



UNIVERSITÉ
DE NAMUR

University of Namur

Institutional Repository - Research Portal Dépôt Institutionnel - Portail de la Recherche

researchportal.unamur.be

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Est-il justifié d'utiliser le Qutenza® dans la neuropathie diabétique périphérique ?

ZIGGAR, Joséphine

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 29. Apr. 2024

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Est-il justifié d'utiliser le Qutenza® dans la neuropathie diabétique périphérique ?

Auteur : Joséphine ziggar
Promoteur(s): Flora MUSUAMBA TSHINANU
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences pharmaceutiques, à finalité Spécialisée

Table des matières

.....	0
Remerciements	4
Liste des abréviations	1
Introduction	7
I. Le mécanisme pathologique	8
1. Diabète	8
1.1 Diagnostic	8
1.2 Les manifestations cliniques	9
1.3 Les complications du diabète	10
1.4 Les traitements du diabète	12
2. La neuropathie diabétique	12
2.1 Les nerfs	13
2.2 La neuropathie diabétique autonome (NDA).....	16
2.3 La neuropathie diabétique focale et multifocale	18
2.3.1 La neuropathie crâniale	18
2.3.3 La neuropathie des membres inférieurs	19
2.4 La neuropathie diabétique périphérique.....	19
2.4.1 Symptômes.....	20
2.4.2 Diagnostic	20
2.5 Physiopathologie	21
2.5.1 Mécanisme	21
2.5.2 Mécanisme générant la douleur neuropathique	24
2.6 Les traitements de la neuropathie diabétique.....	24
II. Le Qutenza ®	27
1. La Forme pharmaceutique	28
2. La posologie et le mode d'administration	28
2.1 Posologie.....	28
2.2 Mode d'administration.....	29
3. Le Mécanisme d'action	30
4. La pharmacocinétique.....	30
5. Les effets indésirables	31
6. Le suivi des patients	32
III. Les études cliniques	33

1. L'étude clinique STEP	33
1.1 Méthode	33
1.2 Résultats	34
2. L'étude clinique PACE	35
1.1 Méthode	35
1.2 Résultats	36
1.3 Résultat de l'analyse de tolérance	37
1.4 Méta-analyse de Van Nooten	37
1.3.1 L'évaluation de l'efficacité de la capsaïcine par rapports aux traitements oraux dans la neuropathie diabétique périphérique	38
1.3.2 l'évaluation de la tolérance de la capsaïcine par rapports aux traitements oraux dans la neuropathie diabétique périphérique	39
IV. Analyse des études cliniques et de la méta-analyse de Van Nooten	41
4.1 Les études cliniques PACE et STEP	41
4.2 La méta-analyse de Van NOOTEN	42
V. Discussion	44
Conclusion.....	45
Bibliographie.....	46
QUTENZA (capsaïcine).....	2

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e) Ziggarr Joséphine

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Est-il justifié d'utiliser le Qutenza® dans la neuropathie diabétique périphérique ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Andenne, le 08/08/2023

Signature de l'Etudiant,

Ziggarr Joséphine

Remerciements

La problématique de ce mémoire est un sujet qui me tiens énormément à cœur. En effet, le diabète est une pathologie courante au sein de ma famille et par conséquent la neuropathie diabétique.

Tout d'abord, j'aimerais remercier ma très chère promotrice la professeure Musuamba Tshinanu pour son aide, sa supervision, ses conseils et surtout sa patience.

Ensuite, je remercie ma famille pour leur soutiens inconditionnel durant ces 5 années d'études.

En particulier ma mère, Amouzouvi Ablan et ma tante, Ziggarr Andréa.

Et pour finir, mes très chères amies pour leur soutien moral et leur bienveillance en toute chose.

Liste des abréviations

ADA : American diabetes Association	NDS : Neuropathy disability score
AGE : Les produits terminaux de la glycation	NICE : National institute of health and care excellence
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	NPRS : l'échelle numérique d'évaluation de la douleur
CDSP : Services des projets scientifiques	NSS : Neuropathy Symptom Score
DAG : Diacylglycérol	RAGEs : AGE specific Receptor
DT1 : Diabète de type 1	RNS : Les espèces réactives d'azote
DT2 : Diabète de type 2	ROS : Les espèces réactives d'oxygène
EQ-5D : Questionnaire européen sur la qualité de vie en 5 dimensions	RONs : Les espèces réactives d'oxygène et d'azote
GM-1 : Ganglioside-1	PGIC : l'impression général de changement par le patient
HbA1c : Hémoglobine glyquée	PKC : Protéines Kinases C
IDF : Fédération internationale des diabétiques	PNS : Peripheral nerve society
NA : Neuropathie autonome	SAT : L'échelle d'autoévaluation du traitement
NAC : Neuropathie autonome cardiovasculaire	SNC : Système nerveux central
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide	SNE : Système nerveux entérique
ND : Neuropathie diabétique	TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid type 1
NDP : Neuropathie diabétique périphérique	

Listes des figures

FIGURE 1 : COMPARAISON DES PRÉVALENCES DES COMPLICATIONS MACRO ET MICROVASCULAIRES DES PATIENTS DIABÉTIQUES ET NON DIABÉTIQUES (SAYDAH,2018.)	10
FIGURE 2 : COMPOSITION GÉNÉRALE DES NERFS (JPM, 2022).....	14
FIGURE 3 : LA TRANSMISSION DE LA DOULEUR DE LA PÉRIPHÉRIE VERS LA MOELLE ÉPINIÈRE ET LE CERVEAU (LEgger, 2009)	15

FIGURE 5: LES DIFFÉRENTS OUTILS DE DIAGNOSTIC DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE (HEGARTY,2022)	21
FIGURE 4 : LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE (DADOUN, 2016).....	24
FIGURE 6 : LES PRINCIPALES TYPES DE NEUROPATHIE DIABÉTIQUES (GYLFADOTTIR ET AL., 2019)	27
FIGURE 7 :LA BOÎTE DU QUTENZA® AVEC LE PATCH ET LE GEL NETTOYANT (ZOLER ,2020) ...	28
FIGURE 8 : L’ACTION DE LA CAPSAÏCINE AU NIVEAU DU RÉCEPTEUR TRPV-1(PALAK & KEITH, 2011).....	30
FIGURE 9 : COMPARAISON DIRECT ET INDIRECT PAR RAPPORT À L’EFFICACITÉ DE LA CAPSAÏCINE, DULOXÉTINE, GABAPENTINE ET PRÉGABALINE AVEC UN MODÈLE FIXE (NOOTEN ET AL., 2017)	38

Listes des tableaux

TABLEAU 1: LES TESTS ET LES VALEURS DIAGNOSTIQUES DU PRÉDIABÈTE ET DU DIABÈTE (MARIA C., 2019).....	9
TABLEAU 2 : LES TRAITEMENTS UTILISÉS DANS LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE (ARORA & NIRAJ, 2013)	26
TABLEAU 3 : TABLEAU REPRENANT LES EFFETS INDÉSIRABLES DU QUTENZA® ET LEURS FRÉQUENCES(AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS, 2021)	32
TABLEAU 4 : TABLEAU REPRENANT LES RÉSULTATS DE L’ANALYSE DE L’EFFICACITÉ DU QUTENZA® PAR RAPPORT AU PLACEBO (HAUTE AUTORITÉ DE LA SANTÉ, 2018)	35
TABLEAU 5 : LES RÉSULTATS À LA SUITE DE L’ANALYSE DE TOLÉRANCE DU QUTENZA® AVEC LES TRAITEMENTS ORAUX DANS LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE (NOOTEN ET AL., 2017).....	39
TABLEAU 6 : TABLEAU REPRENANT L’ANALYSE DES ÉTUDES INCLUS DANS LA MÉTA-ANALYSE(NOOTEN ET AL., 2017)	43

Introduction

La fédération internationale des diabétiques (IDF) estime plus de 537 millions le nombre d'adultes âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète dans le monde en 2021 (Centre européen d'étude du diabète, 2021). Avec une proportion de 61 millions en Europe et plus de 37 millions aux Etats-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2023; Centre européen d'étude du diabète, 2021).

La neuropathie, une pathologie touchant les nerfs, est une des complications la plus appréhendée du diabète. Elle se présente sous trois formes que sont la neuropathie diabétique périphérique, la neuropathie diabétique autonome et les mono-neuropathies focales ou multifocales. Cependant, la neuropathie diabétique périphérique est la plus fréquente avec une probabilité de 90%. Cette dernière peut être douloureuse dans un tiers des cas (Reynes, 2021).

En raison d'un manque actuel de traitement spécifique, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), la duloxétine, les anticonvulsivants (gabapentine, prégabaline), le tramadol et les agents topiques sont utilisés (Haute autorité de la santé, 2018).

Parmi les agents topiques, il y a le Qutenza® un patch contenant 8 % de capsaïcine. Il est commercialisé d'une part en 2016 dans l'union européenne dans le traitement de la neuropathie diabétique périphérique et d'autre part en 2020 aux Etats-Unis dans le traitement des formes douloureuses de neuropathies diabétiques périphériques au pied. Malgré cela, certains pays comme la France ne le recommande pas (Haute autorité de santé, 2018).

L'objectif de ce mémoire est de découvrir les motifs derrière ces réticences et de mettre en évidence l'efficacité du Qutenza® via l'analyse d'études cliniques dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques. Dans ce but, une première partie sera consacrée à la définition de la neuropathie diabétique avec la description des symptômes, le diagnostic et les traitements associés. Une seconde partie se basera sur les caractéristiques du médicament et une troisième abordera l'efficacité du Qutenza® via une l'analyse des études cliniques STEP, PACE ainsi que l'analyse de la méta-analyse de Van Nooten.

I. Le mécanisme pathologique

1. Diabète

Le diabète est une pathologie métabolique se traduisant par une hyperglycémie causée par une déficience et ou une résistance périphérique à l'insuline. L'étiologie de la maladie est multiple et se classe en quatre types (Goyal & Jialal, 2022).

Le plus courant est le diabète de type 2 (DT2) avec une fréquence de 90 % et est caractérisé par une résistance des récepteurs à l'insuline associée à une perte progressive dans la sécrétion de l'hormone par les cellules bêta des îlots de Langerhans (Goyal & Jialal, 2022). Les facteurs de risques sont principalement l'obésité, la sédentarité et la prise d'aliments gras. Le DT2 se retrouve de manière fréquente chez les adultes de plus de 40 ans, toutefois cela devient de plus en plus courant de le diagnostiquer chez les enfants et les adolescents (American Diabetes Association, 2019; Galicia-Garcia et al., 2020; Goyal & Jialal, 2022).

L'hyperglycémie dans le diabète de type 1 (DT1) est cependant causée par une destruction des cellules bêta via un mécanisme auto-immun. L'activation du processus immunitaire s'explique à la fois par la génétique et les facteurs environnementaux (les toxines, les virus ou certains facteurs alimentaires). Le DT1 se manifeste avec une fréquence de 5 à 10% généralement durant l'enfance, l'adolescence ou encore à l'âge adulte (diabète auto-immun de l'adulte) (Goyal & Jialal, 2022).

Le diabète gestationnel existe aussi mais ne sera pas détaillé dans ce travail.

1.1 Diagnostic

Les guidelines américaines tel que American Diabetes Association (ADA) recommande le diagnostic de la pathologie suivant trois tests.

D'abord, la mesure de la concentration plasmatique du glucose à jeun réalisée à deux reprises. La valeur normale étant comprise entre 0,8 et 1 g/L, des valeurs supérieures à 1,26 g/L indiquent donc un diabète (American Diabetes Association, 2019).

Ensuite, le test de tolérance au glucose, il se fait deux heures après la prise de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau. Selon l'ADA, la pathologie est diagnostiquée si deux valeurs récoltées se situent au-dessus de 2 g/L (American Diabetes Association, 2019).

En fin, le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C), C'est le taux moyen de glucose se fixant sur l'hémoglobine durant les 2 à 3 mois précédant la prise de sang. L'avantage de ce test est qu'il est peu influencé par certains facteurs comme le stress ou le changement dans les habitudes alimentaires. Cependant, il peut être influencé par certaines pathologies telle que le syndrome d'immunodéficience acquise, l'anémie, la grossesse, la drépanocytose ou même l'âge. Le diagnostic se fait à partir d'une mesure supérieure à 6,5 % d'hémoglobine glyquée (American Diabetes Association, 2019 ; Fédération Française des Diabétiques, 2010; Goyal & Jialal, 2022).

C'est un marqueur qui peut être aussi utilisé pour déterminer les risques de complications du diabète sur le long-terme (Casadei et al., 2021; Fédération Française des Diabétiques, 2010).

Tableau 1: Les tests et les valeurs diagnostiques du prédiabète et du diabète (Maria C., 2019)

Diagnostic Testing and Criteria for Staging and Diagnosis of Diabetes Mellitus		
Screening Test	Pre-Diabetes	Diabetes
Fasting plasma glucose	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)	≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)
Hemoglobin A1c	5.7%-6.4% (39-47 mmol/mol)	≥6.5% (48 mmol/mol)
Oral glucose tolerance test	140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)	≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*Fasting plasma glucose requires no caloric intake for at least 8 hours prior to serum testing. Adapted from the American Diabetes Association.¹

1.2 Les manifestations cliniques

Les signes classiques du diabète sont une polyurie associée à une polydipsie avec une polyphagie, une vision trouble, une fatigue importante et des douleurs corporelles (American Diabetes Association, 2019; Ramachandran, 2014).

Le DT1 se caractérise par une apparition brutale des symptômes avec un amaigrissement inexplicable. Tandis que le DT2 est souvent asymptomatique au début avec les signes qui s'installent suivant la sévérité de l'hyperglycémie (Tajeddine, 2020).

Les symptômes les plus graves de la pathologie sont l'acidocétose et le coma hyperosmolaire non cétonique menant au décès si le patient n'est pas traité à temps (American Diabetes Association, 2019).

1.3 Les complications du diabète

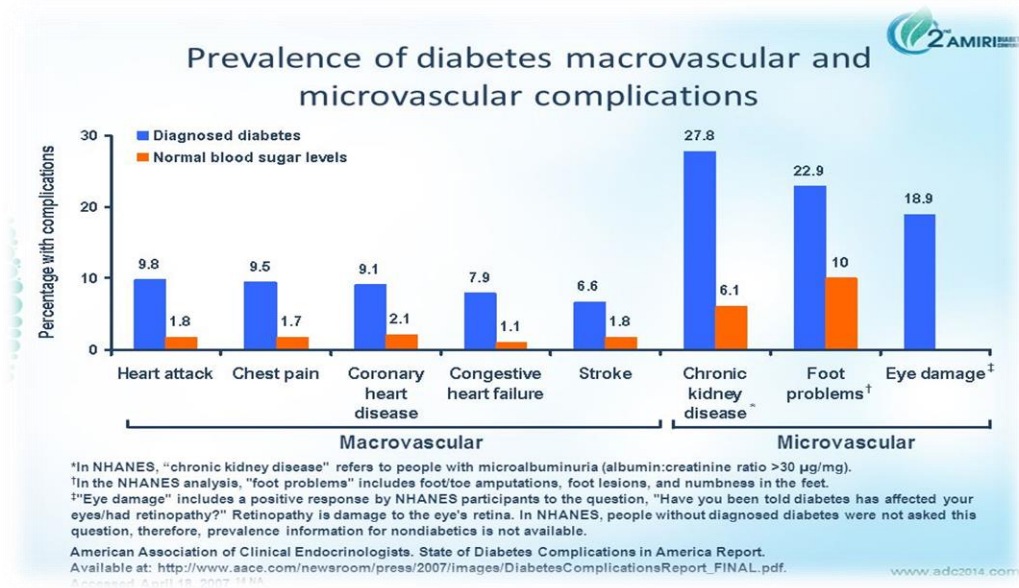


Figure 1 : Comparaison des prévalences des complications macro et microvasculaires des patients diabétiques et non diabétiques (Saydah,2018.)

Les complications sur le long terme du diabète touchent à la fois les petits, les moyens et les grands vaisseaux sanguins. Les affections des micro-vaisseaux conduisent aux pathologies comme la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie diabétique (ND) et des troubles de la cicatrisation (ElSayed et al., 2022). Les complications concernant les macro-vaisseaux conduisent elles à des accidents cardiovasculaires (Fédération Française des Diabétiques, s. d.-b; Fowler, 2008).

1.3.1 Macroangiopathie

Les troubles macro-vasculaires sont démontrés par la formation d'une plaque d'athérome à l'intérieur du vaisseau à la suite de l'inflammation chronique et les lésions de l'endothélium. Cette plaque se durcit en devenant fibreuse et en accumulant du calcium, c'est l'athérosclérose (Fédération Française des Diabétiques, s. d.-b; Fowler, 2008). Ce processus conduit au rétrécissement du diamètre des artères avec une diminution d'apport en oxygène aux différents organes. Elle peut se détacher et entraîner la formation d'un caillot sanguin qui obstrue totalement l'artère et causer des accidents cardiovasculaires (Georges Thanassoulis et al, 2022).

Les accidents vasculaires les plus courants sont les accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires ou permanents ou encore des infarctus du myocarde et des maladies artérielles périphériques (l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (Fédération

Française des Diabétiques, s. d.-b; Fowler, 2008). Cette dernière augmente fortement le risque d'amputation chez les diabétiques (Reynes, 2021).

1.3.2 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les personnes de plus de 65 ans en France (Fédération Française des Diabétiques, s. d.-a; Fowler, 2008). Elle se retrouve avec une prévalence de 77,3 % dans le cas du DT2 et de 25,2 % chez les DT1 (Reynes, 2021).

C'est une altération des artères rétiniennes qui se manifeste par une augmentation de la perméabilité de la paroi, un micro-anévrisme, une hémorragie intra-rétinienne, une ischémie et un œdème maculaire pouvant conduire à des hémorragies intravitréennes et au décollement de la rétine et mener à une cécité (Mehta, 2022).

Tout cela s'installe de manière progressive et peut être asymptomatique. C'est la raison pour laquelle un contrôle annuel chez l'ophtalmologue est préconisé chez les patients diabétiques (Mehta, 2022).

1.3.3 Néphropathie diabétique

L'hyperglycémie chronique entraîne une vasodilatation des artères rénales conduisant à une hyperfiltration glomérulaire qui conduit à son tour à une hypertension intra-glomérulaire avec une perte progressive des fonctions rénales. Le rein va laisser passer de plus en plus d'albumine, ce qui va aggraver la pathologie (Fédération Française des Diabétiques, s. d.-c; Fowler, 2008). Le développement de cette forme de microangiopathie est aussi asymptomatique avant l'apparition d'une insuffisance rénale ou un syndrome néphrotique (Brutsaert, 2020; Fédération Française des Diabétiques, s. d.-c).

1.3.4 Neuropathie diabétique

La douleur neuropathique est définie par l'association internationale de l'étude de la douleur comme une douleur provoquée par une lésion ou une maladie du système somatosensoriel (Jensen et al., 2011). Elle est dite diabétique lorsqu'elle est causée par l'hyperglycémie chronique induite par le diabète (Casadei et al., 2021).

En plus du diabète, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, un indice de masse corporelle élevé et le tabagisme sont des facteurs de risques de développer cette complication (Bril et al., 2018).

La ND est une complication redoutée du diabète car elle peut mener à une mort subite, à des ulcères au pied ou encore à l'amputation si elle n'est pas diagnostiquée à temps (Fowler, 2008).

1.4 Les traitements du diabète

La prise en charge du diabète vise à stabiliser la glycémie afin de prévenir et ou ralentir les complications.

L'association d'une alimentation équilibrée et une activité physique régulière avec des traitements médicamenteux suffisent à contrôler le taux de glycémie. Le DT1 est traité uniquement par des injections d'insuline alors que le DT2 se traite par des antidiabétiques oraux (biguanides, sulfamidés hypoglycémiant, glinides, gliptines, gliflozines, glitazones, inhibiteurs des α -glucosidases) et injectables (insulines, analogues incrétinomimétiques) en fonction de l'évolution de la pathologie (Services des projets scientifiques (CDSP), 2017).

En effet, la metformine est le traitement de première intention mais le passage vers une bithérapie ou trithérapie ou un traitement par insuline est nécessaire lorsque ce dernier ne suffit pas (Services des projets scientifiques (CDSP), 2017).

De plus dans le DT2, une prise en charge des autres facteurs de risques comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le tabagisme et la sédentarité est requise (Services des projets scientifiques (CDSP), 2017).

2. La neuropathie diabétique

La ND est une atteinte des nerfs due à l'hyperglycémie chronique causée par le diabète (Diabète Québec, 2020). Selon une étude réalisée en 2001, le coût annuel total du traitement de la ND et de ses complications aux Etats-Unis s'élevaient à 10,91 milliards de dollars contre 250 millions livres au Royaume-Uni (Gordois et al., 2003).

La ND se manifeste le plus souvent chez des patients souffrant du DT2 avec une incidence de 6100 personnes sur 100.000 personnes par an et une prévalence égale dans les deux types dans le monde (Feldman et al., 2019a).

La forme douloureuse de la pathologie mène à des troubles psychologiques comme de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil avec un impact important sur la qualité de vie des patients (Twiddy, 2021). Il est rapporté que 50 à 70% des patients se plaignent de troubles du sommeil et plus de 20% sont en dépression (Azmi et al., 2019).

La ND est multifactorielle et se présente sous plusieurs formes que sont la neuropathie autonome, les mono-neuropathies focales ou multifocales et la neuropathie périphérique. Ces sous types seront développés au point suivant (Reynes, 2021).

2.1 Les nerfs

2.1.1 La structure générale d'un nerf périphérique

Les nerfs sont une partie importante du système nerveux. En effet, ils permettent la transmission des messages entre le système nerveux central et le reste de l'organisme. Ils sont composés de fascicules nerveux qui regroupent les fibres axonales et les vaisseaux sanguins ainsi que des tissus conjonctifs qui entourent les fascicules nerveux (Battista & Lusskin, 1986). Les tissus conjonctifs aident à réduire les forces de frottement, de compression et de traction lors des différents mouvements du tronc nerveux (Rigoard et al., 2009).

Les nerfs périphériques débutent de l'extérieur par l'épinèvre, il constitue 30% à 70% de la surface globale du tronc nerveux (Rigoard et al., 2009). Ils sont composés de substance élastique, des vaisseaux sanguins (vasa nervorum), des vaisseaux lymphatiques et séparent de manière physique les fascicules (Battista & Lusskin, 1986; Rigoard et al., 2009).

Ensuite, le périnèvre, il entoure les fascicules en formant des gaines de cylindres concentriques. C'est aussi un tissu nourricier, de protection contre les pathogènes, des substances chimiques et du maintien intrafuniculaire (Battista & Lusskin, 1986).

En outre, l'endonèvre, c'est la couche la plus interne du nerf. Il est composé d'un tissu conjonctif lâche qui forme des couches interstitielles entourant les fibres nerveuses myélinisées ou non (Battista & Lusskin, 1986).

Les fibres nerveuses permettent la transmission du signal vers les cibles, et peuvent être myélinisées ou non. Elles sont entourées par plusieurs cellules de Schwann et de nœuds de Ranvier en cas de myélinisation avec une augmentation de la vitesse de conduction du signal (Rigoard et al., 2009).

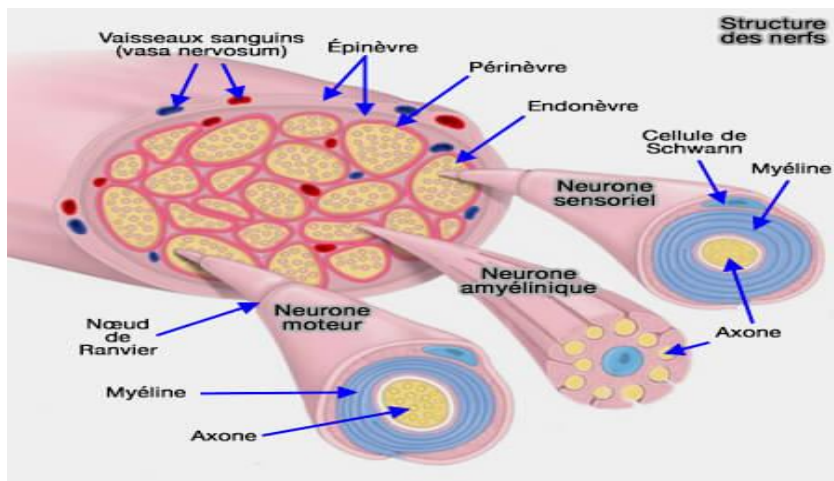


Figure 2 : Composition générale des nerfs (JPM, 2022)

Des différents types de nerfs sont décrits en fonction de l'endroit où les signaux sont acheminés.

Les nerfs moteurs transmettent les messages du système nerveux central (SNC) vers les muscles striés afin de les contracter (Rigoard et al., 2009; Rubin, 2022). En revanche les nerfs sensitifs permettent la transmission des signaux comme les sensations de douleur, le froid et le chaud des extrémités du corps vers le SNC (Rubin, 2022).

2.1.2 Les nocicepteurs

Les sensations douloureuses sont captées par des récepteurs spéciaux nommés nocicepteurs qui se trouvent au niveau des organes internes, des tissus profonds, sous-cutané et cutané. Ces récepteurs sont localisés à l'extrémité des fibres nerveuses de petits diamètres dites nociceptives. Ils se classent en plusieurs types en fonction de leurs réponses aux stimuli. (Lebrun, 2018)

Les fibres du groupe A δ sont faiblement myélinisées et répondent à des stimuli mécaniques intenses et thermiques ou à des stimuli mécaniques dangereux. Tandis que les fibres du groupe C sont polymodales, amyélinisées et peuvent répondre à la fois à des stimuli thermiques, mécaniques et chimiques. (Lebrun, 2018)

Les stimuli mécaniques (piqûres, pincements, torsion de la peau...) sont captés par des nocicepteurs mécaniques alors que les stimuli thermiques, de températures en dessous de 10°C ou au-dessus de 45°C, sont récoltés par des nocicepteurs thermiques. En revanche les nocicepteurs polymodaux répondent à la fois des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Ces derniers sont retrouvés dans 90 % des cas au niveau des nerfs cutanés (Dubin & Patapoutian, 2010; Lebrun, 2018).

En général une lésion tissulaire conduit à la libération des substances chimiques (acide arachidonique, bradykinine, nucléotide, histamine, sérotonine, prostaglandines, facteurs de croissance des nerfs...) locale qui sont captés par les nocicepteurs. Ceci peut mener soit à l'activation des fibres nociceptives soit à une potentialisation de leurs effets. Le signal est ensuite transmis via le ganglion de la racine à la corne dorsale de la moelle épinière pour être envoyé au tronc cérébral et au thalamus via le passage d'autres fibres nerveuses secondaires. Une fois au thalamus, l'information sera transmise vers le cortex somesthésique via des fibres nerveuses de troisième ordre avec des messagers chimiques comme la substance P et le glutamate. C'est à partir de là que la sensation douloureuse est perçue (Aslam et al., 2014; Lebrun, 2018).

Une fois que les tissus endommagés sont réparés, la sensation douloureuse diminue et les fibres retrouvent leur seuil de détection initial. En revanche, lors d'une atteinte du système somesthésique la douleur persiste et devient chronique, c'est la neuropathique douloureuse (Armstrong & Herr, 2022; Aslam et al., 2014; Lebrun, 2018).

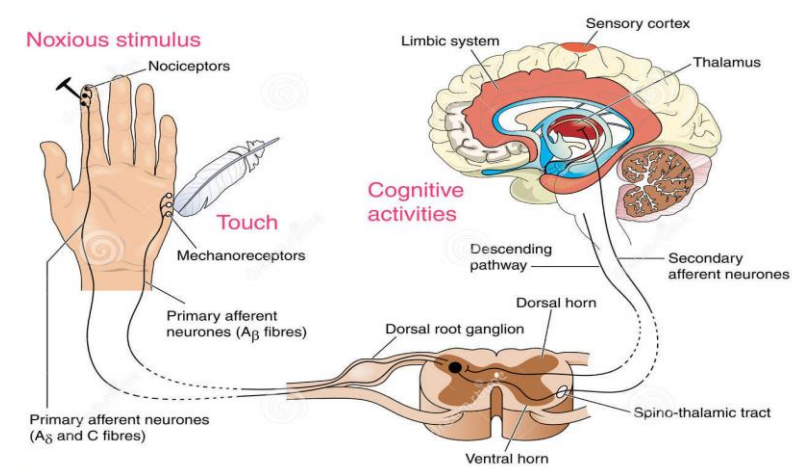


Figure 3 : La transmission de la douleur de la périphérie vers la moelle épinière et le cerveau (Legger, 2009)

2.1.3 Les récepteurs vanilloïdes de type 1

En 2021, David Julius et Ardem Papapoutian reçoivent un prix Nobel pour leurs travaux sur la capsaïcine qui ont permis de comprendre les mécanismes impliqués dans la réponse aux stimuli thermiques et mécaniques. Au cours de leurs recherches, ils ont découvert les récepteurs vanilloïdes de type 1 (TRPV1) (the nobel prize, 2021).

Ce sont des récepteurs transmembranaires couplés à des canaux ioniques localisés au niveau des fibres nociceptives de type C, au niveau de la muqueuse et au niveau cutané. Ils réagissent à des stimuli mécaniques, thermiques (température au-dessus 43°C), à des variations de pH extracellulaire (pH acide), à des stimuli exogènes (substance pro-inflammatoire) et à la capsaïcine (Armstrong & Herr, 2022; Guo et al., 2019; Mabile, 2016).

L'activation des TRPV-1 induit l'entrée de calcium et de sodium dans la cellule conduisant ainsi à une dépolarisation locale. Cette dernière mène et à l'ouverture des canaux sodiques voltages dépendants conduisant à un potentiel d'action qui se déplace vers le cortex somesthésique via des messagers chimiques comme la substance P et le glutamate. Cela se traduit par des sensations de brûlures, de chaleur, de démangeaisons et de piqûres (Armstrong & Herr, 2022; Lebrun, 2018; Palak & Keith, 2011).

Ces récepteurs sont surexprimés en cas de neuropathie et contribuent probablement aux douleurs qui peuvent être associées (Armstrong & Herr, 2022; Garcia-Larrea & Magnin, 2008).

2.2 La neuropathie diabétique autonome (NDA)

La NDA est une atteinte des fibres nerveuses autonomes. Elle donne lieu à plusieurs formes en fonction de la partie touchée. Les systèmes les plus concernés sont le système cardiovasculaire, digestif et uro-génitale, ainsi que les glandes sudoripares et le système oculaire (la dilatation pupillaire). Elle est souvent associée à la neuropathie diabétique périphérique (Bril et al., 2018).

2.2.1 Le système cardiovasculaire

La neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC) est la forme la plus courante de neuropathie autonome. Selon l'étude réalisée par Ziegler et al en 1992, le NAC est détecté chez 7 % des patients nouvellement diagnostiqués de TD1 ou TD2 (Verotti et al., 2014). L'étude EURODIAB sur les patients diabétiques de type 1 a permis de mettre en évidence l'importance de la durée du diabète, du contrôle de la glycémie, de la pression artérielle, du poids, de la présence de maladies cardio-vasculaires, du taux d'albumine et de la présence d'une neuropathie périphérique ou d'une rétinopathie dans le développement de cette forme de neuropathie (Witte et al., 2005).

Le NAC est marquée par une hypotension artérielle orthostatique, une tachycardie au repos (100 battements par minutes), une intolérance à l'exercice, une cardiomyopathie et une ischémie myocardique silencieuse conduisant à une mort subite (Bril et al., 2018; Dadoun, 2016; Witte et al., 2005).

En général, cela commence par une atteinte des nerfs parasympathiques avant de toucher les nerfs sympathiques donnant lieu à des cardiomyopathies (Verotti et al., 2014).

Ces signes sont mis en lumière par la mesure de la tension artérielle lors de test d'orthostatisme et la mesure des fonctions cardiaques comme l'allongement de l'intervalle QT, l'étude de la perte de variabilité de fréquence cardiaque (respiration forcée, manœuvre de Valsalva) (Bril et al., 2018; Verotti et al., 2014).

2.2.2 Le système gastro-intestinal

Le système nerveux entérique (SNE) est une partie du système nerveux autonome qui contrôle le mécanisme de la digestion. Il est intrinsèque au système gastro-intestinal et fonctionne de manière indépendante. (Kuźnik et al., 2020)

Une atteinte du SNE conduit à la NDA gastro-intestinale et se manifeste par une gastroparésie (diminution de la vidange gastrique), une diarrhée, une constipation et de l'incontinence fécale (Kuźnik et al., 2020).

La gastroparésie peut impacter l'absorption du glucose et des médicaments pris par voie orale ce qui peut renforcer l'hyperglycémie déjà présente. En effet, la diminution de l'absorption du glucose peut mener à une augmentation de l'appétit et à une malabsorption des antidiabétiques oraux, ceci pouvant contribuer à une hyperglycémie chronique (Kuźnik et al., 2020; Verotti et al., 2014).

En revanche la diarrhée simple ou en alternance avec la constipation peut conduire à une perte hydrolytique et compliquer la pathologie (Kuntzer, 2014).

Le diagnostic est réalisé par un gastroentérologue de manière différentielle et par exclusion d'autres pathologies (Kuźnik et al., 2020).

2.2.3 Le système uro-génital

L'atteinte uro-génitale se traduit par un dysfonctionnement vésical, un trouble érectile simple ou associé à une éjaculation rétrograde chez les hommes et une diminution du désir sexuel chez la femme. Les troubles de la vessie se produisent entre 43% à 85 % dans le DT1 et 25 % dans le DT2. Et les problèmes érectiles sont rapportés entre 35% et 95 % des cas (Tesfaye et al., 2010 ; Verotti et al., 2014).

Le problème vésical est causé par une diminution de la sensation vésicale et une perte des fonctions du détrusor. Cela mène à une incontinence par regorgement associée à une inaptitude à vider la vessie ceci pouvant augmenter le risque d'infections urinaires (Verotti et al., 2014).

2.2.4 Les glandes sudoripares et les réactions pupillaires

L'atteinte de nerfs du système nerveux sympathique conduit à des problèmes de dilatation de la pupille et à des anomalies de sudations (Verotti et al., 2014).

Ceci peut mener à une sécheresse de la peau surtout aux extrémités des membres et aboutir à des ulcérations des pieds en particulier (Sallee, 2015). Dans certains cas, il y a une hypersudation de la tête et du cou causée par une odeur ou à la consommation de certains aliments (Bril et al., 2018).

2.3 La neuropathie diabétique focale et multifocale

La neuropathie focale et multifocale sont des types de neuropathie qui coexistent souvent avec la neuropathie diabétique périphérique. Comparé à cette dernière, elles ont une prédominance plutôt vasculaire ou compressive (Llewelyn, 2003).

Les personnes décrivent une douleur unilatérale, isolée avec une faiblesse musculaire (Haute autorité de santé, 2007).

La neuropathie diabétique focale touche un nerf spécifiquement et cible souvent les nerfs ulnaire, radial, médian, périmérial et les nerfs crâniens (Kuntzer, 2014). La neuropathie diabétique focale touche à la fois les hommes et les femmes de plus de 50 ans (Said, 2007). En comparaison à la neuropathie multifocale, les rémissions sont possibles mais résolutes. Notamment pour les atteintes crânielles qui peuvent se résoudre de manière spontanée dans les 3 à 6 mois suivant l'apparition des premiers symptômes (Said, 2007).

La neuropathie diabétique multifocale est caractérisée par une atteinte de plusieurs nerfs se manifestant sur des semaines ou des mois. Elle peut toucher les nerfs du tronc, des membres inférieurs et supérieurs (Said, 2007). La société fédérale neurologique européenne (EFNS) et le peripheral nerve society (PNS) décrivent les principaux critères de diagnostic comme une atteinte lente, focale d'au moins deux nerfs moteurs conduisant à une faiblesse des membres et ce pendant au moins 1 mois avec aucune anomalie sensorielle majeure dans les membres inférieurs (Léger et al, 2015).

Une étude électrophysiologique peut être complétée par des études d'imageries telle que des imageries par résonance magnétique ou encore par échographie, afin d'appuyer le diagnostic de la pathologie (Léger et al, 2015).

2.3.1 La neuropathie crâniale

Les formes les plus courantes de neuropathies crânielles sont l'atteinte du nerf crânial III et VI.

La neuropathie crâniale se déclare chez les patients diabétiques de plus de 50 ans (Kuntzer, 2014; Said, 2007). La paralysie du nerf VI se présente de manière brutale et souvent sans douleur. Alors que l'atteinte du nerf III est associée dans 50% des cas à des douleurs rétro-orbitaires qui peuvent durer quelques jours. Malgré cela, la zone pupillaire est fréquemment épargnée. Cela peut être expliqué par la position périphérique des fibres nerveuses qui innervent la pupille (Said, 2007).

Ces formes se résoudent de manière spontanée dans les 3 à 6 mois, cependant une imagerie par résonance magnétique peut être réalisée afin d'écartier le développement d'un processus tumoral et vasculaire (Kuntzer, 2014; Llewelyn, 2003).

2.3.2 La neuropathie tronculaire

La neuropathie diabétique tronculaire se présente de manière brutale, unilatérale et douloureuse. Les douleurs trouvent leurs origines au niveau de la poitrine et ou de l'abdomen. Les patients présentent une faiblesse abdominale associée à une perte de poids dans certains cas. Ce type de neuropathie peut se guérir dans le premier mois suivant son apparition mais les symptômes douloureux doivent se traiter par l'application locale de capsaïcine (Llewelyn, 2003; Said, 2007).

2.3.3 La neuropathie des membres inférieurs

La neuropathie diabétique des membres inférieurs se présentent chez les patients diabétiques de plus de 50 ans. Les symptômes se démontrent par un engourdissement ou des douleurs de type brûlure dans la face antérieure de la cuisse. Ces douleurs s'intensifient lors de contact ou durant la nuit (Kuntzer, 2014).

Les personnes décrivent des difficultés à marcher ou monter les escaliers dues à une atteinte du quadriceps, de psoas ou du jambier antérieur (Kuntzer, 2014). Dans la plupart des cas, une amélioration est observée. Cependant, des séquelles subsistent (Said, 2007).

Une imagerie par résonance magnétique au niveau dorsolombaire et un examen du liquide céphalo-rachidien peuvent être pratiqué afin d'écartier une forme de pathologie autre que le diabète (Kuntzer, 2014).

2.4 La neuropathie diabétique périphérique

La neuropathie diabétique périphérique (NDP) est la plus fréquente forme de neuropathie diabétique. Elle est détectée dans 90 % des cas de ND avec une probabilité de 50 % dans le cas du DT2 (Kuntzer, 2014). Ce type de neuropathie est défini par l'ADA comme étant une

altération nerveuse, symétrique, longueur-axonale dépendante induite par les troubles métaboliques et microvasculaires du diabète (Tesfaye et al., 2010).

Elle débute par une atteinte symétrique au niveau des pieds, se propageant par la suite aux membres inférieurs, au bout des doigts et finit sous forme de gants aux bras (Kuntzer, 2014).

En outre, elle est souvent associée à d'autres pathologies comme l'hypertension, l'obésité et à la durée du diabète (Feldman et al., 2019a; Reynes, 2021). Des pathologies psychologiques comme l'anxiété, la dépression et des troubles du sommeil avec un impact important sur la qualité de vie des patients sont aussi rapportés (Twiddy, 2021). Il est estimé que 50 à 70% des patients se plaignent de trouble du sommeil et plus de 20% de dépression (Azmi et al., 2019).

2.4.1 Symptômes

La NDP est souvent asymptomatique au début et devient symptomatique plusieurs années après un DT1 et peu dans certains cas conduire à la découverte d'un DT2 (Kuntzer, 2014). Le risque de développer une forme douloureuse de neuropathie dépend du sexe, les femmes étant plus à risque, une insuffisance rénale, un indice de masse corporelle élevé, un contrôle inapproprié de la glycémie et la durée du diabète (Feldman et al., 2019a).

Les symptômes de la NDP sont sensitifs et peuvent être à la fois positifs ou négatifs (Dive et al., 2005).

D'une part les positifs, ce sont des paresthésies qui se manifestent par des sensations de fourmillements de la peau en absence de toute stimulation et une dysesthésie qui se présente par une augmentation ou une diminution de la sensibilité (Warrain, 2021). La dysesthésie se manifeste par des sensations de brûlures et des douleurs lancinantes ou verglaçantes qui augmentent au repos ainsi que durant la nuit (Dive et al., 2005).

D'autre part, les symptômes négatifs se présentent par une diminution de la sensibilité des petites et des grandes fibres avec des sensations thermiques, douloureuses et une sensibilité superficielle (Dive et al., 2005). Les personnes décrivent des sensations d'engourdissement, de rigidité ou de sensation d'avoir quelque chose entassé sur la pointe ou plante du pied (Casadei et al., 2021).

2.4.2 Diagnostic

Les diabétiques doivent suivre un contrôle annuel afin de rechercher un éventuel début de NDP. Lors de cet examen, une évaluation des réflexes achilléens, le test des monofilaments de 10 g et le test du diapason 128 Hz sont réalisés (Reynes, 2021).

Lors de cette visite, une évaluation des troubles trophiques et du système cardiovasculaires sont également réalisés (Kuntzer, 2014). La mesure de Hb1AC pourrait être un bon indicateur de la détection précoce de NDP (Casadei et al. , 2021).

Le diagnostic de la NDP se base sur la présence des signes d'un dysfonctionnement du système nerveux périphérique via des questionnaires et via des scores. Par exemple, l'outil douleurs neuropathiques en 4 questionnaires (DN4) combine à la fois des questions et un examen clinique. Cet outil comporte 10 items répartis sur 4 questionnaires avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90% (Lebrun, 2018). Il y a aussi d'autres outils basés uniquement sur des questionnaires ou des tests cliniques. Parmi ceux-ci, le Neuropathy symptoms score (NSS) est un score basé sur la présence des symptômes ressentis par le patient et le Neuropathy disability score (NDS) basés sur les tests cliniques comme la perception vibratoire, la sensibilité au chaud et au froid, le test de Pinpick et le reflexe achilléen (Reynes, 2021).

Une analyse différentielle en excluant d'autres types de neuropathies sont aussi effectués. En plus des examens plus spécifiques comme une étude électrophysiologique et une biopsie nerveuse (Reynes, 2021).

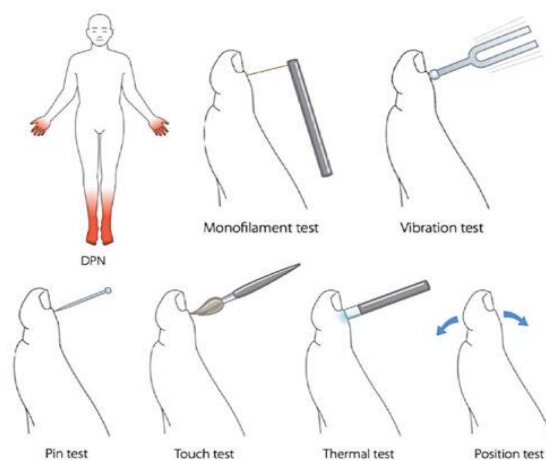


Figure 4: les différents outils de diagnostic de la neuropathie diabétique périphérique (Hegarty,2022)

2.5 Physiopathologie

2.5.1 Mécanisme

La physiopathologie est encore mal connue et est probablement multifactorielle. Les troubles métaboliques et vasculaires contribueraient au développement de la pathologie.

Des combinaisons d'altérations de plusieurs voies comme celles des polyols, des protéines kinases C (PKC), des produits terminaux de glycation, des voies oxydatives et des anomalies

de métabolismes des acides gras seraient à l'origine de la NDP (Feldman et al., 2019a; Reynes, 2021).

En premier lieu, les produits terminaux de glycation (AGE). L'hyperglycémie chronique donne des produits de glycation entre le glucose et les protéines. Ces AGE s'accumulent et induisent des altérations de protéines du milieu extracellulaire et intracellulaire avec une augmentation du stress oxydative. Ils se lient aussi à leurs récepteurs AGE-specific receptor (RAGEs) en formant des complexes pro-inflammatoires conduisant à des troubles vasculaires (Feldman et al., 2019a; Reynes, 2021).

Les AGE ont été retrouvé au niveau de l'endonèvre et le périnèvre des micro - vaisseaux mais peuvent aussi être d'origine exogène via l'alimentation de matières grasses comme le beurre, les margarines ou des fromage cuits à pâtes (Schilenger et al., 2010). Leurs quantités sont corrélées avec la sévérite de la neuropathie. Des expériences ont démontré que les souris dont les récepteurs RAGE ont été enlevé voire une réduction des complications neuronales (Verotti et al., 2014).

Le taux élevé de glucose conduit à une glycolyse excessive avec une saturation des chaînes de transport des électrons mitochondriales et peuvent ainsi accroître la production des espèces réactives d'oxygène (ROS) et d'azote (RNS), lesquelles peuvent s'associer (RONS) (Feldman et al., 2019a; Verotti et al., 2014).

En temps normal, ces ROS sont neutralisés par des antioxydants comme le superoxyde dismutase, le glutathion et les catalases. Cependant, dans le cas d'une hyperglycémie chronique, ces enzymes sont saturés. Par conséquent ces ROS peuvent mener à des dysfonctionnements mitochondriaux, des endommagements des cellules de Schwann et des neurones (Feldman et al., 2019a).

De plus, les RONS peuvent endommager l'ADN en induisant de manière indirecte la consommation de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) tout en diminuant l'activité du 3-glyceraldehyde-3 phosphate déshydrogénase. Cela conduit à des altérations de l'endothélium avec l'initiation des signaux pro-inflammatoires comme la formation des AGE. Ces derniers renforcent le stress oxydatif. Des études ont démontré qu'un état permanent de stress oxydatif perturbe la fonction mitochondriale des neurones et lèse les cellules de Schwann menant à une démyélinisation et une dégénérescence des axones (Reynes, 2021; Verotti et al., 2014).

En outre, une fois la voie de la glycolyse saturée, le glucose en excès va être converti via l'aldose réductase en fructose et en sorbitol avec l'aide du nicotinamide adénine dinucléotide. Le sorbitol va rentrer en compétition avec le myo-inositol et conduire à une baisse de la production d'inositol triphosphate et diacylglycérol (DAG). Ce qui résulte à une réduction de l'activité de la pompe sodium-potassium aboutissant à des déséquilibres du potentiel membranaire et de la conduction nerveuse (Feldman et al., 2019a; Reynes, 2021).

La diminution du DAG conduit aussi à la réduction de son action sur la régulation des PKC. Cela induit de manière indirecte l'augmentation des effets vasoconstricteurs au détriment des effets vasodilatateurs. En effet, la sensibilité des substances vasoconstrictrices comme l'angiotensine II, les prostaglandines et de l'endothéline sont augmentés au détriment des réponses dilatatrices du monoxyde d'azote (Reynes, 2021).

L'hyperglycémie, le stress oxydatif et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire participent aussi à la stimulation de la voie des PKC (Verotti et al., 2014).

Il y a un état de vasoconstriction constant des vaisseaux de l'endonèvre avec une diminution dans l'apport d'oxygène et des nutriments au nerf causant une hypoxie. Ce dernier, sur le long terme mène à une dégénérescence axonale (Reynes, 2021).

En dernier, les anomalies dans le métabolisme des acides gras. Chez le diabétique, la transformation de l'acide linoléique en acide arachidonique est diminuée. Ce qui modifie la composition de la paroi du vasa nervorum des nerfs avec pour conséquence une baisse de résistance à des états d'ischémie et une diminution de l'activité du pompe sodium-potassium. Ces anomalies jouent aussi sur la conduction nerveuse et contribue à l'état de vasoconstriction permanent via la réduction de la production des prostacyclines vasodilatatrices (Reynes, 2021). De plus l'Acétyl-CoA en excès issue de la glycolyse et de la bêta-oxydation est convertit en acylcarnitine. Ce dernier est toxique et peut induire une dégénérescence axonale (Feldman et al., 2019b).

D'autres causes non métaboliques et vasculaires comme les anticorps que l'on retrouve dans le DT1, une prédisposition génétique au stress oxydatif et une dyslipidémie via un processus inflammatoire (via les acides gras libres), oxydatif (via les lipoprotéines de faible densité (LDL)) ainsi qu'apoptotique (via l'oxydation du cholestérol) jouent un rôle dans le développement de la pathologie (Feldman et al., 2019a; Verotti et al., 2014).

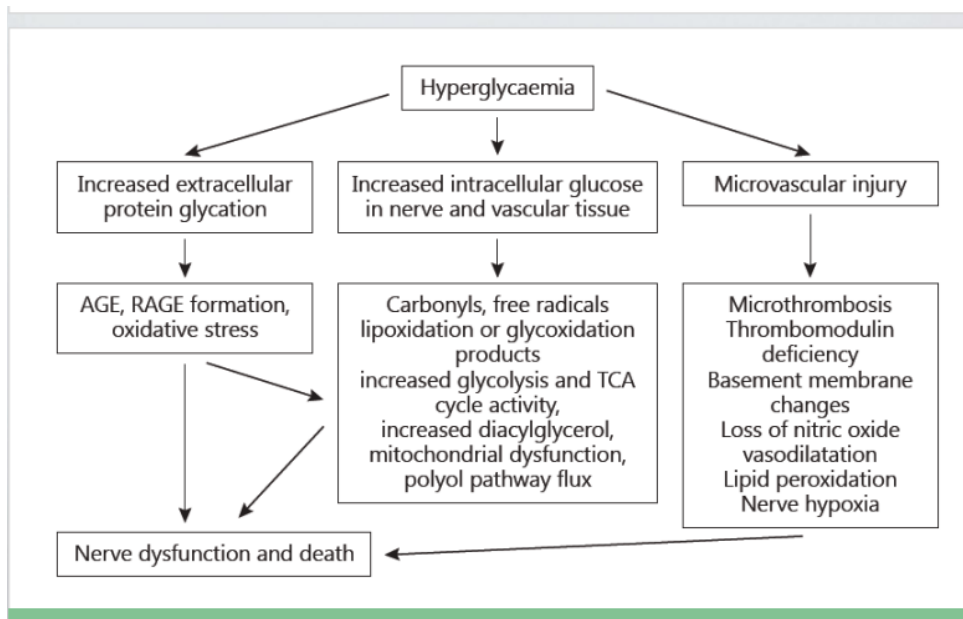


Figure 5 : La physiopathologie de la neuropathie diabétique périphérique (Dadoun, 2016)

2.5.2 Mécanisme générant la douleur neuropathique

La lésion nerveuse peut mener à des altérations des canaux sodiques voltages dépendants conduisant à la génération de décharge ectopique entraînant un renforcement des signaux envoyés au cerveau. A cela s'associe une surexpression des canaux calciques dans le ganglion rachidien entraînant une libération de neurotransmetteurs comme le glutamate et la substance P avec une modulation de la douleur au niveau de la corne dorsale. En plus d'une surexpression des TRPV1 (Aslam et al., 2014; Garcia-Larrea & Magnin, 2008).

L'altération nerveuse confère une hypersensibilité aux nerfs qui renforce les impulsions ectopiques. D'une part, les nerfs altérés peuvent s'associer en périphérie formant des sortes de paniers nommés germinations sympathiques qui produisent de la noradrénaline. D'autre part, les nerfs non lésés peuvent développer des décharges anormales et une sensibilité inhabituelle aux catécholamines comme l'épinéphrine et la noradrénaline (Aslam et al., 2014; Garcia-Larrea & Magnin, 2008).

D'autres mécanismes comme une sensibilisation centrale, une altération de l'inhibition centrale un remodelage ainsi qu'une réorganisation du cortex somatosensoriel contribuent aussi à la génération de douleur en cas de NDP (Aslam et al., 2014; Garcia-Larrea & Magnin, 2008).

2.6 Les traitements de la neuropathie diabétique

Les différents types de neuropathie diabétique sont traités de manière distincte.

En premier lieu la NDA, ces traitements sont à visée symptomatologique essentiellement. Des études ont démontré qu'un contrôle plus strict de la glycémie peut aider à réduire la progression de la pathologie (Verotti et al., 2014).

Cependant, cela fonctionne mieux dans le DT1 que dans le DT2 à cause des autres pathologies associées (hypertension, un indice de masse corporelle élevé, hypertriglycéridémie...). Une prise en charge multifactorielle comme des mesures hygiéno-diététiques, arrêt du tabac, l'activité physique associée à un contrôle de l'hypertension, du poids et de la glycémie sont donc requis dans ce cas (Verotti et al., 2014).

Certains antidiabétiques oraux peuvent contribuer à la sévérité de la pathologie. Par exemple, la metformine augmente la sévérité de la pathologie dû à son impact sur la vitamine B12. Les analogues incrétinomimétiques peuvent intensifier la gastroparésie lors d'une atteinte gastro-intestinale (Bril et al., 2018).

En plus de ces mesures des traitements plus spécifiques aux symptômes peuvent être utilisés. Par exemple, la fludrocortisone pour traiter l'hypotension orthostatique lors d'une atteinte cardiovasculaire, ou encore le métoclopramide de manière courte dans les troubles gastro-intestinaux et les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 pour les problèmes érectiles (Bril et al., 2018).

Les traitements de la neuropathie diabétique focale et multifocale sont aussi à visée symptomatologique. En effet, en cas de douleur, des antalgiques ou des corticostéroïdes sont conseillés. Cependant, la plupart se résolvent de manière spontanée (Said, 2007).

Pour terminer la prise en charge de la NDP, elle comprend à la fois un contrôle plus strict de la glycémie avec des mesures hygiéno-diététiques et des traitements symptomatologiques en cas de douleur (Feldman et al., 2019a). Les antalgiques usuels comme le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inefficaces contre ce type de douleur (Haute autorité de santé, 2018).

Les guidelines anglais comme NICE recommande en premier intention la duloxétine, un inhibiteur de la recapture de sérotonine et la noradrénaline, l'amitriptyline un antidépresseur tricyclique, et la prégabaline ou la gabapentine, des antiépileptiques. Une thérapie combinée peut être proposée en cas d'inefficacité de ces traitements. Les opioïdes comme le tramadol n'est conseillé qu'en cas de besoin urgent de thérapie. Certains agents topiques comme la crème de capsaïcine sont aussi conseillés (National Institute for Health and Care Excellence, 2022).

En revanche, ADA recommande l'utilisation des antiépileptiques (prégabaline, gabapentine) en première intention. Et ensuite la duloxétine, venlafaxine, l'amitriptyline et la nortriptyline. Les agents topiques comme la capsaïcine sont également recommandés (El Sayed et al., 2022).

Tableau 2 : Les traitements utilisés dans la neuropathie diabétique périphérique (Arora & Niraj, 2013)

Dénomination commune internationale	Classes pharmacologiques	Posologies	Indications
duloxétine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline	Dose initiale : 30 mg par jour Dose d'entretien : max 60 mg par jour	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques
amitriptyline	Antidépresseur tricyclique	Dose initiale : 10-25 mg par jour avant le coucher Dose d'entretien : max 150 mg par jour	Douleurs neuropathiques de l'adulte
prégabaline	Antiépileptique à spectre étroit	Dose initiale : 150 mg par jour Dose d'entretien : max 600 mg par jour	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte
gabapentine	Antiépileptique à spectre étroit	Dose initiale : 300 à 900 mg par jour Dose d'entretien : max 3600 mg sur 3 semaines	Douleurs neuropathiques de l'adulte notamment la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes

tramadol	Opioïdes	Dose initiale : 50 mg Dose d'entretien : max 400 mg par 24 heures	Douleurs sévères
----------	----------	--	------------------

En plus de ces traitements oraux, une prise en charge psychologique est requise pour la prise en charge de l'aspect émotionnel de la pathologie (Twiddy et al., 2021).

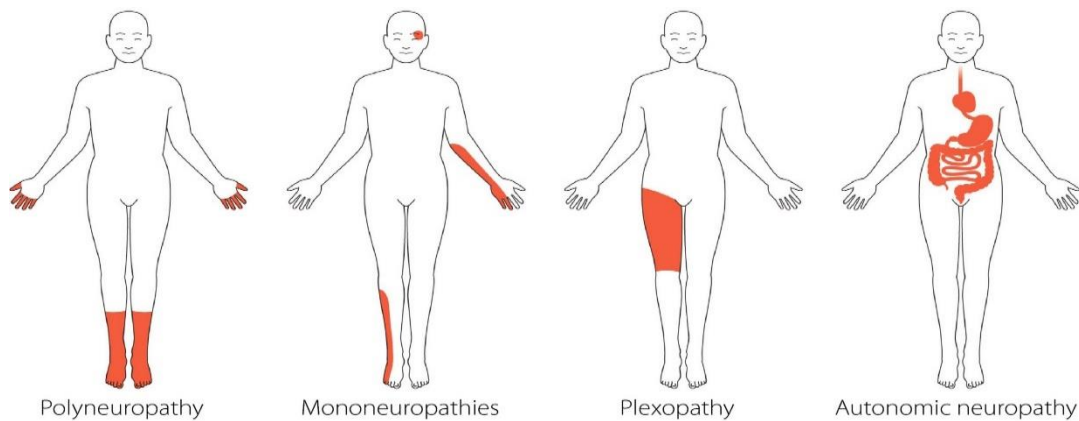


Figure 6 : Les principales types de neuropathie diabétiques (Gylfadottir et al., 2019)

II. Le Qutenza®

Le Qutenza® est un patch cutané de 280 cm² contenant 179 mg de capsaïcine. Il est utilisé comme anesthésique local dans le traitement des neuropathies périphériques chez les adultes seul ou en association avec d'autres antidouleurs (Haute autorité de la santé, 2018).

Il est commercialisé depuis le 19 mai 2009 par le laboratoire pharmaceutique Allemand Grünenthal dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques seul ou en association avec d'autres traitements de la douleur (Haute autorité de la santé, 2018).

Une extension aux diabétiques a été obtenue le 23 juillet 2015 dans l'union européenne et le 17 juillet 2020 en Amérique mais uniquement pour des douleurs au pied (Agence européenne des médicaments, 2018).

La boîte du médicament peut contenir un ou deux sachets de Qutenza® avec un tube gel nettoyant de 50 g. Il est vendu en Belgique au prix de 271 Euros.



Figure 7 :La boîte du Qutenza® avec le patch et le gel nettoyant (Zoler ,2020)

1. La Forme pharmaceutique

Le Qutenza® est un patch cutané. C'est-à-dire un système thérapeutique transdermique (TTS) puisque l'absorption du principe actif se fait à travers de l'épiderme et le derme.

C'est un TTS de type matriciel composé d'une matrice¹, d'une couche de support² et d'un film de protection détachable antiadhésif³ (Agence européenne des médicaments, 2021).

2. La posologie et le mode d'administration

2.1 Posologie

Le Qutenza ® est appliqué avec un maximum de 4 patchs sur les zones cutanées douloureuses. Ces endroits sont délimités par un médecin et doivent être intacts, sèches et non irrités. (Agence européenne des médicaments, 2021)

Les applications durent 30 minutes pour les pieds et 60 minutes pour d'autres endroits du corps et peuvent être répétées 90 jours en cas de réapparition ou de persistance de la douleur. Un renouvellement précoce ne peut se faire que dans un intervalle de minimum de 60 jours et seulement après une réévaluation par un médecin.

La posologie n'est pas à ajuster pour les patients en insuffisance rénale ou hépatique. De plus par manque de données sur la sécurité ainsi que l'efficacité, le patch n'est pas recommandé

¹ La matrice est composée d'un adhésif en silicone, d'éther monoéthylique de diéthylène glycol, l'huile de silicone et de l'éthylcellulose

² La couche de support comprend un film en polyéthylène téréphtalate avec la face interne siliconée et du pigment blanc contenu dans l'encre d'impression

³ Le film de protection est en polyester recouvert de fluoropolymère

chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans et les femmes enceintes. Et l'allaitement doit être arrêté en cas d'utilisation du médicament. (Agence européenne des médicaments, 2021)

En revanche, le Qutenza® ne doit pas être utilisé chez des patients sensibles à la substance ou à l'un des excipients. Une attention particulière doit être accordée aux patients souffrants d'hypertension ou de maladie cardiovasculaire et aux patients ayant une fonction sensorielle diminuée préexistante. (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022)

2.2 Mode d'administration

Le Qutenza ® est administré uniquement en milieu hospitalier par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un praticien. Des rapports de minimisations des risques fait l'agence fédérale des médicaments et produits de santé (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022).

Avant administration

Plusieurs précautions sont nécessaires lors de l'administration du patch afin d'éviter un contact accidentel avec le médicament et limiter les gênes possibles dus à la procédure.

Le médecin ou le professionnel de santé doit porter des gants en nitrile, un masque et des lunettes de protection à chaque manipulation. De plus, ils doivent éviter tout contact avec le visage, les muqueuses, au-dessus de la lisière des cheveux, sur une peau endommagée ou une plaie ouverte et aux autres endroits sensibles du corps. (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022)

Le patient doit être bien informé de la procédure d'application ainsi que des éventuels effets indésirables (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022).

La zone d'administration doit être délimitée à l'aide d'un marqueur cutanée et cette dimension doit être retranscrit sur le patch. En cas de besoin, les poils de la zone d'administration peuvent être coupés court pour augmenter l'adhérence du médicament (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022).

Une anesthésie locale comme la crème Emla® ou un antidouleur par voie orale (tramadol) peuvent précéder l'application du patch pour limiter les gênes éventuelles liées à l'application (Mabille, 2016). L'Emla® est placée environ 1 heure de manière à couvrir totalement la zone et le dépasser de 2 à 3 cm. Elle doit ensuite être lavée et séchée avant application du patch (Lebrun, 2018).

Pendant administration

Le film protecteur du patch doit être retiré uniquement juste avant l'application pour éviter des éventuels accidents. Le patch est maintenu sur la zone d'application à l'aide d'une chaussette extensible ou d'une bande de gaze (Lebrun, 2018).

En cas de contact avec les yeux ou les muqueuses, ceux-ci doivent être rincés à l'eau froide. En revanche lors d'irritation de ceux-ci et des voies respiratoires, le patient doit directement quitter le lieu de traitement afin de pouvoir avoir des soins appropriés. De même qu'en cas de douleur sévère lors de l'application (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022).

Après administration

Une fois retiré lentement tout en l'enroulant vers l'intérieur, le patch est jeté dans un sac en polyéthylène fourni avec le produit. Le gel nettoyant est ensuite appliqué sur la zone traitée pendant au moins une minute. Ce dernier est par la suite nettoyé par une compresse sèche et la zone est lavée à l'eau ainsi qu'au savon pour éliminer toute trace de capsaïcine.

Une compresse froide (cold packs) ou des antidouleurs par voie orale peuvent être utilisés en cas de douleur après le traitement (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022).

3. Le Mécanisme d'action

La capsaïcine est un composé de la famille des alcaloïdes connus sous le nom chimique N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthyl, (6E).

Elle est extraite du piment rouge et agit comme une substance agoniste hautement sélective des TRPV-1. Son effet réside dans la désensibilisation des fibres nerveuses exprimant ce récepteur aux stimuli. Cette désensibilisation est réversible et ne touche que les fibres nerveuses exprimant ces récepteurs (Agence européenne des médicaments, 2021).

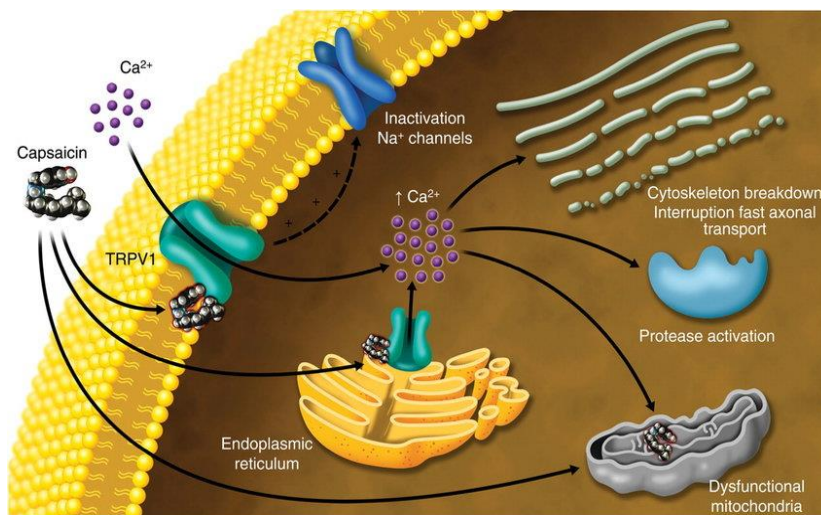


Figure 8 : L'action de la capsaïcine au niveau du récepteur TRPV-1 (Palak & Keith, 2011)

4. La pharmacocinétique

L'absorption de la capsaïcine se fait au travers du derme et de l'épiderme. Environ 1% de la molécule est absorbée durant une application de 1 heure avec une libération proportionnelle à

la surface d'application. Par exemple, une dose totale maximale de 7 mg est absorbée sur une surface de 1000 Cm² pendant une heure de temps.

De plus, une concentration sanguine maximale de 4,6 ng/mL est décelée directement après retrait du patch contenant de la capsaïcine à 8%, chez les patients traités durant 60 minutes. Et le pic plasmatique maximal est atteint environ dans les 20 minutes après retrait du patch à la suite d'une application de 60 et 90 minutes.

Le principe actif éliminé par unité de temps est proportionnel à la dose présente au sein de l'organisme. La demi-vie d'élimination est de 130 minutes (Agence européenne des médicaments, 2021).

5. Les effets indésirables

Les effets indésirables vont de très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000, < 1/100$) à une fréquence indéterminée (difficile à déterminer sur base des données.

Les plus fréquents sont des réactions au site d'application comme des sensations de brûlures, des prurits, des papules, des vésicules, un gonflement, une sécheresse, un œdème et des douleurs aux extrémités. Cependant, ces effets sont transitoires, d'intensité légère à modéré et disparaissent spontanément.(Agence européenne des médicaments, 2021)

Tableau 3 : Tableau reprenant les effets indésirables du Qutenza® et leurs fréquences (Agence européenne des médicaments, 2021)⁴

Classe de systèmes d'organes et fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Zona
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation de brûlure
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux
Peu fréquent	Irritation pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des extrémités, spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

Très fréquent	Douleur au site d'application, érythème au site d'application
Fréquent	Prurit au site d'application, papules au site d'application, vésicules au site d'application, œdème au site d'application, gonflement au site d'application, sécheresse au site d'application, œdème périphérique
Peu fréquent	Urticaire au site d'application, paresthésie au site d'application, dermatite au site d'application, hyperesthésie au site d'application, inflammation au site d'application, réaction au site d'application, irritation au site d'application, contusion au site d'application
Investigations	
Fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Brûlures au second degré, exposition accidentelle (comprenant douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux)

6. Le suivi des patients

Chaque patient reçoit après le traitement une fiche patient sur laquelle, des informations utiles à prendre à la suite de l'application du patch (Annexe I). Parmi celles-ci, il y a des mises en garde par rapport à la zone traitée ou des conseils de prise en charge en cas de douleur et de brûlure sévère. En cas de besoin, il y a un numéro de téléphone contact sur la fiche patient. (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2022)

⁴ Un effet indésirable très fréquent se manifeste dans au moins un cas sur 10 très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Un suivi régulier doit être réalisé auprès des patients via par exemple un appel téléphonique. Afin de permettre de recueillir les informations sur l'état du patient après la mise en place du patch. (Lebrun ,2018)

III. Les études cliniques

Le Qutenza® était commercialisé depuis 2009 dans le traitement des douleurs neuropathiques chez les adultes non diabétiques. Une première tentative d'extension aux patients souffrant de neuropathie diabétique périphérique a été fait mais sans succès. Les raisons de refus par l'agence européenne des médicaments étaient le manque d'études spécifiques chez les patients diabétiques (Agence européenne des médicaments, 2012).

Par conséquent la firme pharmaceutique Grünenthal a réalisé 2 études cliniques STEP et PACE auprès des personnes ayant la neuropathie diabétique périphérique. Et un méta-analyse a été réalisé par Van Nooten et al, comparant le Qutenza® aux traitements oraux existants dans la neuropathie diabétique périphérique.

1. L'étude clinique STEP

1.1 Méthode

L'étude STEP évaluait l'efficacité et la sécurité du Qutenza® chez les patients souffrant de neuropathie diabétique périphérique douloureuse. C'est une étude randomisée contrôlée multicentrique réalisée en double aveugle sur une période de 12 semaines. L'étude était réalisée sur 369 personnes dont 186 prenaient le patch et 183 le placebo. Après application du patch, les visites se faisaient à 2 semaines, 4 semaines, 8 semaines et 12 semaines (Agence européenne des médicaments, 2015).

Seules des adultes souffrant de neuropathie diabétique périphérique douloureuse depuis un an avec un score de 3 sur l'échelle d'évaluation de neuropathie diabétique périphérique de Michigan étaient inclus dans l'étude (Herman et al., 2012). Leurs taux d'hémoglobine glyquée devaient être inférieur à 11% lors de la phase de sélection avec une variation inférieur ou égale à 1% sur les 3 à 6 mois suivant la présélection égal ou supérieur de 4 sur l'échelle numérique d'évaluation de la douleur sur les 24 heures durant la sélection (NPRS) ainsi qu'une stabilité dans les doses des antidouleurs pris au cours des 4 semaines avant la pré-sélection (Agence européenne des médicaments, 2015; Haute autorité de la santé, 2018).

Les personnes souffrant de neuropathie diabétique ailleurs que le pied ou ayant des ulcérations, une amputation ou une déformation au pied étaient exclus de l'étude. Et les douleurs qui ne

peuvent pas être clairement causées par une neuropathie diabétique périphérique étaient aussi écartés (Agence européenne des médicaments, 2015).

De même que les personnes présentant des pathologies cardiovasculaires au moins 6 mois avant la sélection ou ayant un résultat d'électrocardiogramme cliniquement significative ou un indice de masse corporelle supérieur ou égale à 40 et une tolérance au glucose. En plus, des personnes traitées par des opioïdes sous forme orale, transdermique, parentale ou encore par un agent topique y compris la capsaïcine dans les 7 jours précédant l'application du Qutenza® étaient aussi exclus de l'étude. Également, toute personne présentant une sensibilité au composant du patch, de l'Emla ou au adhésive (Agence européenne des médicaments, 2015).

L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité du Qutenza® dans la réduction de la douleur chez les patients souffrant de neuropathie diabétique périphérique douloureuse en le comparant à un placebo pour une période de 24 heures pendant 2 à 8 semaines. L'objectif secondaire était la mesure de la sécurité, de la tolérance, de l'amélioration de la qualité de vie, de l'état général, du sommeil, dans le taux de réponse et du changement dans l'intensité de la douleur hebdomadaire ainsi que la satisfaction du patient par rapport au traitement (Agence européenne des médicaments, 2015).

Les patients étaient traités jusqu'à 4 patchs pendant 30 minutes aux pieds (Haute autorité de la santé, 2018). D'autres traitements antalgiques étaient autorisés au cours de l'étude. Notamment la crème d'Emla avant la mise du patch et des opioïdes de courte durée d'action ou des analgésiques en cas d'inconfort au cours des traitements jusqu'à 5 jours après la mise. De plus, jusqu'à 2 antalgiques de classes différents sont autorisés durant l'étude à condition que les patients l'utilisaient à dose stable plus de 4 semaines avant la sélection (Agence européenne des médicaments, 2015). Les traitements fréquemment utilisés avant la sélection à l'étude étaient la gabapentine, ibuprofène, naproxène, prégabaline et le paracétamol (Haute autorité de la santé, 2018).

1.2 Résultats

Les données de l'étude ont montré que le Qutenza® diminue de 6,6% la douleur par rapport au placebo en termes de variation de la douleur sur l'échelle numérique NPRS durant 24 heures. Avec une différence statistiquement significative avec un p-value⁵ inférieur à 0,05 et un intervalle de confiance⁶ à 95% situé entre -12,3 et -0,8. En plus d'une supériorité en termes

⁵ La p-value est la valeur à partir duquel un résultat sera déclaré significatif (Motulsky, 2019). Dans ce cas les chercheurs ont défini ce seuil à 5%.

⁶ L'intervalle de confiance est un paramètre qui estime l'intervalle autour de la valeur réelle de la population. Elle est composée de limite supérieur et inférieur associée à une probabilité que la valeur réelle se trouve parmi ces valeurs (Noguès et al., 2022).

d'amélioration de l'état général, du sommeil, dans le temps de diminution de l'intensité de la douleur et dans la satisfaction du traitement. En effet, comparé au placebo le Qutenza® présente une valeur de 39,4% contre 30,4% au questionnaire sur l'impression général de changement (PGIC) et un temps de réponse moyenne de 19 jours contre 72 jours avec le placebo. Et une valeur de -33,2% par rapport au placebo d'une valeur de -24,15% en terme de diminution des troubles du sommeil ainsi qu'un taux de satisfaction de -33,12% face au placebo de -24,15% sur l'échelle d'autoévaluation du traitement (SAT) (Agence européenne des médicaments, 2015; Simpson et al., 2017).

En revanche, aucune différence significative n'a pu être démontrée dans l'amélioration de la qualité de vie sur du questionnaire européen sur la qualité de vie en 5 dimensions (EQ-5D) et aux taux de réponse avec le placebo à 30% ainsi que 50 % (Agence européenne des médicaments, 2015; Haute autorité de la santé, 2018).

L'analyse de la sécurité et de la tolérance seront présentées au point suivant.

Tableau 4 : Tableau reprenant les résultats de l'analyse de l'efficacité du Qutenza® par rapport au placebo (Haute autorité de la santé, 2018)

	QUTENZA N = 186	Placebo N = 183
Variation du score NPRS ¹² entre l'inclusion et les semaines 2 à 8 [% (DS)]	-27,4 (26,8)	-20,8 (28,9)
Différence QUTENZA – placebo (%) [IC 95%]	-6,6 [-12,3 ; -0,8]	
p	0,025	

DS : déviation standard, IC : intervalle de confiance, NPRS : Numeric Pain Rating Scale

2. L'étude clinique PACE

1.1 Méthode

L'étude clinique PACE évaluait la sécurité durant une administration répétée à long terme du Qutenza® pendant 30 ou 60 minutes associé à un traitement conventionnel contre un traitement conventionnel. L'étude était en simple aveugle car les patients étaient au courant de ce qu'ils prenaient (Agence européenne des médicaments, 2015). C'est un essai multicentrique en phase III réalisé sur 468 personnes souffrant de neuropathie diabétique périphérique douloureuse sur une période de 52 semaines dans plusieurs centres. Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 7 patchs au cours de l'étude avec un maximum de 4 patchs par application (Haute autorité de la santé, 2018).

Les critères d'inclusions étaient presque les mêmes que ceux de l'étude STEP. La seule différence était que le taux d'hémoglobine glyquée devait être égale ou inférieur à 9% lors de la sélection (Agence européenne des médicaments, 2015).

L'objectif secondaire était basé sur l'évaluation de l'efficacité du Qutenza® durant 30 ou 60 minutes, de la variation dans la qualité de vie, de l'état général, du temps avant la perte de l'effet, de la satisfaction du traitement par le patient et du changement dans l'utilisation de traitements concomitants lors de la sélection au terme de l'étude (Agence européenne des médicaments, 2015).

Les mêmes traitements que ceux de l'étude STEP étaient autorisés. En plus, des opioïdes contenant une dose inférieure à 80 mg de morphine ou un équivalent. (Haute autorité de la santé, 2018)

1.2 Résultats

A la fin de l'étude, 17% des personnes ont abandonné par absence de consentement, et le risque d'effet indésirable était comparable dans les 2 groupes contenant le Qutenza®.

Etant donné que l'étude est réalisée en simple aveugle, les résultats sont de nature descriptifs (Haute autorité de la santé, 2018). Le premier groupe était le Qutenza® appliqué pendant 30 minutes associé à un traitement conventionnel, le deuxième groupe appliquait le patch durant 60 minutes avec le traitement conventionnel et en troisième le groupe prenant uniquement le traitement conventionnel (Astellas Pharma Inc, 2015).

Tout d'abord, la réduction dans la douleur moyenne du début à la fin de l'étude, ces valeurs sont obtenues en se basant sur la question 5 du questionnaire concis sur les douleurs (BPI). La diminution était de 2 dans le groupe 1, de 2,3 dans le groupe 2 et 1,1 dans le groupe 3. (Agence européenne des médicaments, 2015)

Ensuite, le taux de pourcentage des personnes qui ont atteint 30% et 50 % de réduction de la douleur. Dans le groupe 1, 67,3% de personnes ont atteint un taux de réduction de 30% contre 67,5% dans le groupe 2 et 40,6% dans le groupe 3. En revanche, le taux de réduction de 50% était de 44,8% dans le groupe 1, 48,4% dans le groupe 2 et 23,8% dans le 3^{ème} groupe. (Agence européenne des médicaments, 2015)

En plus, les chercheurs ont constaté une perte de l'effet du Qutenza® pour la première fois en 3 mois dans le groupe 2 avec un taux de 26,3% et de 5% dans le groupe 3. Cependant dans le groupe 1, la perte a été constaté à partir de 4 mois avec un taux de 16,7%. (Agence européenne des médicaments, 2015)

Et la réduction dans la sévérité de douleur du début à 12 mois après l'étude en se basant sur le questionnaire BPI était de -1,9 dans le groupe 1 et -2,2 dans le groupe 2 et -0,9 dans le 3^{ème} groupe. (Agence européenne des médicaments, 2015)

Une réduction de 70% a été constaté dans les groupes utilisant le Qutenza® contre 38,5% dans le groupe utilisant uniquement le traitement conventionnel (Agence européenne des médicaments, 2015).

De plus d'une amélioration de la qualité de vie en se basant sur le questionnaire visuelle EQ-5D. Les valeurs étaient de 11,2 pour le groupe 2, 10,4 pour le groupe 1 et de 5,5 pour le groupe 3. (Agence européenne des médicaments, 2015)

1.3 Résultat de l'analyse de tolérance

Les essais STEP et PACE ont permis de mettre en évidence la tolérance du patch après une application de 30 minutes sur 12 semaines et une administration répétée pendant 52 mois. L'étude PACE évaluait aussi l'application d'une durée de 60 minutes. Lors de cette étude, plus de personne (64,8%) rapporte des événements indésirables que dans l'étude STEP (46,8%). Ce qui peut être dû au nombre élevé d'application du patch (Agence européenne des médicaments, 2015).

Les plus courantes étaient les sensations de brûlures, de douleurs et d'érythème au site d'application (Agence européenne des médicaments,2015). La proportion de personne rapportant des effets indésirables graves était de 7%, et 3 % des patients ont arrêté précocement l'étude à cause des effets secondaires. Parmi ceux-ci une augmentation ou diminution significative transitoire d'au moins 2,0 mmHg dans la pression artérielle systolique. En revanche les données n'ont montré aucune différence significative en termes de diminution sensorielle et neurologique. (Simpson et al., 2017)

1.4 Méta-analyse de Van Nooten

Une méta-analyse réalisée par Van Nooten et al en avril 2017 comparant le Qutenza® à des traitements oraux comme la prégabaline, la duloxétine, la gabapentine et l'amitryptiline, estimait qu'il est aussi efficace que les autres médicaments et offre une tolérance systémique bénéfique (Nooten et al. ,2017).

L'objectif de la méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Qutenza® comparé aux traitements oraux en cas de neuropathie diabétique périphérique. Dans ce but, 25 études cliniques dont l'étude STEP ont été analysés. La plupart des études utilisait un placebo comme control (Nooten et al., 2017).

Les critères d'inclusion étaient le type de population, la langue de publication, les traitements oraux analysés, la date de publication, le nombre d'échantillon, la durée, le type et l'objectif d'étude. En effet, seules les études randomisées contrôlées concernant la neuropathie diabétique périphérique réalisés sur les adultes et les études mixtes dont les résultats publiés séparément étaient prise en compte. De plus, les traitements des essais doivent concernés la prégabaline, la gabapentine, la duloxétine ou encore l'amitryptiline. Et ils doivent être publiés en anglais après 1950 avec une durée égale ou plus de 4 semaines et un nombre minimum d'échantillon égale ou supérieur à 10 (Nooten et al. ,2017).

1.3.1 L'évaluation de l'efficacité de la capsaïcine par rapports aux traitements oraux dans la neuropathie diabétique périphérique

Les résultats analysés pour l'efficacité étaient la proportion de patient avec une réduction de la douleur de 30% et une réduction de 50%.

D'une part pour les essais démontrant une réduction de 30 % dans la douleur seulement 9 étaient inclus dans l'analyse. Les autres essais étaient exclus pour avoir une durée égale ou moins de 8 semaines afin d'avoir une homogénéité avec l'étude STEP réalisé pour le Qutenza®. Par conséquent les essais sur l'amitryptiline n'ont pas été inclus. De même que pour les études n'utilisant pas une échelle numérique d'évaluation de la douleur à 11 points d'amplitude (Nooten et al., 2017).

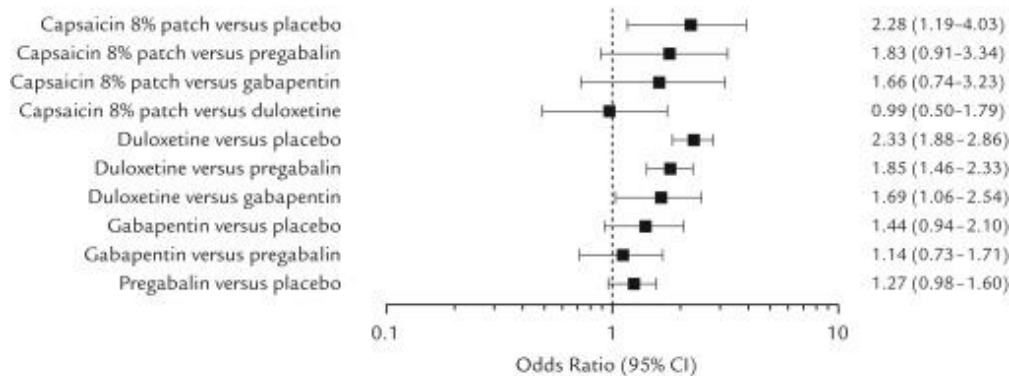
D'autres part 18 études ont prouvé une réduction de 50 % de la douleur mais seulement 11 étaient inclus dans l'analyse.

La comparaison des différents résultats sont présentés sur la figure 8. En se basant uniquement sur les comparaisons par rapport au placebo et sur les odds ratio⁷, la capsaïcine est en deuxième place avec une probabilité d'être le meilleur de 41,9% pour une réduction de 30%. Cependant, elle est en troisième position avec une probabilité avec une 22,9 % d'être le meilleur. (Nooten et al., 2017)

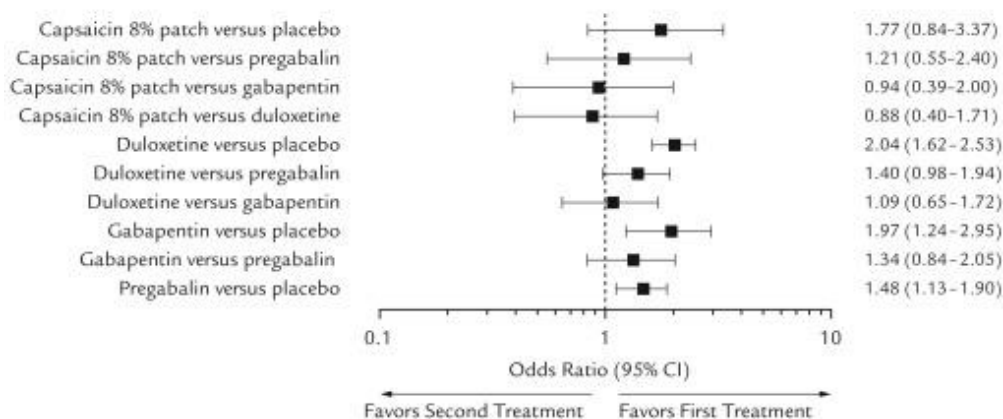
Figure 9 : Comparaison direct et indirect par rapport à l'efficacité de la capsaïcine, duloxétine, gabapentine et prégabaline avec un modèle fixe (Nooten et al., 2017)

⁷ L'odds ratio est le rapport des différences entre les cotes sous traitements et les cotes placebo. L'obtention d'une valeur inférieure à 1 signifie que le risque de survenue de l'évènement est élevé dans le groupe placebo que dans le groupe traitement (Barrès, 2018)

At least 30% pain relief



At least 50% pain relief



1.3.2 l'évaluation de la tolérance de la capsaïcine par rapports aux traitements oraux dans la neuropathie diabétique périphérique

L'analyse de la tolérance était basée sur les effets indésirables communément recensés lors de l'usage des traitements oraux. Parmi ces effets, il y a la somnolence, l'étourdissement, les troubles gastro-intestinales⁸, l'insomnie, la fatigue. En revanche, seulement le mal de tête a été prise en compte pour le Qutenza® car il a peu d'effet indésirables systémique. (Nooten et al., 2017)

Tableau 5 : les résultats à la suite de l'analyse de tolérance du Qutenza® avec les traitements oraux dans la neuropathie diabétique périphérique (Nooten et al., 2017)

	Nombres d'études inclus	Hétérogénéité	Résultats

⁸ Les troubles gastro-intestinales sont la nausée, diarrhée et la constipation.

Somnolence	19	Faible en général mais importante pour la comparaison entre prégabaline et le placebo ($I^2 = 59,2$)	-Tous les traitements sont associés à un risque significatif -La gabapentine à un risque plus élevé que la duloxétine ou la prégabaline
Etourdissement	19	Faible en général mais élevée pour la comparaison entre prégabaline et le placebo ($I^2= 53,4$)	-Tous les traitements sont associés à un risque significatif -Une comparaison par paire montre que la duloxétine à un moindre risque que la prégabaline et la gabapentine
Nausée	12	Faible	Comparé à un placebo, la duloxétine à un risque significatif que la prégabaline et gabapentine
Diarrhée	10	Faible	Comparé à un placebo, la duloxétine à un risque significatif que la prégabaline et la gabapentine
Constipation	11	Faible en général mais importante pour les études comparant la duloxétine à des placebos ($I^2= 85,3$)	-L'amitryptiline a un risque significatif -Une comparaison par paire démontre que la duloxétine à un risque plus faible que la prégabaline, gabapentine, amitryptiline
Mal de tête	12		-Aucun traitement n'entraîne un risque significatif

			- Une comparaison par paire prouve que la prégabaline à un risque moindre et le Qutenza® à un risque plus élevé
Fatigue	6	Faible en général mais élevé pour les études comparant la duloxétine à un placebo (I ² =55,6)	-Comparé à un placebo, la duloxétine à un risque significatif -La comparaison par paire prouve que la duloxétine et la gabapentine ont un risque plus élevé

En comparant les traitements oraux à un placebo, l'amitryptiline a un risque élevé de constipation. Alors que la duloxétine a un risque élevé de donner de la nausée, diarrhée et de fatigue. De plus, la gabapentine, prégabaline et la duloxétine donnent un risque élevé de donner de la somnolence et de l'étourdissement mais aucun ne conduit à un risque élevé de maux de tête.

Sur base de comparaison par paire, la duloxétine a un risque plus faible de développer de l'étourdissement et de la constipation. Et la gabapentine a un risque plus haut de somnolence et de fatigue. Tandis ce que la prégabaline a un plus faible risque de maux de tête (Nooten et al., 2017).

IV. Analyse des études cliniques et de la méta-analyse de Van Nooten

4.1 Les études cliniques PACE et STEP

Les études cliniques STEP et PACE présentent quelques points à analyser pour en déterminer leur fiabilité.

D'une part l'étude STEP mesurant l'efficacité du Qutenza® face à un placebo sur une période de 12 semaines.

Tout d'abord, l'évaluation s'est faite sur base d'une comparaison à un placebo alors que dans les études précédentes chez les patients non diabétiques, le patch était comparé à une faible dose de capsaïcine à 0,004%. Les chercheurs justifient cette absence par le risque de diminution de l'effet du médicament par rapport à ce dernier (Agence européenne des médicaments, 2015).

Ensuite, une proportion de 18,8 % de personnes incluent dans le groupe Qutenza® prenaient des traitements de secours comparé à 5.5% dans le groupe placebo. Cela s'explique par les effets indésirables au site d'application causé par le patch, notamment des brûlures. Cependant, l'utilisation des traitements antidouleurs étaient comparables dans les deux groupes, 76,03 % pour le Qutenza® contre 71,6% dans le groupe placebo(Agence européenne des médicaments, 2015). La revue systématique Cochrane publiée en 2017 juge que l'utilisation concomitant d'antidouleurs au cours de l'étude peut en diminuer la sensibilité (Derry et al., 2017). Cette revue systématique considère aussi que la qualité de l'étude STEP est très faible en se basant sur la considération comme valeur définitive les dernières données des patients ayant quittés l'étude (LOCF) (Chevalier, 2008; Derry et al., 2017).

En outre, la différence entre le placebo et le Qutenza® n'est que de 6,6% et aucune différence significative n'a été démontré pour une réduction de la douleur à 30%. Et le critère utilisé pour récolter les effets indésirables n'étaient la même que dans les études précédentes. En effet, dans l'étude incorporant des personnes diabétiques, la collecte des effets indésirables se faisaient de manière spontanée(Agence européenne des médicaments, 2015; Haute autorité de la santé, 2018).

Et d'autres part, l'étude PACE qui évalue l'impact d'une administration répétée face à un traitement conventionnel pendant 52 semaines. Le problème majeur de cette étude était l'ouverture de l'étude. En effet, les patients étaient au courant de la prise de la substance mais les médecins étaient mis en aveugle. Les auteurs expliquent cela par le stress de la survenue de brûlure au site d'application après application du patch, comme dans cet essai les patients pouvaient aller jusqu'à 7 patches. (Agence européenne des médicaments, 2015)

Certains pays comme la France se base sur les inconvénients de ces études cliniques pour justifier la non-recommandation du patch dans la prise en charge de la neuropathie diabétique périphérique douloureuse (Haute autorité de la santé, 2018).

4.2 La méta-analyse de Van NOOTEN

Malgré le fait que l'étude soit une méta-analyse, quelques points reste à discuter sur cette dernière.

Premièrement, un funnel plot n'a pas pu être réalisé pour vérifier s'il n'y a pas eu de sélectivité par rapport aux résultats des études (Chevalier P ,2008). Les auteurs expliquent l'absence de funnel plot par un faible nombre d'études disponible pour des comparaisons par paire. Par conséquent, un biais de publication ne peut être écarté lors de la réalisation du méta-analyse.

En outre, il y a eu un biais de la langue de publication des études sélectionnées dans l'analyse car les chercheurs se sont limités aux textes publiés en anglais (Poelman T, 2014). Cela conduit à l'exclusion des études respectant les critères d'inclusion dans l'analyse mais qui sont publiés dans une autre langue. Par ailleurs, l'élargissement de la langue de publication aurait aidé à augmenter le nombre d'études inclus dans la méta-analyse.

De plus pour l'étude de la tolérance, Certains essais clinique comme ceux de la somnolence et l'étourdissement présentent une hétérogénéité significative. Cependant, aucune mesure n'a été faite pour les analyser de manière adéquate. (Chevalier P., 2008)

Plusieurs points restent incertains lors de l'évaluation de la Qualité de l'analyse. Notamment, si la randomisation a été conduite correctement dans certains essais ou encore si l'intention-to-treat était bien réalisé en cas d'arrêt prématuré de l'étude. De plus les données sont manquantes concernant la gestion de ces derniers. Les informations sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 6 : Tableau reprenant l'analyse des études inclus dans la méta-analyse (Nooten et al., 2017)

Table II. Quality assessment of studies.

Question	Answer, %				
	Yes	No	Not Clear	Not Reported	Not Applicable
Was randomization conducted appropriately?	68	0	28	4	0
Was the concealment of treatment allocation adequate?	44	0	44	8	4
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	96	0	0	4	0
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?	84	4	0	8	4
Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?	0	96	0	4	0
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	8	92	0	0	0
Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	72	12	8	8	0
If so, was this appropriate?	32	8	48	8	4
Were appropriate the methods used to account for missing data?	28	20	8	44	0

Pour terminer, les résultats de la méta-analyse sont difficiles à interpréter car ceux-ci sont basés en majorité sur des comparaisons indirectes. Et les études de comparaison directe incluent dans la méta-analyse sont en nombre réduite.

En conclusion, bien que les méta-analyses sont de niveau de preuve forte, celle-ci reste difficile à interpréter car l'analyse présente un potentiel biais de publication, de la langue de publication,

une hétérogénéité importante pour certaine étude inclut dans l'analyse de la tolérance et la qualité des études sont un peu vague. (Haute autorité de la santé, 2018)

V. Discussion

Le Qutenza® est commercialisé récemment en 2020 comme un traitement miracle des douleurs neuropathiques diabétiques au pied. Cependant, il n'est pas recommandé par la Haute société de santé française. Ils se basent sur plusieurs points pour justifier leurs choix.

Notamment, la faible efficacité du Qutenza® face à un placebo avec un effet cliniquement non pertinent car l'efficacité du patch est inférieure à 30%. De plus, ils considèrent l'absence de comparaison à un traitement préexistante comme difficile à interpréter en termes d'apport supplémentaire. Ils trouvent aussi l'étude PACE est de faible qualité pour conclure à une absence de détérioration des fonctions neurosensorielle et à une amélioration de la qualité de vie. Avec une survenue fréquente d'effet indésirable et beaucoup de précaution à prendre en compte lors de l'application du patch (Haute autorité de la santé, 2018).

Malgré cela, je trouve que le Qutenza® a sa place dans la prise en charge de la neuropathie diabétique périphérique douloureuse en absence de réponse aux traitements préexistants comme la duloxétine, prégabaline, gabapentine et amiptryline ou encore aux opioïdes comme le tramadol. En effet, la neuropathie diabétique périphérique douloureuse est une pathologie complexe, difficile à traiter avec un impact important sur la qualité de vie avec une incidence économique. Par conséquent, même un faible degré de soulagement de la douleur est à considérer. De plus en se basant sur la méta-analyse de Van Nooten, le Qutenza® offre l'avantage d'une diminution d'effet indésirable systémique par rapport aux autres traitements oraux.

Quant aux potentiels dangers du patch chez les diabétiques, des mesures de minimisation du risque sont faites en détaillant les précautions à prendre par les professionnels et les patients. Et les patients sont suivi après l'application.

Conclusion

La neuropathie diabétique périphérique est une pathologie complexe et difficile à traiter. En effet, jusqu'à présent aucun traitement n'est spécifique à cette pathologie. Le Qutenza®, un patch contenant 8% de capsaïcine est commercialisé récemment en 2020 pour traiter la neuropathie diabétique périphérique au pied. Alors qu'il est commercialisé depuis 2016 en Europe et que certains pays comme la France ne le recommande pas en se basant sur la faible qualité des études cliniques qui ont menés à son extension. En effet, les deux études cliniques STEP et PACE présentent des caractéristiques qui peuvent conduire à une diminution de la qualité de l'étude. Notamment, la comparaison à un placebo, la faible efficacité en comparaison à un placebo ou encore l'utilisation de plus d'antidouleurs dans le groupe placebo. De plus, de l'ouverture de l'étude PACE qui analyse en partie la qualité de vie des patients et la proportion des effets indésirables.

Cependant, la neuropathie diabétique douloureuse est une maladie qui impacte fortement la qualité de vie des patients, notamment en termes psychologiques. En plus d'un impact économique importante. Par conséquent, le Qutenza® à sa place dans le traitement des douleurs neuropathique diabétiques périphériques lorsque les traitements oraux ne suffisent pas.

Méthodologie de documentation

La méthodologie de base était la recherche des informations sur le médicament en cherchant dans les bases de données comme EMA, FDA et NICE. Le mot de recherche « Qutenza » dans les moteurs de recherche comme pubmed, google scholar, science direct, EMA, NICE et la FDA. J'ai dû me limiter aux données sur une période égale ou supérieure à 2016 car le médicament a été autorisé dans l'union Européenne à cette date.

Ensuite, dans le but d'avoir des informations plus précises sur le médicament en France et en Belgique, j'ai consulté le dictionnaire français en ligne VIDAL et le CBIP en procédant de la même manière que dans les bases de données. VIDAL m'a ramené sur une synthèse de l'avis de la commission de transparence sur l'utilisation du Qutenza® dans les douleurs neuropathiques DPN effectué le 24 janvier 2018. En revanche avec le CBIP j'ai eu accès aux fiches de transparence sur les traitements des douleurs neuropathiques et les positionnements associés. La CBIP m'a renvoyé aussi vers une étude clinique datant d'août 2016 abordant l'efficacité de la capsaïcine à 8% dans les DPN et une Cochrane review réalisée en 2017.

Pour terminer, en plus des sources précédentes j'ai recherché des informations sur Google en tapant « diabetic neuropathy » ou encore « diabetic neuropathy management » pour avoir des informations sur la pathologie. Dans le cas des recherches concernant « diabetic neuropathy management » je me suis limité aux articles récents c'est-à-dire ceux datant de 2020 ou plus pour avoir des informations incluant le Qutenza®.

La fiabilité des documents et des bases de données se basait sur leurs renommées dans le monde scientifique et la pertinence de leurs contenus.

Bibliographie

- Agence européenne des médicaments. https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-qutenza_en.pdf
- (2012). *2nd CHMP request for supplementary information to be addressed by the MAH in writing and in an oral explanation.*

- Agence européenne des médicaments. (2015). *Assessment report of Qutenza*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/qutenza-h/c-909-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Agence européenne des médicaments. (2021). *Résumé des caractéristiques des produits*.
- Agence européenne des médicaments. (2018, septembre 17). *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) 20-23 July 2015* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-20-23-july-2015>
- Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. (2022). *Information d'utilisation à l'attention des médecins, pharmaciens et infirmiers*. <https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc2b888ab5583c18a33c2b/rma>
- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(Supplement_1), S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Angéline Galinier Warrain. (2021, mars 18). *Dysesthésie: Tout savoir sur les variations de la sensibilité* [Passeport]. <https://www.passeportsante.net/>. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=dysesthesie-savoir-sur-variations-sensibilite>
- Armstrong, S. A., & Herr, M. J. (2022). Physiology, Nociception. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551562/>

- Arora, N., & Niraj, D. G. (2013). *Management of Painful Peripheral Diabetic Neuropathy*. 6(1).
- Aslam, A., Singh, J., & Rajbhandari, S. (2014). Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Pain Research and Treatment*, 2014, 412041. <https://doi.org/10.1155/2014/412041>
- Astellas Pharma Inc. (2015). *A Randomized, Controlled, Long-term Safety Study Evaluating the Effect of Repeated Applications of QUTENZATM Plus Standard of Care Versus Standard of Care Alone in Subjects With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy* (Clinical trial registration NCT01478607). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01478607>
- Azmi, S., ElHadd, K. T., Nelson, A., Chapman, A., Bowling, F. L., Perumbalath, A., Lim, J., Marshall, A., Malik, R. A., & Alam, U. (2019). Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Therapy*, 10(1), 35-56. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0550-x>
- Barrès, N. (2018, juillet 18). *Mieux comprendre l'odds ratio et ses limites*. Mieux comprendre l'odds ratio et ses limites | Univadis. <https://www.univadis.fr/viewarticle/mieux-comprendre-l-odds-ratio-et-ses-limites-617269>
- Battista, A. F., & Lusskin, R. (1986). The Anatomy and Physiology of the Peripheral Nerve. *Foot & Ankle*, 7(2), 65-70. <https://doi.org/10.1177/107110078600700202>
- Bril, V., Breiner, A., Perkins, B. A., & Zochodne, D. (2018). Neuropathy. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S217-S221.

- <https://doi.org/10.1016/j.jejd.2017.10.028>
- Brutsaert, E. (2020). *Complications du diabète sucré—Troubles endocriniens et métaboliques*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9>
- Casadei, G., Filippini, M., & Brognara, L. (2021). Glycated Hemoglobin (HbA1c) as a Biomarker for Diabetic Foot Peripheral Neuropathy. *Diseases*, 9(1), 16. <https://doi.org/10.3390/diseases9010016>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, avril 4). *The Facts, Stats, and Impacts of Diabetes*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diabetes/library/spotlights/diabetes-facts-stats.html>
- Centre européen d'étude du diabète. (2021). *Les chiffres du diabète*. Centre européen d'étude du Diabète. <https://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
- Chevalier, P. (2008). *LOCF ou pas LOCF ? Quand les données manquent...* Minerva Website. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/483>
- Chevalier P. (2008, mai). *Lecture critique d'une méta-analyse*. Minerva Website. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/515>
- Dadoun, D. F. (2016). *Neuropathie autonome diabétique: 25*.
- Derry, S., Rice, A. S., Cole, P., Tan, T., & Moore, R. A. (2017). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(1).

- <https://doi.org/10.1002/14651858.c>
d007393.pub4
- Dive, D., Lievens, I., Moonen, G., & Wang, F. C. (2005). LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE. *Rev Med Liege*, 8.
- Dive et al. - LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE.pdf.* (s. d.). Consulté 29 octobre 2022, à l'adresse https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/200271/1/20050506_41.pdf
- Dominic, A, Hegarty. (2022, mars). *Management of painful diabetic neuropathy: 2022 and beyond—Medical Independent.* <https://www.medicalindependent.ie/clinical-news/pain/management-of-painful-diabetic-neuropathy-2022-and-beyond/>
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3760-3772.
- <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., ... on behalf of the American Diabetes Association. (2022). 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), S203-S215. <https://doi.org/10.2337/dc23-S012>
- Fédération Française des Diabétiques. (s. d.-a). *La rétinopathie diabétique et les maladies ... | Fédération Française des Diabétiques.* Consulté 11 octobre 2022, à l'adresse <https://www.federationdesdiabetiqu>

es.org/information/complications-diabete/retinopathie

Fédération Française des Diabétiques.
(s. d.-b). *Les complications cardiovasculaires du diabète / Fédération Française des Diabétiques*. Consulté 12 octobre 2022, à l'adresse <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/les-complications-cardiovasculaires-du-diabete>

Fédération Française des Diabétiques.
(s. d.-c). *Néphropathie diabétique : Les complications ... | Fédération Française des Diabétiques*. Consulté 12 octobre 2022, à l'adresse <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/complications-diabete/nephropathie>

Fédération Française des Diabétiques.
(2010). *L'HbA1c ou hémoglobine glyquée / Fédération Française des Diabétiques*.

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/hba1c>

Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019a). Diabetic neuropathy. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>

Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., & Viswanathan, V. (2019b). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>

Fowler, M. J. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.

- <https://doi.org/10.2337/diaclin.26.2>
77
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Garcia-Larrea, L., & Magnin, M. (2008). Physiopathologie de la douleur neuropathique : Revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. *La Presse Médicale*, 37(2, Part 2), 315-340. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.07.025>
- Georges Thanassoulis & Haya Aziz. (2022, mai). *Athérosclérose—Troubles cardiaques et vasculaires*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/ac-cueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>
- Gordois, A., Scuffham, P., Shearer, A., Oglesby, A., & Tobian, J. A. (2003). The Health Care Costs of Diabetic Peripheral Neuropathy in the U.S. *Diabetes Care*, 26(6), 1790-1795. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1790>
- Goyal, R., & Jialal, I. (2022). Diabetes Mellitus Type 2. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
- Guo, R., Zhou, Y., Long, H., Shan, D., Wen, J., Hu, H., Yang, H., Wu, Z., & Lai, W. (2019). Transient receptor potential Vanilloid 1-based gene therapy alleviates orthodontic pain in rats. *International Journal of Oral Science*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0044-3>

- Haute autorité de la santé. (2018). *COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 février 2018.*
- Haute autorité de santé. (2007). *Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples).* https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diagnostic_neuropathies_peripheriques_recommandations.pdf
- Herman, W. H., Pop-Busui, R., Braffett, B. H., Martin, C. L., Cleary, P. A., Albers, J. W., Feldman, E. L., & DCCT/EDIC Research Group. (2012). Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes : Results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 29(7), 937-944. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>
- Houvet, P. (s. d.). *Anatomie et physiologie du nerf périphérique—Dr Patrick Houvet / Paris. Pathologies des nerfs périphériques.* Consulté 22 octobre 2022, à l'adresse <https://chirurgie-des-nerfs.com/a-propos/pour-comprendre/anatomie/nerf-peripherique/>
- Jensen, T. S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J. D., Rice, A. S. C., & Treede, R.-D. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152(10), 2204-2205. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.06.017>
- JPM. (2022). *Système nerveux périphérique : Nerfs spinaux (ou rachidiens) : Ultrastructure.* <http://vetopsy.fr/anatomie/systeme->

- nerveux/systeme-nerveux-peripherique/nerfs-spinaux-ultrastructure.php
- Kuntzer, T. (2014). *Neuropathies diabétiques : Tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste*.
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-428/neuropathies-diabetiques-tableaux-cliniques-detection-precoce-et-appel-au-specialiste>
- Kuźnik, E., Dudkowiak, R., Adamiec, R., & Poniewierka, E. (2020). Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny, 15*(2), 89-93.
<https://doi.org/10.5114/pg.2020.95554>
- La neuropathie. (s. d.). *Diabète Québec*. Consulté 22 octobre 2022, à l'adresse
<https://www.diabete.qc.ca/fr/compr>
- endre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/la-neuropathie/
- Lebrun, M. (2018). *Douleurs neuropathiques : Suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin*.
- Léger, J.-M., Guimarães-Costa, R., & Ferfaglia, R. I. (2015). The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 8*(3), 109-122.
<https://doi.org/10.1177/1756285615575269>
- Legger. (2009). *Nerve Response To Pain And Touch Stock Vector - Illustration of delta, primary* : 46581299.
<https://www.dreamstime.com/stock-illustration-nerve-response-to-pain-touch-noxious-receptors-skin-pathways-brain-via-spinal-cord->

- thalamus-created-adobe-
image46581299
- Llewelyn, J. G. (2003). THE DIABETIC NEUROPATHIES : TYPES, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(90002), 15ii-1519. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.suppl_2.ii15
- Mabille, G. A. (2016). *Étude de l'efficacité du QUTENZA dans les radiculopathies neuropathiques chroniques.*
- Maria C. (2019, avril 1). *Facing Diabetes : A Guide for Psychiatric Providers.* Psychiatric Annals. <https://journals.healio.com/doi/10.3928/00485713-20190104-01>
- Motulsky, H. (2019). Chapitre 16. Signification statistique et test d'hypothèse. *Hors collection Sciences*, 3, 145-156.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Overview / Neuropathic pain in adults : Pharmacological management in non-specialist settings / Guidance / NICE.* <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG173>
- New Capsaicin Patch (Qutenza) Helps to Reduce Diabetic Peripheral Neuropathy of the Feet.* (s. d.). Consulté 9 mai 2022, à l'adresse <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/news-and-research/new-capsaicin-patch-helps-reduce-diabetic-peripheral-neuropathy-feet>
- Noguès, X., Garenne, A., Fiévet, V., & Bouteiller, X. (2022). Fiche 25. L'intervalle de fluctuation et intervalle de confiance. In *Biostatistique* (p. 72-73). Dunod. <https://www.cairn-sciences.info/biostatistique--9782100842865-page-72.htm>
- Nooten, F. van, Treur, M., Pantiri, K., Stoker, M., & Charokopou, M.

- (2017). Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy : A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 39(4), 787-803.e18. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010>
- Palak, A., & Keith, B. (2011, août). (PDF) *Topical capsaicin for pain management : Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8 patch*. https://www.researchgate.net/publication/51581406_Topical_capsaicin_for_pain_management_Therapeutic_potential_and_mechanisms_of_action_of_the_new_high-concentration_capsaicin_8_patch
- Poelman T. (2014). *Comment interpréter un funnel plot ?* Minerva Website. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/43>
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian Journal of Medical Research*, 140(5), 579-581.
- Rétinopathie diabétique—Troubles oculaires.* (s. d.). Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté 11 octobre 2022, à l'adresse <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/pathologies-de-la-r%C3%A9tine/r%C3%A9tinopathie-diab%C3%A9tique>
- Reynes, C. (2021). *Neuropathie diabétique périphérique : Réponses vasomotrices*. 255.
- Rigoard, P., Buffenoir, K., Wager, M., Bauche, S., Giot, J.-P., Robert, R., & Lapierre, F. (2009). [Anatomy and physiology of the peripheral nerve]. *Neuro-Chirurgie*, 55 Suppl 1, S3-12. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.03.009>

- Rubin, M. (2022, avril). *Présentation du système nerveux périphérique—Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-%C3%A9riph%C3%A9riques-et-maladies-apparentes/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-%C3%A9riph%C3%A9rique?query=nerf%20sensitif>
- Said, G. (2007). Focal and multifocal diabetic neuropathies. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 65(4B), 1272-1278. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000700037>
- Sallee, F.-X. (2015). *Neuropathie autonome, impuissance, gastroparesie, neuropathie autonome cardiaque*. <http://www.hegp.fr/diabeto/complicationmicrornerfautonome.html>
- Saydah, N. C., Stevens MJ, Boulton AJ, Retinopathy, Charcot, Philips, Coresh. (s. d.). *Martin J Stevens MD, FRCP, Professor of Medicine—Ppt video online download*. Consulté 20 octobre 2022, à l'adresse <https://slideplayer.com/slide/4313269/>
- Schilenger, J., Gautier, M., Gutmann, A., & kremer, F. (2010). *Produits terminaux de la glycation (AGE) alimentaires et pathologie métabolique : A new diet challenge : The advanced glycation end products—ScienceDirect*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255710701590>
- Services des projets scientifiques (CDSP). (2017). *BUM_diabète_pretrajet_aide_mem*

- oire.pdf*
https://www.apb.be/SiteCollectionDocuments/MEDICAMENTS%20ET%20SOINS%20PHARMACEUTIQUES/BUM-GGG/Diab%c3%a8te%20type%202%20pr%c3%a9-trajet/BUM_diabete_pretrajet_aide_memoire.pdf
- Simpson, D. M., Robinson-Papp, J., Van, J., Stoker, M., Jacobs, H., Snijder, R. J., Schregardus, D. S., Long, S. K., Lambourg, B., & Katz, N. (2017). Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Pain*, 18(1), 42-53.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.09.008>
- Tajeddine, Nicolas. (2020). *Physiologie humaine*. 215.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., & Valensi, P. (2010). Diabetic Neuropathies : Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*, 33(10), 2285-2293.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
- the nobel prize. (2021, octobre). *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021*. NobelPrize.Org.
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2021/press-release/>
- Twiddy, H., Frank, B., & Alam, U. (2021). A Consideration of the Psychological Aspects to Managing Patients with Painful Diabetic Neuropathy: An Insight into Pain Management Services at a Tertiary Centre in the UK. *Diabetes Therapy*, 12(2), 487-498.
<https://doi.org/10.1007/s13300-020-00983-y>
- Verotti, A., Prezioso, G., scottoni, R., & Chiarelli, F. (2014). *Autonomic*

*Neuropathy in Diabetes Mellitus—
PMC.*

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/
articles/PMC4249492/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249492/)

Witte, D. R., Tesfaye, S., Chaturvedi, N.,
Eaton, S. E. M., Kempler, P., Fuller,
J. H., & EURODIAB Prospective
Complications Study Group.

(2005). Risk factors for cardiac
autonomic neuropathy in type 1
diabetes mellitus. *Diabetologia*,
48(1), 164-171.
[https://doi.org/10.1007/s00125-
004-1617-y](https://doi.org/10.1007/s00125-004-1617-y)

Annexe : Fiche patient fourni par l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé
(Agence fédérale des médicaments et des produits de santé,2022)

Fiche-patient QUTENZA

à fournir à chaque patient avec les explications nécessaires.
(couper/déchirer)

Lors de chaque utilisation de QUTENZA, chaque patient doit avoir reçu une FICHE-PATIENT QUTENZA (information nécessaire) de la part:

- du pharmacien (délivrance)
- ou du médecin (prescription – application du patch cutané QUTENZA) -
ou de l'infirmier (application du patch cutané QUTENZA sous la supervision d'un médecin)

Indiquez sur cette fiche-patient le numéro de téléphone à contacter en cas de besoin.

Vous pouvez commander des exemplaires supplémentaires en téléphonant au numéro +32 2 290 52 00 ou par e-mail à l'adresse BEinfo@grunenthal.com

Fiche-patient

Informations utiles

- Ne touchez pas et ne grattez pas la zone traitée. Veillez à ce que personne ne puisse pas entrer en contact avec la zone traitée.
- Il est possible que vous soyez moins sensible à la chaleur ou aux douleurs aiguës à l'endroit où Qutenza a été appliqué. Ce phénomène est généralement transitoire et la sensibilité normale se rétablira en quelques jours après le traitement.
- Des effets secondaires locaux au niveau de la zone de traitement (rougeur, picotements, sensation de brûlure ou gonflement) sont parfaitement normaux et disparaissent généralement en quelques jours.
- La sensation de brûlure peut se réveiller pendant la nuit si la zone traitée se réchauffe.
- La douleur et les autres désagréments peuvent être traités par des mesures de refroidissement locales et des antalgiques ordinaires.
- Évitez les bains/douches chauds et les efforts importants pendant quelques jours après le traitement.
- N'utilisez pas de sources de chaleur locales sur la zone traitée (p.ex. hot packs ou bouillottes).
- Quelques rares cas de brûlures sévères ont été signalés sur la zone de la peau où QUTENZA a été appliqué. Si vous observez une aggravation de la douleur, un gonflement, une desquamation ou la formation de cloques, contactez immédiatement un médecin.
- Vous pouvez apporter cette fiche d'information à votre médecin traitant pour qu'il vous renseigne.

NUMÉRO DE TÉLÉPHONE À COMPLÉTER PAR VOTRE MÉDECIN

Si la douleur s'aggrave de façon marquée, **contactez**:

- le centre de la douleur:

.....

- votre médecin:

.....

Lisez aussi attentivement la NOTICE de QUTENZA !

Abstract :

By 2021, diabetes will affect more than 537 million people worldwide. One of the complications of this pathology is diabetic neuropathy, with a frequency of 90% for diabetic peripheral neuropathy.

This form of diabetic neuropathy is currently difficult to treat due to a lack of specific treatment options. Qutenza®, a patch containing 8% capsaicin, has been on the market in the European Union since 2016 and in the United States since 2020. However, it is not recommended by the French health authorities. This is based on the shortcomings of the STEP and PACE clinical trials, which led to the drug being marketed in the first place, and then on Van Nooten's meta-analysis comparing Qutenza® with existing oral treatments. In fact, the two clinical trials, STEP and PACE, which compared the patch with a placebo, did not show efficacy greater than 30% and are therefore not clinically relevant. What's more, the patch requires a number of precautions to be taken.

Nevertheless, Qutenza® has a place in the treatment of diabetic peripheral neuropathy, which has a significant impact on patients' economic and quality of life. What's more, even a lesser degree of relief is worth considering in cases where there is no response to existing oral treatments.

En 2021, le diabète touchait plus de 537 millions de personnes dans le monde. L'une des complications de cette pathologie est la neuropathie diabétique avec une fréquence de 90% pour la neuropathie diabétique périphérique.

Actuellement, cette forme de neuropathie diabétique est difficile à traiter en raison d'un manque de traitement spécifique. Le Qutenza®, un patch contenant 8% de capsaïcine, est commercialisé depuis 2016 dans l'union européenne et récemment en 2020 aux États-Unis. Cependant, la haute autorité de santé française ne le recommande pas. En se basant sur des inconvénients des études cliniques STEP et PACE qui ont mené à la mise sur le marché du médicament dans un premier temps et dans un second temps suivant la méta-analyse de Van Nooten comparant le Qutenza® aux traitements oraux déjà existants. En effet, les deux études cliniques STEP et PACE, comparant le patch à un placebo ne démontraient pas une efficacité supérieure à 30% et donc n'est pas cliniquement pertinente. En plus, l'utilisation du patch demande beaucoup de précautions d'emploi.

Malgré cela, le Qutenza® a sa place dans le traitement de la neuropathie diabétique périphérique car cette pathologie impacte fortement l'économie et la qualité de vie du patient. De plus, un soulagement même de moindre intensité est à considérer en cas de non-réponse aux traitements oraux existants.