui	
IMC	<30	n	210	34	0 ,16 NS**
		%	86.1	13.9	
	≥30	n	44	12	
		%	78.6	21.4	
Total		n	254	46	
		%	84.7	15.3	

2.2. Taille :

Une taille ≥ 1.8 m a été retrouvée chez 6.7% des patients enquêtés, dont seulement 20% présentaient une NDD, sans qu'il y ait un lien statistiquement significatif entre la taille et la présence de NDD. (Tableau V)

Tableau V : Prévalence de la NDD en fonction de la taille (n=300)

			Taille (m)		Total	Valeur P
			<1.8	≥ 1.8 m		
Neuropathie diabétique douloureuse	Non	n	238	16	254	0,524 NS**
		%	85	80	84.7	
	Oui	n	42	4	46	
		%	15	20	15.3	

3. NDD et caractéristiques du diabète :

3.1. Type du diabète :

Dans notre étude, tous les patients présentant une NDD étaient des diabétiques de type 2. Tout en rappelant que la quasi-totalité des patients enquêtés avaient un diabète type 2. Valeur P non significative à 0.5 (Tableau VI).

Tableau VI : Fréquence de la NDD selon le type de diabète (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Type du Diabète	Type 1	n	10	0	10	0,5 NS**
		%	3.9	0.0	3.3	
	Type 2	n	241	46	287	
		%	94.9	100	95.7	
	Cortico- induit	n	3	0	3	
		%	1.2	0.0	1	

3.2. Durée du diabète :

Le diagnostic de diabète remontait à plus de 10 ans chez 45% de la cohorte.

Parmi les sujets présentant une neuropathie diabétique douloureuse, 60.9 % (n=28) avaient un diabète ancien de plus de 10 ans, avec une valeur P significative de 0.019. (Tableau VII)

Tableau VII : Fréquence de la NDD selon l'âge du diabète (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Age du Diabète	<10 ans	n	147	18	165	0 ,019 S**
		%	57,9	39,1	55	
	≥10ans	n	107	28	135	
		%	42,1	60,9	45	
Total		n	254	46	300	
		%	100,0	100,0	100,0	

3.3. Suivi du diabète :

Sept diabétiques sur neuf (7/9) des sujets non suivis, soit 77.8%, présentaient une NDD, avec une valeur P significative $<0,0001$. Les résultats sont détaillés sur le tableau VIII.

Tableau VIII : Fréquence de la NDD selon le suivi du diabète (n=300)

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Suivi du Diabète	Oui	n	248	39	287	<0,0001 S**
		%	86,4	13,6	100	
	Non	n	2	7	9	
		%	22,2	77,8	100	
	Découverte récente	n	4	0	4	
		%	100	0,0	100	

3.4. L'équilibre glycémique :

Parmi les patients ayant une NDD, 63% (n=29) avaient une HbA1C $>7\%$, sans qu'il y ait pourtant un lien statistiquement significatif entre l'équilibre glycémique et la présence de la NDD ($P > 0.05$), comme récapitulé sur le tableau IX.

Tableau IX : Fréquence de la NDD en fonction de l'équilibre glycémique

			Neuropathie diabétique douloureuse		Valeur p
			Non	Oui	
HbA1c	≤7	n	127	17	0 ,093 NS**
		%	50,4	37	
	>7	n	125	29	
		%	49,6	63	
Total		n	252	46	
		%	100	100	

4. NDD et Facteurs de Risques Cardio-Vasculaires (FRCV) :

4.1. HTA :

Dans notre cohorte, 69.6% (n=32) des sujets ayant une NDD (score DN4 $\geq$ 4), avaient également une HTA connue. Ce lien a été statistiquement significatif avec une valeur P= 0.001.

(Tableau X)

Tableau X : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une HTA

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
HTA	Non	n	122	10	132	0,001S**
		%	48	21,7	44	
	Oui	n	101	32	133	
		%	39,8	69,6	44,3	
	Inconnue	n	31	4	35	
		%	12,2	8,7	11,7	

4.2. Dyslipidémie :

Une dyslipidémie a été objectivée chez 76.1% (n=35) des diabétiques avec un score DN4 $\geq$ 4. Ce lien a été statistiquement significatif avec une valeur P <0.0001. (Tableau XI).

Tableau XI : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Dyslipidémie

			Neuropathie diabétique douloureuse		Valeur p
			Non	Oui	
Dyslipidémie	Non	n	150	11	<0 ,0001 S**
		%	59,1	23,9	
	Oui	n	104	35	
		%	40,9	76,1	
Total			n	254	46
			%	100	100

4.3. Tabagisme :

Les sujets non tabagiques ou sevrés de plus de 3 ans représentaient 88% (n=264) de notre cohorte.

Seulement 6.5% de nos patient avec un score DN4 $\geq$ 4 étaient tabagiques actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans, sans qu'il y ait un lien statistiquement significatif entre tabac et présence de NDD. (Tableau XII).

Tableau XII : Prévalence de la NDD en fonction du profil tabagique

			Neuropathie diabétique douloureuse		Valeur p
			Non	Oui	
Tabagisme	Non ou sevrage <3 ans	n	221	43	0 ,21 NS**
		%	87	93,5	
	Oui ou sevrage ≥3 ans	n	33	3	
		%	13	6,5	
Total		n	254	46	
		%	100	100	

4.4. Éthylisme :

Parmi les 3 patients éthyliques de notre cohorte, un patient (n=2.2%) était diagnostiqué avec une NDD. Pas de corrélation significative entre NDD et éthylisme (p <0.05). (Tableau XII)

Tableau XIII : Prévalence de la NDD en fonction de l'alcoolisme

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Alcoolisme	Non	n	252	45	297	0,39 NS**
		%	99,2	97,8	99	
	Oui	n	2	1	3	
		%	0,8	2,2	1	

4.5. Sédentarité :

Un mode de vie sédentaire a été noté chez 30.9% (n=21) des patients souffrant d'une neuropathie douloureuse, cette prévalence baissait à 10.8% chez les patients non sédentaires. (Tableau XIV).

Tableau XIV : Prévalence de la NDD en fonction de l'activité physique

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Sédentarité	Non	n	207	25	232	<0,0001 S**
		%	89,2	10,8	100	
	Oui	n	47	21	68	
		%	69,1	30,9	100	

5. NDD et Complications dégénératives :

5.1. Microangiopathies :

a. Rétinopathie

Plus de la moitié des patients ayant une NDD, soit 52,2% (n= 24), avaient également une rétinopathie diabétique connue, avec une valeur P significative à 0,001. (Tableau XV)

Tableau XV : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Rétinopathie

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Rétinopathie	Non	n	163	16	179	0,001 S**
		%	64,2	34,8	59,7	
	Oui	n	79	24	103	
		%	31,1	52,2	34,3	
	Inconnue	n	12	6	18	
		%	4,7	13	6	

b. Néphropathie

La néphropathie diabétique était plus prévalente chez les sujets souffrant d'une NDD, ainsi elle a été retrouvée chez 36,2% (n=17) des patients ayant un $DN4 \geq 4$, contre 24.5% (n=62) ne l'ayant pas. Valeur P significative à 0.008. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Néphropathie

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Néphropathie	Non	n	187	26	212	0,008 S**
		%	73,5	55,3	70,7	
	Oui	n	62	17	79	
		%	24,5	36,2	26,3	
	Inconnue	n	5	4	9	
		%	2	8,5	3	

5.2. Macroangiopathies :

a. Coronaropathie

Dans notre étude, 21,7% des diabétiques souffrant d'une NDD, soit n=10, présentaient également une coronaropathie. Valeur P significative <0.05. (Tableau XVII)

Tableau XVII : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Coronaropathie

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
Coronaropathie	Non	n	216	32	248	0,022 S**
		%	85	69,6	82,7	
	Oui	n	23	10	33	
		%	9,1	21,7	11	
	Inconnue	n	15	4	19	
		%	5,9	8,7	6,3	

b. AOMI

Parmi les patients ayant une NDD, 6.5% (n=3) avaient une AOMI connue. Valeur P significative a 0.001. (Tableau XVII)

Tableau XVIII : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une AOMI

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
AOMI	Non	n	246	38	284	0,001 S**
		%	96,9	82,6	94,7	
	Oui	n	5	3	8	
		%	2	6,5	2,7	
	Inconnue	n	3	5	8	
		%	1,2	10,9	2,7	

c. AVC

Seulement un patient (2.2%) avec un diagnostic positif de NDD avaient également un antécédent d'AVC, sans qu'il y ait un lien statistiquement significatif entre AVC et NDD. (Tableau XIX).

Tableau XIX : Prévalence de la NDD en fonction de la présence d'un ATCD d'AVC

			Neuropathie diabétique douloureuse		Total	Valeur P
			Non	Oui		
AVC	Non	n	247	45	292	1 NS**
		%	97,2	97,8	97,3	
	Oui	n	7	1	8	
		%	2,8	2,2	2,7	

VI. Traitement de la NDD :

Seulement 12 des 46 patients ayant une NDD ont été traité, soit 74% des malades non traités. Le Tableau XX détaille les traitements prescrits chez nos patients en monothérapie ou en association et leur fréquence. (Tableau XX)

Tableau XX : Classes thérapeutiques utilisées par notre cohorte et leur fréquence

Classe thérapeutique		Fréquence
Anticonvulsivants	Prégabaline	1
ATD Tricycliques	Amitriptyline	4
ISRS	Duloxétine	1
	Fluoxétine	1
Analgésiques Opioides	Tramadol	2
Associations	Amitriptyline+Vitamine du groupe B	1
	Gabapentine+Paroxétine	1
	Pregabaline+Amitriptyline	1
Total		12



DISCUSSION



I. Introduction :

La neuropathie diabétique est l'une des complications les plus courantes du diabète, qui touche près de la moitié des diabétiques [8,9], et elle est le plus souvent asymptomatique.

La neuropathie diabétique englobe plusieurs syndromes, dont la polyneuropathie distale sensitivomotrice « longueur dépendante » (PCSM) représente la forme la plus fréquente, et la principale cause des ulcérations des pieds [8,10,11].

Le tableau clinique est dominé par des manifestations sensibles touchant de façon bilatérale et symétrique l'extrémité distale des membres inférieurs (topographie dite « en chaussette ») et gagnant progressivement les segments proximaux, les membres supérieurs voire dans de rares cas l'abdomen, le thorax, et le vertex [10].

La présentation clinique principale étant une perte de la sensibilité que le patient n'en est pas conscient ou la décrit comme un engourdissement ou d'impression de pieds morts. Pourtant, certains diabétiques éprouvent des sensations sensibles désagréables à type de : fourmillements, brûlures, élancements, décharges électriques...etc, avec un large éventail de sévérité symptomatique allant d'un simple fourmillement au niveau d'un ou de deux orteils à une douleur neuropathique sévère réfractaire au traitement [11].

La douleur neuropathique au cours du diabète ou NDD, 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'infirmer le diagnostic de neuropathie douloureuse [6].

De nombreux questionnaires aidant à l'identification de la nature neuropathique de la douleur ont été publiés [12]. Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en 4 questions) apparaît particulièrement intéressant car rapide, facile à utiliser et validé [13] : un score $\geq 4/10$ a une sensibilité de 83 % et une spécificité de 90 % pour identifier la douleur neuropathique.

L'impact négatif de la NDD est important sur la qualité de vie des patients [14–17]. 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 moins bonne qualité de vie) en cas de NDD. Dans l'étude de Van Acker et al. [16], 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 [19,20].

Le coût du traitement de la NDD en monothérapie est estimé aux environs de 300 US\$/an (soit ~3044 DH/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'antalgiques. 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].

Trois classes médicamenteuses ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la NDD, qui est équivalente : les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. 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 [6].

II. Physiopathologie de la douleur neuropathique au cours du diabète :

1. Physiopathologie de la douleur neuropathique :

Depuis 1994, la douleur neuropathique est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » [23]. Il a

été plus récemment proposé de définir la douleur neuropathique comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel » [24]

L'origine de la douleur neuropathique dans la NDD n'est pas complètement élucidée. L'hyperglycémie semble y jouer un rôle central vu qu'elle représente l'anomalie métabolique clé du diabète [7].

Tout d'abord, la douleur « naît » au niveau des récepteurs plus au moins spécifiques, situés au niveau des terminaisons libres des petites fibres A-delta et surtout C (Tableau XXI). Ces terminaisons se situent au niveau de l'épiderme ou de structures profondes (notamment viscérales) et les récepteurs sont principalement de la famille des TRP, notamment TRPV ou TRPA [25–27]. Cette famille de récepteurs n'est pas spécifique à la transduction d'informations nociceptives et a pour intérêt physiologique majeur de comprendre un canal calcique. L'augmentation d'activité de ces récepteurs a donc pour résultante d'augmenter le flux calcique intra-axonal. Ces récepteurs sont sensibles au chaud (notamment, les TRPV1, TRPV3, et TRPV4), au froid (notamment les TRPA1), ou à différentes substances chimiques ou des variations de pH (notamment, les TRPV1 et TRPA1). L'activité de ces récepteurs peut être modifiée selon les conditions environnementales (notamment inflammatoires) en relation avec des changements conformationnels par phosphorylation, secondaires à l'action des molécules comme le NGF, la bradykinine, certaines prostaglandines ou autres cytokines. L'interaction entre différents récepteurs (comme le TRPV1 et le TRPA1) peut également aboutir à une augmentation globale d'activité et donc d'influx calcique intra-axonal [28].

Ensuite, le message douloureux généré au niveau des nocicepteurs situés à la terminaison axonale va pouvoir être propagé le long de l'axone vers le corps cellulaire situé dans les ganglions spinaux, grâce à la production de potentiels d'action. Ces potentiels d'action résultent d'un influx d'ions sodium à travers l'ouverture de canaux sodiques dépendant du potentiel. Ces canaux sodiques sont de la famille des Na_v , les canaux de type $Na_v1.6$ à 1.9 étant les types principaux exprimés au niveau des petites fibres du système nerveux périphérique [29–30].

Ensuite, l'information nociceptive est transmise à l'autre extrémité axonale du neurone sensitif en T. Cette terminaison axonale pénètre les cornes dorsales de la moelle et fait synapse avec un neurone de second ordre qui transmettra l'information dans le système nerveux central. À ce niveau se situent les interactions avec les fibres de gros calibre (A-beta) et les phénomènes de filtrage de l'information nociceptive, bien connus sous le nom de gate control [31].

Tableau XXI : 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. [7]

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

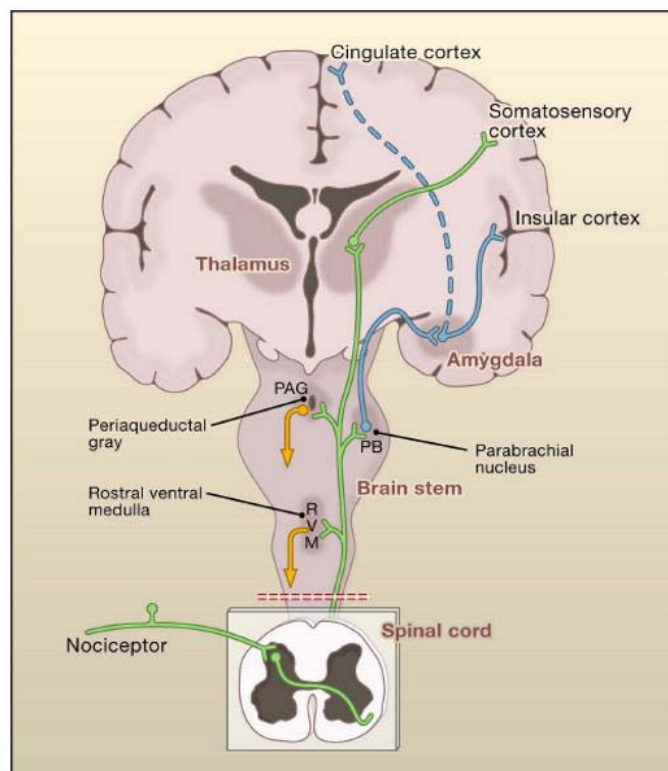


Figure 11: Trajet de la douleur neuropathique [32]

2. Mécanismes de la douleur dans la NDD :

2.1. Genèse d'activité électrique ectopique:

L'hyperglycémie chronique entraîne une lésion nerveuse périphérique avec apparition d'activités électriques anormales au sein des fibres lésées. De telles activités sont dites ectopiques, car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses. Elles concernent l'ensemble des fibres périphériques, en particulier les nocicepteurs, et peuvent naître des bourgeons de régénération. Ces activités ectopiques sont vraisemblablement liées à une dysrégulation de la synthèse et une redistribution de la répartition spatiale des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire. Il existe notamment une accumulation de canaux sodiques au niveau de la lésion qui pourrait entraîner un abaissement du seuil d'activation des fibres. Ces canaux ioniques spécifiques des nocicepteurs constituent d'ailleurs une cible nouvelle pour le développement d'antalgiques [33].

2.2. Changement du flux du glucose et douleur :

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 insulinique » [7].

Elle a été décrite la première fois en 1992 par Boulton [34] en observant que la neuropathie douloureuse aiguë peut faire suite à une correction glycémique très rapide. Boulton a suggéré que le flux du glucose peut précipiter la douleur. Cette observation a été testée chez les rats en 1994 par Kihara et al [35] en leur infusant de l'insuline ce qui a causé chez eux une réduction du flux sanguin nutritif nerveux avec une augmentation du shunt artério-veineux.

Un changement glycémique soudain peut entraîner une hypoxie relative dans les fibres nerveuses contribuant à la génération d'impulsions électriques, dans la mesure où il existe une corrélation entre défaut d'irrigation et conduction nerveuse, ceci dit, la combinaison de modifications structurelles et fonctionnelles dans les nerfs périphériques cause de la douleur.

En 1996, Tesfaye et al. [36] ont observé sur des biopsies du nerf sural, faites chez des diabétiques présentant des signes sensitifs sévères, des modifications structurelles des vaisseaux épineuraux ressemblant à celles retrouvées habituellement en cas de rétinopathie, y compris le rétrécissement artériolaire, la tortuosité vasculaire, le croisement artério-veineux et la néovascularisation. Ils ont émis l'hypothèse que les anomalies structurelles des vaisseaux sanguins épineuraux ensemble avec la néovascularisation ont causé un effet vol « steal effect » d'où l'hypoxie et la douleur neuropathique.

On peut maintenant postuler qu'une correction rapide de la glycémie peut engendrer, par effet de flux, des modifications structurelles et fonctionnelles dans les vaisseaux épineuraux des nerfs, lequel à son tour peut donner la douleur neuropathique ou insulino-neurite [34-36]. (Figure 12)

Les symptômes peuvent être légers souvent non déclarés, comme ils peuvent se présenter avec une douleur très intense. Ils durent habituellement pendant 6 mois et répondent au traitement qui est généralement nécessaire jusqu'à six mois [37].

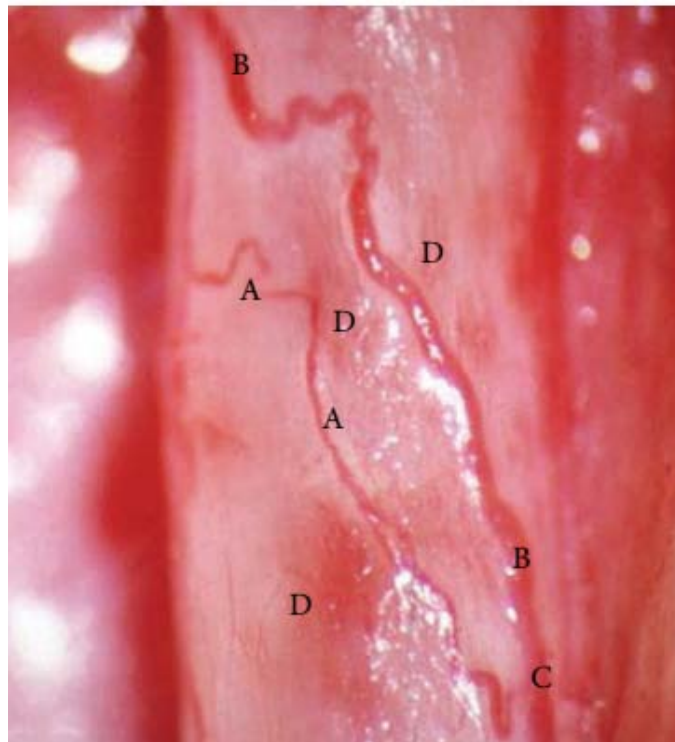


Figure 12: Arteriolar attenuation (A), tortuosity (B), arteriovenous shunting (C), and proliferation of newly formed vessels (D) of the vasa nervosum seen in the sural nerve of a patient with insulin neuritis (photo courtesy of Tesfaye).[7]

2.3. Rôle du ganglion spinal dans la douleur neuropathique :

Les changements d'expression des canaux sodiques (principalement Nav 1.3, 1.7, 1.8 et 1.9) dans les petites cellules du ganglion rachidien, pourraient être en cause de la genèse de potentiels d'action aberrants dans des nocicepteurs. Le récepteur Nav 1.3, sensible à la tétradoxine, est surexprimé dans le ganglion spinal des fibres lésées, alors que le récepteur Nav 1.8 tend au contraire à être sous-exprimé sur ces fibres et pourrait avoir un rôle pronociceptif sur les fibres épargnées de la lésion [38], ce qui explique certainement les phénomènes douloureux et paresthésiants survenant dans ce contexte. Ainsi, l'hyperactivité ou l'activation ectopique des canaux sodiques des petites fibres impliquées dans la transmission des informations nociceptives peut être suffisantes pour générer des douleurs, sans faire intervenir l'activation de nocicepteurs de la terminaison axonale [33].

En plus des canaux sodiques, l'expression des canaux calciques voltage-dépendant a été également retrouvée dans la douleur neuropathique. La libération des neurotransmetteurs par les terminaux des fibres nociceptives est déclenchée par l'entrée du calcium, et dépend donc de l'activité de ces canaux [39]. Chez le rat rendu neuropathique, la lésion nerveuse induit une surexpression de la sous-unité α -2- δ des canaux calciques dans le ganglion rachidien [40], ce qui pourrait entraîner une augmentation de l'entrée du calcium et donc une libération augmentée de neurotransmetteurs, notamment le glutamate, par les terminaux nociceptifs. Cette surexpression qui se manifeste également dans la corne dorsale [41], pourrait être à la base de l'efficacité des drogues bloquant spécifiquement la sous-unité α -2- δ , comme la gabapentine et la prégabaline [42].

2.4. Méthylglyoxal et douleur :

Le méthylglyoxal est un sous-produit de diverses voies métaboliques. Mais sa principale source reste la glycolyse et l'hyperglycémie [43]. Les études ont trouvé que les patients souffrant d'une NDD, avaient un taux plasmatique élevé de MG ($>600\text{nM}$) en comparaison avec des patients contrôle sains ou diabétiques sans NDD [44-45]. Le MG dépolarise les neurones sensitifs en activant les récepteurs TRPV1 sur le ganglion rachidien [46] comme il produit des modifications sur les canaux sodiques Nav1.8 [44]. Ces changements sont associés à une augmentation de l'excitabilité des neurones nociceptifs.

2.5. Modulation de la douleur par le système sympathique :

Le facteur de croissance NGF joue un rôle biologique dans le développement et le maintien des neurones de petit calibre et des neurones sympathiques. Une production accrue de facteur de croissance a été démontrée dans différents modèles de douleur neuropathique [47]. Chez l'homme, l'injection locale de facteur de croissance induit des symptômes d'hyperalgésie et d'allodynie à la pression [48]. La production accrue de facteur de croissance implique que les neurones sympathiques innervant les vaisseaux sanguins du ganglion rachidien envoient de

nouvelles branches vers le ganglion lui-même (figure 13). La libération de noradrénaline par ces neurones produit des décharges anormales des neurones nociceptifs polymodaux, qui à leur tour expriment des quantités trop élevées de récepteurs α sur leur soma [49], aussi bien sur les sites lésés des axones atteints que sur les terminaux des axones intacts. Les neurones porteurs de ces récepteurs deviennent tellement sensibles qu'ils peuvent décharger même en réponse à la noradrénaline circulante [33].

Ces effets sont réduits après sympathectomie (chirurgicale ou chimique) ou administration de phentolamine [50].

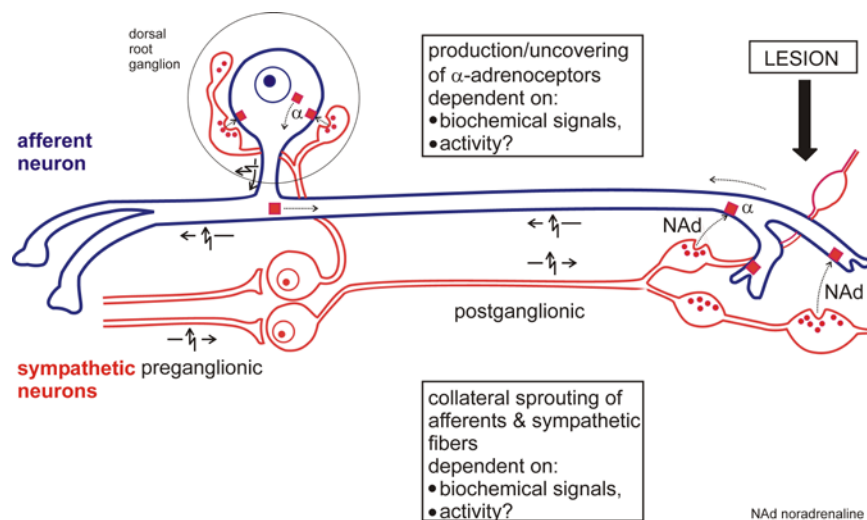


Figure 13 : Rôle du système sympathique dans les douleurs neuropathique.

D'après McLachlan et al., 1993 [51]

2.6. Théorie du portillon 'gate control theory' :

Cette théorie a été proposée initialement par Melzack et Wall en 1965 [31], d'après cette théorie, les influx en provenance des grosses fibres entretiendraient un tonus inhibiteur, lequel serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante entraînant l'ouverture de la porte. Le premier relai synaptique des voies de la douleur au niveau de la corne postérieure de la moelle n'est pas un simple contact entre deux neurones, mais un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif. Les interneurones régulent l'accès des informations issues de la périphérie vers la corne postérieure de la moelle. La mise en jeu des afférences de gros

diamètres A β augmente l'activité de ces interneurons fermant ainsi le portillon ; l'activation des fibres de petits diamètres A δ et C déprime ce tonus inhibiteur déclenchant alors l'ouverture du portillon. La fermeture ou l'ouverture du portillon dépend du nombre des influx entrants. Si les influx provenant des fibres A β (toucher, vibration et pression) excèdent ceux provenant des fibres C et A δ (douleur), le portillon serait donc ouvert et vice versa, les messages nociceptifs sont transmis uniquement lorsque le portillon est ouvert. Un exemple classique de ce phénomène, c'est de frotter un endroit meurtri de notre corps, cette réaction tout à fait naturelle réduit la sensation douloureuse en 'fermant le portillon' [7].

2.7. Sensibilisation centrale :

Au cœur des processus centraux de douleur neuropathique se trouve le phénomène de « sensibilisation centrale », qui définit l'augmentation anormale d'activité, spontanée et ou/provoquée, des neurones nociceptifs du SNC [33]. La sensibilisation homosynaptique découle d'une exagération des réponses nociceptives spinales à des impulsions périphériques également nociceptives (essentiellement des fibres C), alors que la sensibilisation hétérosynaptique définit une hyperexcitabilité médullaire à la stimulation du système non nociceptif. La sensibilisation homosynaptique se manifeste par le phénomène d'embrassement (« wind up »), par le quel la stimulation répétitive des fibres nociceptives conduit à une augmentation disproportionnée des réponses dans la corne postérieure. Ce phénomène peut être mis en évidence chez l'animal comme chez l'homme par l'augmentation progressive des réflexes nociceptifs spinaux (et de la sensation douloureuse) en cas de stimulation douloureuse répétée à une fréquence supérieure à 1 Hz [52–53]. Quant à la sensibilisation hétérosynaptique, elle implique une capacité acquise des mécanorécepteurs A β pour évoquer des réponses nociceptives centrales, la production excessive de facteur de croissance (ainsi que d'autres substances neuroactives) induit la création de « pousses » collatérales des axones des fibres A β , non nociceptifs. Une théorie très intéressante considère que ces axones développeraient des boutons synaptiques terminaux dans des régions de la corne ou finissent normalement des fibres C. Dès lors l'activation des grosses fibres

myélinisées par des stimuli inoffensifs comme le toucher évoquerait des réponses des neurones nociceptifs, expliquant ainsi l'allodynie tactile [33]. L'augmentation anormale des messages nociceptifs vers la moelle déclenche une augmentation du nombre des récepteurs AMPA et NMDA (récepteurs ionotropiques au glutamate) [54]. Une augmentation de l'ARN messager codant pour les récepteurs AMPA et NMDA a été constatée dans un modèle de diabète expérimental [55]. La sensibilisation homosynaptique et hétérosynaptique chez le rat semblent en partie dépendantes d'une hypersensibilité des récepteurs au glutamate, et peuvent être bloquées par leurs antagonistes [56–57]. Chez l'homme, le blocage des récepteurs NMDA par la kétamine ne modifie pas la sensation immédiate de brûlure causée par une injection de Capsaïcine, mais atténue de façon très significative l'hyperalgésie mécanique ou thermique qui s'en suit [58]. Ceci indique que le rôle des récepteurs au glutamate est spécifique aux phénomènes de sensibilisation centrale, et ouvre ainsi des voies thérapeutiques [33].

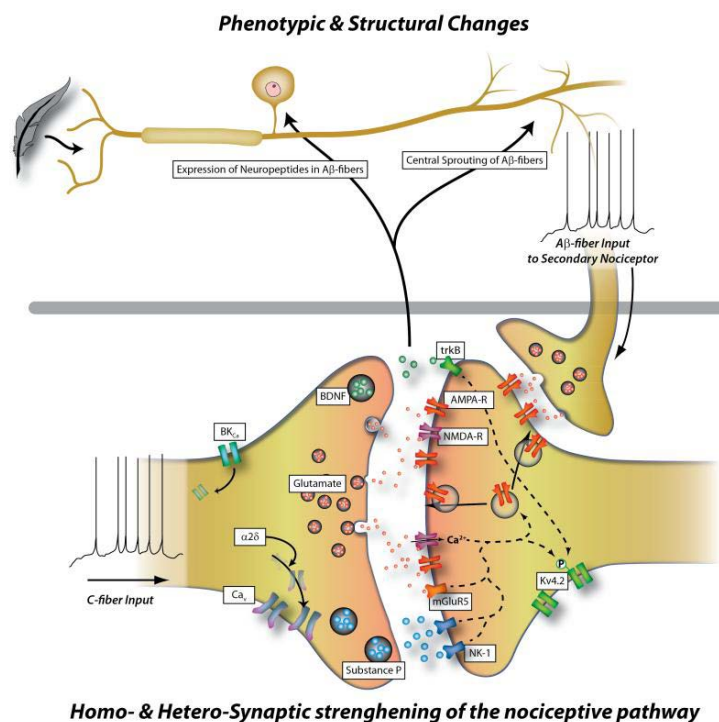


Figure 14 : Renforcement de la voie nociceptive [59]

2.8. L'Inhibition centrale :

Des influx nerveux provenant des noyaux du tronc cérébral influencent la transmission de la douleur au niveau de la corne postérieure de la moelle. La substance grise périaqueducale, locus coeruleus, le noyau du raphé et plusieurs noyaux bulbaires de la formation réticulée donnent naissance à des voies descendantes modulatrices. Ces voies atténuent ou renforcent les signaux de la douleur. Les projections du noyau du raphé vers la moelle, constituent la source majeure de sérotonine au niveau de la moelle. Les opioïdes exogènes simulent l'effet des opioïdes endogènes et induisent une analgésie en agissant sur la substance grise périaqueducale, la formation réticulée et la corne postérieure de la moelle épinière [60].

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNs) [61] et les opioïdes [62] se sont avérés bénéfiques dans le traitement de la douleur neuropathique vu qu'ils augmentent la disponibilité de ces neurotransmetteurs et augmentent ainsi l'inhibition au niveau de la moelle.

Des facteurs psychiques comme la peur et l'anxiété peuvent influencer les mécanismes inhibiteurs à travers le système modulateur. Les thérapies comportementales et cognitives sont jugées être bénéfiques dans la modulation de la douleur en réduisant la peur et l'anxiété [63].

2.9. Les anomalies thalamiques :

On pourrait être amené à penser que les structures thalamiques et corticales dévolues à la sensation douloureuses, se bornent à interpréter d'une manière passive l'activité périphérique anormale pour conduire à une perception consciente de la douleur. Tel n'est pas le cas. Pour s'en convaincre, il suffit de considérer la survenue de douleur neuropathique suite à des lésions thalamiques ou corticales, lésions qui ne mettent pas en cause l'intégrité périphérique ou médullaire du système somatosensoriel [64].

L'hyperexcitabilité nociceptive générée au niveau des nerfs afférents n'est pas uniquement modulée et amplifiée au niveau du ganglion spinal-moelle épinière, mais aussi au niveau du noyau thalamique ventral postéro-latéral (VLP) avant d'être relayée au cortex cérébral. Ceci a été prouvé

dans un modèle de rat avec une NDD. Les neurones thalamiques somatosensoriels (VPL), chez les rats diabétiques exprimaient une augmentation de leur activité spontanée, un accroissement de leur réponse évoquée par des stimuli périphériques et une extension de leur champ récepteur [65]. Selvarajah et al [66], l'ont plus investigué chez l'homme par une IRM de perfusion chez des patients souffrant de NDD, cette étude a objectivé un lent flux sanguin avec une augmentation de la vascularisation thalamique, suggérant que l'augmentation de la perfusion du noyau VLP du thalamus chez les sujets ayant une NDD [67] entraîne une augmentation de l'activité neuronale, d'où une modulation supplémentaire la douleur et une sensibilisation centrale.

2.10. Douleur neuropathique et plasticité neuronale :

Toute atteinte des structures sous-thalamiques qui composent le système somatosensoriel est a même d'induire de profondes réorganisations anatomofonctionnelles tant au niveau thalamique que cortical. Parmi celles-ci, on observe une modification de la représentation somatotopique qui survient très rapidement, dans les minutes qui suivent une lésion périphérique. A plus long terme, ce phénomène évolue pour aboutir à un remaniement drastique des cartes somatotopiques aussi bien thalamique que corticale. En effet, en réponse à la douleur neuropathique chronique, la neuroplasticité est associée à un remodelage et une réorganisation du cortex somatosensoriel avec une hyperexcitabilité en absence de stimuli externes [33,68].

La douleur provoquée et les stimuli spontanés, peuvent inverser le remodelage et la réorganisation du cortex somatosensoriel. Des études ont démontré l'effet analgésique de la neurostimulation : la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) et la stimulation transcrânienne a courant direct (tDCS), ce qui suggère une inversion de la plasticité [69,70].

III. Épidémiologie:

1. Prévalence de la NDD :

La prévalence et l'incidence de la NDD sont difficiles à déterminer avec précision, en effet, peu d'études ont porté uniquement sur les formes douloureuses de la PCSM [6,71].

La diversité de recrutement des populations étudiées et les différences dans les critères diagnostiques rendent compte d'une grande variabilité des données publiées. Ainsi la prévalence de la NDD rapportée dans la littérature varie de 8% en France [72] à 53.7% au Moyen-Orient [73].

Dans notre étude, afin de déterminer la prévalence de la NDD chez 300 sujets diabétiques, critère d'évaluation principal de l'étude, le diagnostic de NDD a été posé chez tout sujet ayant un score au questionnaire DN4 d'au moins 4 sur 10, un tel résultat retrouvé chez 46 sujets, soit une prévalence de 15.3% (95% IC 11-19), un pourcentage qui concorde avec ceux recensés dans la littérature.

La plupart des études ont objectivé une nette prépondérance de la neuropathie diabétique douloureuse chez les diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1 [16,4,73,5,74,]. Hartemann et al., ont estimé cette prévalence de 15 à 20% chez les diabétiques de type 2, et d'environ 5% chez les sujets diabétiques de type 1. Quant à notre étude, la prévalence de la NDD était de 0% chez les diabétiques de type 1 et de 15.3% chez les diabétiques de type 2. Ceci peut être expliqué par le fait que la quasi-totalité de notre cohorte était des diabétiques de type 2, et les diabétiques de type 1 n'en formaient que 3.3%.

La comparaison de nos résultats avec les séries de la littérature figure sur le tableau XXII

Tableau XXII : Prévalence de la NDD dans les séries de la littérature

Auteurs	Population cible	Prévalence de la NDD (%)	Outil diagnostique utilisé
Sui-Whi al [71]	Taiwan	31	MNSI
Erbas et al [80]	Turquie	14	LANSS
Ziegler et al [78]	Allemagne	13.3	MNSI
Van Acker et al [16]	Belgique	14,1	DN4
Wu et al [72]	France	8	MNSI
Daousi et al [81]	Liverpool, GB	16,2	McGill Pain Questionnaire
Aouiche et al [77]	Algérie	22.5	DN4
Jampart et al [73]	Moyen-Orient	53.7	DN4
Aslam et al [4]	Royaume Uni	30.3	S-LANSS
Dyck et al [82]	Minnesota, USA	11	–
Halawa et al [76]	Arabie Saoudite	65.3	DN4
Notre étude	Maroc	15.3	DN4

Notre prévalence s'approche plus des séries occidentales que celles du Moyen-Orient. Cette disparité peut être expliquée par la différence entre les populations dans les caractéristiques cliniques clés qui constituent des facteurs de risque pour le développement de la NDD ainsi que les outils diagnostiques étudiés. Nous soulignons que la prévalence du diabète sucré en Moyen-Orient compte parmi les plus élevées au monde [75], et est estimée à 23.7% en Arabie Saoudite [76].

Deux études conduites dans la région du Moyen-Orient et basées également sur le questionnaire DN4 ont rapporté des taux de prévalence les plus élevés. Dans une étude menée en Arabie Saoudite, sur une cohorte de 1039 patients, la prévalence de la douleur avec caractéristiques neuropathiques était de 65.3%, mais le site et la durée de la douleur neuropathique n'ont pas été rapportés. Ainsi la prévalence de la douleur neuropathique chronique était probablement beaucoup plus faible. Cette conclusion est étayée par le résultat d'une autre étude réalisée dans plusieurs pays du Moyen-Orient, ayant rapporté une prévalence globale de la douleur neuropathiques à 53,7%, avec néanmoins une prévalence de 38,0% pour la douleur d'une durée d'au moins un an [5].

2. Facteurs de risque et comorbidités associés à la NDD :

Le nombre d'études qui se sont intéressées à la composante douloureuse seule de la PCSM est très limité, encore peu ceux qui ont étudié les facteurs de risque et les comorbidités associés à la NDD. [71].

2.1. Age :

L'âge moyen des sujets des sujets ayant obtenu un résultat positif au questionnaire DN4 dans notre étude, est de $60,93 \pm 9.76$ ans. Le tableau XXIII donne une comparaison de l'âge moyen des diabétiques avec une NDD dans différentes séries de la littérature.

En effet, plusieurs études ont observé un lien direct entre l'âge avancé et la présence de la NDD [4,15,16,71,72,73,74,78], y compris notre étude.

En outre, nous avons noté une relation linéaire entre l'âge avancé et la NDD de manière significative (âge < 50 ans : 10.3% ; 50-64 : 12.7% ; > 65 : 26.1 %, $p = 0.017$), une telle observation a été également rapportée par Aslam et al [4] et Tesfaye et al [83].

Tableau XXIII : Age moyen des diabétiques ayant une NDD les séries de la littérature

Auteurs	Sui-Whi et al	Jambart et al	Daousi et al	Ziegler et al	Aouiche et al	Aslam et al	Notre cohorte
Age moyen des patients avec NDD en année	71	58 ± 11.8	64.3 ± 11	66.8 ± 9.4	61.8 ± 14.8	62 ± 10	60.93 ± 9.76

2.2. Sexe :

Les résultats des études ayant étudié le sexe comme facteur de risque de la NDD, se séparent entre ceux qui n'ont pas trouvé de différence de prévalence selon le sexe [4,78, 81], et ceux qui ont trouvé une prédominance féminine [15,73,74,77,80].

Quoique notre population diabétique se caractérise par une légère prédominance masculine, dont ils représentent 51,7 % (n=155), les résultats de notre cohorte concordent avec

celles recensés dans la littérature, trouvant une prédominance féminine significative avec une prévalence de (20%) contre (11%) chez les hommes, avec un rapport F/H proche de 2.

Tableau XXIV : Prévalence de la NDD en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature

Auteurs	Aslam et al	Aouiche et al	Erbas et al	Notre étude	Abbot et al	Jambart et al	Halawa et al
Prévalence de la NDD selon le sexe F/H en %	30.3/30.4	30.7/13.3	17.2/10.3	20/11	38/31	OR=1.27	70/62.9

2.3. Taille :

La grande taille a été impliquée comme facteur de risque de polyneuropathie, en raison de l'altération longueur-dépendante des fibres nerveuses [84,85]; cependant, 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 [86].

La taille moyenne de nos patients était de 1.67 ± 0.083 [1.45 – 1.96] m, 93.3% d'entre eux avaient une taille < 1.80 m.

Dans notre étude la grande taille (≥ 180 cm) ne semble pas influencer sur la fréquence de la NDD, un tel résultat est étayé par ceux de Aouiche et al. et Ziegler et al., à part Aslam et al qui ont retrouvé que la grande taille est significativement associée à la NDD [4,77,78].

2.4. Durée d'évolution du diabète :

L'ancienneté du diabète est un facteur de risque majeur et bien établi de la PCSM. Dans les deux types de diabète, cette association entre ancienneté du diabète et PCSM est indépendante de l'âge des patients [87].

Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre la durée du diabète et la NDD, plus particulièrement à compter de 10 années d'ancienneté du diabète. Cette corrélation a déjà été confirmée par plusieurs études [73,77,88,4,16,], notamment celle de Partanen et al., réalisée en

Finlande, qui a révélé une hausse de la fréquence de la NDD de 6 à 20 % en 10 années d'évolution du diabète [79].

De même, dans notre étude, ce lien s'avérait statistiquement significatif. 60.9% de nos patients avec un diagnostic positif de NDD, avaient un diabète ≥ 10 ans d'évolution.

2.5. HbA1C :

Le rôle de l'hyperglycémie est clairement établi dans la survenue et l'aggravation de la polyneuropathie périphérique [6], une étude récente a montré que le mauvais contrôle glycémique (HbA1c >6.5%) pourrait augmenter de plus de 5 fois le risque de survenue d'une polyneuropathie diabétique [87].

En ce qui concerne la relation entre le contrôle glycémique et la NDD, elle est complexe et influencée par la chronicité de la maladie et les fluctuations aiguës de la glycémie. L'étude américaine DTTC ainsi qu'autres études, ont mis en évidence qu'un contrôle glycémique stricte à des taux presque normaux d'hémoglobine glyquée peut ralentir ou prévenir la progression de la NDD [89,90].

Aslam et al., ont noté une tendance linéaire dans la prévalence de la NDD avec l'augmentation de l'HbA1c (A1c<6.5%: 20%; 6.6–7.4%: 34%; > 7.5%: 53.1% , $p<0.0001$) [4].

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation positive entre le déséquilibre glycémique et la présence de NDD, ainsi 63% des sujets diagnostiqués souffrant de NDD avaient une A1c >7 %, mais sans qu'il y ait une signification statistique.

2.6. Obésité :

Dans la population allemande du sud, l'obésité a été identifiée comme facteur de risque de la PCSM [91–93].

Il a été retrouvé que les sujets ayant une obésité morbide, manifestent des caractéristiques de dysfonction des petites fibres nerveuse (altération de la perception de la douleur et diminution du réflexe de vasodilatation) [94].

Plusieurs études ont rapporté une association statistiquement significative entre la NDD et l'obésité [4,5,16,73,78]. Nous avons également noté une corrélation positive entre obésité et NDD, mais sans signification statistique.

2.7. HTA :

L'hypertension artérielle est un autre facteur de risque de la PCSM [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101], particulièrement chez les DT1. Forrest et al. ont identifié l'HTA comme étant le facteur prédictif le plus fort de la PCSM, car elle en a augmenté le risque relatif d'environ quatre fois dans une période de six ans [97].

Pour sa composante douloureuse, la NDD est significativement associée à l'HTA dans certaines études comme celles d'Harris et d'Aouiche et al.,[77,98], y compris la notre où 70 %des patients ayant une NDD (score DN4 $\geq$ 4) avaient également une HTA ($p=0.001$).

2.8. Dyslipidémie :

Selon certaines études, la dyslipidémie est un facteur de risque de la neuropathie diabétique. Après ajustement pour le contrôle métabolique, l'âge et autres covariables, la neuropathie a été montrée corrélée avec l'augmentation du cholestérol et des triglycérides [102].

Wiggin et al. ont réanalysé les données de deux essais randomisés contrôlés chez des patients présentant une PCSM légère/modérée et ont constaté que la réduction de la densité des fibres myélinisées du nerf sural à 52 semaines était corrélée indépendamment avec des taux élevés de triglycérides sériques ($p = 0,04$) [103]. Plus récemment, une étude coréenne ayant suivi 48 patients sur une période de 6 ans, a révélé qu'un faible taux de cholestérol-HDL (OR: 5,292, IC 95%: 1,001–27,989, $p = 0,05$) et l'élévation des triglycérides (OR: 6,129, IC 95%:1,057–35,528, $p = 0,043$) ont augmenté de façon significative le risque de PCSM, après ajustement pour l'âge et le sexe [58]. Cette relation était particulièrement marquée dans le cas de NDD dans l'étude de Van acker et al. [16], suggérant que certains composants du syndrome métabolique pourraient avoir un rôle, non seulement dans le développement de la neuropathie [104,105], 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 [6].

Dans notre étude la relation entre la présence de la NDD et la dyslipidémie était parmi les associations les plus significatives ($p < 0.0001$).

2.9. Tabagisme :

Il existe certaines preuves que le tabagisme est un facteur de risque indépendant de la PCSM dans le DT1 [106, 97]. En cas de DT2, le tabagisme peut aussi être un facteur de risque [107], mais sa contribution peut être faible et non indépendante [108].

De manière similaire aux résultats de certaines études en Moyen-Orient [109,110] et en Algérie [111], le tabagisme dans notre étude ne semble pas influencer significativement sur la fréquence de la neuropathie diabétique douloureuse.

2.10. Sédentarité :

Une faible activité physique a été liée à la PCSM dans la population allemande du Sud [91–93]. Dans ce contexte, une revue systématique récente a examiné l'importance thérapeutique de l'activité physique dans le traitement de la douleur neuropathique [119]. La preuve de l'amélioration est insuffisante; ceci peut être dû aux données limitées (2 études), mais aussi aux limites méthodologiques et risque de biais [119].

Quant à la NDD, rares sont les études qui ont étudié la sédentarité comme facteur de risque potentiel de la NDD. Dans l'étude, nous avons noté une association statistiquement significative entre elles, ce qui rejoint les résultats de Sui-Whi al [71].

2.11. Alcool:

Certaines études [96, 112] ont rapporté une association entre PCSM et consommation d'alcool, pourtant d'autres ne l'ont pas affirmé [91–93,107]. En général, il peut être difficile de différencier entre PCSM et consommation d'alcool en tant que facteur de risque et la neuropathie

alcoolique chez une personne atteinte de diabète [95]. Il serait utile d'aborder cette différenciation par une sélection soigneuse des patients dans une étude prospective. De tel raisonnement s'applique également sur la NDD.

Dans notre étude nous n'avons retrouvé aucune association significative entre NDD et éthylisme, par ailleurs, seulement 3 patients (1%) rapportaient être éthyliques, sachant que dans notre contexte, la consommation d'alcool est désapprouvée socialement.

2.12. Néphropathie :

La néphropathie peut être plus fréquente en présence de PCSM [113, 114]. A l'inverse, les patients atteints de néphropathie diabétique peuvent présenter une neuropathie plus prononcée, et risquent donc de présenter un risque accru de lésions sévères du pied diabétique [115]. Cette information est importante pour l'organisation d'une stratégie globale de détection, de surveillance et de traitement des complications microvasculaires chroniques.

Cette relation entre neuropathie et néphropathie comme facteur de risque indépendant a été également rapportée pour la composante douloureuse dans pas mal d'études [73,77,16]. En contraste l'étude d'Aslam et al [4] et la notre, qui n'ont pas trouvé de corrélation positive entre NDD et néphropathie.

2.13. Rétinopathie :

De même que la néphropathie, la rétinopathie peut être également considérée comme une comorbidité de la PCSM [114,116,117]. Une étude a montré une détérioration progressive des fibres nerveuses de la cornée avec l'augmentation de la gravité de la rétinopathie [117]. Un autre groupe a montré la progression de la pathologie des fibres nerveuses de la cornée en parallèle avec la rétinopathie diabétique et la PCSM [118].

Dans notre étude, nous avons noté une association statistiquement significative ($p=0.001$) entre présence de NDD et rétinopathie, en concordance avec les résultats de Van acker et al et Jampart et al [73,16].

2.14. AOMI:

Dans la population générale diabétique d'Augsbourg, en Allemagne, il y avait une association significative entre PCSM et AOMI ($p < 0,05$) [91]. Dans la même population, l'AOMI a été associée à la NDD [92, 93]. Ziegler et al., ont trouvé que l'AOMI était la plus importante comorbidité associée à la NDD. L'AOMI (définie par un index de pression bras/cheville < 0.9) a été associée à une augmentation du risque de douleur neuropathique chez la population diabétique de plus de 9 fois. Or, dans notre étude nous n'avons pas noté de corrélation positive, ce qui peut être expliqué par la petite taille de l'échantillon.

2.15. Maladies cardiovasculaires:

La PCSM est fréquemment associée à des maladies cardiovasculaires [120, 121, 122]. Fait intéressant, une étude prospective a révélé que l'incidence de la PCSM était significativement plus élevée chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaire au départ ($p = 0,01$) [123]. La maladie cardiovasculaire était un facteur prédictif indépendant du développement de la PCSM après 10 ans d'évolution (OR: 2,32, IC à 95%: 1.03–5.22) [123]. Rares sont les études qui ont abordé la relation entre la présence de la NDD et la coronaropathie comme comorbidité potentielle. Dans notre étude de telle association n'a pas été prouvée, contrastant avec les résultats de Jampart et al., rapportant une association significative entre NDD et un antécédent d'IDM [73].

IV. Diagnostic :

1. Polyneuropathie Chronique Sensitivo-Motrice :

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 [124], 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) [figure 15].

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*) [Annexe V] qui à travers des données d'interrogatoire et d'examen établit un score de probabilité diagnostique [125,126].

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 XXI). 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 sensitivomotrice.

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) [6].

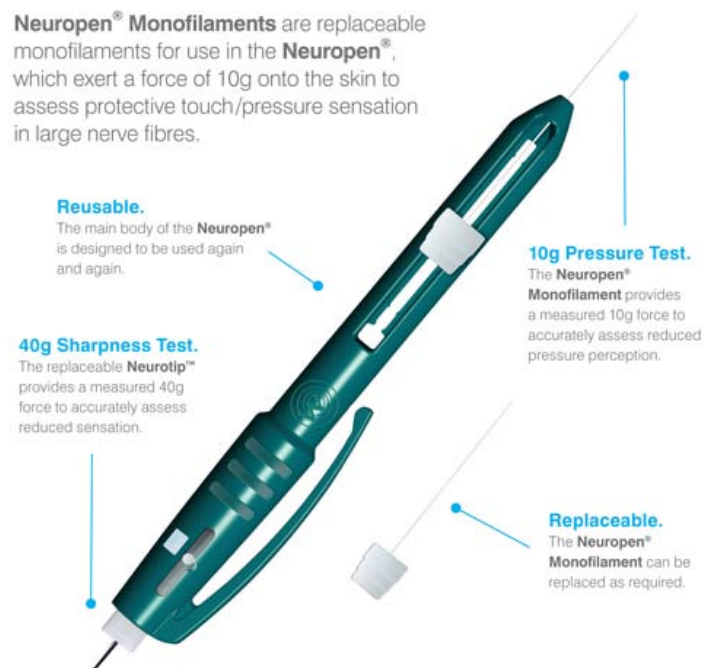


Figure 15 : Le Neuropen

2. Neuropathie Diabétique Douloureuse :

La douleur associée à la neuropathie périphérique diabétique est par définition, une douleur neuropathique [5]. Les fibres concernées par la NDD sont les petites fibres [127, 128]. Le diagnostic repose sur un interrogatoire et un examen clinique bien conduits [129].

2.1. Interrogatoire :

La sémiologie de la douleur neuropathique est riche, associant des phénomènes « positifs » tels que des douleurs ou des sensations anormales non douloureuses (paresthésies, dysesthésies) et de phénomènes « négatifs » résultant d'une perte de fonction liée à la lésion nerveuse (déficit sensitif, moteur...) [129].

Les sensations non douloureuses, qui peuvent être spontanées ou provoquées, comprennent classiquement : les **paresthésies** qui désignent sensations anormales du type fourmillements, picotement, engourdissements et les **dysesthésies**, qui correspondent au même

type de sensations, mais possédant en outre une tonalité nettement désagréable.

Toutefois, en pratique clinique, la distinction entre ces deux types de sensations est bien souvent très difficile.

Parmi les sensations douloureuses, on distingue les douleurs spontanées et les douleurs provoquées. Les **douleurs spontanées continues**, décrites le plus souvent comme des sensations de brûlures, sont parfois associées à des **douleurs paroxystiques**, perçues comme des décharges électriques ou des éclairs douloureux brefs séparés par un intervalle libre.

Les **douleurs provoquées** peuvent être déclenchées par des stimulations mécaniques ou thermiques. Elles sont extrêmement invalidantes car il est fréquent que des stimulations tactiles même légères provoquent des douleurs très intenses et prolongées, conduisant les patients à éviter tout contact (vêtements, draps...) avec la zone douloureuse, on distingue l'**allodynie**, qui est provoquée par des stimulations normalement non nociceptives et l'**hyperalgésie**, caractérisée par une réponse exagérée à une stimulation qui normalement est douloureuse [129].

Ces douleurs surviennent plutôt au repos, sont intensifiées la nuit et parfois soulagées par la marche pieds nus. Lorsqu'elles sont intenses, ces douleurs sont parfois associées à une anorexie, à un syndrome dépressif, conduisant à une perte de poids importante (forme cachectisante) [10].

A signaler que ces définitions fondées uniquement sur une description phénoménologique font l'objet de nombreuses discussions et il est vraisemblable qu'elles évolueront dans les prochaines années pour inclure les informations plus objectives fournies par l'évaluation dite « quantitative » des troubles de la sensibilité qui complètent utilement l'examen clinique. Ces méthodologies dérivées de la psychophysique reposent sur l'analyse des seuils des sous modalités somesthésiques (seuils de détection et de douleur évoquées par des stimulations mécaniques et thermiques chaudes ou froides) [129].

2.2. Les questionnaires :

Dans les dernières années, plusieurs outils cliniques, sous forme de simples questionnaires ont été développés et validés pour le dépistage de la douleur neuropathique, en vue d'usage à la fois dans la recherche et en pratique clinique. Ces outils basés sur l'identification des caractéristiques spécifiques de la douleur, reposent principalement sur les termes utilisés par les patients pour décrire leur douleur, et ont montré avoir une excellente sensibilité et spécificité pour l'identification de la douleur neuropathique chez différentes populations de patients. Par conséquent, ces outils cliniques, bien que non spécifiques au diabète, permettent d'améliorer l'identification de la NDD [12,130]. La figure 16 illustre quelques outils modernes.

a. LANSS et S-LANSS

Développé en 2001 par Bennet, le LANSS était le 1^{er} outil permettant de faire un dépistage de douleur neuropathique. Il a une sensibilité et une spécificité respectives de 85 % et 80%. Il a permis le développement d'un auto-questionnaire le S-LANSS [131].

b. MNSI

Le MNSI comprend deux parties distinctes: un questionnaire auto-administré, composé de 15 "Oui ou Non " questions pour évaluer la douleur neuropathique, et une partie d'examen physique, comprenant une inspection, un examen des sensations vibratoires, du toucher et des reflexes achilléens au niveau des pieds [132]. Le MNSI est validé pour le dépistage de la neuropathie diabétique [133].

c. NPSI

C'est un auto-questionnaire qui a été spécifiquement validé dans la douleur neuropathique. Il permet une meilleure caractérisation des symptômes douloureux et ajoute une dimension temporelle aux douleurs (durée des épisodes douloureux, fréquence...), qu'on ne trouve que peu dans les autres questionnaires. Il a un intérêt dans l'évaluation de l'efficacité des traitements [134].

d. QDSA

Le QDSA est une traduction et adaptation française du MPQ « McGill Pain Questionnaire » élaboré par Melzack et Wall en 1975, il a été fréquemment utilisé, mais il n'est pas spécifique aux douleurs neuropathiques, mais permet en fonction des termes exprimés par le patient, d'orienter vers ce type de douleur [129].

e. NPQ

Développé par Krause en 2003, ce questionnaire est composé de 12 items, permettant de distinguer entre douleur neuropathique et douleur nociceptive. Il a une sensibilité et spécificité respectivement de 66.6% et 74.4% [135].

Table 2. Modern screening tools.

Questionnaires	ID Pain	NPQ	PainDETECT	LANSS	DN4	StEP
Symptoms reported						
Ongoing pain						–
Pricking, tingling pins, needles (any dysesthesia)	+	+	+	+	+	+
Electric shocks or shooting	+	+	+	+	+	
Hot or burning	+	+	+	+	+	–
Numbness	+	+	+		+	
Pain evoked by light touching	+	+	+	+		
Painful cold or freezing pain		+			+	–
Pain evoked by mild pressure			+			
Pain evoked by heat or cold			+			
Pain evoked by changes in weather		+				
Pain limited to joints	–					
Itching					+	
Temporal patterns or temporal summation			+			–
Radiation of pain			+			
Autonomic changes	+					
Physical examination						
Abnormal response to cold temperature (decrease or allodynia)						+
Hyperalgesia						+
Abnormal response to blunt pressure (decreased or evoked pain)						+
Decreased response to vibration						+
Brush allodynia				+	+	–
Raised soft touch threshold					+	–
Raised pinprick threshold				+	+	+
Straight-leg-raising test						+
Skin changes						–

The minus sign (–) indicates items that reduce the score.
doi:10.1371/journal.pmed.1000045.t002

Figure 16: Comparaison des outils modernes du dépistage de la douleur neuropathique [136]

f. PainDETECT

Développé en 2005 par Freynhagen, PainDETECT a été conçu pour détecter la composante neuropathique de la douleur chez des sujets lombalgiques. Il a été validé chez près de 8,000 patients lombalgiques, et atteint environ 80% de sensibilité et de spécificité [136].

g. ID Pain

Développé en 2006 par Portenoy R, un auto-questionnaire composé de 6 items et qui permet de discriminer les douleurs neuropathiques des douleurs non neuropathiques, avec des indices concordance rapportés dans les études de 0.73 et 0.69. [137]

h. StEP

Un nouvel outil, développé par Joachim Scholz et son équipe en 2009. Il combine 6 questions et 10 tests d'examen physique. StEP a été spécifiquement évalué chez des sujets souffrant de lombalgie, une cause fréquente de douleur et souvent difficile, pouvant associer les deux types de douleur nociceptive et neuropathique, StEP permet de faire la distinction entre les deux avec plus de 90% de sensibilité et de spécificité [136].

i. BPI

Développé en 1994 par un groupe de recherche de l'OMS pour l'évaluation des symptômes dans le soin du cancer. Il en existe deux formats, court et long. La forme concise explore l'intensité de la douleur et son retentissement sur l'activité quotidienne en 7 items [138].

j. DN4

Le questionnaire DN4 (Douleur neuropathique à 4 questions) est un outil de dépistage des douleurs neuropathiques, développé en 2004 par un groupe d'experts français en douleur neuropathique, il comporte une série de 4 questions avec une partie « interrogatoire » fondée sur des descripteurs visant à rechercher la présence de certains symptômes spécifiques et une partie « examen clinique » [Annexe VI]:

- Questions 1 et 2 (7 items) : le praticien interroge le patient et remplit le questionnaire.

- Questions 3 et 4 (3 items) : à partir de l'examen clinique, le praticien remplit les données.

A chaque item, il doit apporter une réponse OUI ou NON.

A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque OUI et 0 pour chaque NON. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.

Le DN4 a fait l'objet d'une validation complète en français [134]. Il est simple et rapide d'utilisation, et pourrait être utilisé par des spécialistes de la douleur ou en médecine générale dans la pratique clinique quotidienne comme un outil de dépistage pour mieux détecter la douleur neuropathique.

Si le score est égal ou supérieur à 4, le DN4 permet de « dépister » une douleur neuropathique avec une sensibilité et une spécificité excellentes de 82.9 % et 89.9 % respectivement. [139]

Bouhassira et al., ont également validé un format de sept éléments du questionnaire, appelé DN4-interview, qui est limité aux sept descripteurs sensoriels et peut être utilisé comme un questionnaire d'auto-évaluation. Un score seuil de 3 a permis une sensibilité de 78% et une spécificité de 81,2% [140].

En outre, Spallone et al ont validé la version complète du DN4 et le DN4-Interview dans le dépistage de la NDD et ont constaté qu'ils possèdent une haute précision diagnostique. En effet, un seuil de 4 pour le DN4 et un seuil de 3 pour le DN4-interview ont fait preuve d'une spécificité (92% et 84% respectivement) et d'une sensibilité (80% et 84% respectivement) élevées pour l'identification de la NDD [141].

Dans notre étude, nous nous sommes servis de la version arabe marocaine du DN4-interview [Figure 12]. Harifi et al., ont confirmé la fiabilité et la validité de la version arabe en dialecte marocain du DN4-Interview [140].

Pareillement à son équivalente française, la valeur seuil pour le diagnostic de la douleur neuropathique est un score de 3/7, et en terme de performance globale la version arabe est similaire à la version française (AUC = 0,88 vs. AUC = 0,87, respectivement), bien que sa sensibilité est plus élevée (89,4% contre 78%) alors que sa spécificité est plus faible (72,4% contre 81,2%) par rapport à la version originale [140].

استمارة DN4

باش تعرف واش فيك صداع (حريق) العصب جاوب على هاد الأسئلة الأربعة بنعم أو لا:

استجواب المريض:

السؤال 1: واش هاد الصداع (الحريق) بحال شي علامة (خاصية) أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
☐	☐	1. عافية
☐	☐	2. (احساس ببرد مؤلم) بحال تلج
☐	☐	3. ضريب الضو

السؤال 2: واش هاد الصداع معاه في نفس الموضع (البلاصة) واحد العلامة أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
☐	☐	4. تنمال
☐	☐	5. لقريص أو دكان بليباري
☐	☐	6. كيركد عليك هاد الموضع
☐	☐	7. الحكمة

Figure 17 : Version arabe en dialecte marocain du DN4-interview

Peu d'études ont fourni les détails de leurs questionnaire DN4 et interview. Le Tableau XXII montre les caractéristiques neuropathiques de la douleur chez nos patients diabétiques et leurs proportions en comparaison avec autres études.

Tableau XXV : pourcentages des descriptifs de la douleur neuropathique du DN4

%	Jambart et al	Halawa et al	Bouhassira et al	Notre étude
Brûlure	53.9	67.6	57.7	23.7
Sensation de froid douloureux	27	26.9	28	4.7
Décharges électrique	29.2	34.5	52	15.7
Fourmillements	47	60.2	66	23.7
Picotements	42.2	48.2	57	16.3
Engourdissement	57.4	65.7	66.5	23.3
Démangeaison	23.1	19.5	24	10.7
Hypoesthésie au tact	37.3	34.8	–	3.3
Hypoesthésie à la pique	26.9	–	–	10
Frottement	23.8	26.5	–	5.7

En concordance avec les autres études, nous avons trouvé que la sensation de brûlure, le fourmillement et l'engourdissement étaient les manifestations de la neuropathie douloureuse les plus rapportées par nos diabétiques.

2.3. Examen clinique

L'examen clinique doit rechercher des signes évoquant typiquement une atteinte des petites fibres :

- diminution de la perception de la pique et/ou du chaud/froid ;
- allodynie au tact ou au frottement ou une hyperalgésie.

Une lésion des fibres A delta peut entrainer une neuropathie autonome associée aux douleurs de neuropathie périphérique. Plus tardivement et inconstamment, 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 [6].

Une fois le diagnostic de neuropathie douloureuse posé, avant d'entreprendre un traitement, on doit mesurer l'intensité de la douleur (cotation sur 10) sur une échelle visuelle analogique ou numérique, afin d'évaluer l'efficacité du traitement [6].

2.4. Place des examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour reconnaître la douleur neuropathique et débiter un traitement analgésique adapté. Cependant, devant toute douleur neuropathique, il faut réaliser une enquête lésionnelle et étiologique, en s'aidant des examens complémentaires appropriés, dans le but d'identifier ou de confirmer la lésion neurologique en cause et d'en établir l'étiologie [6].

2.5. 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) [142,143,144] quant aux diagnostics différentiels possibles de la douleur, démontrent que la seule démarche clinique conduit au diagnostic dans la majorité des cas.

a. L'AOMI :

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 [145,146]. 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 [147]. 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.

b. 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 de la zone douloureuse. L'examen diagnostique de choix est l'IRM [6].

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 [148], avec parfois notion de discopathie. L'EMG, s'il est demandé, confirmera l'atteinte radiculaire avec préservation des potentiels d'action sensitifs.

c. Autres diagnostics différentiels

- Le syndrome des jambes sans repos : paresthésies et dysesthésies profondes des deux membres inférieurs, apparaissant 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 [149].
- La présence de comorbidités associées, locale, loco-régionale ou systémique doit amener à la vigilance diagnostique [147] : 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 [6].

V. Traitement :

La NDD représente un défi thérapeutique autant pour le corps soignant que pour les patients. Il est estimé que jusqu'à 39% des sujets souffrant de NDD peuvent être non traités [81], dans notre étude cette proportion s'élève à 74%. Il n'existe pas un seul traitement qui peut prévenir ou inverser les changements neuropathiques ou qui peut donner un soulagement total de la douleur.

Le traitement de la NDD repose sur 3 volets : un bon contrôle glycémique avec prise en charge des facteurs de risque, un traitement basé sur les mécanismes pathogéniques et un traitement symptomatique de la douleur [150].

1. Traitements à visée étiopathogénique :

Les traitements à visée étiopathogénique ont pour cible les processus physiopathologiques sous-jacents pour prévenir la perte des fibres nerveuses. Un certain nombre de traitements a été évalué dans la NDD (Figure 30).

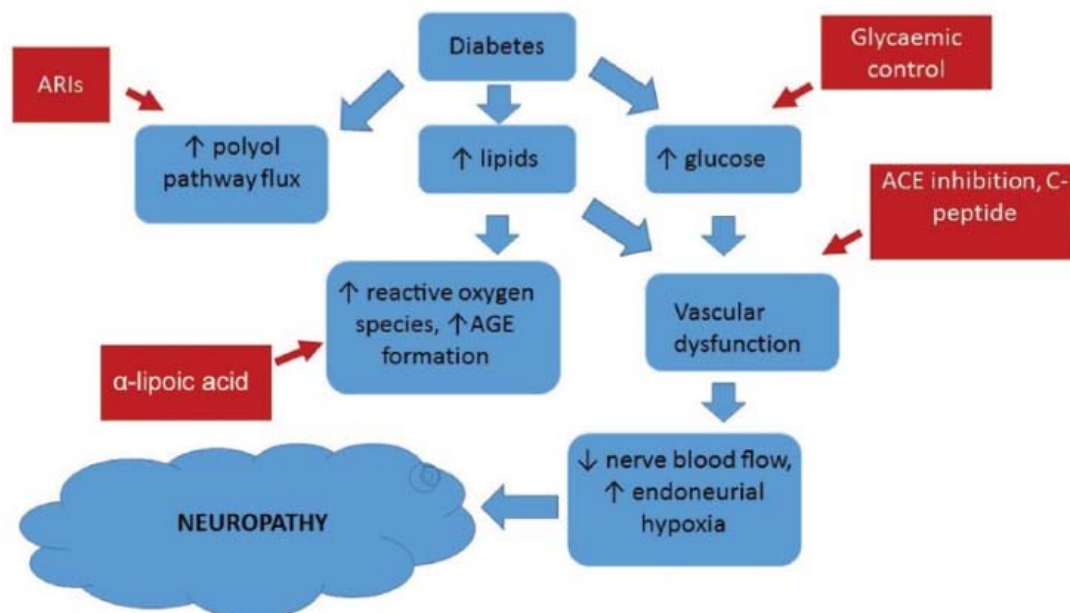


Figure 18 : Physiopathologie de la neuropathie diabétique et sites d'action des traitements étiopathogéniques [150].

1.1. L'équilibre glycémique :

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 [151], mais que l'amélioration de l'équilibre glycémique soit un facteur de diminution 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 douleurs lors de la disparition des fibres nerveuses [152,1153].

Des études de grande taille, dont celle réalisée chez des patients coronariens venant de subir une angioplastie (étude BARI 2D) [154] montrent que l'amélioration de l'équilibre glycémique en terme d'HbA1c, n'entraîne pas d'amélioration des douleurs neuropathiques [155]. Sorensen [86] 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 [156]. 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 [157] : 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 [156]. Inversement, 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 [158,159]. Les 4 premières années, on retrouve des données contradictoires : pas de freination d'évolution de la neuropathie jusqu'à 4 ans après la transplantation [160] 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 [161,162].

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 [6].

1.2. L'acide alpha-lipoïque :

L'acide α -lipoïque, par ses propriétés anti-oxydantes, aurait un certain intérêt comme le suggèrent une méta-analyse et deux essais randomisés récents améliorant les symptômes de la PCSM, notamment les douleurs, et les déficits moteurs [144]. L'acide alpha-lipoïque est bien tolérée et doit être administrée en perfusion intraveineuse à une dose optimale de 600mg/j [150].

1.3. Les inhibiteurs de l'aldose réductase (IARs) :

L'aldose réductase est une enzyme importante dans la voie des polyols impliquée dans le métabolisme du glucose [163]. Ainsi, les IARs ont été proposés dans la prévention de la PCSM. La plupart des IARs testés avaient des effets indésirables considérables et une efficacité limitée. L'Épalestat, en revanche, améliorait les symptômes neuropathiques avec un profil d'innocuité acceptable [164,165].

1.4. Benfotiamine :

Un analogue liposoluble de la Thiamine/Vitamine B1, qui a été démontré pouvoir inhiber les voies impliquées dans l'altération vasculaire due au diabète chez des modèles animaux. Dans un essai contrôlé contre placebo impliquant 165 patients traités par benfotiamine pendant 6 semaines, des améliorations ont été observées dans le résultat primaire (Neuropathy Symptom Score) du groupe témoin par rapport au placebo [150].

Dans notre étude, un seul diabétique recevait un complexe vitaminique B en association avec l'amitriptyline.

1.5. Autres traitements :

a. C-peptide

Un composant de la pro-insuline. Une thérapie par le C-peptide chez 139 patients dans une étude randomisée en double aveugle, a mis en évidence une amélioration de la fonction sensorielle chez les diabétiques de type 1 et chez les sujets atteints d'une forme légère de neuropathie [164].

b. Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Trandolapril a été rapporté d'améliorer les indices neurophysiologiques de la neuropathie à 12 mois, même chez des patients normotendus avec neuropathie diabétique légère [166]. Par ailleurs, dans un essai randomisé plus large (DENAND study), la combinaison d'un IEC (delapril) et d'un inhibiteur calcique (manidipine) ou le delapril seul, ont significativement ralenti la progression de la neuropathie par rapport au placebo [150].

c. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Hyperlipidémie a été impliquée dans la pathogenèse de la neuropathie diabétique. Un contrôle adéquat des taux de lipides sanguins par des agents hypolipémiants peut prévenir la survenue de la PCSM ou en ralentir l'évolution [167]. Les statines ont été proposées d'avoir un effet neuroprotecteur supplémentaire [168].

2. Traitement symptomatique :

La prise en charge de la douleur neuropathique dans le diabète demeure un défi majeur pour les cliniciens. Un certain nombre de recommandations cliniques ont évolué pour guider les cliniciens quant aux traitements les plus efficaces pour ces patients.

La sécurité et l'efficacité des différents analgésiques sont généralement comparées dans la NDD à travers les nombres nécessaires pour traiter (NNT) ou les nombres nécessaires pour nuire, afin d'atteindre 30% ou 50% de soulagement de la douleur [150]. (Figure 19).

Le choix des agents de première ligne et de deuxième ligne diffère entre les guidelines, en raison des différences méthodologiques intrinsèques dans les critères employés pour définir l'efficacité. Cependant, la plupart des recommandations suggèrent habituellement l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques (TCA), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-norépinephrine (IRSN) ou d'analogues de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) (gabapentine ou prégabaline) comme agents de première intention suivis d'opioïdes et de traitements topiques [169].

Drug	NNT	AAN [2011]	NICE [2013]	EFNS [2010]	NeuPSIG IASP [2010]	Mechanism of action
<i>TCAs</i>				First line		Inhibit reuptake of noradrenaline and serotonin
Amitriptyline	1.3	Second line	First line			
Desipramine	2.6				First line	
Imipramine	2.2					
<i>SNRIs</i>		Second line		First line	First line	Inhibit reuptake of noradrenaline and serotonin augmenting descending inhibitory pathways
Duloxetine	6.0		First line			
Venlafaxine	3.1					
<i>GABA analogues</i>				First line	First line	
Gabapentin	5.8		First line			Bind to voltage-gated calcium channels and reduces the synaptic release of several neurotransmitters
Pregabalin	5.0	First line	First line			
<i>Opioids</i>		Second line		Second line	Second line	
Tramadol	3.8		Second line			μ -opioid receptor agonist
<i>Topical</i>						
Capsaicin (0.075% cream)	6.6					Depletion of the neurotransmitter substance P from primary afferent neurones and loss of IENFD

AAN, American Academy of Neurology; EFNS, European Federation of Neurological Societies; IENFD, intraepidermal nerve fibre density; NeuPSIG IASP, Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.
[Hollingshead *et al.* 2006; Saarto and Wiffen, 2007; Derry *et al.* 2009; Lunn *et al.* 2009; Moore *et al.* 2009a, 2011; Attal *et al.* 2010; Dworkin *et al.* 2010; Bril *et al.* 2011; Spallone, 2012].

Figure 19 : Nombre nécessaire pour traiter pour atteindre au moins 50% de soulagement de la douleur avec une comparaison des guidelines [150].

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

Ils sont reconnus [170,171] comme faiblement efficaces ou inefficaces pour soulager la douleur neuropathique.

2.2. Les antidépresseurs :

a. Les antidépresseurs tricycliques

Ils sont largement utilisés depuis longtemps en pratique. Leur effet sur la douleur est indépendant de leur action anti-dépressive et serait lié à l'inhibition de la recapture pré-synaptique de la sérotonine et/ ou de la nor-adrénaline et une action antagoniste sur les récepteurs 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 [171–179], même s'il s'agit pour la plupart d'études de courte durée et sur de petits effectifs. L'efficacité des différentes molécules semble comparable [180]. 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).

Dans notre étude, le tiers des patients sous traitement (33%), était sous ATD-tricycliques et spécifiquement sous Amitriptyline, vu son coût bas et sa titration facile.

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 indésirables notamment effet anticholinergique et pondéral sont plus marqués avec l'amitriptyline [181].

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 rebelles » ; la clomipramine dans les douleurs neuropathiques.

b. Les 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) [182–184]. 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 [84] ; le passage à une posologie supérieure n'entraîne pas de surcroît d'efficacité mais s'accompagne d'une plus grande fréquence d'effets indésirables [182,183]. 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 [185]. 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) [186, 187], 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.

c. 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®) [188] et

du citalopram (Seropram®) [189], efficacité inférieure aux tricycliques dans une étude [88]. Une étude montre l'absence d'efficacité de la fluoxétine (Prozac®) [174]. Une revue systématique de la littérature conclue à un effet minime et cliniquement insuffisant des IRS dans les douleurs neuropathiques [180].

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

2.3. Les antiépileptiques :

a. La gabapentine (Neurontin®)

Malgré sa dénomination et sa parenté structurale 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 [6].

La gabapentine a prouvé son efficacité sur la douleur neuropathique dans des études randomisées et contrôlées de bonne qualité méthodologique (niveau A) [190–194]. 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 [195]. 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 [196]. 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 [195].

Il est conseillé pour augmenter la tolérance de débiter 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 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.

b. 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) [197–201]. 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]. Les troubles du sommeil et les troubles anxieux sont significativement diminués.

La prégabaline est peu métabolisée par le foie, ne présente pas d'interférence 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, oedèmes et prise de poids.

La prégabaline a une AMM dans l'indication des douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

c. 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 [203, 204]. 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 1er mois puis tous les 2 à 3 mois).

d. Autres anti-épileptiques

Malgré un niveau de preuve d'efficacité significatif (niveau A) la lamotrigine (Lamictal®) [205,206], et l'oxcarbazépine (Trileptal®) ont une efficacité d'intensité modeste [207]. L'efficacité du valproate de sodium (Depakine®) [208] 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 [79]. Aucun de ces anti-épileptiques n'a d'AMM dans la NDD.

d.1. Le clonazépine (Rivotril®)

Le clonazépine 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 [209], 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 clonazepam 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.

2.4. Les opioïdes :

L'oxycodone (Oxycontin ®) à libération prolongée a prouvé son efficacité dans la NDD (niveau A) [210–212] ainsi que dans les douleurs post-zostériennes.

Les opioïdes doivent être utilisés en dernière intention. Les effets 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 [79]. 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 [213,214]. 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 épileptogène, tels que les tricycliques.

Des précautions d'emploi s'imposent en cas d'association du tramadol avec des traitements agissant sur la recapture de la sérotonine, du fait d'un risque potentiel de syndrome sérotoninergique

2.5. 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) [179, 215] 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 de niveau A [216] 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®) à un autre antiépileptique (la lamotrigine), dans une étude sur un faible effectif mais de bonne méthodologie [175], 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 [217] qui conclue que la duloxétine a une efficacité comparable aux deux autres.

2.6. 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) [193].

Un effet additif a été retrouvé pour l'association gabapentine/morphine par rapport à la monothérapie par gabapentine ou morphine [218] (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) [179] (niveau A).

2.7. Autres traitements :

a. Traitements topiques

Capsaïcine (extrait de paprika), dont l'application topique est efficace dans la NDD. Pourtant la dénervation épidermique que peut engendrer la Capsaïcine implique une mise en garde de son usage [150].

L'Isosorbide trinitrate en spray permet de réduire de 18% la douleur dans la neuropathie diabétique, comme témoigné dans un essai contrôlé contre placebo [150].

La lidocaïne à 5% en patches a également montré une réduction significative de la douleur avec une amélioration de la qualité de vie [150].

b. 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 [219].

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 [220].

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 [221].

3. Traitement non pharmacologique :

La stimulation électrique transcutanée a fait l'objet de quelques études randomisées [222] et peut être recommandées en cas de douleur d'étendue 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.

4. Recommandations thérapeutiques:

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 évaluée 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 débiter 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 [223]. 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 (effergal par exemple) étant donnés 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 XXVI*). 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 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 clonazépam 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 indésirables 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 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 3e intention on peut utiliser le tramadol voire un morphinique.

Tableau XXVI : Exemples d'avantages et d'inconvénients qui peuvent influencer le choix des molécules les plus souvent utilisées dans la neuropathie douloureuse [6].

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 adréno-lytiques
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	Tégréto®		Titration Inducteur enzymatique Effets indésirables Coût
Clonazépan	Rivotril®	Gouttes Coût faible	Effet antalgique non étudié Somnolence, troubles de la mémoire Dépendance, syndrome de sevrage



CONCLUSION



En dépit de son impact sur la qualité de vie et de sa prévalence d'environ 15 % [141], la neuropathie diabétique douloureuse demeure largement sous diagnostiquée et sous traitée.

En effet, la présente étude a montré que presque 1 diabétique sur 6 souffrait d'une NDD, les patients n'en parlent pas spontanément et par conséquent 74 % de notre cohorte en souffrait en absence de traitement, d'où l'importance de la sensibilisation des diabétologues et des médecins généralistes sur cette complication encore sous estimée.

Nos résultats ont été en concordance avec la littérature en termes de facteurs de risque de la NDD, dont la prévalence semble augmenter significativement avec l'âge avancée, le sexe féminin, la durée d'évolution du diabète, l'HTA, la dyslipidémie, la présence de rétinopathie et la sédentarité. La présence de ces facteurs de risque pourrait aider à identifier les diabétiques à risque de développer une NDD.

Le diagnostic de la NDD est clinique et la disponibilité d'un outil de dépistage facile et précis pour la douleur neuropathique comme le DN4 permet de faciliter son approche diagnostique.

Bien qu'il existe une panoplie d'options thérapeutiques, ainsi que divers guidelines et algorithmes. Aucun ne s'est avéré satisfaisant, en outre, seulement trois médicaments sont approuvés par le FDA (doloxétine, prégabaline et tapentadol LP) pour le traitement de la NDD [150]. Les recherches futures doivent établir les combinaisons médicamenteuses les plus efficaces, exploiter de nouveaux mécanismes et rechercher de nouveaux médicaments pour le traitement de la douleur chez les diabétiques.



ANNEXE I :

Fiche d'enquête

Nom Prénom

N° Patient :

N° dossier :

A. Données sociodémographiques :

Age : Sexe : M ☐ F ☐

Ethnicité : Blanc ☐ Subsaharien ☐
Autre ☐

Profession :

Lieu de résidence : Urbain ☐ Rural ☐

Etat Matrimonial : Célibataire ☐ Marié(e) ☐
Veuf (ve) ☐ Divorcé(e) ☐

Niveau socio-économique : Bas ☐ Moyen ☐ Elevé ☐
Mutualiste : Oui ☐ Non ☐

B. Mesures Anthropométriques :

Taille Tour de Taille
Poids Pointure EU.....
IMC:

Maigre ☐ Normal ☐ Surpoids ☐
Obésité grade I ☐ Obésité grade II ☐ Obésité grade III ☐

C. Habitudes Toxiques :

Tabagisme : Oui ou Sevrage < 3ans ☐ Non ou Sevrage ≥ 3ans ☐
Si Oui : Nombre PA =

Alcoolisme : Oui ☐ Non ☐

QUESTIONNAIRE DN4

Question 1 (interrogatoire) : la douleur présente-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1 - Brûlure	☐	☐
2 - Sensation de froid douloureux	☐	☐
3 - Décharges électriques	☐	☐

Question 2 (interrogatoire) : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4 - Fourmillements	☐	☐
5 - Picotements	☐	☐
6 - Engourdissement	☐	☐
7 - Démangeaisons	☐	☐

استمارة DN4

باش تعرف واش فيك صداع (حريق) العصب جابوب على هاد الأسئلة الأربعة بنعم أو لا:

استجاب المريض:

السؤال 1: واش هاد الصداع (الحريق) بحال شي علامة (خاصية) أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
☐	☐	1. عافية
☐	☐	2. (احساس ببرد مؤلم) بحال تلج
☐	☐	3. ضريب الضو

السؤال 2: واش هاد الصداع معاه في نفس الموضع (البلاصة) واحد العلامة أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
☐	☐	4. تنمال
☐	☐	5. لقريص أو دكان بليباري
☐	☐	6. كيركد عليك هاد الموضع

☐	☐	7. الحكة
--------------------------	--------------------------	----------

Question 3 (examen) : la douleur est-elle localisée dans le territoire ou l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8 - Hypoesthésie au tact	☐	☐
9 - Hypoesthésie à la piqûre	☐	☐

Question 4 (examen) : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10 - Le frottement	☐	☐

Score total du patient : / 10

E. Traitement de la NDD :

▪ Anticonvulsivants :

Gabapentine (Neurontin) ☐ Carbamazépine (Tegretol) ☐ Lamotrigine (Lamictal) ☐

Prégabaline (Lyrica) ☐ Oxcarbazépine (Trileptal) ☐

▪ Antidépresseurs Tricycliques :

Amitriptyline (Laroxyl) ☐ Desipramine (Pertofran*) ☐

Imipramine (Tofranil) ☐

▪ ISRS :

Duloxétine (Cymbalta) ☐ Venlafaxine (Effexor) ☐

▪ Analgésiques Opioides :

Tramadol (Tramal) ☐ Oxycodone (Oxycontin*) ☐ Tapentadol LP (Palexia LP*) ☐

▪ Traitements Topiques :

Crème de Capsaïcine (Zostrix*) ☐ Isosorbide trinitrate en spray (Natispray) ☐
Lidocaïne 5% patch ☐

▪ Autres traitements :

Dextrométhorphan (Akindex) ☐ Vitamines du groupe B ☐
Acide alpha-lipoïque ☐ AINS ☐ Autres ☐

Aucun ☐

ANNEXE II :

Classification de l'OMS et l'International Obesity Task Force

Classification	IMC (kg/m²)
Maigreur (dénutrition)	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Surpoids	25 – 29,9
Obésité	≥ 30
- Obésité grade I	30 – 34,9
- Obésité grade II	35 – 39,9
- Obésité grade III	≥ 40

ANNEXE III :

Tableau I

Classification de dépistage de la rétinopathie diabétique (RD) adaptée aux photographies du fond d'œil.

Stades de gravité de la RD	
Stade 0 : Pas de RD	
Stade 1 : RDNP minime	– Nodule cotonneux isolé ou hémorragie rétinienne, sans micro-anévrisme associé – Micro-anévrismes seulement
Stade 2: RDNP modérée	– Stade plus sévère que le stade 1 – Stade moins sévère que le stade 3
Stade 3: RDNP sévère	– Hémorragies rétinienne et/ou micro-anévrismes de gravité supérieure ou égale à la photographie standard 2A de l'ETDRS dans au moins un champ périphérique – et/ou AMIRs $\geq$ photographie standard 8a – et/ou veines moniliformes
Stade 4 : RD proliférante	– ≥ 1 néovaisseau pré-rétinien ou pré-papillaire $\pm$ fibrose et/ou complications de la RD proliférante : hémorragie intra-vitréenne, pré-rétinienne, décollement de rétine
Classification de la maculopathie	
Stade 0 : Pas d'œdème maculaire	– Absence d'exsudats secs
Stade 1 : Maculopathie débutante	– Présence d'exsudats secs de petite taille et peu nombreux situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula
Stade 2 : Œdème maculaire	– Exsudats secs circinés de taille supérieure à 1 surface papillaire situés à plus d'un diamètre papillaire du centre de la macula – Présence d'exsudats secs situés à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula
AMIRs : anomalies microvasculaires intrarétiniennes, ETDRS : <i>early treatment diabetic retinopathy study</i> , RD : rétinopathie diabétique, RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante.	

ANNEXE IV :



Néphropathie diabétique: Classification de Mogensen

- **Stade I**: hyperfiltration et hypertrophie rénale. *0 ans*
- **Stade II**: lésions histologiques silencieuses. *2-5 ans*
- **Stade III**: microalbuminurie < 30 mg/24h = *néphropathie incipiens*. *10 ans*

SEUIL DE RÉVERSIBILITÉ

- **Stade IV**: protéinurie permanente. *11-15 ans*
- **Stade V**: IRT. *13-18 ans*

ANNEXE V:

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

Patient Version

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

A. History (To be completed by the person with diabetes)

Please take a few minutes to answer the following questions about the feeling in your legs and feet. Check yes or no based on how you usually feel. Thank you.

- | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Are your legs and/or feet numb? | ☐ Yes | ☐ No |
| 2. Do you ever have any burning pain in your legs and/or feet? | ☐ Yes | ☐ No |
| 3. Are your feet too sensitive to touch? | ☐ Yes | ☐ No |
| 4. Do you get muscle cramps in your legs and/or feet? | ☐ Yes | ☐ No |
| 5. Do you ever have any prickling feelings in your legs or feet? | ☐ Yes | ☐ No |
| 6. Does it hurt when the bed covers touch your skin? | ☐ Yes | ☐ No |
| 7. When you get into the tub or shower, are you able to tell the
hot water from the cold water? | ☐ Yes | ☐ No |
| 8. Have you ever had an open sore on your foot? | ☐ Yes | ☐ No |
| 9. Has your doctor ever told you that you have diabetic neuropathy? | ☐ Yes | ☐ No |
| 10. Do you feel weak all over most of the time? | ☐ Yes | ☐ No |
| 11. Are your symptoms worse at night? | ☐ Yes | ☐ No |
| 12. Do your legs hurt when you walk? | ☐ Yes | ☐ No |
| 13. Are you able to sense your feet when you walk? | ☐ Yes | ☐ No |
| 14. Is the skin on your feet so dry that it cracks open? | ☐ Yes | ☐ No |
| 15. Have you ever had an amputation? | ☐ Yes | ☐ No |

Total: _____

MICHIGAN NEUROPATHY SCREENING INSTRUMENT

B. Physical Assessment (To be completed by health professional)

1. Appearance of Feet

Right

a. Normal ☐ 0 Yes ☐ 1 No

b. If no, check all that apply:

Deformities ☐
 Dry skin, callus ☐
 Infection ☐
 Fissure ☐
 Other ☐
 specify: _____

Right

Absent ☐ 0 Present ☐ 1

2. Ulceration

Left

Normal ☐ 0 Yes ☐ 1 No

If no, check all that apply:

Deformities ☐
 Dry skin, callus ☐
 Infection ☐
 Fissure ☐
 Other ☐
 specify: _____

Left

Absent ☐ 0 Present ☐ 1

3. Ankle Reflexes Present ☐ 0 Present/Reinforcement ☐ 0.5 Absent ☐ 1

4. Vibration perception at great toe Present ☐ 0 Decreased ☐ 0.5 Absent ☐ 1

5. Monofilament Normal ☐ 0 Reduced ☐ 0.5 Absent ☐ 1

Present ☐ 0 Present/Reinforcement ☐ 0.5 Absent ☐ 1

Present ☐ 0 Decreased ☐ 0.5 Absent ☐ 1

Normal ☐ 0 Reduced ☐ 0.5 Absent ☐ 1

Signature: _____

Total Score _____ /10 Points

ANNEXE VI :

Questionnaire DN4

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

	Oui	Non
1. Brûlure	☐	☐
2. Sensation de froid douloureux	☐	☐
3. Décharges électriques	☐	☐

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

	Oui	Non
4. Fourmillements	☐	☐
5. Picotements	☐	☐
6. Engourdissements	☐	☐
7. Démangeaisons	☐	☐

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

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	☐	☐
9. Hypoesthésie à la piqure	☐	☐

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

	Oui	Non
10. Le frottement	☐	☐

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Pour un seuil de positivité plus grand ou égal à 4, la sensibilité du score quant au caractère neuropathique de douleurs chroniques est de 83% et la spécificité de 89%.

<http://www.wikimedecine.fr>

ANNEXE VII :

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.



RÉSUMÉ

La neuropathie diabétique douloureuse est une complication fréquente de diabète et peut avoir des conséquences débilantes avec un impact majeur sur la qualité de vie et le coût de la prise en charge. Elle devrait être systématiquement recherchée par l'interrogatoire car les patients n'en parlent pas spontanément. Son diagnostic est clinique d'où l'intérêt de l'identifier en utilisant de nombreux questionnaires. Le questionnaire DN4 (douleur neuropathique en 4 questions) apparaît particulièrement intéressant car rapide, facile à utiliser et validé.

L'objectif principal de l'étude consistait à déterminer la prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse au sein d'une cohorte marocaine composée de 300 sujets diabétiques recrutés des services d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech :

Notre cohorte a été relativement jeune avec une moyenne d'âge de 57.24 ± 9.79 ans et une légère prédominance masculine avec une sex-ratio (F/H) à 0,93. Pour les mesures anthropométriques, L'IMC était en moyenne de 27.53 ± 3.67 kg/m², 78% des patients présentait un surpoids ou une obésité (indice de masse corporelle, $IMC \geq 25$ kg / m²). La taille moyenne de nos patients était de 1.67 m, La pointure moyenne en EU était de 40.28 alors que Le tour de taille moyen était de 104.39 cm. La quasi-totalité des sujets étaient atteints de DT2 (95.7%). 95.7% des sujets étaient suivis avec une durée moyenne d'évolution du diabète de 10.63 ans. L'Hb1c moyenne était de 7.29 %. Sur le plan thérapeutique, la majorité des cas recevait une association sulfamide-biguanide (25,3%). La dyslipidémie représentait le FRCV prédominant étant présente chez 46,3% de nos patients. Quant aux complications dégénératives, 34.3 % de nos patients avaient une rétinopathie diabétique, 26.3% avaient une néphropathie diabétique, 11% avaient une coronaropathie connue, 2.7 % avaient une AOMI connue et 2,7 % un AVC. Un score DN4 ≥ 4 était

retrouvé chez 15.3% des patients, Les brûlures et les fourmillements étaient les manifestations les plus rapportées représentant chacune 23.7%.

Parmi les caractéristiques des sujets et du diabète, le sexe féminin, un âge supérieur à 50 ans, un bas niveau socio-économique, un âge du diabète supérieur à 10 ans, et le non suivi du diabète ont été établis comme des facteurs de risque significatifs ($p \leq 0.05$) pour l'obtention d'un score supérieur ou égal à 4 sur 10 au questionnaire DN4, révélant une NDD.

Parmi les comorbidités l'HTA, la dyslipidémie, la sédentarité et la présence de rétinopathie diabétique ont été retenues comme facteurs de risque significatifs ($p \leq 0.05$).

Abstract

Painful diabetic neuropathy is a frequent complication of diabetes and can have debilitating consequences with a major impact on quality of life and cost of care. Patients don't talk about it spontaneously, thus, they should be systematically questioned concerning suggestive symptoms. The diagnosis of PDN is clinical, hence the need to identify it using many questionnaires. The DN4 questionnaire is particularly interesting, because it is an easy-to-use validated diagnostic tool.

The main goal of this study was to determine the prevalence of painful diabetic neuropathy in a Moroccan cohort composed of 300 diabetic patients recruited from the Departments of Endocrinology and Internal Medicine of the Military Hospital Avicenne Marrakech.

Our cohort was relatively young with a mean age of 57.24 ± 9.79 years and with a slight predominance of males over females (sex ratio F /H= 0.9). in terms of anthropometric measurements, the mean BMI was 27.53 ± 3.67 kg / m², 78% of patients were overweight or obese (body mass index, BMI ≥ 25 kg / m²). The mean size of our patients was 1.67 m, the mean foot size in EU was 40.28 while the mean waist circumference was 104.39 cm. Almost all subjects had DT2 (95.7%). 95.7% of the diabetics had a medical follow-up , and the mean duration of diabetes in these patients was 10.63 years. The mean HbA1c was 7.29%. When it comes to diabetes treatment, the majority were receiving a combination of a sulfamide-biguanide (25.3%). Dyslipidemia represented the common CVRF as it was found in 46.3% of the patients. As for degenerative complications, 34.3% of our patients had diabetic retinopathy, 26.3% had diabetic nephropathy, 11% had coronary artery disease, 2.7% had PAD, and 2.7% had a history of stroke. 15.3% of our cohort had a DN4 score ≥ 4 . Burning and tingling were the most reported sensations, each accounting for 23.7%.

Among the characteristics related to diabetes and the patients, female sex, age over 50 yo, low socioeconomic status, absence of medical follow-up, and duration of diabetes greater than 10 years, were established as significant risk factors ($p < 0.05$) for the presence of PDN in our study.

Among comorbidities, hypertension, dyslipidemia, a sedentary life style and the presence of diabetic retinopathy were found to be significant risk factors for PDN ($p < 0.05$).

ملخص

يعد الاعتلال العصبي المؤلم من المضاعفات الشائعة لداء السكري و التي قد تؤدي الى عواقب وخيمة مع تأثير سلبي على جودة حياة المريض و تكلفة علاج عالية . و بما أن معظم المرضى لا يتكلمون عن أعراض هذا المرض بشكل تلقائي يتوجب استجوابهم. تشخيص المرض سريري، مما يسهل عملية التشخيص باستعمال العديد من الاستبيانات. استبيان DN4 يعد من الاستبيانات المثيرة للاهتمام بشكل خاص لأنه سهل الاستعمال و مصادق عليه. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد مدى انتشار الاعتلال العصبي المؤلم لدى 300 مريض سكري، الذين تم انتقاؤهم من مصلحتي أمراض الغدد و السكري و الأمراض الباطنية بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

متوسط عمر المرضى المدرجين في الدراسة هو 57.24 ± 9.79 سنة مع غلبة طفيفة للجنس الذكري اذ بلغت نسبة الجنس $\sigma/\phi = 0.9$. فيما يخص القياسات الأنثروبومترية، بلغ متوسط مؤشر كتلة الجسم 27.53 ± 3.67 كجم / متر مربع، 78% من المرضى كانوا يعانون من زيادة في الوزن أو سمنة (كجم / متر مربع ≥ 25 مؤشر كتلة الجسم). متوسط الطول لدى المرضى كان 1.67 م و متوسط حجم القدم بالوحدة الاوربية كان 40.28 ، أما متوسط قد الخصر فكان 104.39 سم.

كان معظم الأشخاص المدرجين في الدراسة مصابين بالنوع 2 من مرض السكري بنسبة 95.7%، كما أن 95.7% كانوا متابعين طبيا و بلغ متوسط مدة مرض السكري لديهم 10.63 سنوات. كان متوسط نسبة الخضاب الدموي السكري 7.29% . أما علاجيا ، فغالبية المرضى أي ما يعادل 25.3% كانوا يتلقون مزيج من البايجوانيد و السولفونيلوريا . مثل اضطراب شحوم الدم عامل الخطر القلبي الوعائي السائد حيث تواجد عند 46% من مرضانا. أما بالنسبة للمضاعفات التنكسية فقد كانت نسبة اعتلال الشبكية السكري 34.3% ، و نسبة اعتلال الكلي السكري 26.3%، و نسبة مرض القلب التاجي 11% و نسبة مرض الشريان المحيطي 2.7% و نسبة السكتة الدماغية أيضا 2.7%.

معدل استبيان DN4 فاق أو عادل 4 لدى 15 % من المرضى، و شكل الاحساس بالحرق أو الوخز أكثر الأحاسيس شيوعا حيث بلغت نسبة كل منهما 23.7 % .

من بين الخصائص المتعلقة بالمرضى و بداء السكري و التي كانت لها دلالة احصائية في دراستنا متعلقة بوجود الاعتلال العصبي المؤلم السكري، نذكر: جنس الاناث ، السن أكبر من 50 سنة، المستوى الاقتصادي و الاجتماعي المنخفض، مدة مرض السكري مناهزة لعشر سنوات، غياب المتابعة الطبية. و كذلك بالنسبة للأمراض المصاحبة ، فقد شكل ارتفاع ضغط الدم، اضطراب شحوم الدم، غياب النشاط البدني و اعتلال الشبكية السكري أهم العوامل التي واكبت تواجد الاعتلال العصبي المؤلم السكري في دراستنا.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Fédération Internationale du Diabète**
Rapport 2015, disponible sur le site : www.diabetesatlas.org.
2. **Ministère de la santé**
Rapport de l'état de santé de la population marocaine 2012.
Disponible sur le site : <http://www.sante.gov.ma>.
3. **Feldman EL, Shefner JM, Dashe JF.**
Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. UptoDate Oct 2016.
4. **Aslam A, Singh J, Rajbhandari S.**
Prevalence of Painful Diabetic Neuropathy Using the Self-Completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Questionnaire in a Population with Diabetes. Can J Diabetes. 2015 Aug;39(4):285–95.
5. **Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A.**
Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. PLoS One. 2013 Sep 13;8(9):e74195.
6. **A. Hartemann et al.**
Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. Diabetes Metab. 2011 Nov;37(5):377–88
7. **Aslam A, Singh J, Rajbhandari S.**
Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. Pain Res Treat. 2014; 2014:412041.
8. **Russell JW, Zilliox LA.**
Diabetic Neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014 Oct; 20(5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–1240.
9. **Boulton A, Cavanagh PR et Rayman G**
Diabetic Neuropathy Chapter 3. . The Foot in Diabetes, 4th Edition. 19 SEP 2006.
10. **P. Valensi, I. Banu, S. Chiheb**
Neuropathie diabétique. Diabétologie chap 12. 2014.
11. **Solomon Tesaye**
Diabetic Neuropathy. Chap 6. The diabetic foot 2nd edition.

12. **Bennett MI, et al.**
Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
13. **Bouhassira D, 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.
14. **Gordois A, et al.**
The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care* 2003;26:1790–5.
15. **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.
16. **Van Acker K, et al.**
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.
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. **Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M.**
Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006;22:681–5.
19. **Galer BS, Gianas A, Jensen MP.**
Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diab Res Clin Pract* 2000;47:123–8.
20. **Tölle T, Xu X, Sadoski AB.**
Painful diabetic neuropathy: a crosssectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006;20:26–33.
21. **Barrett AM, et al.**
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. **Merskey H, Bogduk M.**
Classification of chronic pain, 2nd ed., Seattle: IASP Press; 1994.
24. **Dworkin B,**
and the members of the Classification Subcommittee of the Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain.
Disponible sur le site : <http://www.neupsig.org/>.
25. **Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ.**
Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. Nat Rev Drug Discov 2009;8(1):55-68.
26. **Moran MM, McAlexander MA, BirroT, Szallasi A.**
Transient receptor potential channels as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2011;10:601-20
27. **Gees M, Owsianik G, Nilius B, Voets T.**
TRP channels. Compr Physiol 2012;2(1):563-608.
28. **Lefaucheur J.-P.**
Neuropathies douloureuses et atteinte des petites fibres. Revue Neurologique. 2014 Volume 170, n° 12 pages 825-836.
29. **Wada A.**
Roles of voltage-dependent sodium channels in neuronal development, pain, and neurodegeneration. J Pharmacol Sci 2006;102(3):253-68.
30. **Nieto FR, et al.**
Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. Mar Drugs 2012;10(2): 281-305
31. **Melzack R, Wall PD.**
Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-9.
32. **Basbaum AI, Bautista DM, G, et Julius D .**
Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell. 2009 Oct 16; 139(2): 267-284.

33. **Garcia-Larrea L, Magnin M.**
Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. La Presse Médicale Volume 37, n° 2P2, pages 315–340 (février 2008)
34. **Boulton A. J. M.**
“What causes neuropathic pain?” Journal of Diabetes and Its Complications, vol. 6, no. 1, pp. 63–68, 1992.
35. **Kihara M, Zollman P.J, Smithson I, Lagerlund T.**
Low, “Hypoxic effect of exogenous insulin on normal and diabetic peripheral nerve,” The American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism, vol. 266, no. 6, pp. E980–E985, 1994.
36. **Tesfaye S, et al.**
“Arterio–venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis),” Diabetologia, vol. 39, no. 3, pp. 329–335, 1996.
37. **Larsen P.R, et al.,**
Williams Textbook of Endocrinology, Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 10th edition, 2002.
38. **Gold MS, et al.**
Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. J Neurosci 2003;23:158–66.
39. **Cao YQ.**
Voltage-gated calcium channels and pain. Pain 2006;126:5–9.
40. **Luo ZD, et al.**
Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. J Neurosci 2001;21:1868–75.
41. **Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD.**
Spinal dorsal horn calcium channel alpha2delta–1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. J Neurosci 2004;24:8494–9.
42. **Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP et al.**
Calcium channel alpha2–delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2–delta type 1 genetically modified mice. Brain Res 2006;1075:68–80

43. **Y. Inoue et A. Kimura.**
"Methylglyoxal and regulation of its metabolism in microorganisms," *Advances in Microbial Physiology*, vol. 37, pp. 177-227, 1995.
44. **Bierhaus A, et al.**
"Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy," *Nature Medicine*, vol. 18, no. 6, pp. 926-933, 2012.
45. **Han Y,et al.**
"Plasma methylglyoxal and glyoxal are elevated and related to early membrane alteration in young, complication-free patients with Type 1 diabetes," *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 305, no. 1-2, pp. 123-131, 2007.
46. **Andersson D, et al.**
"Methylglyoxal evokes pain by stimulating TRPA1," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 10, Article ID e77986, 2013.
47. **Herzberg U, Eliav E, Dorsey JM, Gracely RH, Kopin IJ.**
NGF involvement in pain induced by chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Neuroreport* 1997;8:1613-8.
48. **Dyck PJ, et al.**
Intradermal recombinant human nerve growth factor induces pressure allodynia and lowered heat-pain threshold in humans. *Neurology* 1997;48:501-5.
49. **Devor M, Janig W.**
Activation of myelinated afferents ending in a neuroma by stimulation of the sympathetic supply in the rat. *Neurosci Lett* 1981;24:43-7.
50. **Raja S, Treede R, Davis K, et Campbell J.**
"Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain," *Anesthesiology*, vol. 74, no. 4, pp. 691-698, 1991.
51. **Jänig W, et al.**
Rôle du système sympathique dans les douleurs neuropathique. D'après McLachlan et al. Disponible sur le site :<http://www.physiologie.uni-kiel.de/en/research/autonomic-nervous-system-and-pain>.
52. **Willer JC.**
Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80

53. **Willer JC.**
Nociceptive flexion reflex as a physiological correlate of pain sensation in humans. Handbook of Physiology. Amsterdam: Elsevier; 1984. (p. 87–110).
54. **Lim J, Lim G, Sung B, Wang S, Mao J.**
Intrathecal midazolam regulates spinal AMPA receptor expression and function after nerve injury in rats. Brain Res 2006;1123:80–8.
55. **Tomiyama M, et al.**
Upregulation of mRNAs coding for AMPA and NMDA receptor subunits and metabotropic glutamate receptors in the dorsal horn of the spinal cord in a rat model of diabetes mellitus. Brain Res Mol Brain Res 2005;136:275–81.
56. **Ma QP, Woolf CJ.**
Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: Implications for the treatment of mechanical allodynia. Pain 1995;61:383–90.
57. **Kocsis P, et al.**
NR2B receptors are involved in the mediation of spinal segmental reflex potentials but not in the cumulative motoneuronal depolarization in vitro. Brain Res Bull 2004;64:133–8.
58. **Poyhia R, Vainio A.**
Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. Clin J Pain 2006;22:32–6.
59. **A. von Hehn C, Baron R, et Woolf CJ.**
Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. Neuron. 2012 Feb 23; 73(4): 638–652.
60. **Willis W and K. N.**
Westlund, “Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain,” Journal of Clinical Neurophysiology, vol. 14, no. 1, pp. 2–31, 1997
61. **Goldstein D, Lu Y, Detke M, Lee T, and S.**
Iyengar, “Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy,” Pain, vol. 116, no. 1–2, pp. 109–118, 2005.
62. **Harati Y, et al.**
“Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy,” Neurology, vol. 50, no. 6, pp. 1842–1846, 1998.

63. **Otis J, et al.**
"A randomized controlled pilot study of a cognitive-behavioral therapy approach for painful diabetic peripheral neuropathy," *Journal of Pain*, vol. 14, no. 5, pp. 475-482.
64. **Dejerine J, Roussy G.**
Le syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906;14:521-32.
65. **Fischer T, Tan A, Waxman S.**
"Thalamic neuron hyperexcitability and enlarged receptive fields in the STZ model of diabetic pain," *Brain Research*, vol. 1268, pp. 154-161, 2009.
66. **Selvarajah D, Wilkinson I, Gandhi R, Griffiths P, et Tesfaye S.**
"Microvascular perfusion abnormalities of the thalamus in painful but not painless diabetic polyneuropathy: a clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 3, pp. 718-720, 2011.
67. **Eaton S, et al.**
"Increased sural nerve epineurial blood flow in human subjects with painful diabetic neuropathy," *Diabetologia*, vol. 46, no. 7, pp. 934-939, 2003.
68. **Gustin S, et al.**
"Pain and plasticity: is chronic pain always associated with somatosensory cortex activity and reorganization?" *The Journal of Neuroscience*, vol. 32, no. 43, pp. 14874-14884, 2012
69. **Knotkova H, Cruciani R.**
"Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain," *Methods in Molecular Biology*, vol. 617, pp. 505-515, 2010.
70. **Treister R, Lang M, Klein M, Oaklander A.**
"Non-invasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the motor cortex for neuropathic pain-at the tipping point?" *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 4, no. 4, Article ID e0023, 2013.
71. **Sui-Whi J, Ming-Shyan L, Wen-Nan C, Beaton R, Mei-Yen C**
Prevalence, discomfort and self-relief behaviours of painful diabetic neuropathy in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016 Oct 3;6(10):e011897.
72. **Wu .EQ et al.**
Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2035-42.

73. **Jambart S et al.**
Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. J Int Med Res. 2011;39(2):366–77.
74. **Abbott CA, RA .Malik , van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ.**
Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. Diabetes Care. 2011 Oct;34(10):2220–4.
75. **Bohlega S et al.**
Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the Middle East region. J Int Med Res. 2010 Mar–Apr;38(2):295–317.
76. **Halawa MR et al.**
Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia. Curr Med Res Opin. 2010 Feb;26(2):337–43
77. **S. Aouiche et al.**
Neuropathie diabétique douloureuse : fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. Médecine des maladies Métaboliques Volume 8, n° 2 pages 211–215 (avril 2014).
78. **Ziegler D et al.**
Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Pain Med. 2009 Mar;10(2):393–400
79. **Attal N, et al.**
Treatment of neuropathic pain. 2009 revision In: Willison H, et al (Eds). European Handbook of Neurological Management. EFNS; 2009
80. **Erbas T et al.**
Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. J Clin Neurophysiol. 2011 Feb;28(1):51–5.
81. **Daousi C et al**
Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med. 2004 Sep;21(9):976–82.
82. **Dyck PJ, et al.**
The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a populationbased cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993;43: 817e24.

83. **Tesfaye S, et al.**
Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377e84.
84. **Robinson LR, et al.**
Height is an independent risk factor for neuropathy in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:97–102.
85. **Adler AI, et al.**
Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997;20:1162–7.
86. **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.
87. **Papanas N, Ziegler D .**
Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring–Summer;12(1–2):48–62.
88. **Espín–Paredes E, Guevara–López U, Arias–Rosa J, Pérez–Carranco M.**
Factores de riesgo asociado a neuropatía diabética dolorosa. *Revista Mexicana de Anestesiología.* Vol. 33. No. 2 Abril–Junio 2010 pp 69–73.
89. **Ma WY, et al.**
Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012. 26(4):296–300
90. **Skriver MV, Sandbaek A, Kristensen JK, Stovring H.**
Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015. 3:e000060.
91. **Ziegler D, et al.**
Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008. 31(3):464–469.
92. **Ziegler D, et al.**
Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009. 10(2):393–400.

93. **Ziegler D, et al.**
Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. Eur J Pain 2009. 13(6):582-587.
94. **Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S.**
Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Diabetes Care 2011. 34(7):1642-1647.
95. **Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE.**
Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. Handb Clin Neurol 2014. 126:3-22.
96. **Adler AI, et al.**
Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1997. 20(7):1162-1167.
97. **Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ.**
Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. Diabetes 1997. 46(4):665-670.
98. **Partanen J, et al.**
Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995. 333(2):89-94.
99. **Tesfaye S et al.**
Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005. 352(4):341-350
100. **Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF.**
Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care 1994. 17(10):1172-1177.
101. **Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW.**
Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. Diabetes Care 1996. 19(11):1243-1248.
102. **Tesfaye S, 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(11):1377-1384.

103. **Wiggin TD, et al.**
Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009. 58(7):1634–1640.
104. **Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA.**
Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. 6:CD007543.
105. **Boussageon R, et al.**
Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011. 343:d4169.
106. **Boulton AJ.**
The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008. 24(Suppl1):S3–S6.
107. **Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF.**
Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997. 20(3):322–329.
108. **Shaw JE, et al.**
Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1998. 42(2):131–139.
109. **Ziegler D, et al.**
Overexpression of cutaneous mitochondrial superoxide dismutase in recent-onset type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015. 58(7):1621–1625.
110. **Hoeldtke RD, Bryner KD, Corum LL, Hobbs GR, Van Dyke K.**
Lipid peroxidation in early type 1 diabetes mellitus is unassociated with oxidative damage to DNA. *Metabolism* 2009. 58(5):731–734.
111. **Hoeldtke RD, Bryner KD, Van Dyke K.**
Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clin Auton Res* 2011. 21(1):19–28.
112. **Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD.**
The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med* 1992. 9(4):349–353.

113. **Low SK, et al.**
Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore* 2015. 45(5):164–171.
114. **Prasannakumar M, et al.**
An observational, cross-sectional study to assess the prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in India (START-India). *Indian J Endocrinol Metab* 2015. 19(4):520–523.
115. **Papanas N, Liakopoulos V, Maltezos E, Stefanidis I.**
The diabetic foot in end stage renal disease. *Ren Fail* 2007. 29(5):519–528.
116. **Agrawal RP, et al.**
Prevalence of micro and macrovascular complications and their risk factors in type-2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2014. 62(6):504–508.
117. **Bitirgen G, Ozkagnici A, Malik RA, Kerimoglu H.**
Corneal nerve fibre damage precedes diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2014. 31:431–438
118. **Nitoda E, et al.**
Correlation of diabetic retinopathy and corneal neuropathy using confocal microscopy. *Curr Eye Res* 2012. 37:898–906.
119. **Davies B, Cramp F, Gauntlett-Gilbert J, Wynick D, McCabe CS.**
The role of physical activity and psychological coping strategies in the management of painful diabetic neuropathy – A systematic review of the literature. *Physiotherapy* 2015. In press.
120. **Vinik AI, Maser RE, Ziegler D.**
Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2010. 33(7):1688–1690.
121. **Brownrigg JR, et al.**
Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014. 100(23):1837–1843
122. **Charles M, et al.**
Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011. 34(10):2244–2249.

123. **Ybarra-Munoz J, et al.**
Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes: A 10-year prospective study. Eur J Cardiovasc Nurs 2014. In press.
124. **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.
125. **Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM.**
Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004;1458-86.
126. **Lunetta M, et al.**
A simplified diagnostic test for ambulatory screening of peripheral diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 1998;39:165-72.
127. **Devigili G, et al.**
The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. Brain 2008;131:1912-25.
128. **Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ.**
Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. Pain. 2006;122:289-94.
129. **Bouhassira D et al.**
Les douleurs neuropathiques. Institut UPSA de la douleur, ed 2000
130. **Bouhassira D, Attal N**
Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. Pain (2011) 152 (3 Suppl): S74-83.
131. **Bennett M .**
The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001 May;92(1-2):147-57.
132. **Al-Geffari M.**
Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. Int J Health Sci (Qassim). 2012 Jun; 6(2): 127-134.
133. **Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H.**
Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin Neurol Neurosurg. 2006 Jul;108(5):477-81. Epub 2005 Sep 16.

134. **Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Mine M.**
Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Volume 11, n° 1 pages 3–21 (février 2010).
135. **Krause SJ, Backonja MM.**
Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain. 2003 Sep–Oct;19(5):306–14.
136. **Cruccu G et Truini. A.**
Tools for Assessing Neuropathic Pain. PLoS Med. 2009 Apr; 6(4): e1000045.
137. **Portenoy R .**
Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1555–65.
138. **Poquet N, Lin C**
The Brief Pain Inventory (BPI). Journal of Physiotherapy 62 (2016) 52.
139. **Bouhassira D et al.**
Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005 Mar;114(1–2):29–36. Epub 2005 Jan 26.
140. **Harifi G et al.**
Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. Pain Pract. 2011 Mar–Apr;11(2):139–47
141. **Spallone V et al.**
Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. Diabet Med. 2012 May;29(5):578–85.
142. **Dworkin RH, et al.**
Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. J Pain 2007;8:118–26.
143. **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.

144. **Ziegler D.**
Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:S52-7.
145. **Norgren L et al.**
Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5-67
146. **HAS avril 2006.**
Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs.
147. **Horowitz SH.**
The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007;91:21-30.
148. **Siebert E, et al.**
Lumbar spinal stenosis: syndrome, diagnostics and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009;5:392-403.
149. **Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL.**
Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007;28:S37-46.
150. **Javed S, Petropoulos I, Alam U, et Malik R.**
Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 Jan; 6(1): 15-28.
151. **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.
152. **Said G, et al.**
Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994;35:559-69.
153. **Llewelyn JG, et al.**
Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 1991;114:867-92.

154. **Pop-busui R, 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.
155. **Boucek P.**
Advanced diabetic neuropathy: a point of no return? *Rev Diabet Stud* 2006;3:143-50.
156. **Boulton AJ, et al.**
Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386-90.
157. **Oyibo SO, et al.**
The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002;19:870-3.
158. **Muller-Felber W, et al.**
Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 1993;42:1482-6.
159. **Comi G, 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.
160. **Solders G, et al.**
Improvement in diabetic neuropathy 4 years after successful pancreatic and renal transplantation. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):S125-7.
161. **Kennedy WR, et al.**
Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1031-7.
162. **Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR.**
Longterm effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42:727-36.
163. **Oates P.J.**
Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. (2002) *Int Rev Neurobiol* 50: 325-392.

164. **Cotter M, Ekberg K, Wahren J, Cameron N.**
Effects of proinsulin c-peptide in experimental diabetic neuropathy: vascular actions and modulation by nitric oxide synthase inhibition. (2003) *Diabetes* 52: 1812-1817
165. **Hotta N, et al.**
Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. (2006) *Diabetes Care* 29: 1538-1544.
166. **Malik R, et al.**
Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. (1998) *Lancet* 352
167. **Fried L, et al.**
Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. (2001) *J Diabetes Complications* 15: 113-119.
168. **Leiter L.**
The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? (2005) *Diabetes Res Clin Pract* 68(Suppl. 2): S3-S14.
169. **Spallone V.**
Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? (2012) *Curr Diab Rep* 12: 403-413.
170. **Argoff CE, et al.**
Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S12-25.
171. **Sindrup SH, 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.
172. **Watson CP, et al.**
Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32:671-3.
173. **Vrethem M, 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.
174. **Max MB, et al.**
Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6.

175. **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.
176. **Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF.**
Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *Jama* 1984;251:1727-30.
177. **Max MB, et al.**
Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3-9.
178. **Max MB, et al.** : 1978-1981.
Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96.
179. **Gilron I, et al.**
Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a doubleblind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009 10;374:1252-61.
180. **Saarto T, Wiffen PJ.**
Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005454.
181. **Fernstrom MH, Kupfer DJ.**
Antidepressant-induced weight gain: a comparison study of four medications. *Psychiatry Res* 1988;26:265-71.
182. **Raskin J, et al.**
A doubleblind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346-56.
183. **Goldstein DJ, et al.**
Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain Med* 2005;116:109-18.
184. **Wernicke JF, et al.**
A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1411-20.
185. **Gahimer J, et al.**
A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin* 2007;23:175-84.

186. **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.
187. **Kadiroglu AK, 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.
188. **Sindrup SH, et al.**
The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
189. **Sindrup SH, et al.**
The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547-52.
190. **Gorson KC, 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.
191. **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,
192. **Irving G, et al.**
Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebocontrolled clinical trial. *Clin J Pain* 2009;25:185-92.
193. **Simpson DA.**
Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;3:53-62
194. **Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA.**
Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD005452.
195. **Girardin F, Desmeules JA, Piguet V, Dayer P.**
Utilité de la gabapentine dans les douleurs neurogènes. *Med Hyg* 2003;61:1352-7.
196. **Sandercock D, et al.**
Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2009;32:e20.

197. **Tölle T, et al.**
Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2007;12:203–13.
198. **Freyhagen R, et al.**
Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixeddose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.
199. **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 arrange of doses. *DiabetesCare* 2008;31:1448–54.
200. **Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L.**
Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d fortreating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebocontrolled trial. *BMC Neurol* 2008;16:8–33.
201. **Richter RW, et al.**
Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
202. **Moore RA, et al.**
Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD007076.
203. **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.
204. **Rompel H, Bauermeister PW.**
Aetiology of migraine and prevention with crbamazepine (tegretol): results of a double-blind, crossover study. *S Afr Med J* 1970;44:75–78.
205. **Eisenberg E, et al.**
Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–9.
206. **Wiffen PJ, Reef J.**
Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006044.

207. **Zhou M, et al.**
Oxcarbazepine in neuropathic pain. *CochraneDatabase Syst Rev* 2009;4:CD007963.
208. **Vinick A.**
Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4936–45.
209. **Swerdlow MC, Cundill JG.**
Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. *Anaesthesia* 1981;36:1129–32.
210. **Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK.**
Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927–34.
211. **Watson CP, et al.**
Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1–2):71–8.
212. **Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB.**
Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043–52.
213. **Freeman R, 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.
214. **Harati Y, et al.**
Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
215. **Morello CM, 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.
216. **Bansal D, et al.**
Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009;26:1019–26.

- 217. **Quilici S, et al.**
Metaanalysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol 2009;9-6.

- 218. **Gilron I, et al.**
Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-34.

- 219. **Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S.**
Randomized placebocontrolled double-blind clinical trial of cannabisbased medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy. Diabetes Care 2010;33:128-30

- 220. **Rowbotham MC, et al.**
A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2009;146:245-52.

- 221. **Yuan RY, et al.**
Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain. A randomized double-blind crossover trial. Neurology 2009;72:1473-8.

- 222. **Cruccu G, et al.**
EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. Eur J Neurol 2007;14:952-70.

- 223. **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.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.
وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي
الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.
وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل
زميل في المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.
وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة
مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.
والله على ما أقول شهيدا

أطروحة 009

سنة 2017

نسبة انتشار الإعتلال العصبي المؤلم لدى مرضى السكري بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 20 / 01 / 2017

من طرف

السيدة بشرى لحمر

المزودة في 06 يونيو 1988 بأسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإعتلال العصبي - مرض السكري - إستمارة DN4.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيدة

السيد

السيد

السيد

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

هـ. بيزري

أستاذ مبرز في أمراض الغدد والسكري والأمراض الاستقلابية

م. زياتي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ر. رفيق

أستاذ مبرز في أمراض الدماغ والأعصاب