

# TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DOULEUR NEUROPATHIQUE DIABÉTIQUE

M. Lantéri-Minet

Département d'Evaluation et Traitement de la Douleur Pôle Neurosciences Cliniques - CHU de Nice  
Fédération Hospitalo-Universitaire InoVpain - Université Côte d'Azur



INSERM/UCA, U1107, Neuro-Dol  
Université Clermont Auvergne



# LIENS D'INTÉRÊTS

- Missions de conseil scientifique ou travaux de recherche clinique, avec compensation financières personnelles ou pour le DETD du CHU de Nice ou le FHU InovPain de l'Université Côte d'Azur, avec les compagnies industrielles de santé suivantes : **Abbvie/Allergan, Amgen, Astellas, ATI, BMS, Biogen, Boehringer, Boston Scientific, CoLucid, Convergence, Glaxo-SmithKline, Grunenthal, Eli Lilly, IPSEN, Medtronic, Menari, MSD, Novartis, Pfizer, ReckittBenckiser, Saint-Jude, Salvia BioElectronics, Sanofi-Aventis, Teva, UCB, Zambon.**
- Financements institutionnels de recherche clinique par : **DGOS (PHRC), ANSM, SFETD, Fondation APICIL, Migraine Foundation**
- Participation au **sous-groupe migraine du groupe de travail sur la classification ICHD-3** et au **groupe de travail sur les recommandations de l'accès au marché de l'International Headache Society** ; au **groupe de travail sur les recommandations de la prise en charge de la migraine, de la prise en charge de l'algie vasculaire de la face, de la prise en charge de la névralgie faciale de la Société Française des Migraines et Céphalées** ; **au groupe de travail sur les recommandations de prise en charge de la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur.**

# DOULEUR NEUROPATHIQUE ET DIABÈTE

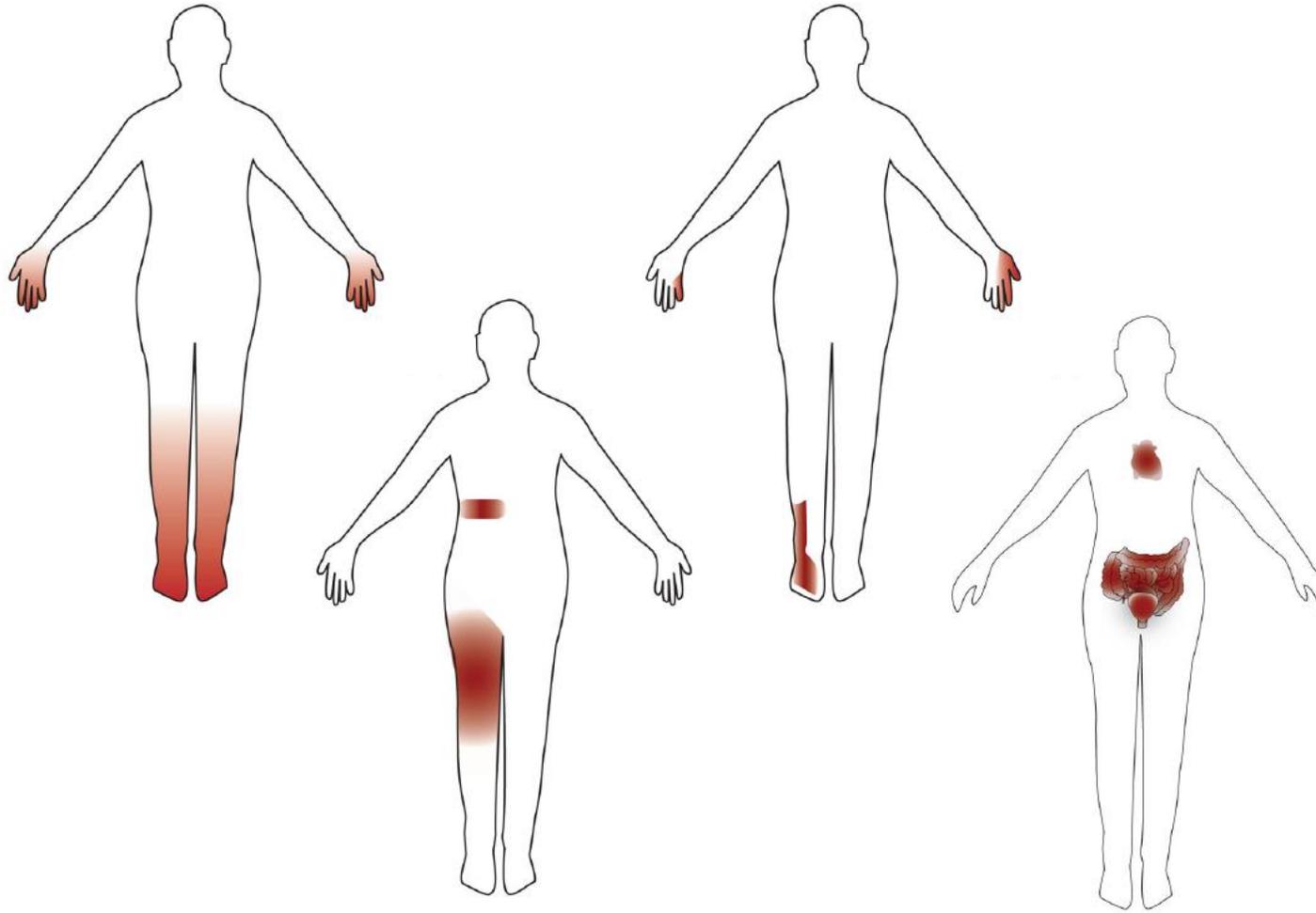
- **Étude transversale française**

- 766 patients diabétiques consécutifs (38.7% type 1 / 71.3% type 2)
- 57.2 ± 14.9 ans
- recrutement par diabétologues (libéraux et hospitaliers)

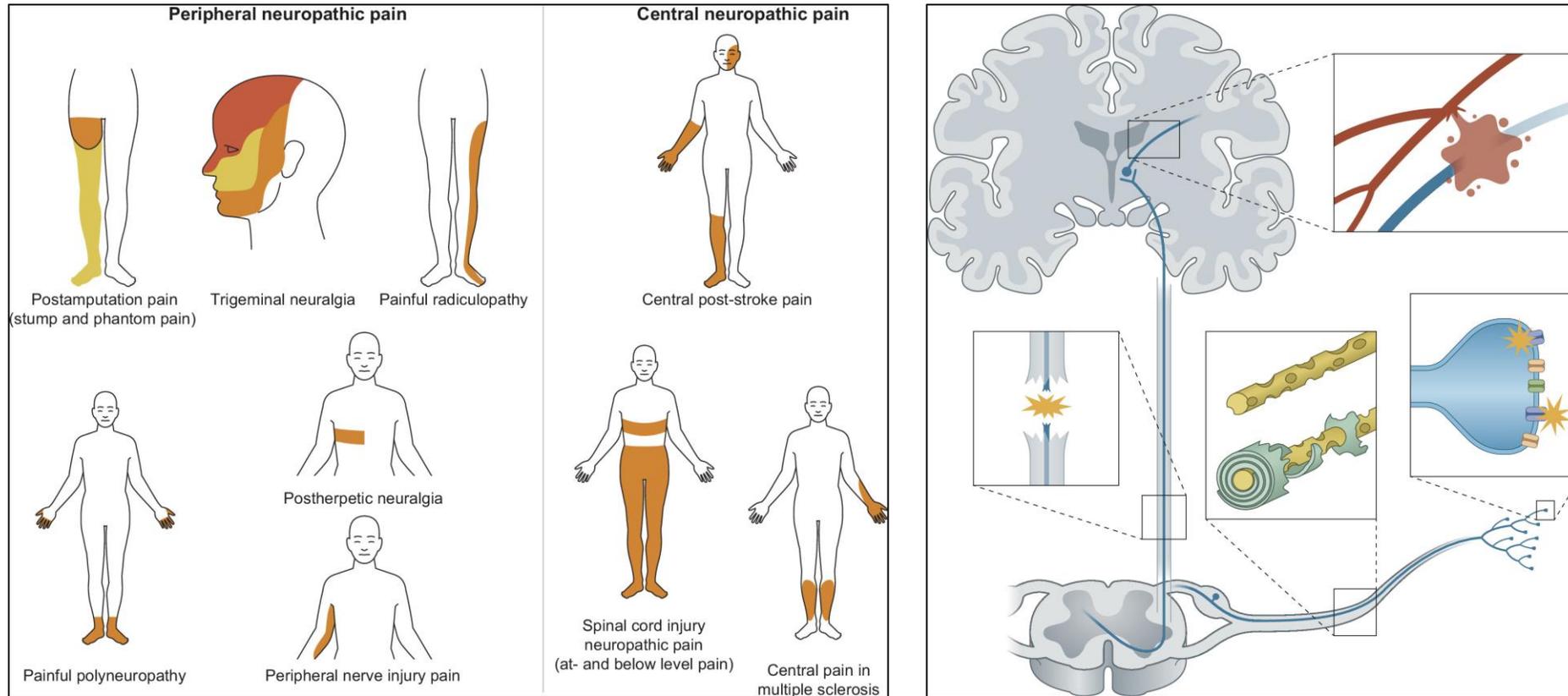
- **Résultats clefs sur la douleur neuropathique du diabète**

- prevalence (DN4+) : 20.3% [95% CI 17.4-23.1]
- 80.1% secondaire à une polyneuropathie distale symétrique
- predictive d'une pauvre qualité de vie, de troubles du sommeil, d'anxiété et de depression
- traitement adapté chez seulement 38.6% des patients

# DOULEURS NEUROPATHIQUES ET DIABÈTE



# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT



## CONCEPTION TRANS-ÉTIOLOGIQUE

# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT



## MULTIPLICITÉ ÉTIOLOGIQUE DES ETC<sub>s</sub>

MAJORITAIREMENT PND ET APZ

## AMM

1 ÉTIOLOGIE

AMM ÉTIOLOGIQUE

2 ÉTIOLOGIES PÉRIPHÉRIQUES

AMM DN PÉRIPHÉRIQUE

2 ÉTIOLOGIES PÉRIPHÉRIQUES ET 1

ÉTIOLOGIE CENTRALE

AMM DN

# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT

REVUE NEUROLOGIQUE 176 (2020) 325–352



ELSEVIER

Available online at

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM**consulte  
www.em-consulte.com



Practice guidelines

## Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations



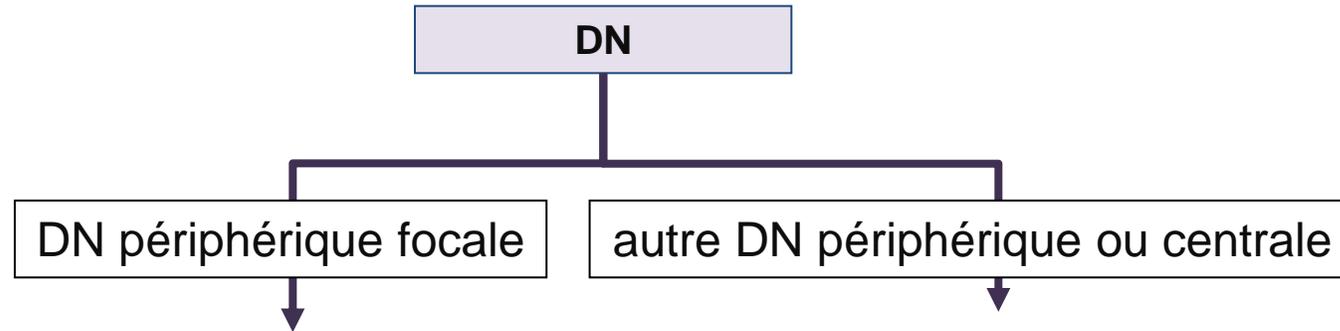
suppl.  
Informations

X. Moisset<sup>a,b,\*</sup>, D. Bouhassira<sup>c,d</sup>, J. Avez Couturier<sup>e</sup>, H. Alchaar<sup>f</sup>,  
S. Conradi<sup>g</sup>, M.H. Delmotte<sup>h</sup>, M. Lanteri-Minet<sup>a,i</sup>, J.P. Lefaucheur<sup>j,k</sup>,  
G. Mick<sup>l</sup>, V. Piano<sup>m</sup>, G. Pickering<sup>a,n</sup>, E. Piquet<sup>i</sup>, C. Regis<sup>o</sup>, E. Salvat<sup>p</sup>,  
N. Attal<sup>c,d</sup>

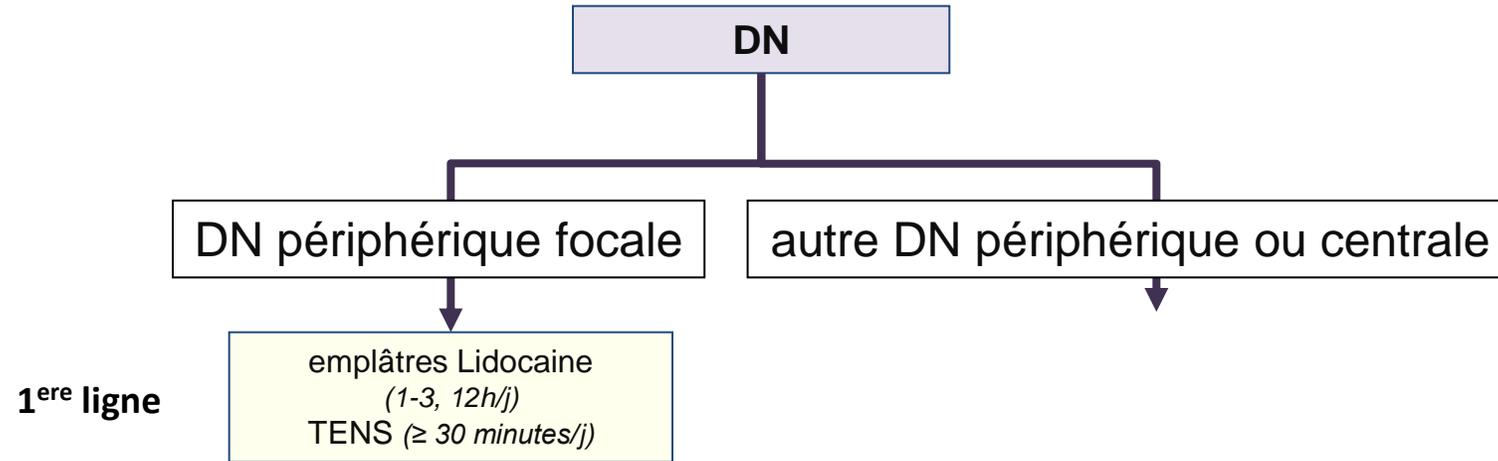
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD

DN

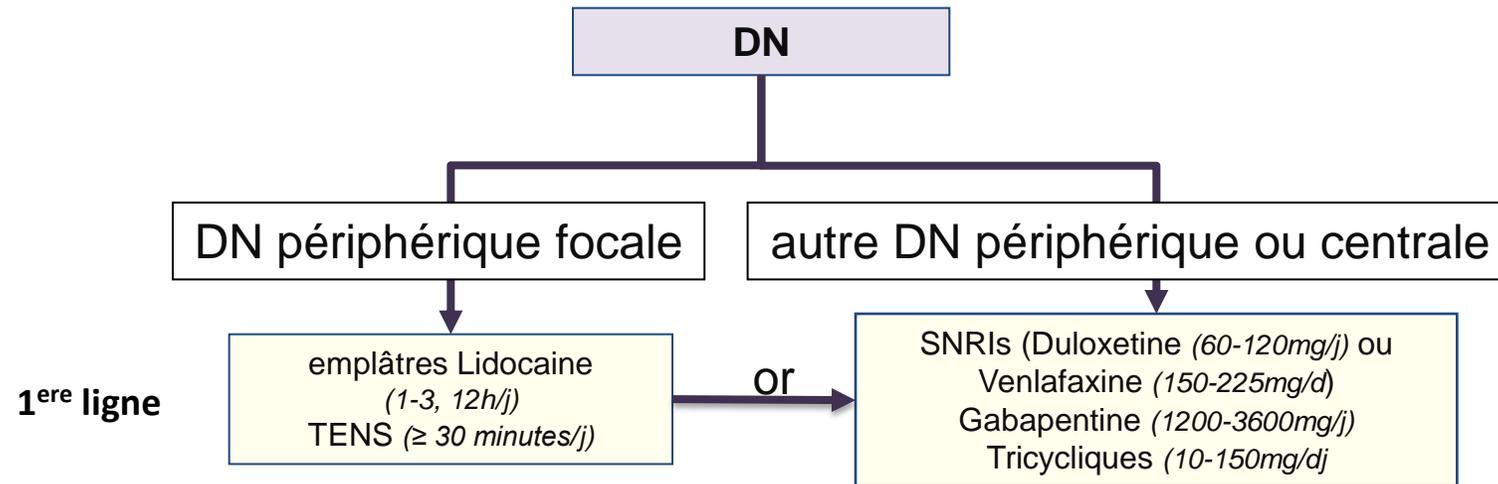
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD



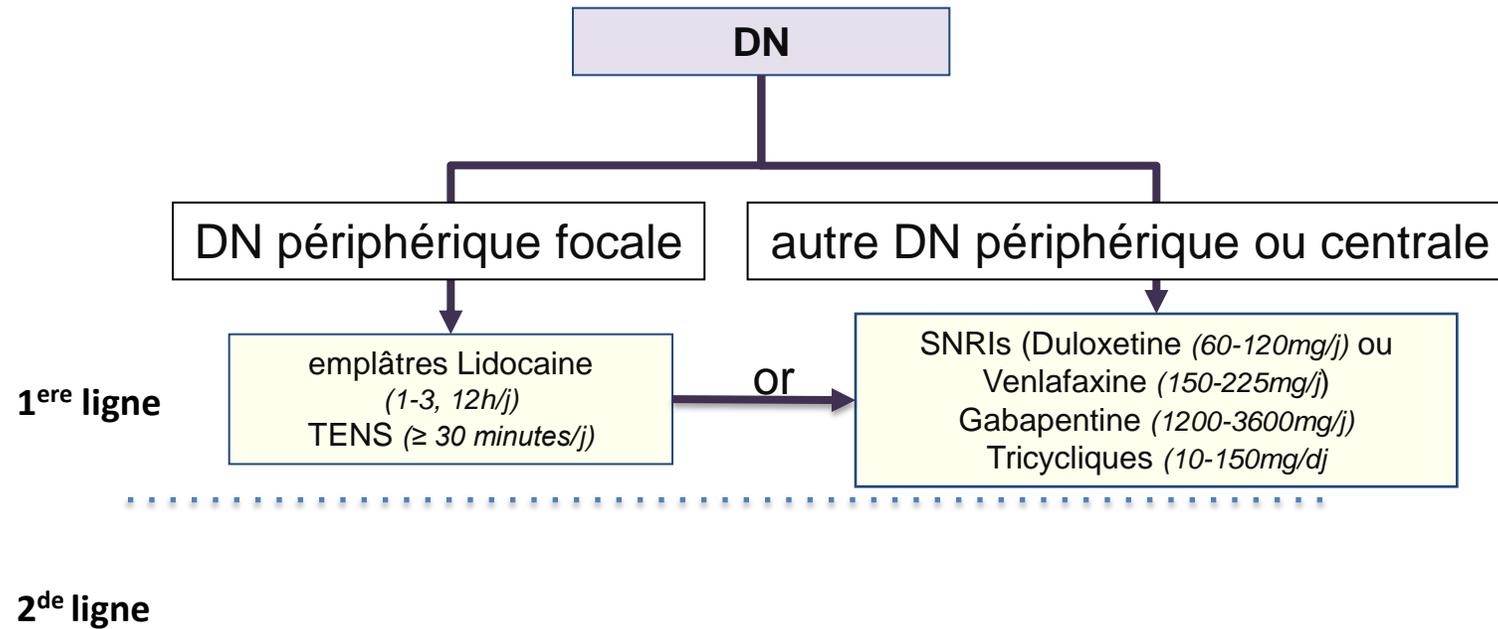
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



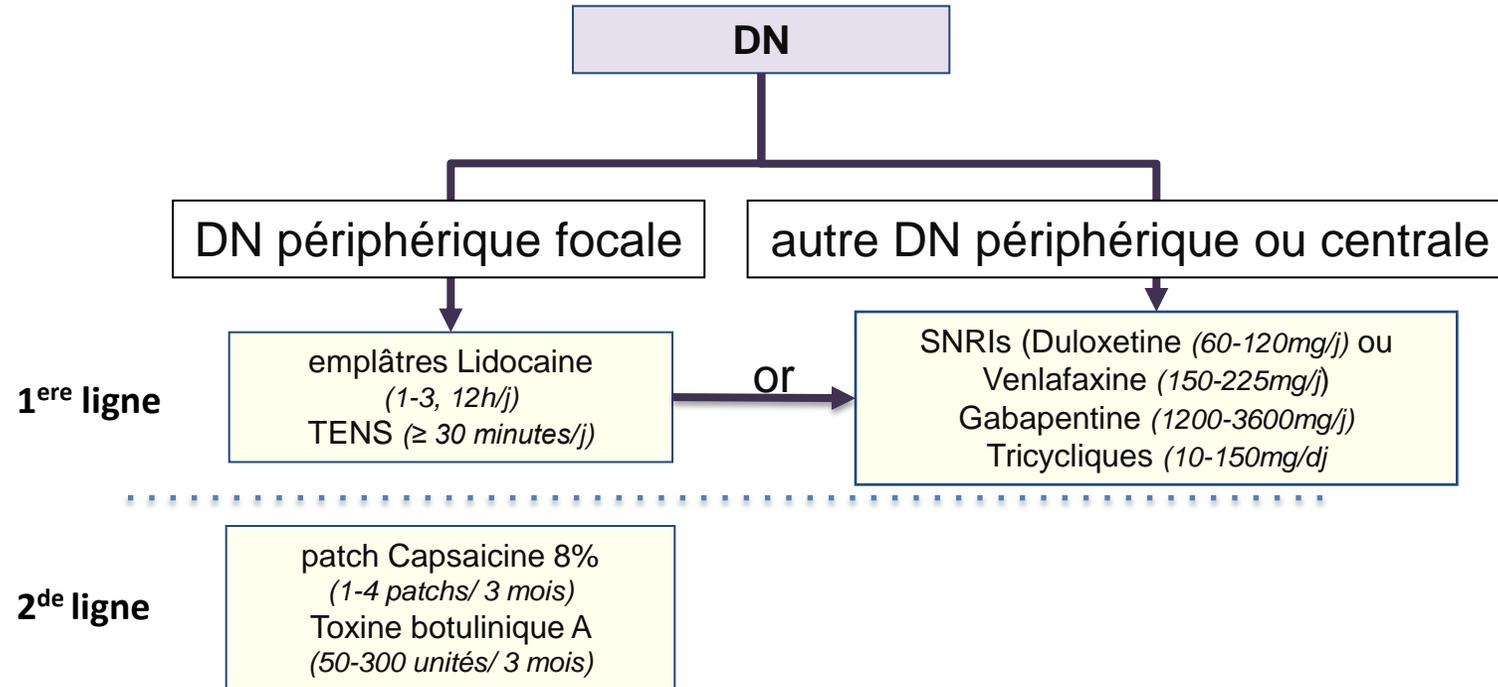
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



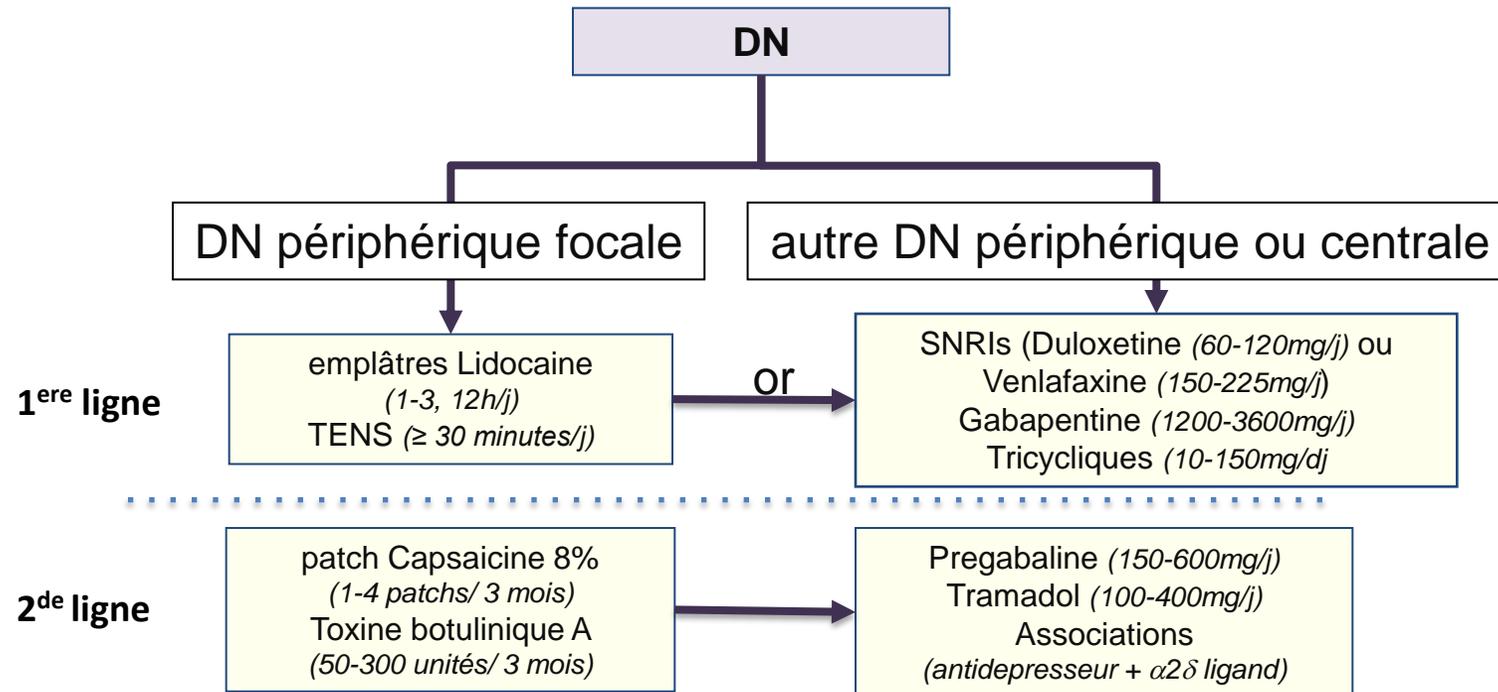
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD



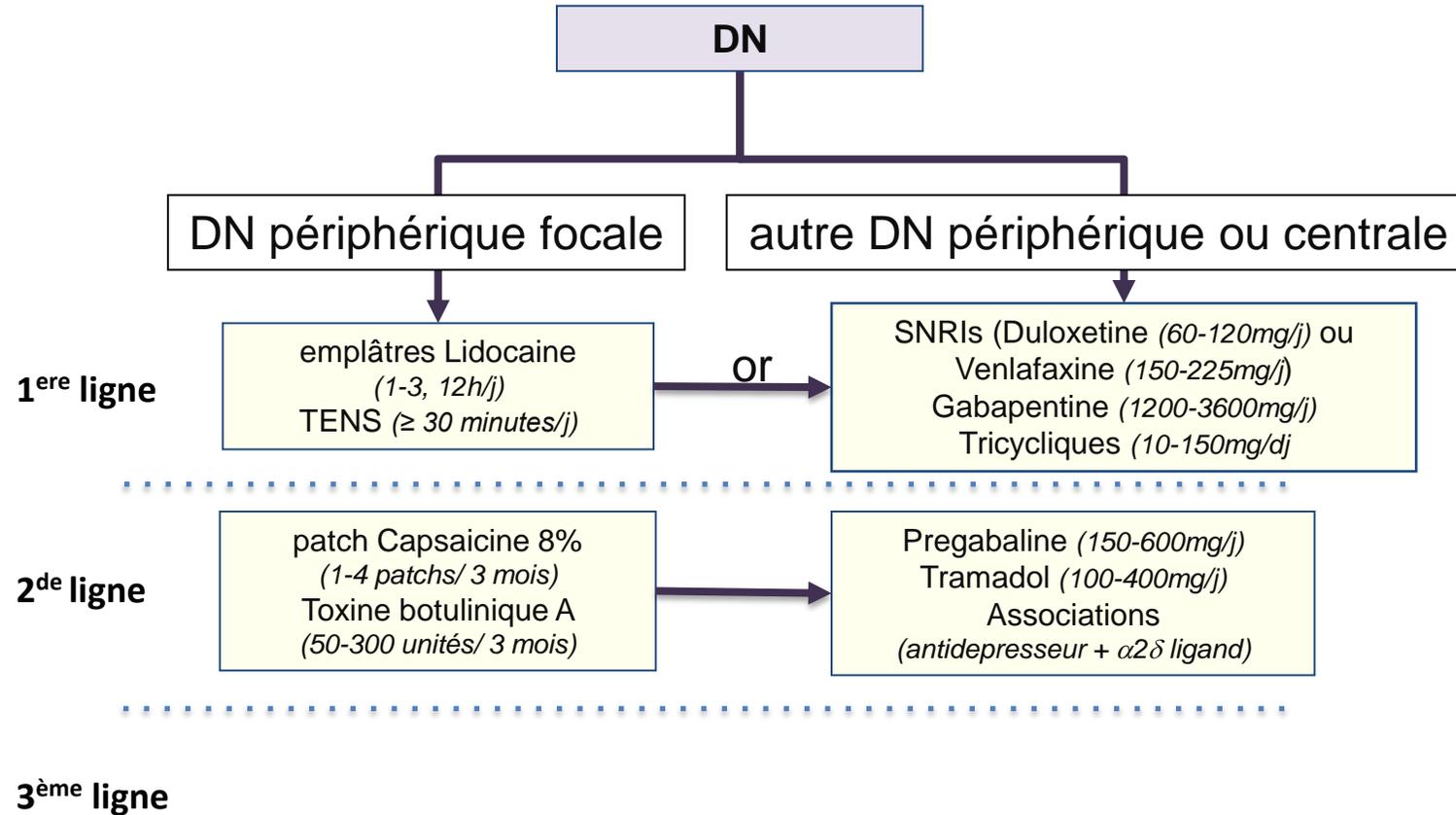
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD



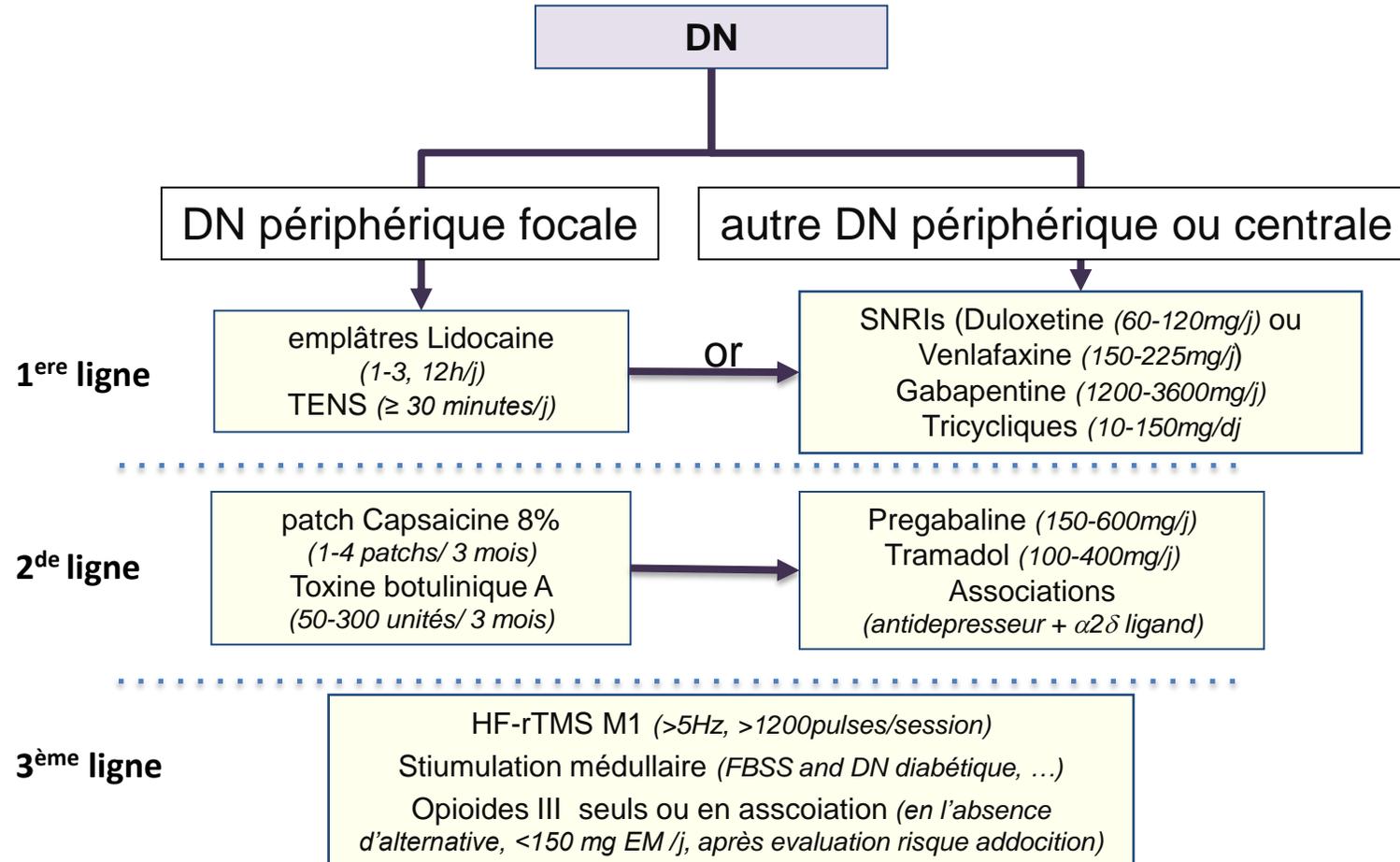
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD



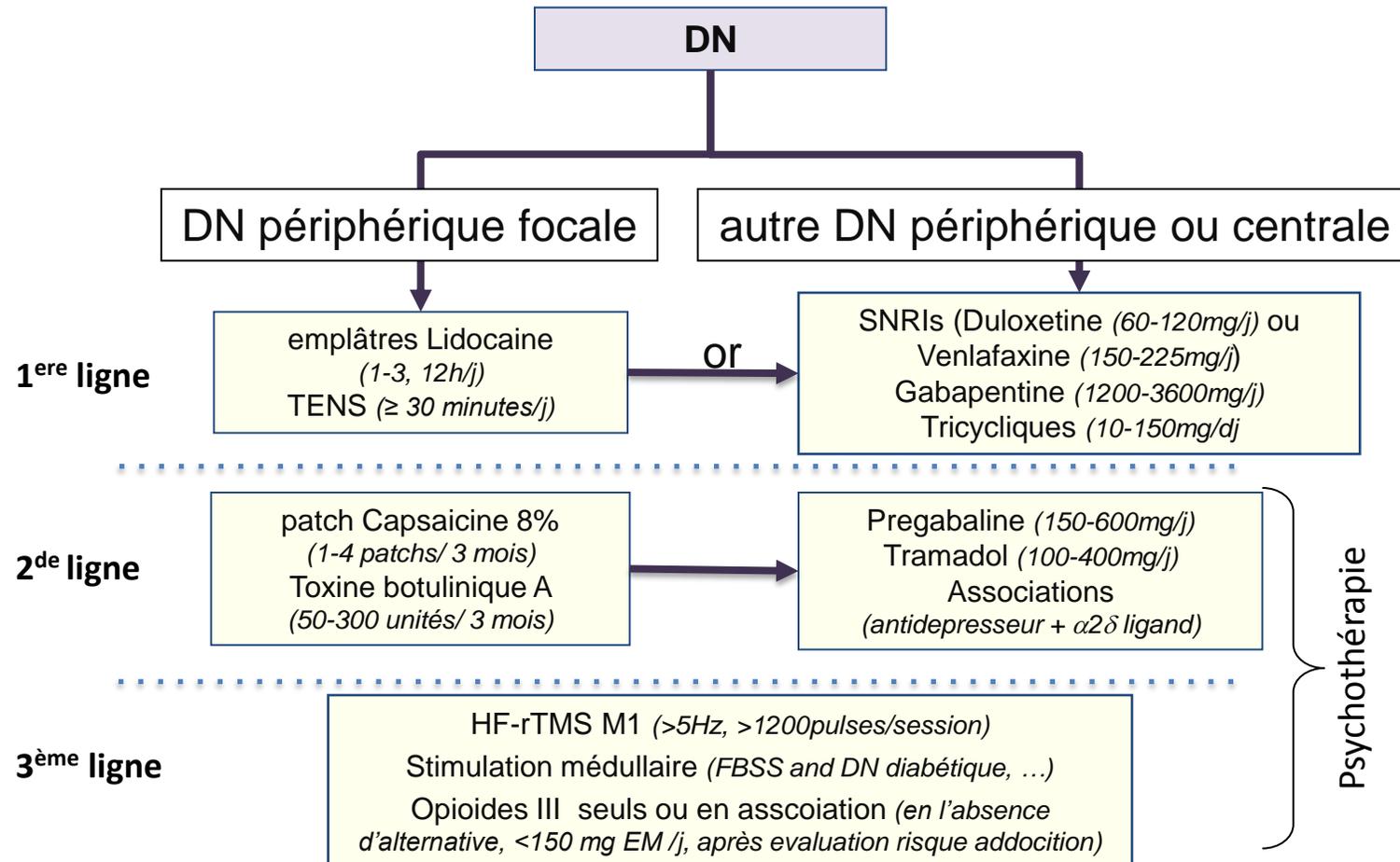
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITHME SFETD



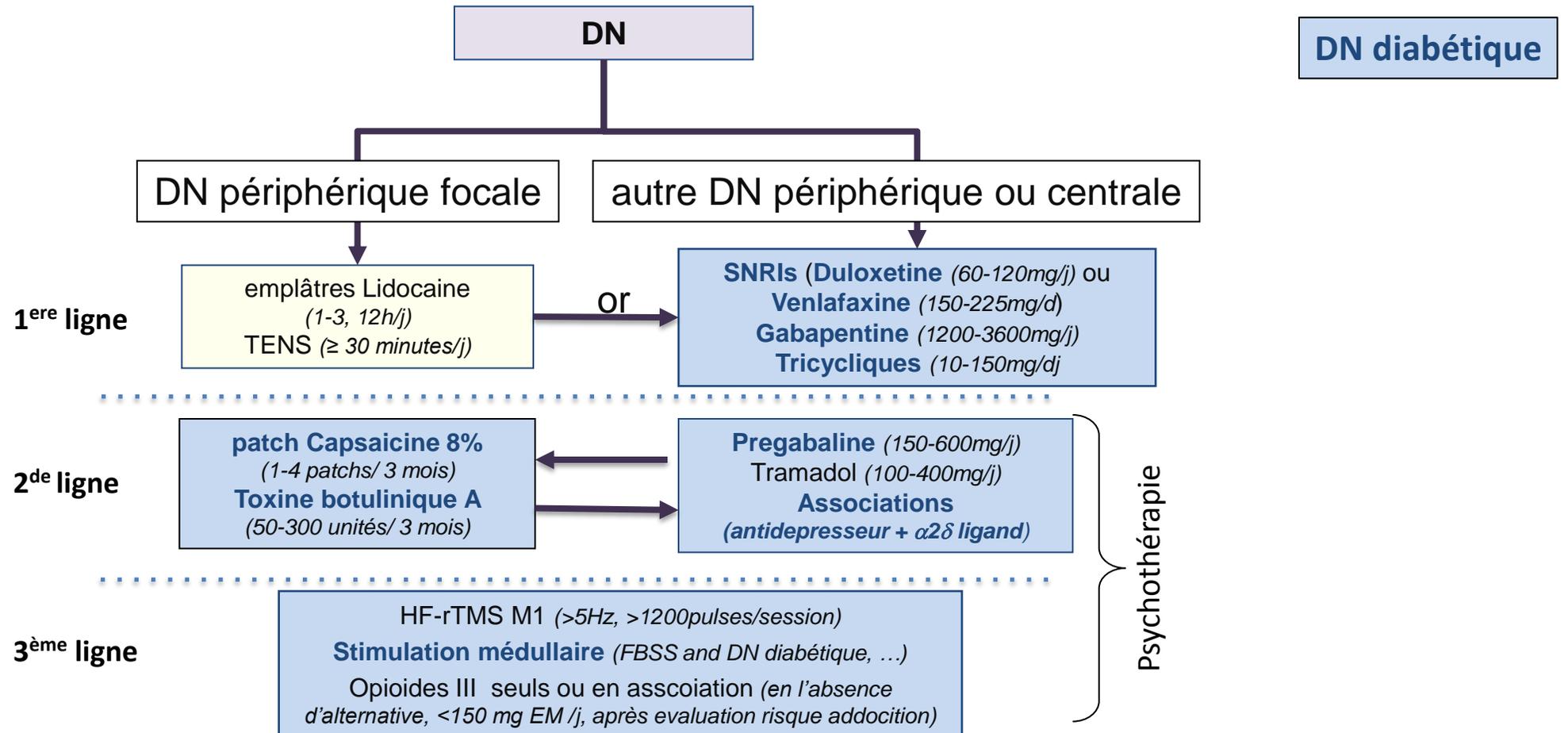
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



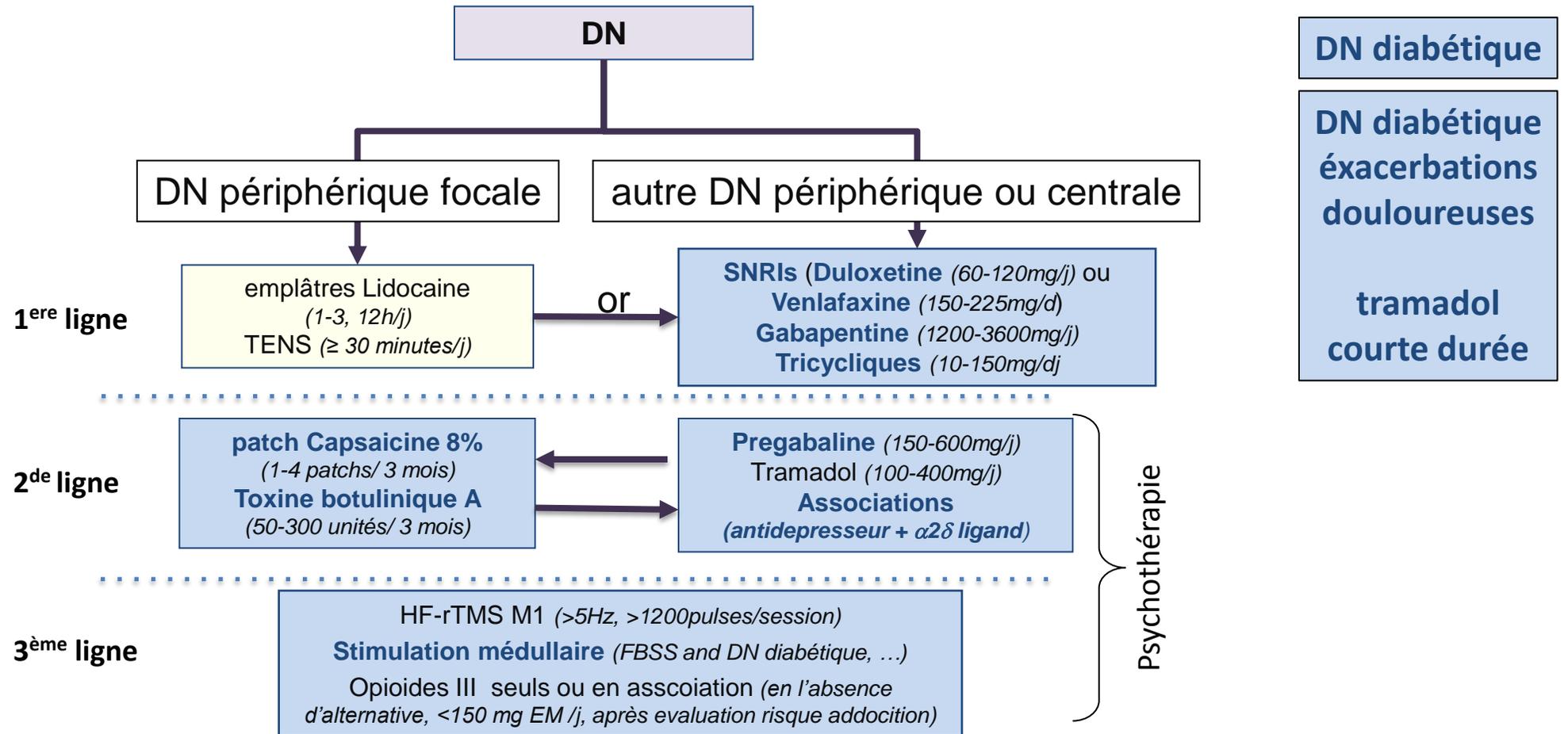
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



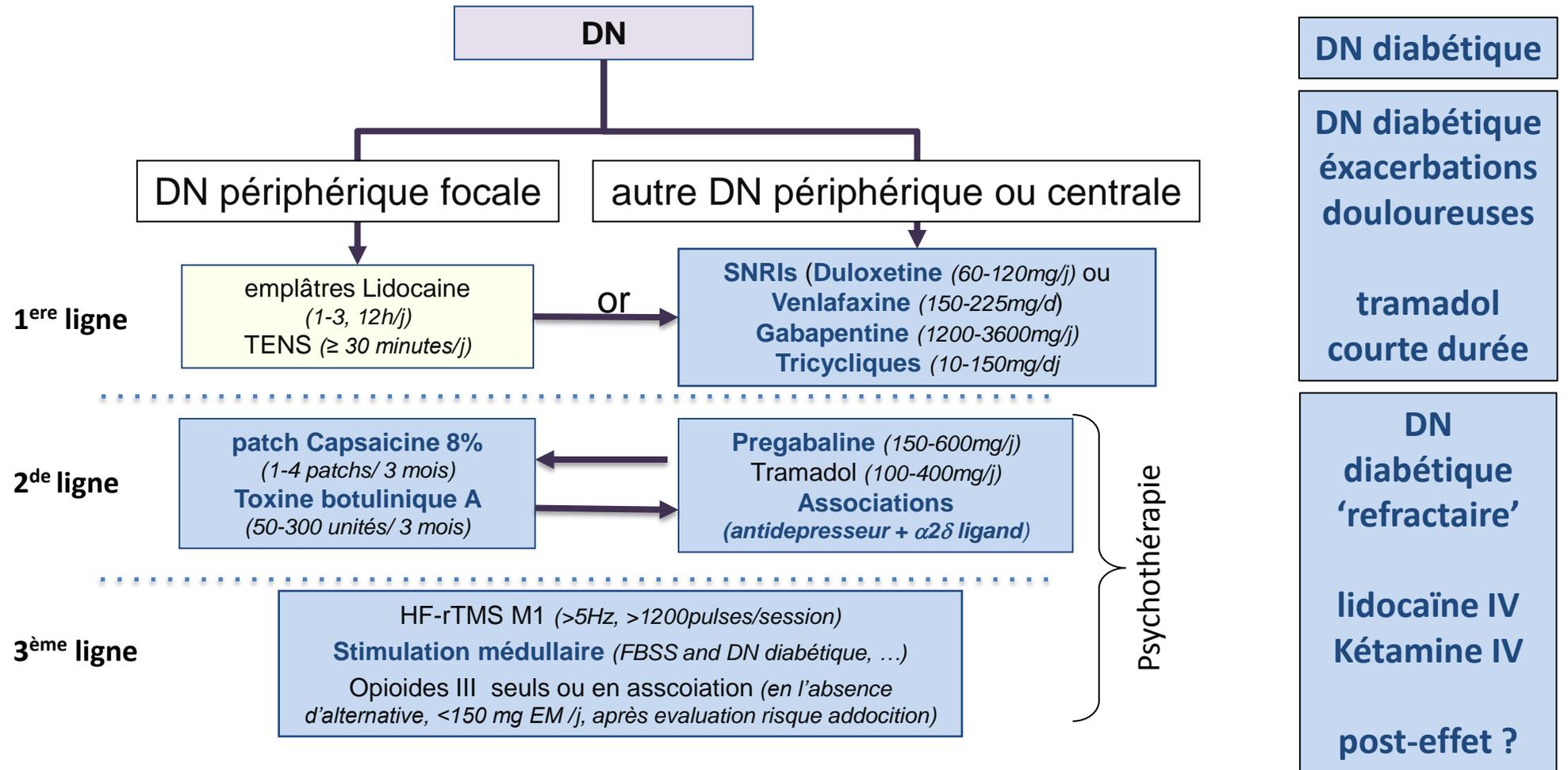
# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



# DOULEUR NEUROPATHIQUE – TRAITEMENT/ALGORITME SFETD



# ANTIDÉPRESSEURS - $\alpha 2\delta$ LIGANDS / DND / FACTEURS PRÉDICTIFS ?

Variable	Subgroup	Duloxetine (N – 401)		Pregabalin (N – 403)		p value	
		n (%)	LS mean (SE)	n (%)	LS mean (SE)	Subgroup	Interaction
Age (years)	<65	245 (61.1)	-2.17 (0.13)	246 (61.0)	-1.44 (0.13)	0.201	0.361
	≥65	156 (38.9)	-2.23 (0.17)	157 (39.0)	-1.77 (0.17)		
Gender	Male	219 (54.6)	-2.15 (0.14)	229 (56.8)	-1.57 (0.14)	0.764	0.757
	Female	182 (45.4)	-2.24 (0.16)	174 (43.2)	-1.57 (0.16)		
Previous DPNP medication	Yes	138 (34.4)	-2.05 (0.18)	136 (33.8)	-1.64 (0.18)	0.747	0.267
	No	263 (65.6)	-2.27 (0.13)	267 (66.3)	-1.53 (0.13)		
Duration of neuropathy (years)	≤2	182 (45.4)	-2.32 (0.15)	193 (47.9)	-1.46 (0.15)	0.916	0.138
	>2	219 (54.6)	-2.09 (0.14)	210 (52.1)	-1.66 (0.15)		
BPI average pain	<6	176 (43.9)	-2.11 (0.20)	169 (41.9)	-1.52 (0.20)	0.659	0.836
	≥6	225 (56.1)	-2.25 (0.16)	232 (57.6)	-1.60 (0.16)		
Duration of diabetes (years)	≤11	207 (51.6)	-2.17 (0.14)	213 (52.9)	-1.42 (0.14)	0.237	0.336
	>11	194 (48.4)	-2.21 (0.15)	190 (47.2)	-1.74 (0.15)		
HbA1c (%)	<8	230 (57.4)	-2.17 (0.14)	244 (60.6)	-1.56 (0.13)	0.832	0.886
	≥8	171 (42.6)	-2.22 (0.16)	157 (39.0)	-1.57 (0.17)		
Mood symptoms	Present	97 (24.2)	-1.74 (0.21)	90 (22.3)	-1.71 (0.22)	0.273	<b>0.024</b>
	Absent	300 (74.8)	-2.33 (0.12)	310 (76.9)	-1.52 (0.12)		
Cardiac disorder	Present	78 (19.5)	-2.28 (0.23)	87 (21.6)	-1.77 (0.23)	0.338	0.698
	Absent	323 (80.6)	-2.17 (0.12)	316 (78.4)	-1.52 (0.12)		
Concomitant lipid lowering drugs	Yes	209 (52.1)	-2.19 (0.14)	218 (54.1)	-1.56 (0.14)	0.918	0.955
	No	192 (47.9)	-2.20 (0.16)	185 (45.9)	-1.58 (0.16)		
Concomitant antihypertensive drugs	Yes	291 (72.6)	-2.21 (0.12)	282 (70.0)	-1.61 (0.13)	0.544	0.942
	No	110 (27.4)	-2.12 (0.20)	121 (30.0)	-1.49 (0.19)		
Concomitant calcium antagonists	Yes	90 (22.4)	-2.34 (0.22)	102 (25.3)	-1.63 (0.21)	0.426	0.762
	No	311 (77.6)	-2.15 (0.12)	301 (74.7)	-1.55 (0.12)		

**COMBO-DN  
STUDY**

BPI, Brief Pain Inventory; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, haemoglobin A1c; LS, least squares; N, total number of patients; n, number of patients with characteristics; SE, standard error.

# ANTIDÉPRESSEURS - $\alpha 2\delta$ LIGANDS / DND

## MONOTHÉRAPIE FORTE POSOLOGIE OU ASSOCIATION ?

DULOXÉTINE 60 mg/j



PREGABALINE 300 mg/j



ABSENCE DE RÉPONSE CLINIQUE (< 30%)

ASSOCIATION



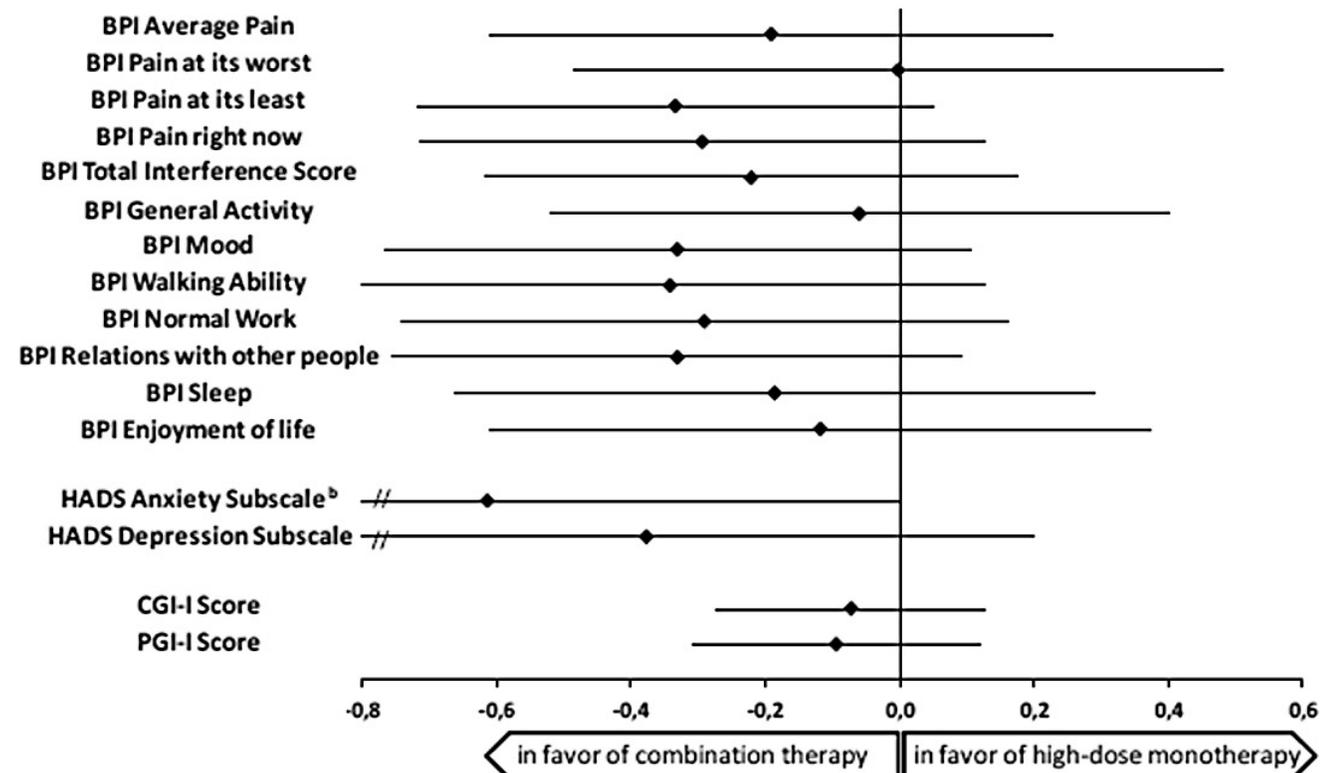
MONOTHÉRAPIE FORTE POSOLOGIE

≠ ?

COMBO-DN  
STUDY

# ANTIDÉPRESSEURS - $\alpha 2\delta$ LIGANDS / DND

## MONOTHÉRAPIE FORTE POSOLOGIE OU ASSOCIATION ?



**COMBO-DN  
STUDY**

# ANTIDÉPRESSEURS - $\alpha 2\delta$ LIGANDS / DND

## MONOTHÉRAPIE FORTE POSOLOGIE OU ASSOCIATION ?

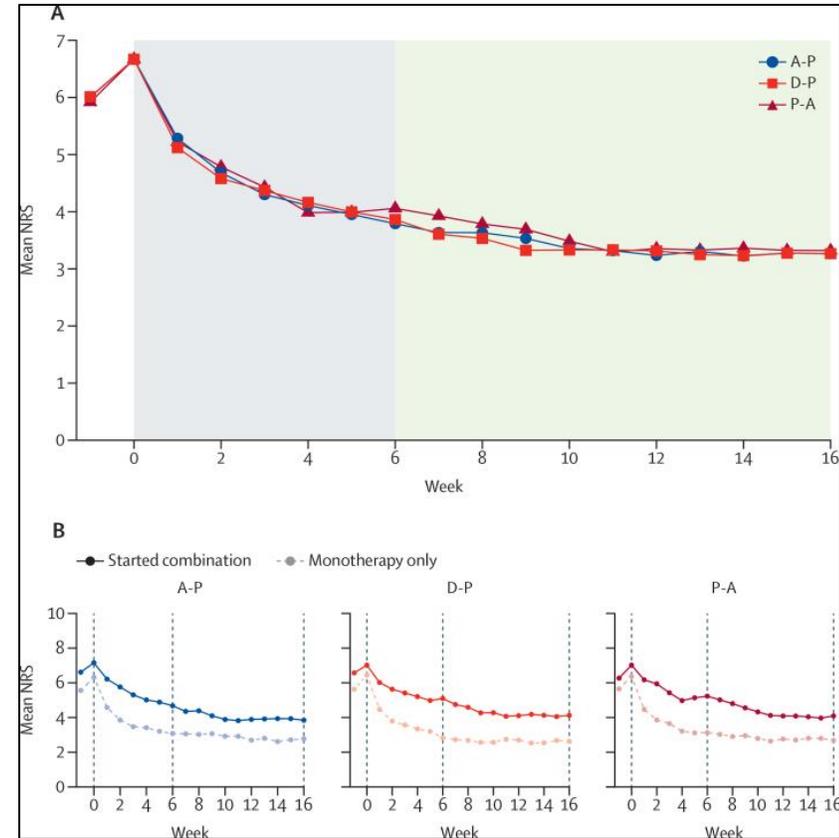
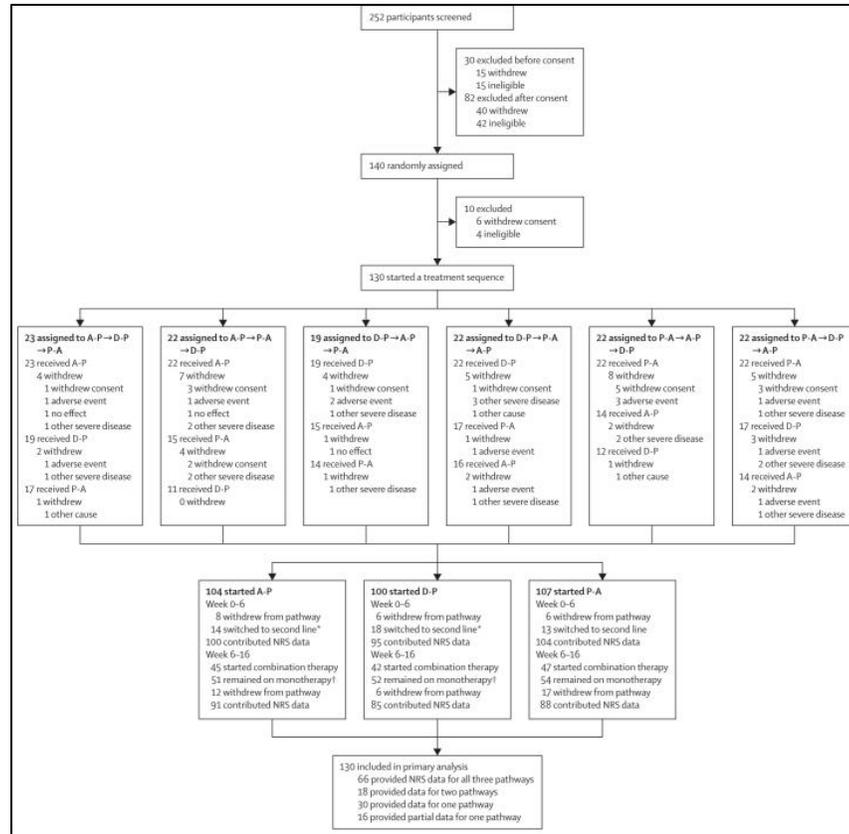
TEAE	Number (%) of patients					
	Combination			High-dose monotherapy		
	Group 2 (60 mg DLX + 300 mg PGB) (N = 75)	Group 3 (300 mg PGB + 60 mg DLX) (N = 94)	Total (N = 169)	Group 1 (60 mg DLX + 60 mg DLX) (N = 73)	Group 4 (300 mg PGB + 300 mg PGB) (N = 97)	Total (N = 170)
Patients with TEAE	21 (28.0)	41 (43.6)	62 (36.7)	20 (27.4)	37 (38.1)	57 (33.5)
Dizziness	2 (2.7)	2 (2.1)	4 (2.4)	4 (5.5)	2 (2.1)	6 (3.5)
Nausea	1 (1.3)	4 (4.3)	5 (3.0)	2 (2.7)	1 (1.0)	3 (1.8)
Pain in extremity	3 (4.0)	2 (2.1)	5 (3.0)	3 (4.1)	0	3 (1.8)
Somnolence	0	2 (2.1)	2 (1.2)	1 (1.4)	5 (5.2)	6 (3.5)
Vomiting	0	4 (4.3)	4 (2.4)	0	1 (1.0)	1 (0.6)
Diarrhea	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	3 (3.1)	3 (1.8)
Headache	0	1 (1.1)	1 (0.6)	3 (4.1)	0	3 (1.8)
Hypoglycemia	0	1 (1.1)	1 (0.6)	0	3 (3.1)	3 (1.8)
Weight increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	3 (3.1)	3 (1.8)

TEAE, treatment-emergent adverse event; DLX, duloxetine; PGB, pregabalin; N, total number of patients.

COMBO-DN  
STUDY

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE / DND

## MONOTHÉRAPIE (AMITRIPTYLINE/DULOXÉTINE/ PRÉGABALINE) - ASSOCIATION



**OPTION-DM  
STUDY**

# DOULEUR NEUROPATHIQUE / TRAITEMENT

## PERSPECTIVES

- **Recherche 'translationnelle' à ce jour décevante**
  - agonistes récepteurs nicotiques
  - antagonistes récepteurs angiotensine II
  - antagonistes récepteurs NK1
  - antagonistes récepteurs chemokine 2
  - bloqueurs sodiques  $\text{Na}_v$  1.7
- **Avenir d'une stratégie thérapeutique basée sur le phénotype douloureux +++**
  - nécessaire stratification des ETCs et analyse de l'effet thérapeutique en sous-groupes
  - indispensable évaluation clinique du phénotype par des outils métrologiques (NPSI) et une quantification des sensibilités