

## PRISE EN CHARGE DES NEUROPATHIES DIABÉTIQUES HYPERALGIQUES

par

G. SAID\*

Les douleurs sont les complications les plus pénibles des neuropathies diabétiques et plusieurs revues récentes sont disponibles sur le sujet, aussi bien sur les aspects fondamentaux des douleurs neuropathiques [1] que sur la prise en charge des patients [2-4]. Le caractère hyperalgique est difficile à définir car purement subjectif. Malgré la présence d'échelles de douleurs, l'appréciation de l'intensité de la douleur reste très imprécise. Dans ces conditions nous considérerons comme hyperalgique toute neuropathie dont la composante douloureuse est le motif de consultation et la plainte principale.

Il est très important de distinguer les douleurs survenant dans le cadre d'une polyneuropathie distale symétrique (PDS), souvent associée à des troubles végétatifs sévères, des douleurs survenant dans le contexte d'une neuropathie focale ou multifocale, qui sont habituellement spontanément plus limitées dans le temps. Cette distinction est facile, sur la base de la topographie des déficits sensitifs et éventuellement moteur. Souvent cette distinction n'est pas bien précisée dans les études sur la neuropathie diabétique douloureuse, qui pour la plupart néanmoins, du fait de la plus grande fréquence des PDS, concernent ces dernières. Ainsi des douleurs sont notées chez 28 à 50 p. 100 des diabétiques selon les auteurs [5]. Les principaux caractères des douleurs qui s'observent au cours des formes hyperalgiques de neuropathie diabétique ont été remarquablement décrits par Pavy (1887) [6] qui signalait leur prédominance nocturne et leur association à un certain degré d'anesthésie. Ces douleurs spontanées s'accompagnent souvent d'hyperesthésie cutanée douloureuse, ou allodynie, caractérisée par la perception douloureuse d'un stimulus normalement indolore. Dans la prise en charge des patients diabétiques souffrant de douleurs d'origine neurogène périphérique, il est important de savoir dans quel cadre de neuropathie on se situe, et dans quel contexte diabétique et psychologique surviennent ces douleurs.

### PHYSIOPATHOLOGIE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

La physiopathologie des douleurs neuropathiques est en effet très complexe et en fait très loin d'être complètement élucidée. Après une lésion axonale périphérique expérimentale, des influx nociceptifs peuvent naître au niveau du corps cellulaire des ganglions rachidiens postérieurs [7]. On a également décrit des modifications de distribution des canaux ioniques sur l'axone [8-10] qui pourraient induire une hyperexcitabilité des neurones sensitifs. Dans tous les cas, la participation du système nerveux central est indispensable à la transformation de stimuli indolores en stimuli nociceptifs [11]. Malgré les études morphométriques consacrées au sujet, il n'a pas été trouvé de corrélation entre les lésions morphologiques et la survenue ou non de douleurs [12, 13], bien que le syndrome des petites fibres soit plus souvent accompagné de douleurs [14]. En fait qu'elle soit relativement pure, en particulier au début, ou associée à l'atteinte des autres fibres, l'atteinte des petites fibres myéliniques et surtout des fibres amyéliniques nociceptives, est pratiquement constante au cours de la neuropathie diabétique. Mais tous les patients atteints de neuropathie diabétique distale symétrique ne souffrent pas. On a voulu faire jouer un rôle à l'activation spontanée des bourgeons de régénération axonale dans la production de stimulus douloureux. En effet nous avons pu observer des douleurs neuropathiques aussi bien au cours des neuropathies évolutives que lorsque prédomine la régénération axonale, voire dans certains cas exceptionnels, après transplantation pancréatique, alors que persistaient des douleurs mais que seule de la régénération était présente, sans dégénérescence. Il est possible que l'activation spontanée des bourgeons de régénération puisse induire des stimulus douloureux, mais il faut noter que la régénération axonale est un processus normalement indolore. Dans les douleurs de névrome, c'est la stimulation mécanique du névrome qui déclenche les douleurs.

---

\* SERVICE DE NEUROLOGIE, CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BICETRE, 78 RUE DU GENERAL-LECLERC, 94275 LE KREMLIN-BICETRE CEDEX.

La dégénérescence axonale active ne semble pas responsable de douleurs à elle seule. Ainsi que nous le disions, nous avons observé des cas de douleurs sans lésion évolutive, et Llewelyn et al. (1991) n'ont pas trouvé de corrélation entre la survenue de dégénérescence axonale et les douleurs sur des biopsies de patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse. Ces auteurs ont comparé les résultats des biopsies nerveuses dans trois groupes de patients. Le premier groupe comportait des patients atteints de neuropathie végétative sévère associée à une neuropathie sensitive indolore; le second groupe comprenait des patients présentant des troubles végétatifs et une neuropathie douloureuse ; le troisième groupe incluait des patients ayant une polyneuropathie sensitive douloureuse sans neuropathie végétative. Les fibres en dégénérescence axonale étaient rares et il n'y avait aucune évidence d'atrophie axonale, mais tous leurs patients avaient une perte en fibres amyéliniques, comme cela s'observe dans la plupart des cas de neuropathie diabétique. Une diminution de la densité des fibres amyéliniques était notée dans les trois groupes, mais le nombre de patients étudiés est très limité.

Le contrôle glycémique peut-il influencer la survenue de douleurs neuropathiques ? Des modifications rapides de la glycémie semblent diminuer le seuil de perception douloureuse [15], et ainsi rendre compte de certains cas de neuropathie douloureuse qui se révèlent à l'instauration d'un contrôle glycémique strict [16]. Ce phénomène représente en fait l'exception plutôt que la règle. Il reste que les variations glycémiques modérées, sans hypoglycémie, diminuent certainement le risque de développer une neuropathie douloureuse. Vingt des trente patients inclus dans une étude clinicopathologique de polyneuropathie axonale ascendante progressive sévère, se plaignaient d'importantes douleurs des membres inférieurs (Said et al., en préparation). Vingt-et-un patients souffraient de diabète insulino-dépendant et le contrôle du diabète était considéré comme mauvais chez tous, avec de nombreux épisodes d'hypoglycémie. Nous avons également noté que dans les cas de neuropathie diabétique précoce ou hyperprécoce apparaissant chez des sujets jeunes, moins de trois ans après l'installation du DID, il y avait dans tous les cas un très mauvais contrôle du diabète, souvent du fait de la négligence du patient, et parfois d'un syndrome dépressif surajouté [17, 18].

Dans une étude portant sur 39 diabétiques souffrant d'une neuropathie douloureuse, suivis pendant 4 ans, Boulton et al. (1983) n'ont pas noté de modification des symptômes [19]. Par contre Young et al. (1988) sur un suivi de 29 patients diabétiques se plaignant de neuropathie douloureuse, ont noté une disparition des douleurs chez 16 patients au bout d'un an [20]. Ils ont remarqué que ces douleurs s'amélioraient plus volontiers chez les patients dont les douleurs s'étaient déclenchées après des modifications métaboliques rapides comme une amélioration rapide du contrôle glycémique, un épisode d'acidocétose ou une anorexie mentale. On peut rapprocher de ces amaigrissements les neuropathies avec cachexie [16, 21], et les neuropathies douloureuses associées à un mauvais contrôle du diabète, dépression et impuissance [22], qui ont une évolution favorable après une meilleure équilibration du diabète et traitement par les tricycliques. Ceci nous amène à évoquer l'importance du retentissement psychologique des douleurs et inversement l'effet péjoratif d'un syndrome dépressif associé sur la survenue et l'intensité des douleurs.

Dans les neuropathies focales ou multifocales, radiculoplexiques ou tronculaires, un processus inflammatoire a été mis en évidence dans environ les deux tiers des cas par nous mêmes et confirmés par d'autres [23, 24]. Dans ce contexte, la durée des douleurs est relativement limitée, quelques mois en moyenne [25], et l'existence de signes inflammatoires n'implique pas ipso facto la survenue de douleurs [26]. Dans ces neuropathies à composante inflammatoire, la libération au contact des fibres nerveuses de cytokines comme le TNFalpha pourrait être responsable des douleurs [27].

## Traitement

Du point de vue du patient il est évident que l'essentiel est d'être soulagé de ses douleurs, mais il faut savoir que la disparition des douleurs dans une neuropathie ne signifie pas amélioration des lésions anatomiques, c'est en fait parfois le contraire. Une disparition complète ou presque des fibres ne s'accompagne qu'exceptionnellement de douleurs.

Les traitements prescrits dépendront du type de douleur et du contexte dans lequel elles surviennent. Neuropathie focale ou polyneuropathie distale symétrique ont en effet un pronostic différent. Il importe dans tous les cas de contrôler aussi bien que possible le diabète ; si cela ne suffit pas à soulager le patient, c'est de toute façon utile à long terme. On a même décrit des douleurs neuropathiques déclenchées ou aggravées par le contrôle strict du diabète, en contradiction avec les constatations de Boulton et al. (1982) qui prônent un contrôle strict du diabète dans les neuropathies douloureuses. On peut en conclure que les résultats à court terme d'un bon contrôle du diabète sur les douleurs sont variables et très inconstants.

Dans les neuropathies focales, la douleur est fréquente au cours des paralysies oculomotrices diabétiques. Elles précèdent de quelques jours ou heures l'installation de la diplopie. Ces douleurs vont disparaître spontanément en quelques jours et réagissent bien aux antalgiques banals, paracétamol éventuellement associé à de la codéine. La paralysie oculomotrice durera quant à elle quelques mois et ne justifiera pas de traitement particulier [28]. Dans

les neuropathies diabétiques proximales des membres inférieurs, la douleur est souvent très vive, insomnante, déprimante et prolongée. Ces douleurs localisées en règle à la face antérieure de la cuisse, vont finir par disparaître, mais parfois seulement après de longs mois. On commencera par les antalgiques habituels, pour passer aux antidépresseurs tricycliques, voire aux opiacés légers qui sont généralement peu efficaces dans les douleurs de neuropathie en général. Si les douleurs restent rebelles, nous conseillons le recours éventuel aux corticoïdes, si possible après avoir pratiqué une biopsie du rameau cutané intermédiaire de la cuisse, branche superficielle du nerf crural, combinée à une biopsie du quadriceps, pour visualiser la présence de signes inflammatoires. La dose que nous utilisons est habituellement de 0,5 à 0,75 mg/kg/j au début. Cette dose devra être réduite après quelques semaines, progressivement, en fonction de la réponse du patient. Il est évident que le traitement du diabète devra être adapté, et s'agissant le plus souvent de diabétiques non insulino-dépendants, le recours à l'insuline s'avèrera nécessaire. La corticothérapie agit bien sur la composante douloureuse de la neuropathie diabétique proximale, mais ne modifie pas le déficit moteur qui récupèrera plus lentement. Parmi les autres neuropathies focales il faut signaler la relative fréquence des radiculonévrites thoraciques qui ont beaucoup de caractères communs avec les neuropathies diabétiques proximales et en partagent les caractéristiques évolutives [29].

Les traitements habituels des neuropathies douloureuses recourent le plus souvent à des antidépresseurs et à des antiépileptiques. L'efficacité de ces produits est bien établie, quoique inconstante, mais leur mécanisme d'action reste controversé. Une revue systématique des études contrôlées des antiépileptiques et des antidépresseurs dans les neuropathies douloureuses a été effectuée par McQuay (1998) [30]. Les auteurs ont trouvé que pour obtenir une réduction d'au moins 50 p. 100 de la douleur chez un patient qui aurait continué de souffrir s'il avait reçu un placebo, il fallait en traiter au moins 3 patients atteints de neuropathie diabétique. Ces auteurs n'ont pas noté de différence entre les différents types d'antidépresseurs tricycliques tandis que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine étaient habituellement moins efficaces que les tricycliques. En ce qui concerne les effets secondaires : avec les tricycliques on peut estimer que sur 100 patients souffrant de douleur neuropathique, 35 p. 100 seront soulagés d'au moins 50 p. 100, 27 auront des effets secondaires mineurs, sécheresse de la bouche par exemple, tandis que 5 devront arrêter le traitement du fait d'effets secondaires sévères. Dans la neuropathie diabétique on redoutera particulièrement la survenue d'hypotension orthostatique, en particulier en cas d'utilisation de fortes doses par voie veineuse.

L'utilisation de substances antiépileptiques dans les neuropathies douloureuses connaît une certaine vogue actuellement, bien que le mécanisme d'action ne soit pas bien déterminé. Empiriquement, on utilise de longue date la carbamazépine (Tegretol®) et la diphenylhydantoïne (Dihydantoin) dans les névralgies du trijumeau, en particulier dans la névralgie essentielle de la face. L'utilisation de la carbamazépine, et des benzodiazépines dans les douleurs des neuropathies périphériques est beaucoup plus récente. Il faut remarquer que les tricycliques ont une activité plutôt épileptogène et qu'il est difficile de trouver une justification rationnelle à l'utilisation de produits ayant des actions diamétralement opposées sur l'excitabilité neuronale. L'efficacité de l'acide alpha lipoïque qui paraît moindre que celle des tricycliques, demande à être confirmée. Parmi les autres traitements citons l'acupuncture, qui semble d'une certaine efficacité puisque environ deux tiers des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse étaient soulagés par cette méthode [31]. La stimulation électrique percutanée ne nous a pas paru efficace.

## Conclusion

La prise en charge des douleurs des neuropathies diabétiques reste empirique pour une grande part. Il est néanmoins important de savoir dans quel contexte neuropathique surviennent ces douleurs de façon à en prévoir le pronostic et à adapter au mieux les traitements actifs. Dans tous les cas, si le bon contrôle du diabète suffit rarement à soulager les patients, il est tout à fait évident, que son effet sur la neuropathie, et partant sur les douleurs, est favorable à long terme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KOLTZENBURG M. Painful neuropathies. *Current Opinion in Neurology* 1998, 11 : 515-521.
2. THOMAS PK. Mechanisms and treatment of pain. *In* : PJ Dyck, PK Thomas. *Diabetic neuropathy*, 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders, 1999 : 387-397.
3. TESFAYE S. Painful diabetic neuropathy — Aetiology and nonpharmacological treatment. *In* : A Veves. *Clinical management of diabetic neuropathy*, Totowa, Humana Press Inc., 1998 : 133-146.
4. ZIEGLER D. Pharmacological treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *In* : A Veves. *Clinical management of diabetic neuropathy*, Totowa, Humana Press Inc., 1999 : 147-169.
5. ATSUMI Y, MATSUOKA K, HORIUCHI A. A statistical analysis of the neurological manifestations of Japanese diabetic patients. *In* : H Abe,

- M Hosmi. Diabetic microangiopathy, Basel, Karger, 1983.
6. PAVY FW. Address on diabetes. Washington International Congress. Medical News, Philadelphia, Sept. 24, 1887 : 357-361.
  7. KAJANDER KC, WAKISAKA S, BENNETT G. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett*, 1992, *138* : 225-228.
  8. DEVOR M, LOMAZOV P, MATZNER O. Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. *In* : J Boivie, P Hansson, U Lindblom. Touch, temperature, and pain in health and disease : mechanisms and assessments, Seattle, IASP Press, 1994 : 207-230.
  9. WAXMAN SG, KOCISIS JD, BLACK JA. Type III sodium channel mFINA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol*, 1994, *72* : 466-470.
  10. DIBLIAJ SID, TYRRELL L, BLACK JA, WAXMAN SG. Na<sub>v</sub>1.3, a novel voltage-gated Na channel, is expressed preferentially in peripheral sensory neurons and down-regulated after axotomy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, *95* : 8963-8968.
  11. GRACEY RH, LYNCH SA, BENNETT GJ. Painful neuropathy : altered central processing, maintained dynamically by peripheral input. *Pain*, 1992, *51* : 175-194.
  12. SAID G, SLAMA G, SELVA J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain*, 1983, *106* : 791-807.
  13. LLEWELYN JG, GILBEY SG, THOMAS PK et al. Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. *Brain*, 1991, *114* : 867-892.
  14. BROWN MB, MARTIN JR, ASBURY AK. Painful diabetic neuropathy. *Arch Neurol*, 1976, *33* : 164-171.
  15. MORLEY GK, MOORADIAN AD, LEVINE AS, MORLEY JE. Mechanism of pain in diabetic peripheral neuropathy. Effect of glucose on pain perception in humans. *Am J Med*, 1984, *77* : 79-82.
  16. ELLENBERG M. Diabetic neuropathy precipitating after institution of diabetic control. *Am J Med Sci*, 1958, *236* : 466-471.
  17. SAID G, GOULON-GOEAU C, SLAMA G, TCHOBROUTSKY G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus — a clinical and pathological study. *N Engl J Med*, 1992, *326* : 1257-1263.
  18. SAID G, BIGO A, AMÉRI A et al. Uncommon early onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol*, 1998, *245* : 61-68.
  19. BOULTON AJ, DRURY J, CLARKE B, WARD JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1982, *5* : 386-390.
  20. YOUNG RJ, EWING DJ, CLARKE BF. Chronic and remitting painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes care*, 1988, *11* : 34-40.
  21. CASTELLANOS F, MASCIA J, ZABALA JA et al. Acute painful diabetic neuropathy following severe weight loss. *Muscle Nerve*, 1996, *19* : 463-467.
  22. ARCHER AG, WATKINS PJ, THOMAS PK et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, *46* : 491-499.
  23. SAID G, GOULON GC, LACROIX C, MOULONGUET A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*, 1994, *35* : 559-569.
  24. LLEWELYN JG, THOMAS PK, KING RH. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol*, 1998, *245* : 159-165.
  25. COPPACK SW, WATKINS PJ. The natural history of diabetic femoral neuropathy. *Q J Med*, 1991; *79* : 307-314.
  26. SAID G, F ELGRABLY, C LACROIX, MOULONGUET A. Painful Proximal diabetic neuropathy : Inflammatory nerve lesions and spontaneous favourable outcome. *Ann Neurol*, 1997, *41* : 762-770.
  27. SORKIN LS, XIAO WH, WAGNER R, MYERS RR. Tumour necrosis factor-alpha induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neuroscience*, 1997, *81* : 255-262.
  28. SAID G. Focal diabetic neuropathy. *In* : A Veves. Clinical management of diabetic neuropathy, Totowa, Humana Press, 1998 : 171-180.
  29. LONGSTRETH GF. Diabetic thoracic polyradiculopathy : ten patients with abdominal pain. *Am J Gastroenterol*, 1997, *92* : 502-505.
  30. MCQUAY H, MOORE A. An evidence-based resource for pain relief. Oxford. Oxford University Press, 1998.
  31. ABUAISHA BB, COSTANZI JB, BOULTON AJ. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy : a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998, *39* : 115-121.