

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).

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 2ème 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.

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
- *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.