

Folia Pharmacotherapeutica janvier 2023

## Douleurs neuropathiques diabétiques : que faire en cas d'échec d'une monothérapie ?

### Message clé

La plupart des directives internationales recommandent l'amitriptyline, la duloxétine, la prégabaline, ou la gabapentine pour le traitement des douleurs neuropathiques chez le patient diabétique (DPNP – *Diabetic Peripheral Neuropathic Pain*). Si la monothérapie est trop peu efficace, l'ajout d'une deuxième molécule est souvent recommandé et pratiqué, malgré un manque de données probantes. L'étude OPTION-DM (*Optimal Pathway for Treating Neuropathic pain in Diabetes Mellitus*) est la première étude randomisée et méthodologiquement rigoureuse qui évalue et compare l'efficacité de trois combinaisons de traitements. Cette étude met en évidence un soulagement comparable des douleurs neuropathiques diabétiques avec les trois combinaisons. Lorsque le contrôle de la douleur est suboptimal sous monothérapie, ces associations diminuent davantage la douleur.

### En quoi cette étude est-elle importante ?

La polyneuropathie dite « symétrique sensitive et/ou motrice » est le type de neuropathie le plus fréquent dans la population générale. Elle est plus fréquente en cas de diabète de type 2 (8%-25%) que de type 1, et sa fréquence augmente avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie : 42% après 10 ans et 50% après 25 ans. Environ 50 % des patients avec une polyneuropathie diabétique présenteront des douleurs neuropathiques, et pour la moitié d'entre eux, ces douleurs auront un impact sur le sommeil, la qualité de vie et l'humeur.

Les guidelines recommandent, comme traitement de première ligne des DPNP, l'amitriptyline (un antidépresseur tricyclique), la duloxétine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), la prégabaline ou la gabapentine (deux antiépileptiques). Ces médicaments, pris individuellement, offrent tout au mieux un soulagement de 50% de la douleur chez 50% des patients. La prise en charge des DPNP est donc limitée.

### Protocole de l'étude

- Les patients inclus dans l'étude sont essentiellement diabétiques de type 2 (plus de 80%) et ont souffert de douleurs neuropathiques quotidiennes pendant au moins trois mois (voir « plus d'infos »).
- OPTION-DM est une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, et en essai croisé avec trois bras :
  - l'amitriptyline complétée par la prégabaline si nécessaire (A-P),
  - la prégabaline complétée par l'amitriptyline si nécessaire (P-A),
  - la duloxétine complétée par la prégabaline si nécessaire (D-P).

Ces trois bras sont chacun évalués de façon séquentielle durant 51 semaines en tout (voir « plus d'infos »).

- Le critère d'évaluation primaire est la différence, entre les trois bras, de l'intensité de la douleur, mesurée durant la dernière semaine avant le switch vers un autre bras. La douleur est évaluée au moyen du NRS (voir « plus d'infos »).
- Les critères d'évaluation secondaires sont entre autres : la différence, entre les monothérapies, du NRS mesuré durant la dernière semaine avant un éventuel changement vers le traitement combiné ; la qualité de vie mesurée via le SF-36 ; une mesure de l'anxiété et de la dépression via le HADS ; et une mesure de la sévérité de l'insomnie via le ISI (voir « plus d'infos » pour une explication des échelles).



- Population de l'étude :
  - 130 patients : 17% (22 patients) avec un diabète de type 1 et plus de 80% avec un diabète de type 2
  - douleurs neuropathiques aux mains et/ou pieds depuis au moins trois mois
  - polyneuropathie distale bilatérale et symétrique confirmée par le mTCNS (modified Toronto Clinical Neuropathy Score)
  - douleur neuropathique distale bilatérale et symétrique, confirmée par le DN4 (Douleur Neuropathique 4 questionnaire)
  - intensité de la douleur  $\geq 4$  au NRS pendant une semaine, à l'arrêt de tout médicament
- La durée totale de l'étude est de 51 semaines, ce qui comprend les 16 semaines pour chaque bras et une période de 1 semaine de wash-out entre chaque bras. Le début de l'étude commence par une phase de titration de 2 semaines pour atteindre la dose maximale tolérée.
- Les traitements sont titrés en respectant la dose maximale de 75 mg par jour pour l'amitriptyline, 120 mg par jour pour la duloxétine, et 600 mg par jour pour la prégabaline.
- Le patient est sous monothérapie les six premières semaines de chaque bras. Si le contrôle de la douleur est suboptimal après ces six semaines (NRS de la 6<sup>ème</sup> semaine supérieur à 3), le traitement est complété par la deuxième molécule pendant les dix semaines suivantes.
- NRS (Numerical Rating Scale) : échelle d'auto-évaluation numérique de l'intensité de la douleur à 11 niveaux, allant de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Le NRS mentionné est une moyenne des NRS mesurés quotidiennement durant la semaine en question.
- Echelles de mesure utilisées pour évaluer les critères d'évaluation secondaires :
  - SF-36 (36 item Short Form Survey): test standardisé de mesure de la qualité de vie sur base d'un questionnaire. Un score élevé correspond à un meilleur état de santé.
  - HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) : questionnaire comportant 14 items à coter de 0 à 3 qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Plus le score est élevé, plus le risque est haut de souffrir d'anxiété et de dépression.
  - ISI (Insomnia Severity Index) : échelle de 7 questions qui permet d'évaluer la nature de l'insomnie, la satisfaction de la personne par rapport au sommeil, son fonctionnement au quotidien et son anxiété par rapport aux troubles du sommeil. Le score total varie entre 0 et 28, allant d'une absence d'insomnie à une insomnie sévère.

## Résultats en bref

- Des 140 patients assignés de manière aléatoire à six séquences de traitement, 130 sont inclus dans l'analyse : 130 ont débuté un premier bras, 97 ont débuté un 2<sup>ème</sup> bras et 84 ont démarré le dernier bras. Leur moyenne d'âge est de 62 ans.
- Pour le critère d'évaluation primaire, il n'y a pas de différence significative entre les trois bras : le NRS moyen est passé de 6,6 au début de l'étude, à 3,3 au terme de chaque bras.
- Les combinaisons de traitements entraînent une réduction supplémentaire de la douleur entre les semaines 6 et 16, par rapport à la monothérapie (différence de réduction du NRS entre les combinaisons et monothérapies de 0.8).
- 35% des patients ont obtenu un soulagement de la douleur (NRS  $\leq 3$ ) avec la monothérapie, et 18% de patients supplémentaires avec l'ajout d'un deuxième agent.
- La comparaison du NRS mesuré lors des monothérapies ne révèle aucune différence entre les monothérapies. Le NRS à la semaine 6 était similaire pour les trois bras.
- Les scores mesurant la qualité de vie, la dépression et l'anxiété, et le sommeil, vont dans le sens d'une amélioration dans les trois bras, mais la pertinence clinique des résultats n'est pas claire.
- Les effets indésirables connus des médicaments étudiés sont fréquemment retrouvés dans l'étude OPTION-DM : étourdissements pour le bras P-A, bouche sèche pour le bras A-P, et nausées pour le bras D-P. La fréquence des effets indésirables graves ne différait pas de manière significative entre les différents bras.

## Commentaire du CBIP

- Une limite importante de l'étude est liée au petit nombre de patients ayant été jusqu'au bout de l'étude. Seuls 59% des patients ont terminé les trois filières et 64% deux filières. Les résultats de l'étude doivent donc être interprétés avec prudence. Vu le taux d'abandon élevé, la question de la tolérance aux traitements combinés peut se poser.
- Les auteurs ont réalisé un choix de molécules à évaluer qui est pragmatique, ce qui limite de façon importante les informations que l'on peut tirer des résultats de l'étude (voir plus d'infos).
- Une autre stratégie de traitement, non envisagée ici, est celle de la monothérapie séquentielle (c'est-à-dire le passage d'une monothérapie à une autre, avant de passer à une thérapie combinée).
- L'absence d'un groupe placebo est une limite de cette étude, mais son ajout aurait prolongé sa durée déjà conséquente. Sans compter la question éthique de ne pas donner un traitement considéré comme premier choix dans les guidelines (NeuPSIG et NICE).
- Les associations proposées et évaluées sont efficaces notamment parce que les modes d'action de ces médicaments diffèrent et sont en quelque sorte complémentaires.
- Une efficacité similaire, en monothérapie, des médicaments recommandés par les guidelines, est confirmée.



- D'autres combinaisons auraient pu être évaluées :
  - Le choix de l'amitriptyline dans cette étude est guidé par les guidelines qui le proposent en premier choix dans les douleurs neuropathiques chez l'adulte. D'autres antidépresseurs tricycliques sont également disponibles et auraient pu être évalués.
  - La combinaison « prégabaline d'abord et duloxétine ensuite » n'a pas été étudiée vu les résultats non concluants de l'étude COMBO-DN (voir ci-dessous). Par contre, la combinaison duloxétine-prégabaline est intégrée dans l'étude étant donné la prise unique de duloxétine et son moindre coût en Angleterre, ce qui est le cas en Belgique également.
  - La gabapentine n'a pas été évaluée pour des raisons pratiques : prises multiples (3x/j), longue durée d'ajustement posologique pour éviter sa toxicité (2 mois) et même classe thérapeutique que la prégabaline.
- Etude COMBO-DN (COMbination vs. Monotherapy of pregabalin and dulOxetine in Diabetic Neuropathy) : RCT publiée antérieurement qui démontre l'absence de réduction plus marquée de la douleur si la prégabaline est ajoutée à la duloxétine ou vice versa.

## Conclusion

Un effet additif de certaines combinaisons de médicaments est démontré chez les patients diabétiques souffrant de douleurs neuropathiques dont la douleur n'est pas suffisamment contrôlée sous monothérapie.

Cette étude démontre une efficacité similaire pour les médicaments étudiés, qu'ils soient pris individuellement ou en association. Le choix de la prescription pourrait se faire en fonction du profil du patient et de ses comorbidités, des effets indésirables possibles et du coût du médicament, plutôt que sur son profil d'efficacité.

## Bronnen/Sources

- *Tesfaye S, Sloan G, Petrie J et al.* Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial, *The Lancet* 2022;400:680-90 (doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
- Elafros MA, Callaghan BC. Effective treatment pathways exist for DPNP, *The Lancet* 2022; 400:639-641 (doi.org/10.1016/ S0140-

6736(22)01526-4)

- Finnerup N, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations, *Lancet Neurol.* 2015;14(2): 162–173 (doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0)

- NICE : Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, [www.nice.org.uk/guidance/cg173](http://www.nice.org.uk/guidance/cg173)

- Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616–2625 (doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043)

- Selvarajah D, Petrie J, White D et al. Multicentre, double-blind, crossover trial to identify the Optimal Pathway for Treating neuropathic pain in Diabetes Mellitus (OPTION-DM) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19:578

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.