

**Traitement des douleurs de la polyneuropathie
diabétique par stimulation médullaire**

Pr Denys FONTAINE

Service de Neurochirurgie, CHU de Nice
Fédération Hospitalo-Universitaire INOVRAIN
(Innovative Solutions in Refractory Chronic Pain »)

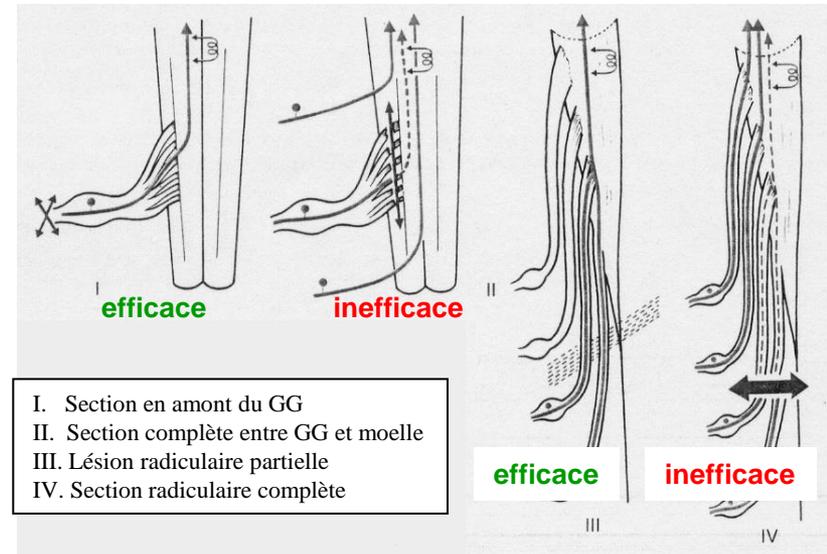
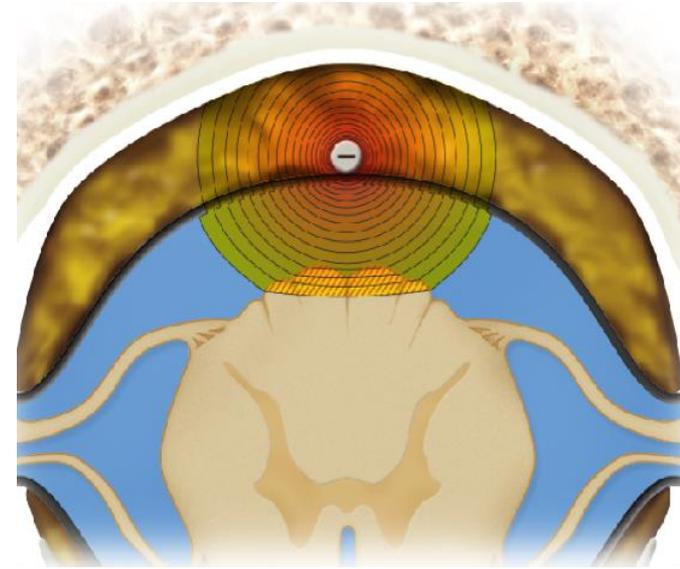
www.fhu.inovrain.org

CONFLITS D'INTERET

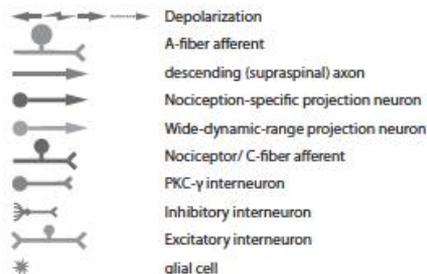
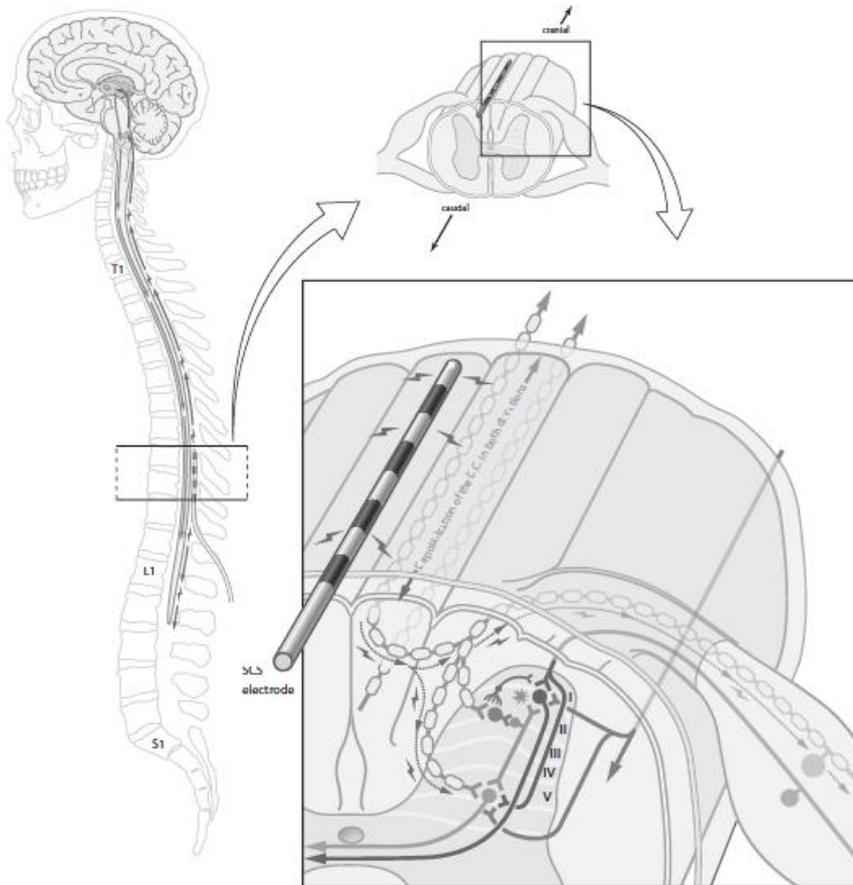
- consultant pour Medtronic, St Jude-Abbott, Autonomic Technologies, Renishaw, Axonic, Boston Scientific, Novartis
- bourses de recherche de Medtronic et St Jude-Abbott

PRINCIPES

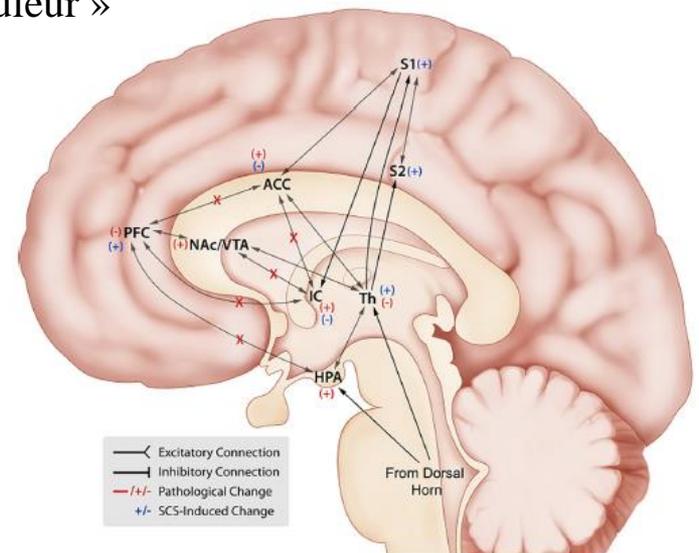
- Stimulation électrique chronique des cordons dorsaux via une électrode épidurale postérieure
- visant à renforcer les contrôles physiologiques inhibiteurs de la douleur
- neuromodulation, réversible non destructrice
- induction de paresthésies perceptibles dans la zone douloureuse
- électrode placée au niveau du segment médullaire situé à la limite supérieure du territoire douloureux
- nécessite la préservation au moins partielle des fibres des cordons dorsaux
- depuis 50 ans, 1600 opérations/an en France



MECANISMES D'ACTION



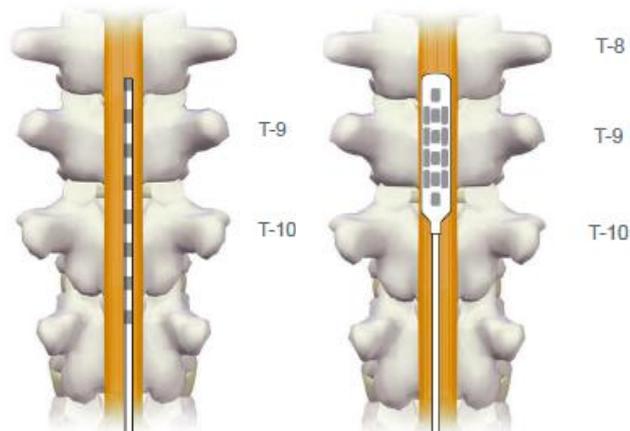
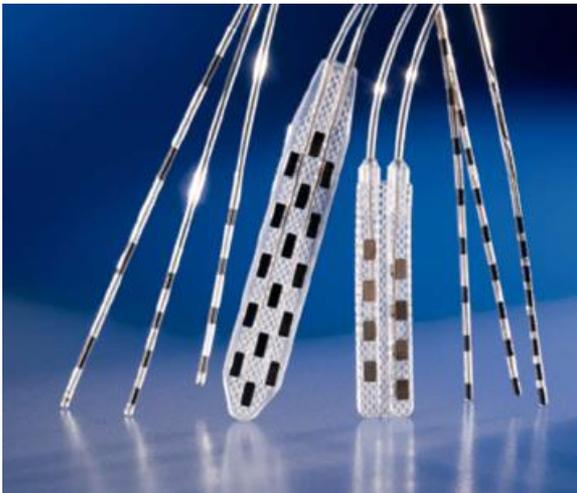
- modulation de la transmission message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle (mécanisme « gate control-like »)
- modulation de l'hyperactivité des neurones convergents / polymodaux non spécifiques
- modulation d'origine supra-spinale (voies sérotoninergiques)
- modulation des régions de la « matrice de la douleur »



TECHNIQUE

3 phases :

- implantation de l'électrode
 - **percutanée** (AL) par ponction épidurale lombaire
 - ou chirurgicale (AG) par abord interépineux
- stimulation test (≥ 7 j) à domicile si possible
- évaluation de l'effet
- si amélioration insuffisante ($< 50\%$ EVA) \rightarrow retrait de l'électrode

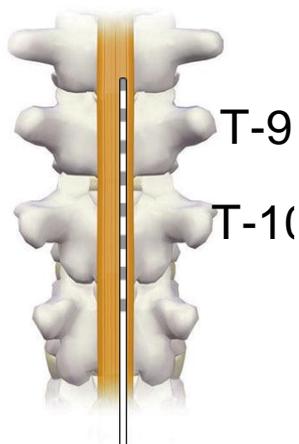
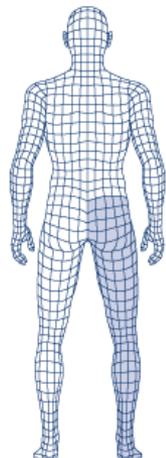


- si amélioration significative des douleurs (>40-50% EVA) → implantation du stimulateur définitif (AG)

- rechargeable ou non rechargeable

- réglage pour couverture optimale de la zone douloureuse par les paresthésies

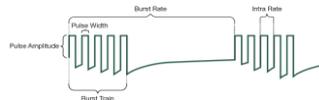
- télécommande patient : ajustement de l'intensité en fonction du ressenti des paresthésies, changement de modalités de stimulation, gestion de la recharge



Nouvelles modalités de stimulation médullaire

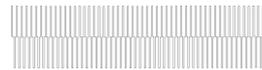


tonic stimulation



bursts stimulation

St Jude Abbott (burst -DR)
Boston Scientific (burst)



very high frequency stim

Nevro (10 000 Hz)
Boston Scientific (1000 Hz)
Medtronic (<6000 Hz)



high density stimulation

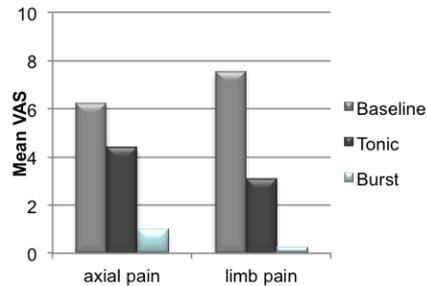
Medtronic



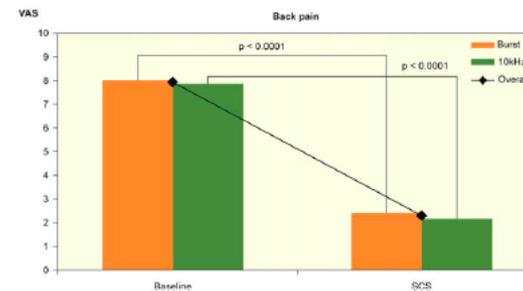
ECAPs controlled close loop stim

Saluda

- Nouvelles formes d'ondes, de fréquences, d'association de paramètres
- certaines sans paresthésies → meilleur confort /tolérance pour les patients ?
- différents mécanismes d'action ?
- études de non-infériorité: au moins aussi efficace que la stimulation médullaire



De Ridder et al. Neurosurgery 2010.



Kinfe et al, Neuromodulation 2016

COMPLICATIONS

Taux de complications dans 22 études rétrospectives (830 patients) (*Turner et al., Pain 2004*)

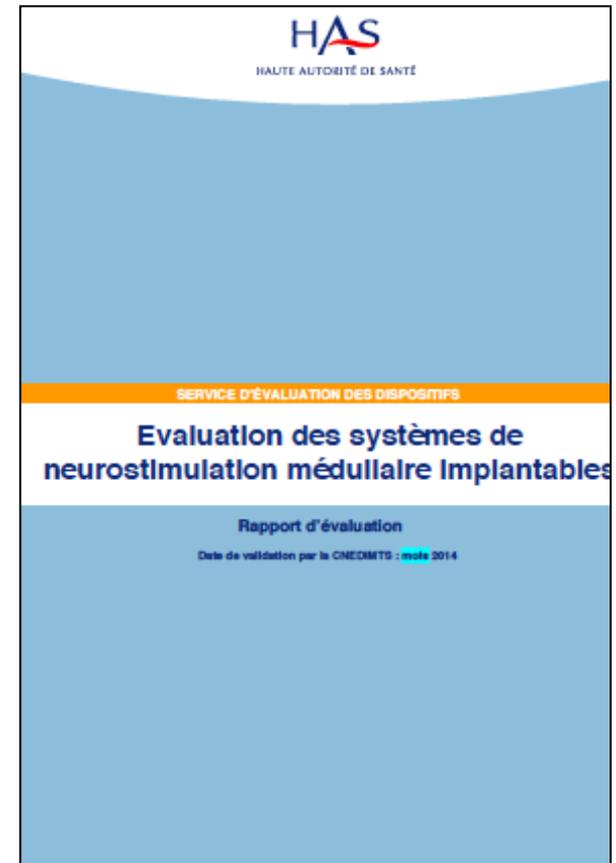
| | Mean across studies ^a (%) | Median across studies (%) | Range across studies (%) | Number of studies reporting complication (of 22) |
|---|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--|
| Any complication | 34.3 | 40.0 | 0-81 | 18 |
| Superficial infection | 4.5 | 4.0 | 0-12 | 20 |
| Deep infection | 0.1 | 0 | 0-1 | 20 |
| Pain in region of stimulator components | 5.8 | 0 | 0-40 | 20 |
| Biological complication other than infection or local pain | 2.5 | 0 | 0-13 | 19 |
| Equipment failure | 10.2 | 6.5 | 0-40 | 20 |
| Stimulator revision (additional operation), reasons other than battery change | 23.1 | 21.5 | 0-81 | 16 |
| Stimulator removal | 11.0 | 6.0 | 0-47 | 19 |

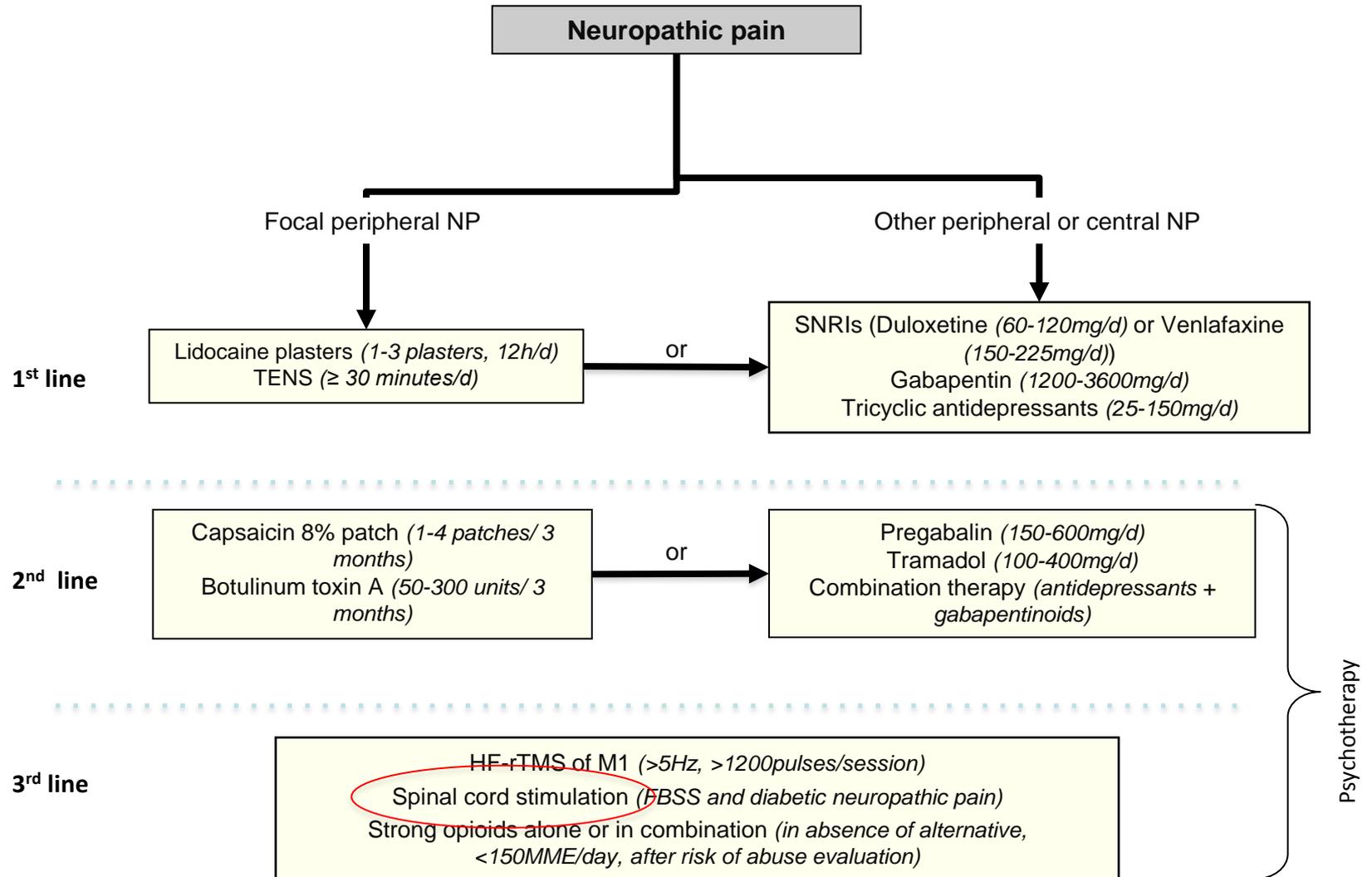
Aucune complication grave

Recommandations HAS pour la neurostimulation médullaire

(2014)

- « La CNEDiMTS considère que les systèmes implantables de neurostimulation médullaire ont une place dans la prise en charge des douleurs chroniques ayant les caractéristiques suivantes :
- douleur chronique d'origine neuropathique, après échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à:
 - un syndrome douloureux chronique radiculaire ou tronculaire d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale persistant depuis au moins 1 an ;
 - un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins 6 mois.
- Le plus souvent : FBSS et SDRC
- les douleurs de la polyneuropathie diabétique rentrent parfaitement dans ce cadre
- la SM est donc validée et remboursée dans cette indication





Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. X Moisset et al. *Rev Neurol* 2020

Population adulte France 2020

53,4 millions de personnes



Population adulte diabétique

2,8 millions



avec PDN douloureuse

575 000



avec PDN > 1 an et douleurs modérées à sévères

251 000



traitées avec antidépresseurs et antiépileptiques

67 000



diabétiques avec PDN douloureuse sévère > 1 an et pharmaco-résistants

33 000

prévalence diabète 5,3%
(Santé Publique France)

prévalence PDN 20%
(Harteman 2011,
Bouhassira 2013)

57% ont des douleurs > 1 an,
76% douleurs modérées à sévères
(Bouhassira 2013)

69% des patients sont traités
36% avec lignes I et II
(Bouhassira 2013)

50% sont pharmaco-résistants
(Claramitaro 2019)

1600 primo-implantations de stimulation médullaire en France



0,9% pour PDN
(registre retrospectif
SFNM 2019)

≈ 14 patients implantés pour PDN
chaque année

- beaucoup des médecins qui prennent en charge les douleurs de la PND ne connaissent pas (bien) la stimulation médullaire
- ceux qui connaissent la stimulation médullaire ne connaissent pas forcément ses résultats dans les douleurs de la PND
- beaucoup de ceux qui pratiquent la stimulation médullaire ne connaissent pas bien la PND
- et ne prennent pas en charge de patients PDN

Méconnaissance

Filière de soins

Données d'efficacité

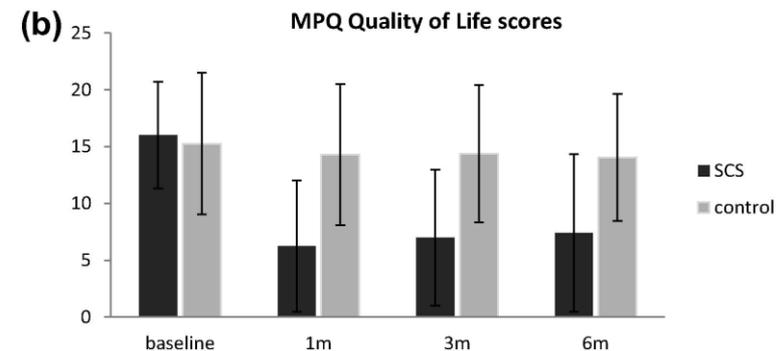
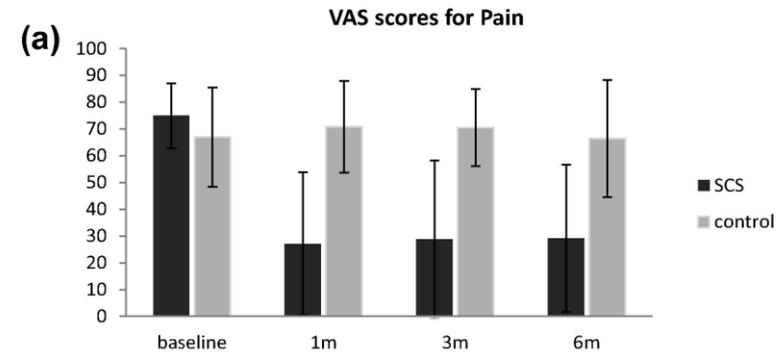
3 RCT

Résultats RCT (1)

de Vos, et al. Pain 2014

- SCS tonique + Trt Med / Trt Med seul
- 60 patients inclus dont 40 implantés
- évaluation à 6 mois:

| | SCS n = 36 | Contrôle n = 18 |
|--------------------|---------------|--------------------|
| • amélioré >50% | 25 (65%) | 1 (5%) |
| • amélioré >75% | 16 (44%) | 0 |
| • amélioration EVA | 4,2 | 0 |
| • MPQ QoL | - 8 pts | -1 pts |

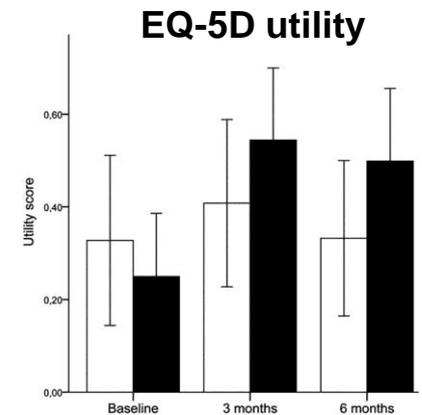
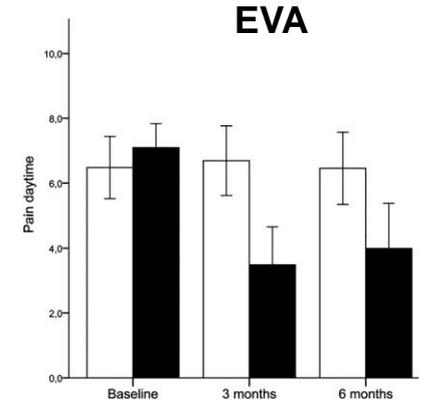


Résultats RCT (2)

Slangen, et al. Diabetes Care 2014

- SCS + BMT / BMT seul
- 36 patients inclus dont 22 dans le groupe implanté
- SCS tonique
- évaluation à 6 mois:

| | SCS n = 22 | Contrôle n = 14 |
|----------------------|---------------|--------------------|
| • amélioré >50% | 59 % | 7 % |
| • amélioration EVA | 3,1 | 0 |
| • EQ-5D utility | 0,25 → 0,50 | 0,33 → 0,33 |
| • diminution des trt | 32% | 0% |

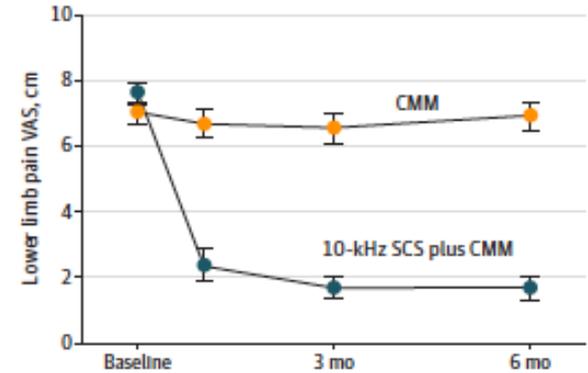


Résultats RCT (3)

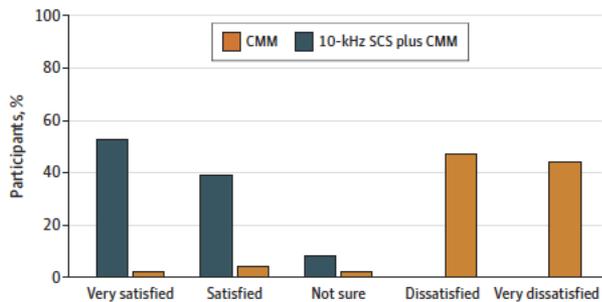
Petersen, et al. JAMA Neurol 2021

- 10 kHz stimulation vs CMM
- 216 patients randomisés,
- évaluation après 6 mois
- amélioration significative dans le groupe SCS
 - EVA: 7,6 → 1,7 (SCS) vs 7 → 6,9 (CMM)
 - QoL
 - satisfaction patient

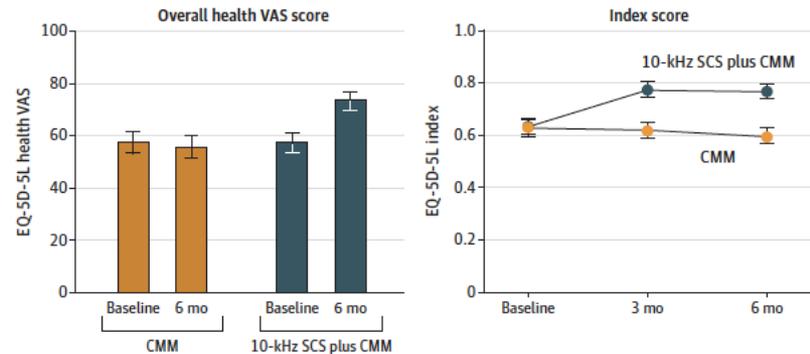
B Mean lower limb pain VAS scores over time



D Participant satisfaction with treatment at 6 mo



A Mean EQ-5D-5L VAS overall and index scores



Ce qui est amélioré:

- l'intensité des douleurs diurnes et nocturnes
- leur impact fonctionnel et émotionnel
- leur impact sur la qualité de vie

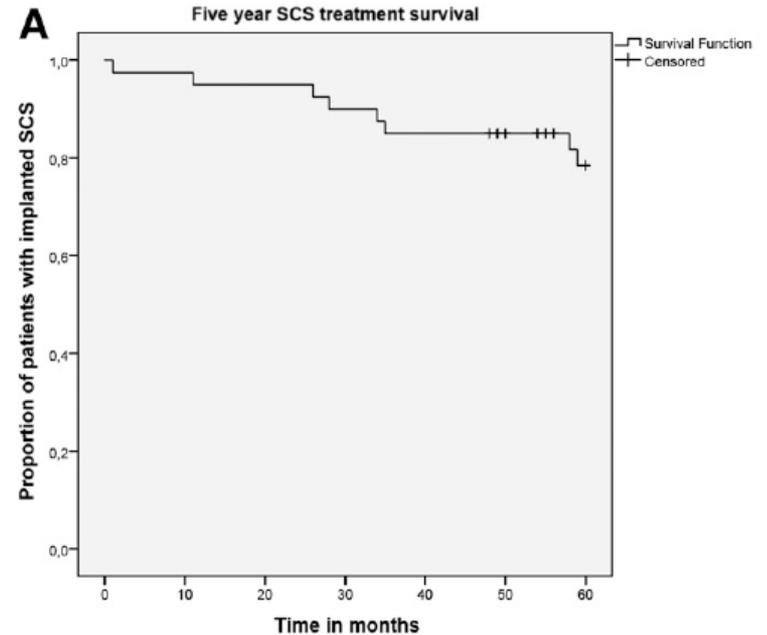
Ce qui n'est pas amélioré

- l'évolution de la polyneuropathie
- les déficits neurologiques
- l'équilibre du diabète (HbA1c)
- l'altération de la qualité de vie qui n'est pas en rapport avec les douleurs

Résultats à long terme

van Beek et al, Diabetes Care 2018

- 48 patients PDN suivis à 5 ans après SCS
- 80% des patients continuent à utiliser la stimulation
- 55% des patients encore stimulés sont améliorés > 50%
- NRS moyen: 6,7 baseline
 3,8 1 an
 3,8 3 ans
 4,3 5 ans



Quels patients ?

HAS 2014 / reco SFETD:

douleurs PDN >1 an,
échec gabapentinoïdes et antidépresseurs
et leur association

Critères d'inclusion et exclusion dans les études

de Vos 2014

Inclusion criteria:

- PDN symptoms >12 months
- refractory to all conventional treatment
- lower limb pain \geq 5/10

Exclusion criteria:

- infection
- pain related to atherosclerotic lesions
- upper limb pain > 2/10
- anticoagulation
- addiction, psychiatric issues

Slangen 2014

Inclusion criteria:

- PDN symptoms >12 months
- refractory to drugs (guidelines)
- lower limb pain \geq 5/10

Exclusion criteria:

- HbA1c >1%
- upper limb pain > 3/10
- alcohol/drug abuse
- insufficient cooperation
- blood clotting disorder
- peripheral vascular disease (bilat absence of distal pulses)
- immune deficiency
- life expectancy < 1 year
- local infection

Petersen 2021

Inclusion criteria:

- PDN symptoms >12 months
- refractory to gabapentinoids + one other treatment
- lower limb pain \geq 5/10
- « medically suitable for SCS »

Exclusion criteria:

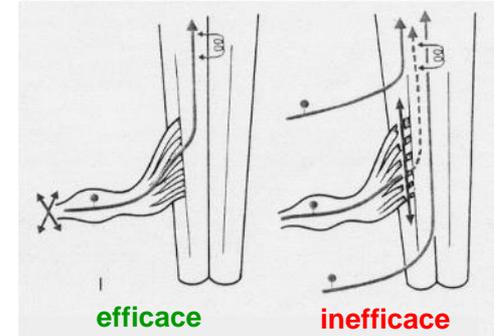
- HbA1c >10%
- BMI > 45
- opioïds > 120mg Morphine eq
- upper limb pain > 3/10

- Faut il en rester à ces critères ou élargir ?
- Quelles contre indications ?

Facteurs prédictifs du succès de la SCS dans la PND

van Beek et al, Diabetes Care 2018

- 48 patients PDN suivis à 5 ans après SCS
- pas d'influence de:
 - age, sexe, poids taille
 - type (I ou II) et ancienneté du diabète
 - équilibre du diabète (HbA1c)
 - ancienneté et sévérité (NRS) des douleurs



- résultats corrélé à la sévérité de la PND (Michigan Diabetic Neuropathy Score, MDNS)
- importance de la conservation de la sensibilité vibratoire

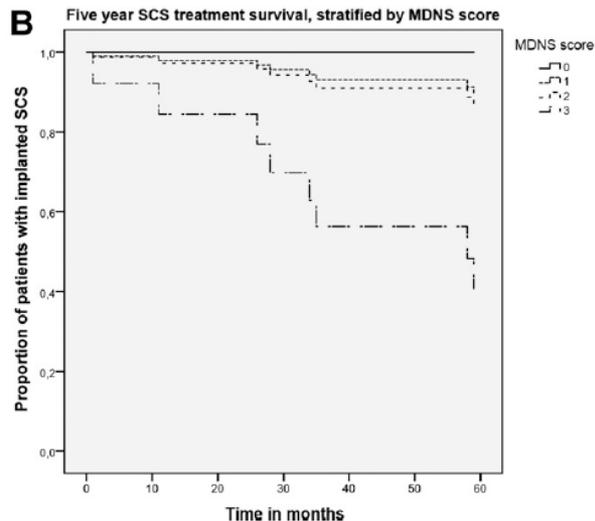


Table 1—Diabetic neuropathy score

| Sensory impairment | | Normal | Decreased | Absent |
|----------------------------------|---------|----------------------------|-----------|--------|
| <i>Right</i> | | | | |
| Vibration at big toe | 0 | 1 | 2 | |
| 10-g filament | 0 | 1 | 2 | |
| Pin prick on dorsum of great toe | Painful | Not painful | | |
| | 0 | 2 | | |
| <i>Left</i> | | | | |
| Vibration at big toe | 0 | 1 | 2 | |
| 10-g filament | 0 | 1 | 2 | |
| Pin prick on dorsum of great toe | Painful | Not painful | | |
| | 0 | 2 | | |
| Muscle strength testing | | | | |
| <i>Right</i> | | | | |
| Finger spread | Normal | Mild to moderate | Severe | Absent |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Great toe extension | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ankle dorsiflexion | 0 | 1 | 2 | 3 |
| <i>Left</i> | | | | |
| Finger spread | Normal | Mild to moderate | Severe | Absent |
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Great toe extension | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ankle dorsiflexion | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Reflexes | | | | |
| <i>Right</i> | | | | |
| Biceps brachii | Present | Present with reinforcement | Absent | |
| | 0 | 1 | 2 | |
| Triceps brachii | 0 | 1 | 2 | |
| Quadriceps femoris | 0 | 1 | 2 | |
| Achilles | 0 | 1 | 2 | |
| <i>Left</i> | | | | |
| Biceps brachii | Present | Present with reinforcement | Absent | |
| | 0 | 1 | 2 | |
| Triceps brachii | 0 | 1 | 2 | |
| Quadriceps femoris | 0 | 1 | 2 | |
| Achilles | 0 | 1 | 2 | |

Total: 46 points

| VISIT | Date | Date | Date | Date | Date | CLASS |
|-------|------|------|------|------|------|--------------------------|
| | | | | | | |
| 0-1 | 0 | | | | | 0 no neuropathy |
| | 1 | | | | | |
| | 2 | | | | | |
| | 3 | | | | | |
| | 4 | | | | | |
| | 5 | | | | | |
| 2 | 6 | | | | | 1 mild neuropathy |
| | 7 | | | | | |
| | 8 | | | | | |
| | 9 | | | | | |
| | 10 | | | | | |
| | 11 | | | | | |
| 3-4 | 12 | | | | | 2 moderate neuropathy |
| | 13 | | | | | |
| | 14 | | | | | |
| | 15 | | | | | |
| | 16 | | | | | |
| | 17 | | | | | |
| | 18 | | | | | |
| | 19 | | | | | |
| | 20 | | | | | |
| | 21 | | | | | |
| | 22 | | | | | |
| | 5 | 23 | | | | |
| 24 | | | | | | |
| 25 | | | | | | |
| 26 | | | | | | |
| 27 | | | | | | |
| 28 | | | | | | |
| 29 | | | | | | |
| 30 | | | | | | |
| 31 | | | | | | |
| 32 | | | | | | |
| 33 | | | | | | |

Figure 3—MDNS score sheet.

Interrogations et problèmes techniques

Comment gérer les douleurs des MS ?

- où mettre l'électrode ? dorsale (MI) ou cervicale (MI + MS)
- 1 ou 2 temps ?

Quelle modalité de stimulation ?

Les risques sont ils majorés chez les diabétiques ?

- deVos 2014: 1 infection / 40 implantés (2,5%)
- Petersen 2021: 3 infections / 90 implantés (3%)
- van Beek 2018: 2 infections / 48 (4%) mais 1 mort (HSD sur effraction durale)
- mais qu'en est il hors étude ?

Quel stade de gravité ?

- quel est le seuil de gravité et comment l'évaluer ?
- mal perforant ?
- artériopathie associée ?

Comment proposer la stimulation médullaire pour ces patients ?

CONCLUSION

- stimulation médullaire = traitement symptomatique des douleurs neuropathiques sévères
- PDN = indication couverte par l'HAS 2014, validée et remboursée
- 3 RCT montrent une efficacité majeure (60% des patients améliorés >50%)
- persistance de l'effet au long cours
- peu de risques
- certaines questions techniques subsistent (site et modalités de stimulation, sélection, ...)
- manque de données en vie réelle : registre SFNM !!!
- **trop peu de patients traités**
- nécessité de créer des filières de soins (ces patients ne fréquentent pas forcément les structures douleur chronique) avec les
 - diabétologues,
 - neurologues,
 - MG
 - et association de patients