

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie



Département des Sciences Infirmières

Mémoire de Master en Sciences Infirmières
Option « Initiation à la Recherche Clinique en Epidémiologie »

Présenté par : Sarra SIAMAR

THEME

**Etude de la Prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse chez
la population diabétique à Ain Témouchent**

Soutenu publiquement le :

Commission d'examen :

| NOM, Prénoms | Grade | Qualité | Structure de rattachement |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------|---|
| Dr | Maitre assistant | Président | Faculté de Médecine – Mostaganem - |
| Dr BEN CHOIRA Fatima | Maitre assistant | Rapporteur | Faculté de Médecine – Mostaganem - |
| | Maitre assistant | Examineur | Faculté de Médecine – Mostaganem - |

Structure de stage : Etablissement Hospitalier Dr BENZERDJEB

Septembre 2017

*Soyons reconnaissants aux personnes
qui nous donnent du bonheur ; elles sont les
charmants jardiniers par qui nos âmes
Sont fleuries.*

Marcel Proust

Merci



Dédicace

Je dédie ce Modeste travail A :

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention et d'amour, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin... Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.... Je t'aime Papa

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre ,, À cet source de tendresse, de patience et de générosité,, A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, et ta générosité hors pair. J'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours... Je t'aime MAMAN...

Mes adorables sœurs « Hadjer » et « Riyane » qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage.

A Tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation pendant les 5 années.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tout diabétique en DOULEUR...



SARRA...



Remerciement

*Je remercie tout d'abord Le Plus Puissant **ALLAH** le tout puissant de m'avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de m'avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.*

*Je tiens à remercier tout d'abord mon encadreur **Dr. BENCHOÛRA fatima**, pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance.*

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude. Je voudrais également remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques, ainsi que le personnel et les enseignants à la Faculté de Médecine Mostaganem qui ont contribué à ma formation.

*Je tiens aussi à remercier monsieur le chef du département des sciences infirmières à **Pr HALBOÛHE**, **Mr ABSAR**, ainsi que tout le personnel et les enseignants du département pour leur soutien inestimable.*

A tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

Merci à vous tous

Table de Matière

| | |
|------------------------------------|------------|
| Liste des figures..... | I |
| Liste des tableaux..... | II |
| Liste des abréviations..... | III |
| Introduction générale | 01 |

Partie I : Synthèse Bibliographique

| | |
|--|----|
| I. Définition | 03 |
| II. Aspects Epidémiologique | 03 |
| III. Physiopathologie de la DND | 05 |
| IV. Formes cliniques de la neuropathie | 07 |
| IV.1. PNP sensitivomotrice..... | 07 |
| IV.2. La dysautonomie diabétique | 08 |
| IV.3.Neuropathie diabétique focales et multifocales | 09 |
| V. Complications de la NDD | 09 |
| V.1. La plaie chronique | 09 |
| V.2. Le pied de Charcot..... | 10 |
| VI. La prise en charge thérapeutique..... | 10 |
| VI.1. L'interrogatoire | 10 |
| VI.2. L'examen clinique | 11 |
| VII. Diagnostic Différenciel | 13 |
| IX. Quand demander un avis neurologique et un examen électrophysiologique..... | 14 |
| IX.1. ENMG et douleur | 14 |
| IX.2. Le sudoscan..... | 14 |
| IX.3. LA Biopsie nerveuse | 15 |
| X. Traitement | 16 |
| X.1. Traitement Pharmacologique..... | 16 |
| X.2.Mesures hygiéno-diététique | 16 |
| XI. Evaluation de la douleur neuropathique | 19 |

Partie II : Matériel et Méthodes

| | |
|---------------------------------------|----|
| I. Objectif de l'étude | 22 |
| II. Matériel et methode | 22 |
| II.1. Type d'étude | 22 |
| II.2. Population d'étude | 22 |
| II.3. les critères d'inclusion..... | 22 |
| II.4. les critères d'exclusion | 22 |
| II.5. Variables étudiés | 22 |
| II.6. Recueil des données | 23 |
| III. Les considérations éthiques..... | 23 |

Partie III : Résultat et discussion

| | |
|---|----|
| I. Donnée épidémiologiques | 24 |
| II. Caractéristiques de diabète | 28 |
| III. Antécédents médicaux | 28 |
| IV. Complications de la maladie | 31 |
| V. Examens Complémentaires | 32 |
| VI. Résultats de score DN4..... | 33 |
| VII. Lien entre le score DN4 et certains paramètres | 34 |
| VII.1. NDD et données épidémiologiques | 34 |
| VII.2. NDD et caractéristiques du diabète | 35 |
| VII.3. NDD et facteurs de risques | 36 |
| VIII. Traitement de la NDD | 37 |
| Discussion | 38 |
| Conclusion | 45 |
| Références Bibliographiques | 47 |
| Annexes | |
| Résumé | |

Liste des Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Causes de la PNP..... | 04 |
| Figure 2 : Trajet de la douleur neuropathique | 07 |
| Figure 3 : formes cliniques de la Neuropathie diabétique | 09 |
| Figure 4 : hyperkératose sur la première tête métatarsienne..... | 10 |
| Figure 5 : Pied de Charcot droit à la phase aiguë inflammatoire | 10 |
| Figure 6 : Test au monofilament 10 g..... | 12 |
| Figure 7 : Examen de la sensibilité aux vibrations à l'aide du diapason selon Rydel et Seiffer | 12 |
| Figure 8 : Gradation du risque podologique et conduite a tenir | 12 |
| Figure 9 : le sudoscan | 15 |
| Figure 10 : Traitement médicamenteux de la NDD : algorithme décisionnel | 17 |
| Figure 11 : répartition selon le sexe | 24 |
| Figure 12 : Répartition des cas étudiés par tranches d'âge | 24 |
| Figure 13 : répartition des cas étudiés selon le lieu de résidence..... | 25 |
| Figure 14 : répartition selon le niveau d'instruction | 25 |
| Figure 15 : répartition selon la couverture sociale | 26 |
| Figure 16 : distribution des habitudes toxiques chez les deux sexes..... | 27 |
| Figure 17 : Classification de l'obésité chez nos patients..... | 27 |
| Figure 19 : répartition de la population étudiée selon l'activité physique..... | 28 |
| Figure 20 : le diabète familial chez les cas étudiés | 28 |
| Figure 21 : Répartition de l'échantillon selon l'ancienneté de diabète | 29 |
| Figure 22 : répartition de la population selon le type de traitement..... | 30 |
| Figure 23 : répartition de la population selon l'équilibre glycémique | 30 |
| Figure 25 : Répartition des complications du diabète | 32 |
| Figure 26 : répartition de la population selon les examens complémentaires | 32 |
| Figure 27 : le résultat du score DN4..... | 33 |
| Figure 28 : résultat du score..... | 34 |

Liste des Tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Groupes de médicaments dont la PNP est un effet indésirable | 05 |
| Tableau 2 : Informations correspondant aux sensibilités à explorer dans le cadre d'une PNP | 06 |
| Tableau 3 : Examens standard en cas de PNP | 13 |
| Tableau 4 : avantages et inconvénients qui peuvent influencer le choix des molécules les plus souvent utilisées dans la neuropathie douloureuse | 18 |
| Tableau 6 : fréquence de DT1 et DT2 dans la population étudiée..... | 29 |
| Tableau 7 : le suivi de la population étudiée de la maladie | 29 |
| Tableau 8 : Fréquence de la NDD en fonction du sexe..... | 35 |
| Tableau 9 : Fréquence de la NDD en fonction de l'âge | 35 |
| Tableau 10 : Fréquence de la NDD selon le type de diabète..... | 36 |
| Tableau 11 : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une HTA..... | 37 |
| Tableau 12 : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Dyslipidémie | 37 |
| Tableau 13 : Prévalence de la NDD dans les séries de la littérature..... | 38 |
| Tableau 14 : Age moyen des diabétiques ayant une NDD dans les séries de la littérature..... | 39 |
| Tableau 15 : Prévalence de la NDD en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature | 40 |
| Tableau 16 : pourcentages des descriptifs de la douleur neuropathique du DN4..... | 44 |

Liste des Abréviations

ADO : Anti Diabétiques Oraux

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

DT1 : Diabète Type 1

DT2 : Diabète Type 2 ECG

ECG : Electrocardiogramme

ENMG : ElectroNeuroMyogramme

FID : Fédération Internationale du diabète

FNS : Formule Numération Sanguine

HAS : Haute Autorite de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HTA : Hyper Tension Artérielle

IASP : International Association for the Study of Pain

IMC : Indice de Masse Corporelle

LANSS : Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

MHD : Mesures Hygiéno Diététiques

MNSI : Michigan Neuropathy Screening Instrument

NDD : neuropathie diabétique douloureuse

NPQ : Neuropathic Pain Questionnaire

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

OMS : Organisation Mondiale de la Santé .

PNP : polyneuropathie

QDSA : Questionnaire Douleur de Saint Antoine

S-LANSS : Self- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

StEP : Standarized Evaluation of Pain

STEPS : Service Technique et Etude pour la Participation Sociale

INTRODUCTION

Introduction

Le diabète est un des plus grands problèmes de santé mondiale du XXI^e siècle. Chaque année, plusieurs personnes sont affectées par cette maladie et peuvent présenter des complications graves . En 2015 la Fédération Internationale du Diabète a estimé la prévalence mondiale du diabète à 8.8% (soit 7,3 milliards de personnes), qui devrait atteindre 10.4% en 2040 soit 9 milliards de la population mondiale.

En Algérie, le diabète pose un vrai problème de santé publique , de part sa prévalence est élevée et d'autre part par ses complications chroniques dominées par les complications cardiovasculaires, le pied diabétique, la neuropathie diabétique, l'insuffisance rénale chronique et la rétinopathie. L'étude STEPS OMS réalisée en 2003 dans 2 wilayas pilotes (Sétif et Mostaganem) chez les sujets de 25 à 64 ans a montré une prévalence de 8.9%.

En 2006, une étude réalisée à Sidi Belabbes note une prévalence de 10,5%. L'enquête nationale TAHINA signale une prévalence de 12,2%. Selon les registres du diabète de type 1, chez les jeunes de moins de 15 ans, l'incidence à Constantine en 2010 était de 17,44 /100 000 et à Oran en 2011 de 26/100 000 et à Alger de 22.8/100 000 enfants

12 % du montant de la prise en charge et des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrées au traitement du diabète ; les complications associées à la maladie représentant la majeure partie du total de ces dépenses (**FID , 2015**)

La neuropathie périphérique douloureuse est une complication fréquente du diabète et devrait être systématiquement recherchée par l'interrogatoire car les patients n'en parlent pas elle touche près de 50 % des diabétiques (**Feldman E , et al, 2016**). Elle peut conduire a des complications graves, à citant les gangrènes des pieds, l'amputation et la douleur chronique. Sa forme douloureuse, la neuropathie diabétique douloureuse (NDD), représente la cause la plus fréquente de la douleur neuropathique (**Aslam A , et al, 2015**) Sa prévalence demeure incertaine, et varie de 10 à 60% chez les diabétiques, cette variabilité semble être due à la diversité des critères diagnostiques employés dans différentes études (**Bouhassira D, et al , 2013**).

Son diagnostic est clinique et repose sur l'analyse des caractéristiques de la douleur neuropathique: type de douleur (brûlures, décharges électriques, froid douloureux...), horaire de survenue (plutôt au repos, plutôt la nuit), sensations anormales (fourmillement, engourdissement...) (**Hartemann A, et al , 2006**).

L'amélioration du contrôle glycémique demeure à ce jour le moyen le plus efficace pour prévenir la neuropathie diabétique et en éviter l'aggravation (**Feldman E, et al ,2016**)

PARTIE I :

SYNTHÈSE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. Définition :

- La neuropathie diabétique est l'une des complications la plus courante de diabète qui touche près de la moitié des diabétiques, elle se caractérise par l'atteinte de système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétatif, neuropathie autonome ou dysautonomie) directement lié à l'hyperglycémie chronique. (**Russell J, et al, 2014**).
- La polyneuropathie (PNP) est une complication commune de la maladie diabète caractérisée par l'atteinte d'un ou plusieurs nerfs périphériques, affectent généralement les jambes et les pieds, ainsi que les bras et les mains.
- Les causes les plus fréquentes d'une PNP sont le diabète sucré et la toxicité de l'alcool. Le taux d'incidence augmente avec l'âge. Chez près de 20% des patients, les causes sont idiopathiques.
- La neuropathie diabétique est diagnostiquée cliniquement, on distingue deux types de symptômes : symptômes négatifs qui est en relation avec la sensibilité (diminution ou perte), des symptômes positifs (picotements, fourmillements, sensation de brûlure) . Des atrophies musculaires, des paralysies flasques, un affaiblissement ou une perte des réflexes proprioceptifs musculaires représentent des symptômes moteurs.
- Des examens diagnostiques complémentaires font appel à la mesure de la vitesse de conduction nerveuse et l'électromyographie, en utilisant les appareils de mesure appropriés. La biopsie de nerf et de peau.
- Le traitement de la maladie de fond se trouve au premier plan. Il convient d'initier un traitement antidouleur efficace au plus tôt et le plus intensivement possible. (**Adam C, 2013**)
- L'échographie et la biopsie cutanée se présentent comme de nouveaux outils diagnostiques pour la mise en évidence d'une polyneuropathie. (**Susanne R, 2015**)

II. Aspects épidémiologiques :

Dix causes ont été enregistrées les plus fréquentes en 1994 peuvent induire a une PNP dans une clinique universitaire allemande , sont encore valables 20 ans plus tard. Une étude faite en Autriche a révélé un nombre élevé des PNP diabétiques (31,7%) , ainsi qu'un pourcentage de (16,2%), des PNP dont l'étiologie n'a pas été définie ,suivies des PNP dues à l'alcool (12,2%)

D'une part les neuropathies inflammatoires représentent environ 20%. Un groupe de (9,4%) de causes multifactorielles constitue une PNP, sachant qu'une association entre le diabète et l'alcool peut aussi provoquer la maladie.

D'autres causes, telles que malabsorption, syndromes paranéoplasiques, neuropathies héréditaires ou autre neuropathies d'origine toxique (métaux lourds tels que le plomb, pesticides, solvants), sont plutôt rares

Le collectif de patients a également été examiné selon la répartition des genres et la moyenne d'âge. Les résultats ont indiqué un rapport hommes/femmes de 2.1, ainsi qu'un âge moyen de développement de la maladie de 65 ans pour les deux sexes.

De nombreux médicaments peuvent également provoquer une PNP, des groupes fréquents sont présentés dans le tableau 1

(Adam C , 2013)

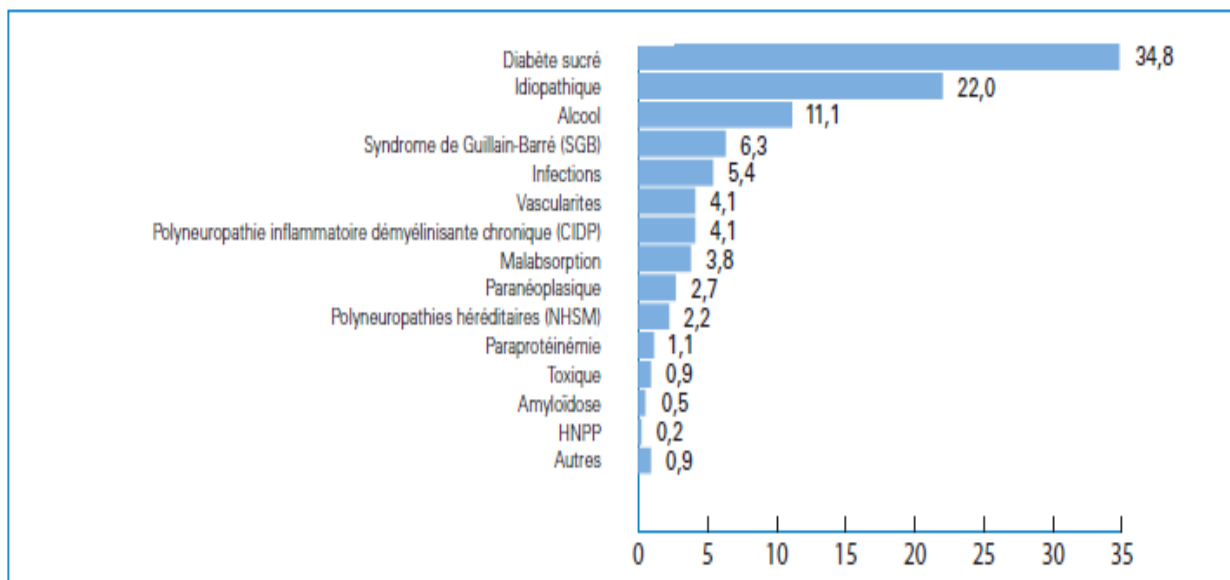


Figure 1 : Causes de la PNP (Engelhardt , 1994).

Tableau 1 :Groupes de médicaments dont la PNP est un effet indésirable (Kunze , et al., 2000.)

| | |
|---|---|
| Antibiotiques/agents chimiothérapeutiques | Pénicilline, ampicilline, streptomycine, éthambutol, INH, dapsone, chloramphénicol, gentamicine, amphotéricine, analogues nucléosidiques, inhibiteurs de la protéase du VIH, misonidazole, métronidazole, polymyxine, acide nalidixique, sulfamidés, nitrofurantoïne |
| Anticonvulsivants/médicaments psychotropes | Thalidomide, méthaqualone, glutéthimide, amitriptyline, méprobamate, imipramine, chlorprothixène, nialamide, lithium, phénytoïne, barbituriques, lofépramine |
| Substances cytostatiques | N-Lost, actinomycine C, cyanate de sodium, cisplatine, vincristine, éthoglucal, chlorambucile, cytarabine, doxorubicine, nitrofurazone, podophylline, procarbazine, ifosfamide |
| Antirhumatismaux | Or, indométhacine, colchicine, phénylbutazone, méasalazine, naproxène, D-pénicillamine, Salazosulfapyridine |
| Médicaments biologiques | Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale |
| Autres | Perhexilline, amiodarone, clofibrate, préparation à base d'ergot de seigle, hydralazine, disopyramide, bupivacaïne, lidocaïne, disulfirame, tolbutamine, anticoagulants, amphétamine, allopurinol, méthysergide, hexachlorophène, propylthiouracile, morphine, pyridoxine, oxyde de diazote, bromocriptine, captopril, carbimazole, cimétidine, interféron, péthidine |

III. Physiopathologie de la douleur neuropathique au cours du diabète :

En 1994, L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a définie la NDD comme une « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » (Merskey H, et al , 1994)

Les mécanismes physiopathologiques des neuropathies diabétiques sont complexes et intriqués. Elle est causée par L'hyperglycémie qui devienne toxique et attaque directement les cellules nerveuses, mais aussi d'anomalies d'ordre vasculaire, immunitaire métaboliques, environnementaux et nutritionnels peuvent être impliquées qui surviennent dans un contexte génétique prédisposant. L'affection est d'autant plus fréquente que le diabète est mal équilibré. (Hartemann A, et al, 2011)

L'origine de la douleur neuropathique dans n'est pas complètement élucidée. Elle apparait lorsque le système nerveux est dérégulé ou physique endommagé. Une forte glycémie semble y jouer un rôle central vu qu'elle représente l'anomalie métabolique clé du diabète (Aslam A, et al , 2014)

Tout d'abord, la douleur « naît » au niveau des récepteurs plus au moins spécifiques, situés au niveau des terminaisons libres des petites fibres A-delta et surtout C. Ces terminaisons se situent au niveau de l'épiderme ou de structures profondes (notamment viscérales) et les récepteurs sont principalement de la famille des TRP. Ces récepteurs sont sensibles au chaud , au froid , ou à différentes substances chimiques ou des variations de pH ,

leurs activité peut être modifiée selon les conditions environnementales (notamment inflammatoires) (**Lefaucheur J.-P , 2014**)

Ensuite, le message douloureux va pouvoir être propagé le long de l'axone vers le corps cellulaire situé dans les ganglions spinaux, grâce à la production de potentiels d'action (**Nieto F, et al, 2012**)

En fin, l'information nociceptive est transmise à l'autre extrémité axonale du neurone sensitif en T. Cette terminaison axonale pénètre les cornes dorsales de la moelle et fait synapse avec un neurone de second ordre qui transmettra l'information dans le système nerveux central. À ce niveau se situent les interactions avec les fibres de gros calibre (A-beta) et les phénomènes de filtrage de l'information nociceptive (**Melzack R, et al, 1965**)

Tableau 2: Informations correspondant aux sensibilités à explorer dans le cadre d'une PNP (Hartemann A, 2015)

| Stimulus | Type de fibre | Examen clinique | EMG |
|------------------|----------------|--------------------------|---------|
| Thermique | | | |
| Froid | A δ | Tube chaud et tube froid | Normal |
| Chaud | C | | |
| Chaud douloureux | C, A δ | | |
| Froid douloureux | C, A δ | | |
| Mécanique | | | |
| Tact | A β | Monofilament 10g | Anormal |
| Vibration | A β | Diapason | Anormal |
| Frottement | A β | Coton | Anormal |
| Piqûre | A δ , C | Aiguille | Normal |
| Pression | A δ , C | Doigt | Normal |

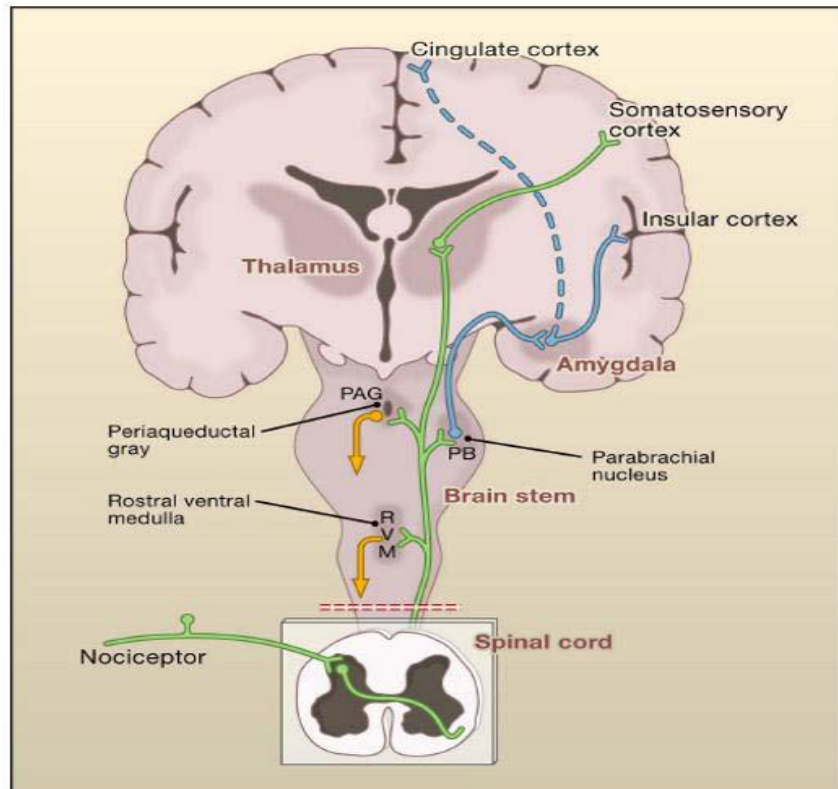


Figure 2: Trajet de la douleur neuropathique (Basbaum AI, et al , 2009)

IV. Formes cliniques de la neuropathie diabétique :

IV.1. Polyneuropathie (PNP) sensitivomotrice «longueur-dépendante» :

elle représente de nos jours la formes la plus fréquente et qui est très souvent asymptomatique. Les troubles sensitives se caractérisent par : perte du tact, baisse de la vibration et de la position. Les troubles commencent symétriquement aux pieds lorsque les fibres nerveuses les plus longues sont atteintes, puis les troubles sensitifs se rapprochent aux membres inférieurs quand les fibres de plus en plus courtes sont atteintes. Les troubles sensitifs atteignent ensuite le bout des doigts, puis en gants, s'étendant aux bras. La face antérieure du tronc peut être atteinte pour se rapprocher de la colonne. La perte sensitive peut même affecter le sommet du crâne.

Elle comprend : la forme douloureuse de polyneuropathie (douleurs ont une prédominance nocturne avec une impression de brûlure spontanées) et les troubles trophiques (caractérisés par les maux perforants plantaires, les hyperkératoses et les ostéo-arthropathies des pieds)

Kuntzer T , et al , , 2014)

IV.2. La dysautonomie diabétique :

Particularité du diabète, l'atteinte végétative peut perturber contrôle de ce dernier et mettre en jeu le pronostic vital

- a. **Troubles cardio-vasculaires** : se manifeste par les troubles de rythme (tachycardie ou bradycardie) et l'hypotension orthostatique.
- b. **Troubles mictionnels** : est de l'ordre de 15% des cas, avec des infections urinaires compliquant l'atonie vésicale. Les rétentions aiguës sont rares.
- c. **Troubles sexuels** : Ils s'associent très souvent aux précédents et ne concernent que l'homme. La prévalence de l'impuissance est de l'ordre de 50 %.
- d. **Troubles digestifs** : La gastroparésie avec retard à l'évacuation gastrique, vomissements d'aliments ingérés plusieurs jours auparavant, sont à l'origine d'importants déséquilibres glycémiques. Les troubles du transit intestinal avec diarrhée intermittente, motrice, et importante perte hydroélectrolytique peuvent venir décompenser une hypotension orthostatique latente. Une incontinence ano-rectale complique souvent les épisodes diarrhéiques.

(Gérard S , 2009)

IV.3. Neuropathies diabétiques focales et multifocales :

Ces atteintes et celles des nerfs crâniens sont très inhabituelles et beaucoup plus rares que les polyneuropathies symétriques.

- a. **Atteinte des membres inférieurs** : caractérisée par des cruralgies ou sciatalgies mimant une hernie discale, s'exacerbent la nuit, sont insomniantes et déprimantes. Les hommes sont plus souvent affectés que les femmes. Le patient a des difficultés à monter les escaliers et à marcher.
- b. **Atteinte de nerfs du tronc** : Ils peuvent engendrer des douleurs ou des déficits transitoires, à type de douleur intercostale ou thoraco-abdominale, comparables à un zona dont l'évolution est favorable. Un déficit moteur des muscles de l'abdomen peut entraîner un aspect d'éventration.
- c. **Atteinte des nerfs crâniens** : L'installation de la paralysie est souvent précédée de douleurs. L'évolution est favorable spontanément en deux à trois mois. Une IRM cérébrale sera pratiquée par crainte d'un processus expansif tumoral ou vasculaire.

(Kuntzer T , el al , 2014)

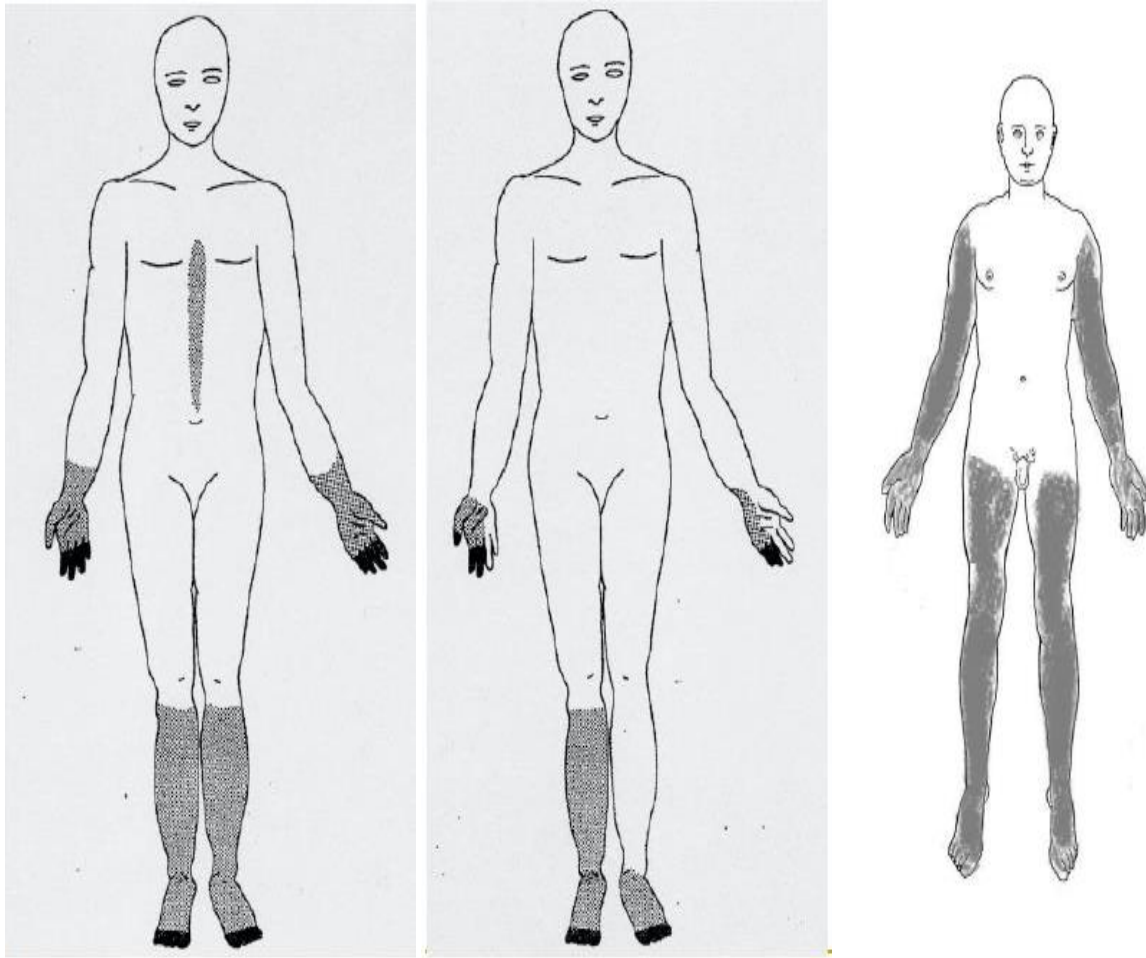


Figure 3 : formes cliniques de la Neuropathie diabétique

V. Complication de la neuropathie diabétique :

Deux complications de la neuropathie diabétique : la plaie chronique et le pied de Charcot :

V.1. La plaie chronique :

Définie par une plaie du pied durant plus de 3 semaines, c'est une complication grave de la polyneuropathie. La plaie la plus caractéristique est le mal perforant plantaire, appelé par les anglo-saxons « ulcère neuropathique », La neuropathie entraîne une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires avec des points d'hyper appui. Les points d'appui anormaux subissent une pression permanente. La réaction à cette pression, favorisée par la sécheresse cutanée est l'*hyperkératose*. Le traitement du mal perforant plantaire repose sur le débridement et la mise en décharge. (Hartemann A , et al , 2015)



Figure 4: hyperkératose sur la première tête métatarsienne.

V.2. Le pied de Charcot :

C'est une complication grave , Le pied de Charcot est secondaire à une atteinte des petites fibres, et en particulier les fibres neurovégétatives. Il débute par des micro-fractures qui passent souvent inaperçues en raison de la neuropathie, mais entraînent brutalement un pied rouge et gonflé. A ce stade seule l'IRM permet de poser le diagnostic et une immobilisation immédiate et prolongée (plusieurs mois). (**Hartemann A, et al , 2015**)



Figure 5: Pied de Charcot droit à la phase aiguë inflammatoire

VI. La prise en charge thérapeutique :

VI.1. L'interrogatoire :

Il doit être très précis :

- ces douleurs surviennent plutôt au repos, sont intensifiées la nuit et parfois soulagées par la marche pieds nus .
- la douleur peut être continue ou paroxystique, survenir de façon spontanée et/ou être déclenchée par des stimulations diverses .
- il peut s'agir d'allodynie provoquées par exemple par le frottement, ou par un stimulus thermique non douloureux ou d'hyperalgésie.
- pour décrire ses douleurs le patient va utiliser le plus fréquemment les termes de brûlure, dé-charge électrique, froid douloureux .
- le patient peut décrire également des sensations étranges, bizarres, non ressenties comme douloureuses (dysesthésies, paresthésies) : fourmillement, engourdissement, picotement, démangeaison. Tous ces symptômes peuvent coexister de façon variable.

(Becardit C, et al, 2011)

VI.2. l'examen Clinique :

L'examen clinique doit rechercher des signes d'une atteinte des petites fibres :

- diminution de la perception de la pique et/ou du chaud/froid
- allodynie au tact ou au frottement .
- une lésion des fibres A delta peut entraîner une neuropathie autonome associée aux douleurs de neuropathie périphérique.

Plus tardivement et inconstamment, on peut retrouver une atteinte des grosses fibres (anomalie de la perception du monofilament de 10 g et de la vibration du diapason). Mais ces deux tests ainsi que l'EMG qui ne dépiste que des anomalies des grosses fibres, peuvent être strictement normaux. L'EMG n'a pas lieu d'être demandé face à ce type de tableau. De nombreux questionnaires aidant à l'identification de la nature neuropathique de la douleur ont été publiés. **(Becardit C et al, 2011).**



Figure 6: Test au monofilament 10 g

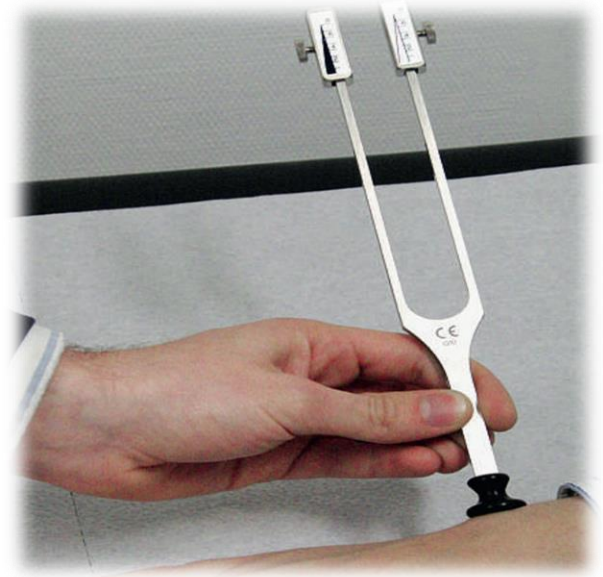


Figure 7 : Examen de la sensibilité aux vibrations à l'aide du diapason selon Rydel et Seiffer

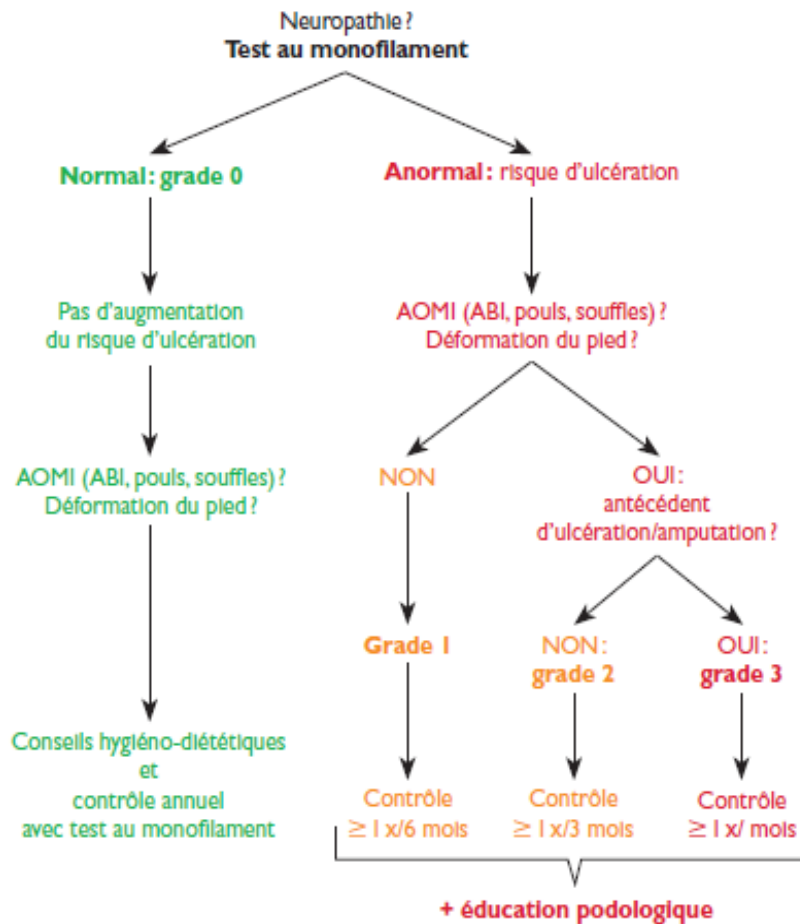


Figure 8 : Gradation du risque podologique et conduite à tenir (Aubert C ,2012)

VII. Diagnostic différentiel :

Il faut éliminer un autre syndrome neurologique témoignant d'une atteinte du système nerveux central (pyramidal et extra-pyramidal, cordonal postérieur par lésion médullaire, cérébelleux). En cas d'incertitude du diagnostic clinique, un avis neurologique doit être demandé.

En cas de troubles sensitifs limités aux membres inférieurs, il faut veiller à distinguer une pathologie radiculo-médullaire lombaire d'une NP débutante à l'aide d'une ENMG.

VIII. Les examens complémentaires :

Bilan biologique : En dehors de toute étiologie évidente, le bilan biologique à réaliser en 1^{re} intention comprend les examens suivants :

- glycémie à jeun (recherche d'un diabète) .
- numération formule sanguine : FNS (recherche d'une anémie, d'une macrocytose, d'une hémopathie maligne) ;
- gamma-glutamyl transférases, volume globulaire moyen (recherche d'une consommation problématique d'alcool) ;
- transaminases (recherche d'une hépatite) ;
- créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft et Gault (recherche d'une insuffisance rénale) ;
- protéine C réactive ou vitesse de sédimentation (recherche d'un syndrome inflammatoire, d'une hémopathie maligne) ;
- thyroéostimuline hypophysaire (recherche d'une hypothyroïdie)

Tableau3 : Examens standard en cas de PNP.

| Maladie ou suspicion de maladie | Diagnostic |
|---------------------------------|---|
| Diagnostic de base | VS, CRP, hémogramme différentiel, électrolytes, valeurs hépatiques et rénales, fixation de complexes immuns, protéinurie de Bence Jones, TSH |
| Diabète sucré | Glycémie à jeun, test oral de tolérance au glucose, profil journalier de glycémie et HbA _{1c} pour contrôler l'évolution en cas de diabète sucré |
| Abus d'alcool | Transaminases, VGM, CDT*, vitamines |
| Myélose funiculaire | Vitamine B ₁₂ |

* CDT = carbohydrat deficient transferrin

IX. Quand demander un avis neurologique et un examen électrophysiologique ?

L'ENMG n'est pas recommandée en première intention.

Il est recommandé de demander un avis neurologique et une ENMG pour toute suspicion de NP lorsque le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement, notamment en cas de discordance entre le tableau clinique ou son évolution et l'étiologie supposée, par exemple :

- en cas d'apparition d'une PNP chez un diabétique considéré comme bien équilibré ou d'une neuropathie à prédominance motrice ;
- en cas de survenue d'une NP sensiblement différente de la PNP attendue avec un médicament et notamment une chimiothérapie anticancéreuse car la PNP peut être due au cancer lui-même ;
- plus généralement s'il est possible qu'une autre étiologie soit responsable du tableau observé.

Il n'est pas nécessaire de demander un avis neurologique et une ENMG lorsque le diagnostic est posé de manière suffisamment explicite par la clinique, qu'une étiologie peut raisonnablement être avancée et lorsqu'il existe une concordance entre les signes cliniques (type, mode évolutif et sévérité) et l'étiologie supposée de la maladie, par exemple :

- en cas de NP à prédominance de signes sensitifs positifs (paresthésies, dysesthésies, troubles sensitifs subjectifs distaux, douleurs) ou avec une composante autonome chez un patient diabétique ;
- en cas de PNP sensitivo-motrice distale chez un patient alcoolique.

IX.1. ENMG et douleur

Une étude a montré qu'une information préalable semblait réduire la douleur induite par l'ENMG. Il est recommandé d'informer le patient sur le caractère potentiellement douloureux de l'examen. La littérature ne permet pas de recommander un traitement médicamenteux préventif. En pratique, il est recommandé :

- de justifier l'examen en perspective avec les symptômes .
- de réduire au minimum le nombre de chocs électriques et l'intensité de stimulation .
- d'avoir une constante empathie avec le patient pendant toute la durée de l'examen.

IX.2. Le sudoscan : est un nouveau dispositif développé pour fournir une évaluation quantitative rapide, non invasive et reproductible, de la fonction sud motrice (**Casellini C,**

et al, 2013) La mesure est basée sur une réaction électrochimique entre les électrodes et les ions chlorure, après stimulation des glandes sudoripares par un courant à basse tension (<4 volts) Une mesure de la conductance pour les mains et les pieds, riches en glandes sudoripares, est générée à partir du courant dérivé associé à la tension appliquée (**Hubert D, et al, 2011**). SUDOSCAN montre une bonne reproductibilité dans diverses conditions physiologiques. En outre, en raison de son concentration sur les concentrations de chlorure, il dépend moins des taux de sueur que les méthodes actuelles utilisées pour évaluer la fonction de la sueur . (**Dinesh S, et al , 2015**)



Figure 9: le sudoscan

IX.3. La biopsie nerveuse : La biopsie nerveuse est un examen qui doit être réalisé dans un laboratoire hautement spécialisé. Elle doit être limitée aux situations où un recueil de données est utile sans occasionner pour le patient une gêne disproportionnée par rapport au bénéfice diagnostique attendu, elle est utile si :

- elle peut permettre d'identifier les causes de PNP pour lesquelles un traitement ou une modification de la prise en charge peut être proposé au patient.
- elle peut permettre de préciser l'étiologie ou le mécanisme d'une PNP.

Comme elle ne peut être utile si : le diagnostic étiologique est établi par le bilan clinique, biologique et l'ENMG et si le praticien veut simplement confirmer le diagnostic.

La biopsie nerveuse est indiquée dans les NP qui n'ont pu être classées de manière tranchée par l'ENMG et ne peuvent être affirmées autrement, et qui amènent à suspecter d'autres pathologies. (HAS , 2007)

X. Traitement :

X.1.Traitement pharmacologique :

Le contrôle strict de la glycémie permet une amélioration progressive des symptômes. Néanmoins, la diminution de la symptomatologie peut prendre plusieurs mois en raison des troubles métaboliques. Un diabète chroniquement déséquilibré va générer un stress oxydatif mitochondrial qui peut durer plusieurs mois ou années. Le traitement des neuropathies diabétiques se présente néanmoins sous plusieurs aspects. (Kuntzer , et al, 2014)

Un seul traitement a été validé jusqu'à présent : l'équilibre glycémique! Il peut permettre de stabiliser la perte de sensibilité surtout dans le diabète de type 1, mais ne la fait pas régresser

Les classes de médicaments ayant prouvé leur efficacité sont les anti-convulsivants (gabapentine et prégabaline), les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxetine), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline). Toutes ces molécules ont une efficacité comparable Des recommandations précises de leur utilisation dans la NDD ont été publiées ces dernières années (recommandations : voir annexe) . (Hartemann A, et al, 2015)

X.2. Mesures hygiéno-diététiques :

Sur le plan thérapeutique, un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, l'activité physique, voire un ajustement du traitement antidiabétique afin de normaliser l'équilibre glycémique au long cours, suivi par le dosage de l'hémoglobine glyquée avec pour objectif une valeur inférieure à 7 %, peuvent être proposés, après concertation avec le médecin traitant (Gérard M , et al, 2011)

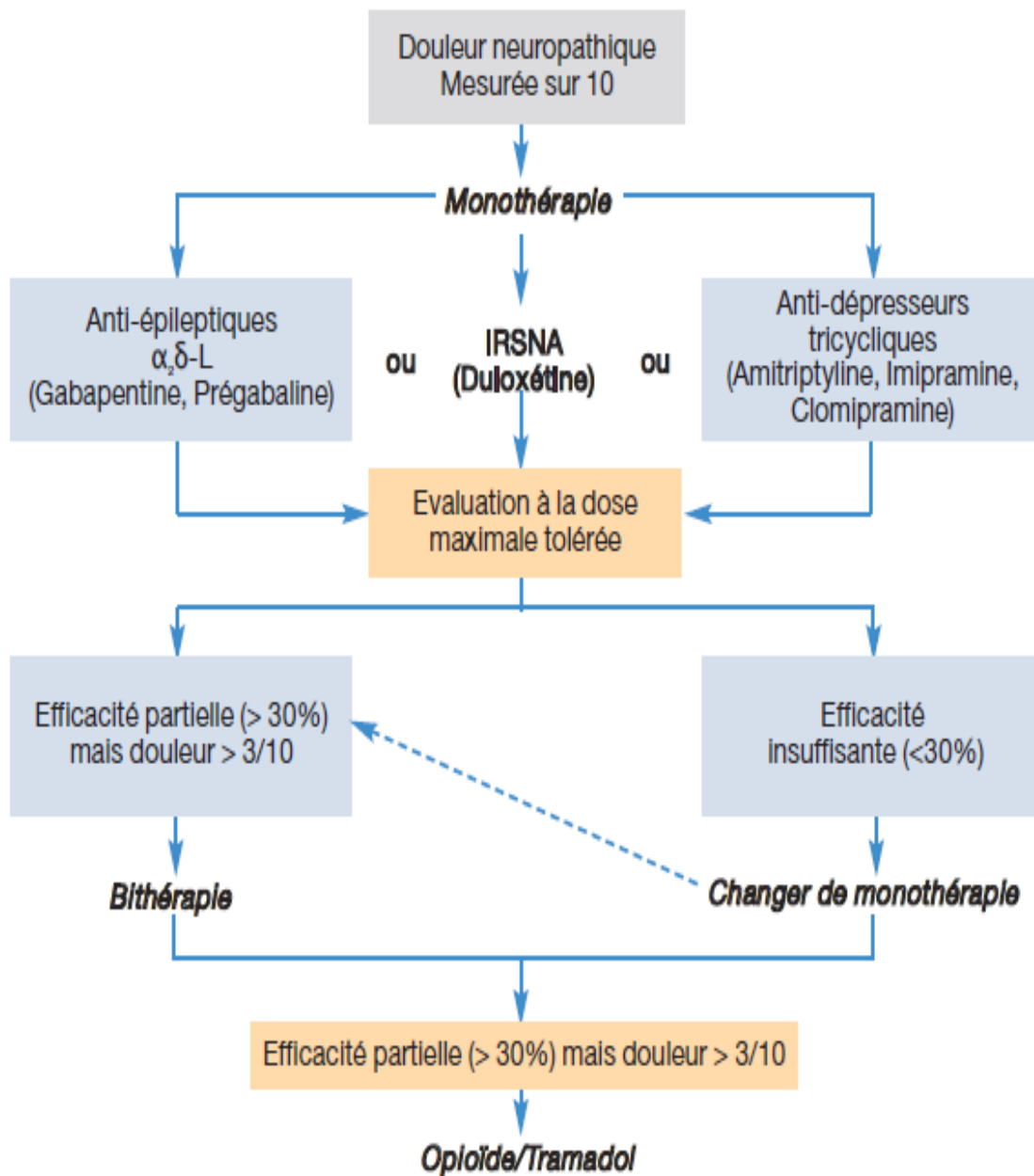


Figure 10: Traitement médicamenteux de la NDD : algorithme décisionnel (A. Hartemann, A, et al, 2015)

Tableau 4: avantages et inconvénients qui peuvent influencer le choix des molécules les plus souvent utilisées dans la neuropathie douloureuse. (Gérard M, et al, 2011)

| DCI | Nom commercial | Avantages | Inconvénients |
|---|-------------------------------------|--|--|
| Gabapentine | Neurontin® ou générique | Pas d'interaction médicamenteuse majeure | Effets secondaires Titration Trois prises par jour Coût |
| Duloxétine | Cymbalta® | Titration simple et rapide Une prise par jour Effet anxiolytique et antidépresseur | Effets secondaires Interactions médicamenteuses |
| Prégabaline | Lyrica® | Pas d'interaction médicamenteuse majeure Effet anxiolytique | Effets secondaires Titration Coût |
| Amytriptiline Imipramine Clomipramine | Laroxyl® Tofranil® Anafranil® | Gouttes Coût faible Effet anxiolytique (clomipramine) Effet antidépresseur à forte dose | Titration Effets anticholinergiques et adréno-lytiques |
| Oxycodone Morphine retard | Oxycontin LP® | Effet sur éventuelle douleur inflammatoire associée | Effets indésirables Dépendance |
| Tramadol | | Effet sur éventuelle douleur inflammatoire associée | Effets indésirables Dépendance |
| Carbamazépine | Tégrétol® | | Titration Inducteur enzymatique Effets indésirables Coût |
| Clonazépam | Rivotril® | Gouttes Coût faible | Effet antalgique non étudié Somnolence, troubles de la mémoire Dépendance, syndrome de sevrage |

XI. Evaluation de la douleur neuropathique :

Les difficultés et problèmes diagnostiques de la neuropathie douloureuse ont conduit à développer plusieurs outils cliniques, sous forme de simples questionnaires, échelles, qui ont été développés et validés pour dépister cette pathologie. Ces outils basés sur l'identification des caractéristiques spécifiques de la douleur, reposent principalement sur les termes utilisés par les patients pour décrire leur douleur, et ont montré avoir une excellente sensibilité et spécificité pour l'identification de la douleur neuropathique chez différentes populations de patients. Par conséquent, ces outils cliniques, bien que non spécifiques au diabète, permettent d'améliorer l'identification de la NDD. (**Bennett MI, et al, 2007**)

a. LANSS et S-LANSS : Développé en 2001 par Bennet, le LANSS était le 1^{er} outil permettant de faire un dépistage de douleur neuropathique. Il a une sensibilité et une spécificité respectives de 85 % et 80%. Il a permis le développement d'un auto-questionnaire le S-LANSS. (**Bennett M, et al, 2001**).

b. MNSI : Le MNSI comprend deux parties distinctes: un questionnaire auto-administré, composé de 15 "Oui ou Non" questions pour évaluer la douleur neuropathique, et une partie d'examen physique, comprenant une inspection, un examen des sensations vibratoires, du toucher et des réflexes achilléens au niveau des pieds (**Al-Geffari M. 2012**). Le MNSI est validé pour le dépistage de la neuropathie diabétique (**Moghtaderi A, 2006**).

c. NPSI : C'est un auto-questionnaire qui a été spécifiquement validé dans la douleur neuropathique. Il permet une meilleure caractérisation des symptômes douloureux et ajoute une dimension temporelle aux douleurs (durée des épisodes douloureux, fréquence...), qu'on ne trouve que peu dans les autres questionnaires. Il a un intérêt dans l'évaluation de l'efficacité des traitements (**Martinez V, et al, 2010**).

d. QDSA : Le QDSA est une traduction et adaptation française du MPQ « McGill Pain Questionnaire » élaboré par Melzack et Wall en 1975, il a été fréquemment utilisé, mais il n'est pas spécifique aux douleurs neuropathiques, mais permet en fonction des termes exprimés par le patient, d'orienter vers ce type de douleur. (**Bouhassira D, et al., 2000**)

e. **NPQ** : Développé par Krause en 2003, ce questionnaire est composé de 12 items, permettant de distinguer entre douleur neuropathique et douleur nociceptive. Il a une sensibilité et spécificité respectivement de 66.6% et 74.4% (**Krause S, et al, 2003**)

f. **Pain DETECT** : Développé en 2005 par Freynhagen, PainDETECT a été conçu pour détecter la composante neuropathique de la douleur chez des sujets lombalgiques. Il a été validé chez près de 8,000 patients lombalgiques, et atteint environ 80% de sensibilité et de spécificité (**Krause, et al, 2003**).

g. **ID Pain** : Développé en 2006 par Portenoy R, un auto-questionnaire composé de 6 items et qui permet de discriminer les douleurs neuropathiques des douleurs non neuropathiques, avec des indices concordance rapportés dans les études de 0.73 et 0.69. (**Portenoy R, 2006**)

h. **STEP** : Un nouvel outil, développé par Joachim Scholz et son équipe en 2009. Il combine 6 questions et 10 tests d'examen physique. StEP a été spécifiquement évalué chez des sujets souffrant de lombalgie, une cause fréquente de douleur et souvent difficile, pouvant associer les deux types de douleur nociceptive et neuropathique, StEP permet de faire la distinction entre les deux avec plus de 90% de sensibilité et de spécificité (**Cruccu G , et al, 2009**)

i. **BPI** : Développé en 1994 par un groupe de recherche de l'OMS pour l'évaluation des symptômes dans le soin du cancer. Il en existe deux formats, court et long. La forme concise explore l'intensité de la douleur et son retentissement sur l'activité quotidienne en 7 items . (**Poquet N, et al , 2016**)

a. DN4 :

Le questionnaire DN4 (Douleur neuropathique à 4 questions) est un outil de dépistage des douleurs neuropathiques, développé en 2004 par un groupe d'experts français en douleur neuropathique, Son objectif a été de mettre au point un outil simple d'utilisation. Le diagnostic de douleur neuropathique reposant sur des bases cliniques, ce questionnaire s'appuie exclusivement sur des questions d'interrogatoire et un examen succinct de la sensibilité [Annexe]:

- Questions 1 et 2 (7 items) : le praticien interroge le patient et remplit le questionnaire.

• Questions 3 et 4 (3 items) : à partir de l'examen clinique, le praticien remplit les données.

A chaque item, il doit apporter une réponse OUI ou NON.

A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque OUI et 0 pour chaque NON. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif.

Le DN4 a fait l'objet d'une validation complète en français (**Martinez V, et al, 2010**). Il est simple et rapide d'utilisation, et pourrait être utilisé par des spécialistes de la douleur ou en médecine générale dans la pratique clinique quotidienne comme un outil de dépistage pour mieux détecter la douleur neuropathique.

Si le score est égal ou supérieur à 4, le DN4 permet de « dépister » une douleur neuropathique avec une sensibilité et une spécificité excellentes de 82.9 % et 89.9 % respectivement. (**Bouhassira D et al. 2005**)

Il est recommandé par la Haute autorité de santé dans le diagnostic de la douleur neuropathique (**Bouhassira D et al, 2005.**)

Bouhassira et al., ont également validé un format de sept éléments du questionnaire, appelé DN4-interview, qui est limité aux sept descripteurs sensoriels et peut être utilisé comme un questionnaire d'auto-évaluation. Un score seuil de 3 a permis une sensibilité de 78% et une spécificité de 81,2% (**Harifi G , et al.,2011**)

En outre, Spallone et al ont validé la version complète du DN4 et le DN4-Interview dans le dépistage de la NDD et ont constaté qu'ils possèdent une haute précision diagnostique. En effet, un seuil de 4 pour le DN4 et un seuil de 3 pour le DN4-interview ont fait preuve d'une spécificité (92% et 84% respectivement) et d'une sensibilité (80% et 84% respectivement) élevées pour l'identification de la NDD (**Spallone V et al., 2012**)

PARTIE II
MATÉRIEL
ET
MÉTHODES

I. Objectif de l'étude :

- Le but de notre travail est d'apprécier la prévalence de la neuropathie douloureuse chez un groupe de patients diabétiques en se basant sur le score DN4.
- Décrire et déterminer les particularités épidémiologiques du diabète à Ain Témouchent, en identifiant ses différents facteurs de risque, complications ...

II. Matériel et méthode :

II.1. Type d'étude : Il s'agit d'une étude prospective à visée exploratoire, Notre étude couvre une période de 3 mois : du mois d'Avril au mois de Juin 2017.

II.2. Population d'étude : Notre étude a concerné 100 patients diabétiques DT1 et DT2 quel que soit l'âge, le sexe, au sein de différentes structures hospitalières, service d'Endocrinologie-diabétologie, traumatologie, et de médecine interne, hôpital Dr BENZERDJEB, Ahmed MEDGHRI, et 19 Mars, maison diabétique de Béni-Saf et cabinets pour consultations privées.

II.3. Les critères d'inclusion :

- Tous patients diabétiques type 1 et type 2 suivis Avec ou sans complications dégénératives et quel que soit l'âge, le sexe et l'ancienneté du diabète.

II.4. Les critères d'exclusion :

Par contre, ne faisaient pas partie de notre étude :

- Les patients non diabétiques.
- Les diabétiques de type 1 (découverte récente moins d'un an).
- Les femmes enceintes ayant un diabète gestationnel.
- Toute personne refusant de prendre part à l'étude.

II.5. Variables étudiées :

- Sociodémographiques : Age, sexe, l'origine, le niveau d'instruction, le niveau socio-économique, la couverture sociale, IMC.....
- Antécédents personnels et familiaux
- Type de diabète (DT1, DT2)
- Type de traitement (ADO, Insuline)
- Ancienneté

- Suivi du patient
- Existence d'une complication (comas acido-cétosique et hypoglycémique,
- rétinopathie, neuropathie, pied diabétique, néphropathie, coronaropathie, accident
- vasculaire cérébrale, HTA, autres).

II.6. Recueil des données

- Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire préétabli (voir annexe).
- Les données générales ont été déclarées par les sujets inclus dans l'étude.
- Les données ont été récoltées à partir d'un questionnaire préalablement établis .
- Les données ont été saisies sur Excel et analysées par la version 24 du logiciel SPSS.

III. Les considérations éthiques :

- Tout au long de ce travail, on a veillé au respect des considérations éthiques, notamment La confidentialité lors de l'interrogatoire, ainsi que le respect de l'anonymat pour l'utilisateur du questionnaire.

PARTIE

III

RÉSULTATS

ET

DISCUSSIONS

L'analyse a porté sur 100 patients diabétiques vus à la province de Ain Témouchent en 2017,.

I. Données épidémiologiques

- 1. Sexe :** La population enquêtée se composait de 56% de femmes et de 44% d'hommes, soit 56 femmes et 44 hommes , le sexe ratio femmes/hommes est de 1.27

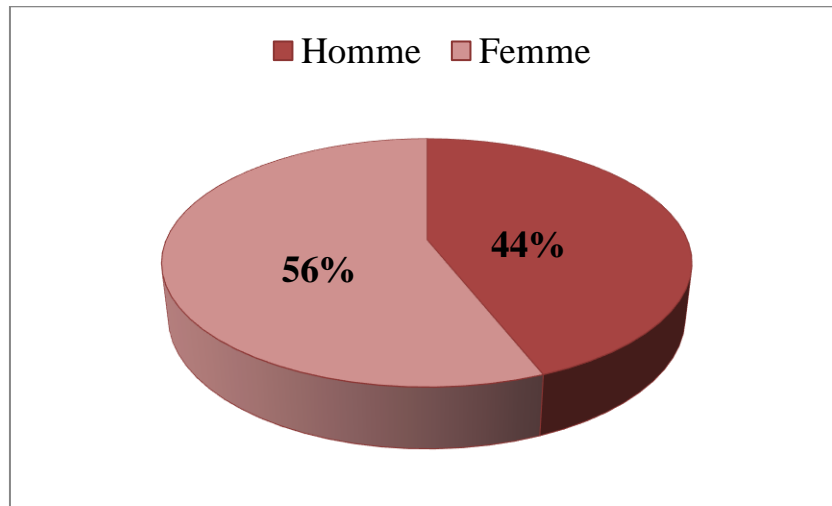


Figure 11 : répartition selon le sexe

- 2. Age :** L'âge moyen des patients ayant participé à l'étude était de 57.93ans, avec des extrêmes allant de 16 à 88 ans.

En recodant l'âge selon les catégories on a constaté que la tranche d'âge de 55 à 65 ans représentait 33% des cas et que celle de 60 et plus représentait (6 patients) des cas, avec un âge minimal à 16 ans un age maximal à 88 ans et une médiane à 59 ans .

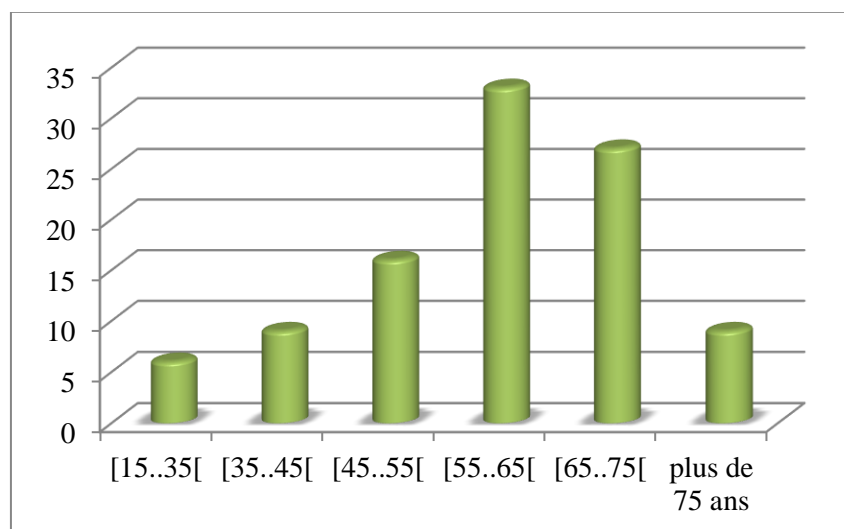


Figure 12 : Répartition des cas étudiés par tranches d'âge

3. Lieu de résidence :

L'ensemble de la population à l'étude se trouve dans le milieu urbain 66%

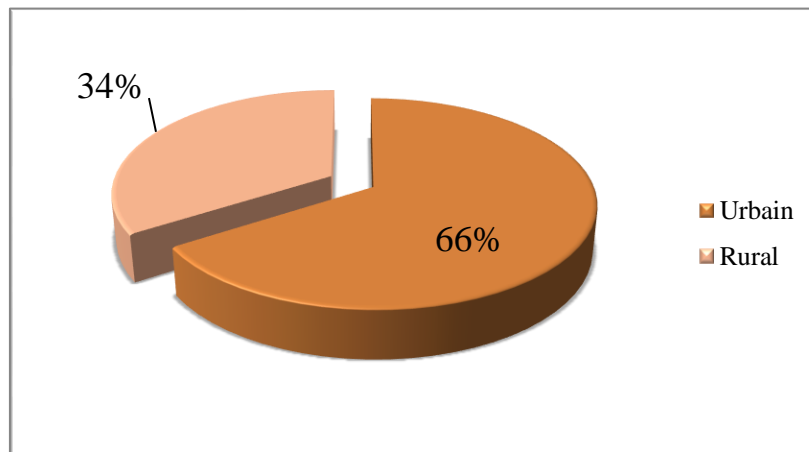


Figure 13 : répartition des cas étudiés selon le lieu de résidence

4. La situation familiale : En ce qui concerne la situation familiale, la majorité des patients étaient mariés 85%, 9% veuf , 4 célibataire, et 2 divorcé

5. le niveau d'instruction : (33%) des patients n'étaient jamais scolarisés, (19%) avaient fait des études primaires, (32%) avaient un niveau moyen, 12 avaient été jusqu'aux études secondaires avec ou sans obtention de Baccalauréat, et seuls (4%) avaient suivi un cursus supérieur

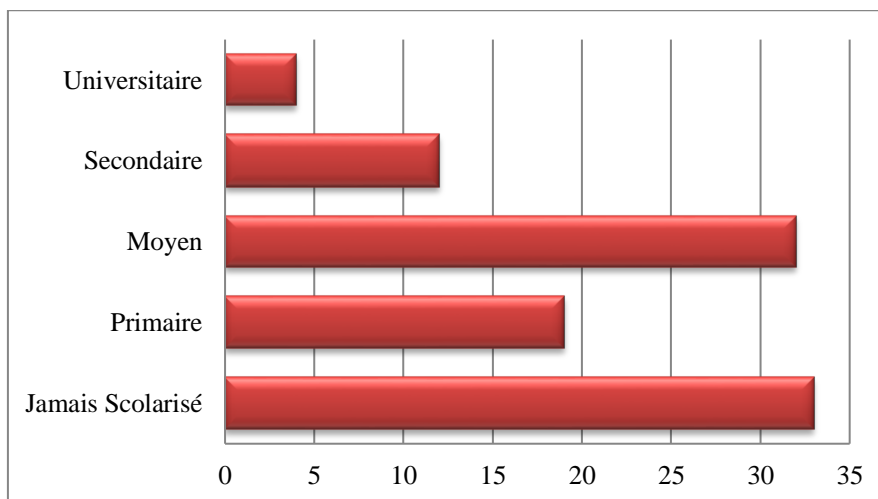


Figure 14 : répartition selon le niveau d'instruction

6. Profession : L'analyse de la profession au sein de l'échantillon global révèle qu'il a été essentiellement constitué de personnes non actives sur le plan professionnel avec 55% de

personnes sans profession et 23% de retraités. Parmi celles qui travaillaient soit 22% de l'effectif global .

Tableau 5 : répartition des cas selon la profession

| | Pourcentage % |
|----------------------|---------------|
| Sans activité | 55 |
| Actif | 22 |
| Retraites | 23 |
| Total | 100 |

7. Couverture sociale : selon la disponibilité de l'information , Seuls 22% des diabétiques ne sont bénéficient d'une couverture sanitaire.

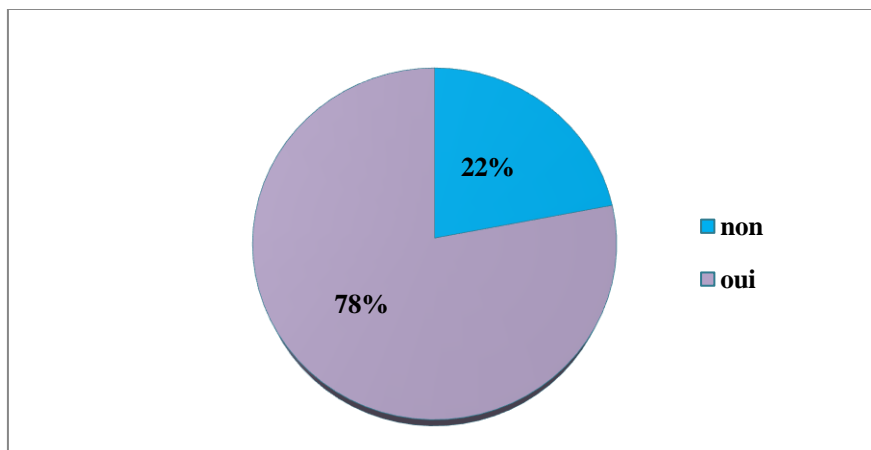


Figure 15: répartition selon la couverture sociale

8. Habitude toxique

8.1. Alcool : Parmi les sujets de l'étude, la proportion des consommateurs d'alcool était de 4% versus 96% de personnes qui n'ont jamais consommé de l'alcool. Il faut noter que la consommation d'alcool était inexistante chez les femmes

8.2. Tabac : L'effectif global a été essentiellement constitué de non fumeurs. Ils représentaient 92% de l'échantillon, alors que les fumeurs n'en représentaient que 8% chez le sexe masculin .

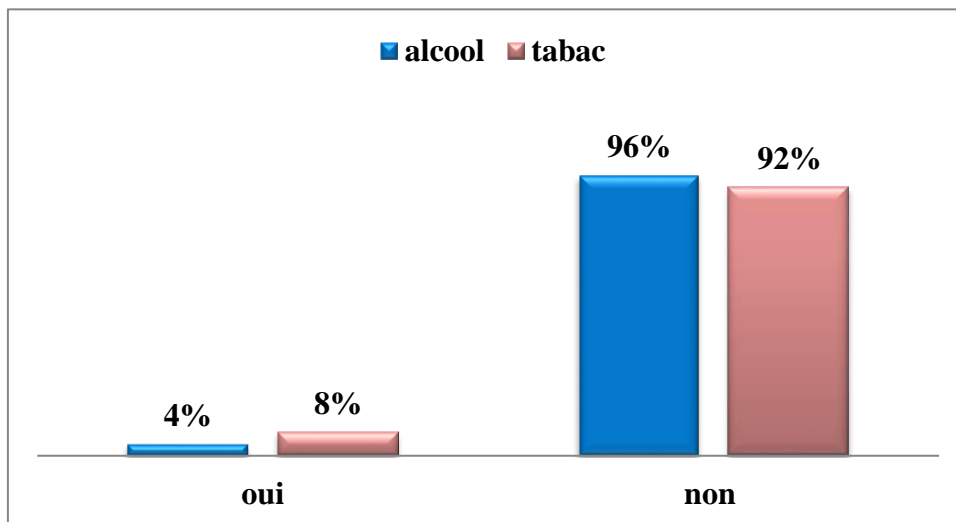


Figure 16 : distribution des habitudes toxiques chez les deux sexes

8. Indice de la Masse Corporelle : La moyenne de l'IMC dans notre étude est de 27 kg/m² avec une médiane 26,23 kg/m². selon la classification de l'OMS de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) on a retrouvé, chez les cas où l'IMC a pu être calculé (N=51) ; un IMC normal dans 16% des cas, un surpoids chez 24% des cas et une obésité chez 11% des cas, on a pas noté une obésité morbide dans notre étude.

Plus de 35% de cette population présente un surpoids ou une obésité, avec prédominance chez le sexe féminin.

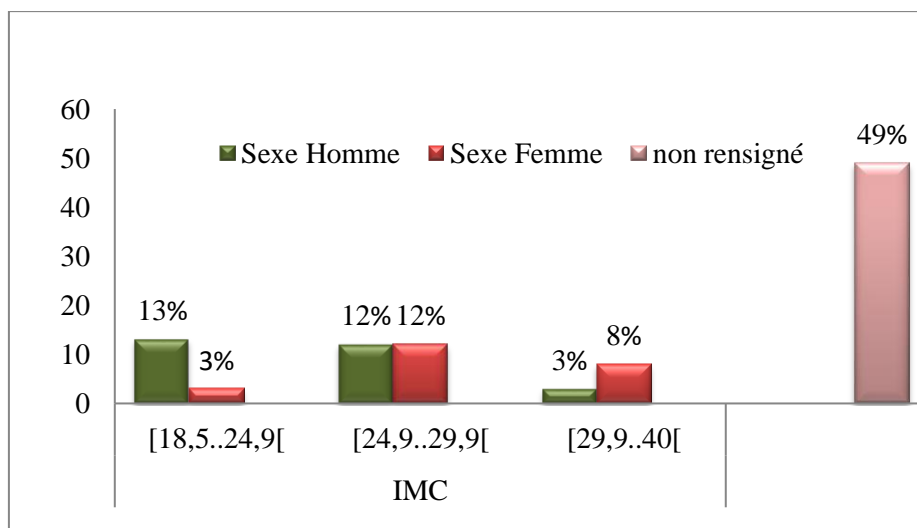


Figure 17 : Classification de l'obésité chez nos patients

9. Activité physique : Dans notre série 51% des patients avaient une activité physique faible , 35% avaient une activité physique légère (la marche a pied), 14% des malades(avaient une activité physique modérée.

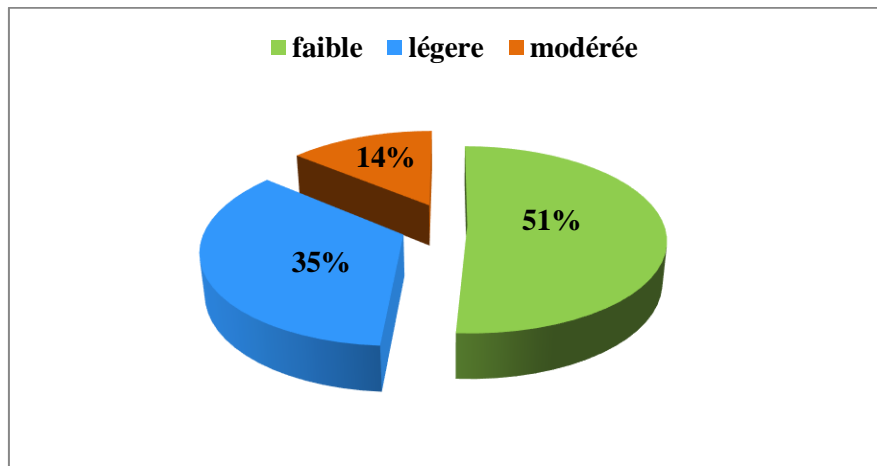


Figure 19 : répartition de la population étudiée selon l'activité physique

II. Caractéristiques Du Diabète :

1. Diabète dans la famille : Le diabète familial a été retrouvé chez 62% des cas (N=62), 40% de ceux qui ont précisé ce lien , avaient un lien de 1er degré (parents)

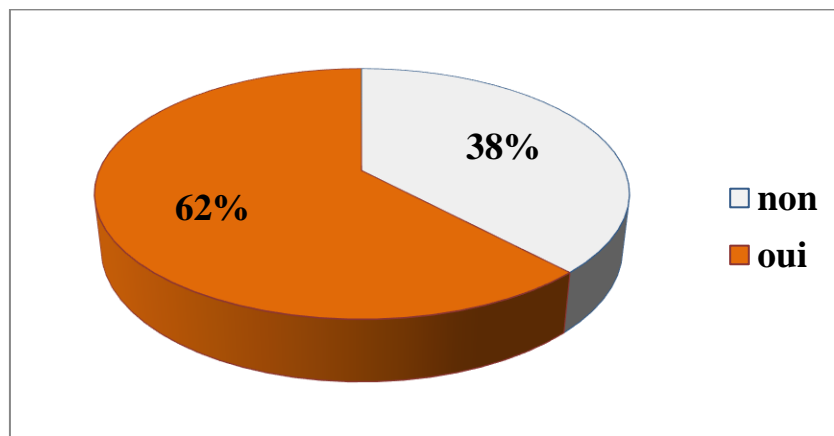


Figure 20 : le diabète familial chez les cas étudiés

2. Type de diabète : Le diabète de type 1 a été retrouvé chez 9% des cas, contre 91% de diabète type 2.

Tableau 6 : fréquence de DT1 et DT2 dans la population étudiée.

| | Fréquence % |
|-----|-------------|
| DT1 | 9 |
| DT2 | 91 |

3. Histoire de diabète : L'ancienneté du diabète était moins de 05 ans chez 37 % des cas , 29% avaient un diabète allant de 05 a 10 ans , 13 % de 10 a 15 ans, 11% de 15 a 20 ans et 10 cas avaient un diabète de plus de 20 ans..

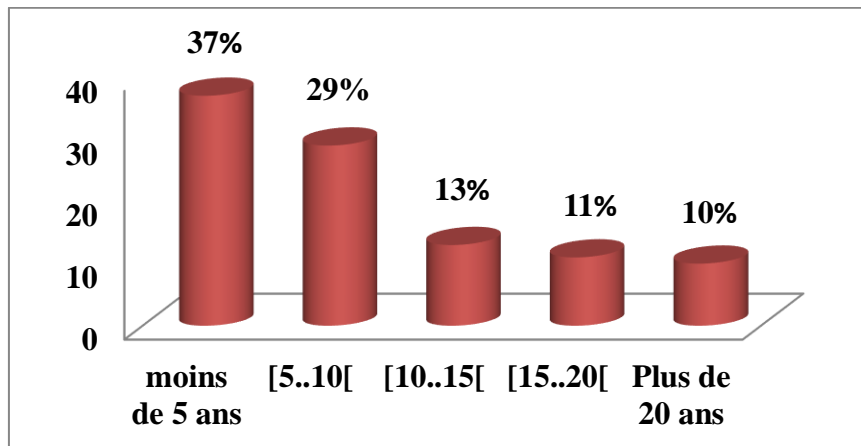


Figure 21 : Répartition de l'échantillon selon l'ancienneté de diabète

4. Suivi de la maladie : 84 % des patients enquêtés ont déclaré qu'ils sont disciplinés dans leur traitement, le contrôle médical et un suivi régulier de leurs maladies, par contre 16 % des malades ne suivaient pas leur diabète (ne prenaient pas de médicaments) jusqu'aux complications graves (coma acido-cétosique)

Tableau 6 : le suivi de la population étudiée de la maladie

| | Fréquence % |
|------------|-------------|
| Régulier | 84 |
| Irrégulier | 16 |

5. Traitement : Dans notre étude : 37 malades étaient sous antidiabétiques oraux , alors que 34 malades étaient sous association insuline+ADO, 23 malades étaient sous insulinothérapie et 6 malades étaient sous mesures hygiéno-diététiques seules.

Les plantes ont été utilisées comme moyen thérapeutique chez certains patients diabétiques de manière exclusive comme moyen thérapeutique. Et en dehors de l'amputation ce patient avait présenté toutes les complications du diabète.

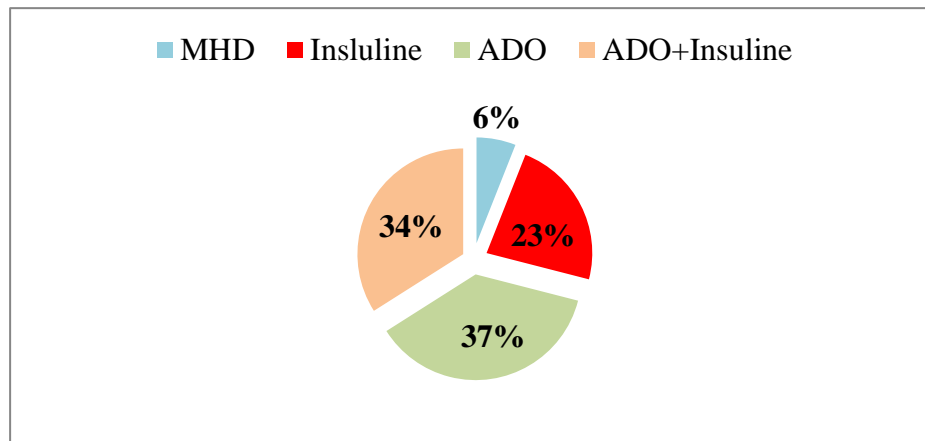


Figure 22 : répartition de la population selon le type de traitement

6. L'équilibre glycémique : Le dosage de l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des 3 derniers mois, et Constitue un moyen fiable pour la surveillance des diabétiques.

Chez la population étudiée seulement 21 % des diabétiques avaient un équilibre strict avec une HbA1c $\leq 7\%$, 2% avaient un équilibre moyen (2patients) avec une HbA1c $\leq 7,9\%$, 10% des patients avaient une HbA1c $\geq 8\%$, et 13 patients avaient un très mauvais HbA1c $\geq 10\%$. Initialement l'HbA1c était en moyenne de 8.23% avec des extrêmes de 3.11% et 14,10%.

54 patients ne connaissaient pas leurs taux de dosage des 03 derniers mois

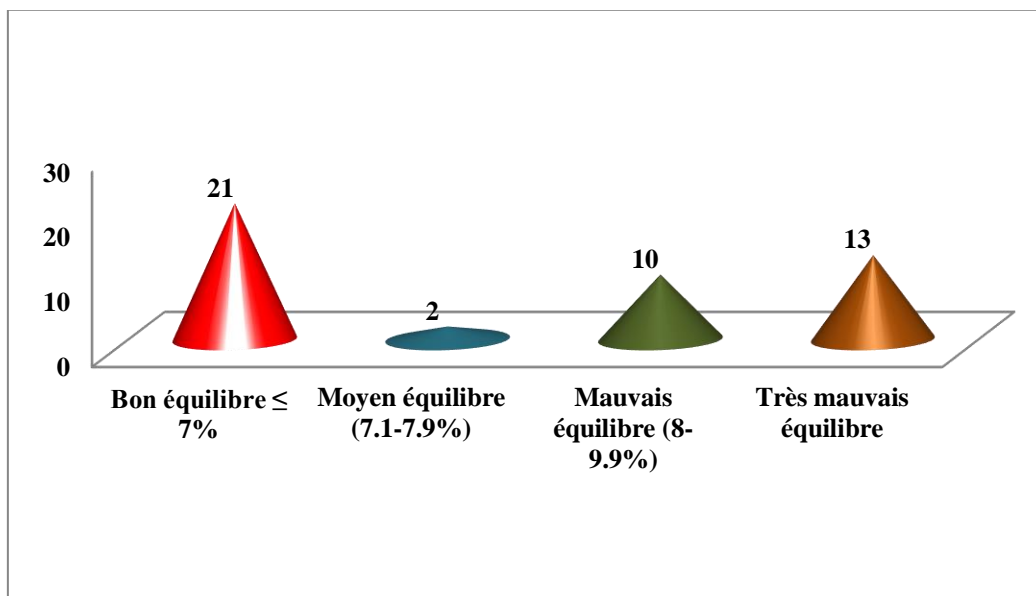


Figure 23 : répartition de la population selon l'équilibre glycémique

III. les antécédents médicaux :

1. L'hypertension artérielle (HTA): Dans notre série, l'HTA était présente chez 49, patients ,44% des patients hypertendus étaient sous traitement médical.

2. **Dyslipidémie** : Dans notre étude, 31% de la population étudiée présentaient une dyslipidémie.

3. **Les accidents vasculaires cérébraux** : Les patients qui avaient un antécédent AVC avant après le diabète était de 11%.

4. **Hyperthyroïdie** : on a noté une hyperthyroïdie chez 9% de nos patients.

20 % des cas ont subi des interventions chirurgicales dont 05 cas étaient pour lithiase vésiculaire, 04 cas pour le kyste ovarien, 03 cas pour le prostate, 03 cas appendicectomie, 05 fractures.

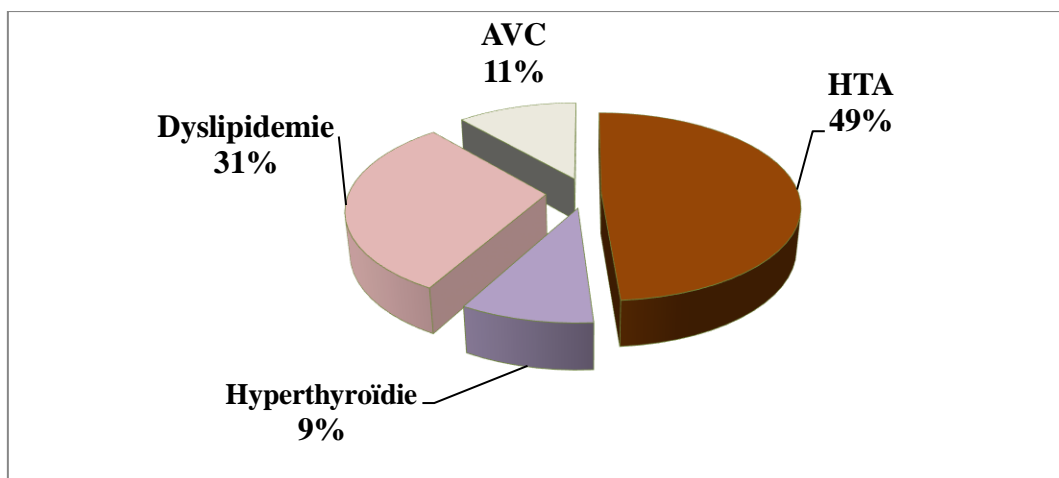


Figure 24 : distribution de la population selon les Antécédents médicaux

IV. Complications de la Maladie :

Dans notre population étudiée plus de la moitié des cas présentait au moins une complication dégénérative.

- Nous avons considéré comme cas compliqué tout patient ayant présentant un ou plusieurs complications du diabète, la Rétinopathie constituait la complication la plus associée au diabète, on la retrouve dans 53% des cas, suivi de la neuropathie avec 43% la coronaropathie avec une proportion de 20% et en dernier la néphropathie 11%.

- Au cours de la période de l'étude on avait noté 11 cas de coma acido-cétosique chez la population étudiée, et La notion d'hypoglycémie était objectivée chez 6% des patients .

- Pour les atteintes podologiques, on a noté 12 cas de pied diabétique, 9 cas d'amputation, et 21 cas d'hyperkératose.

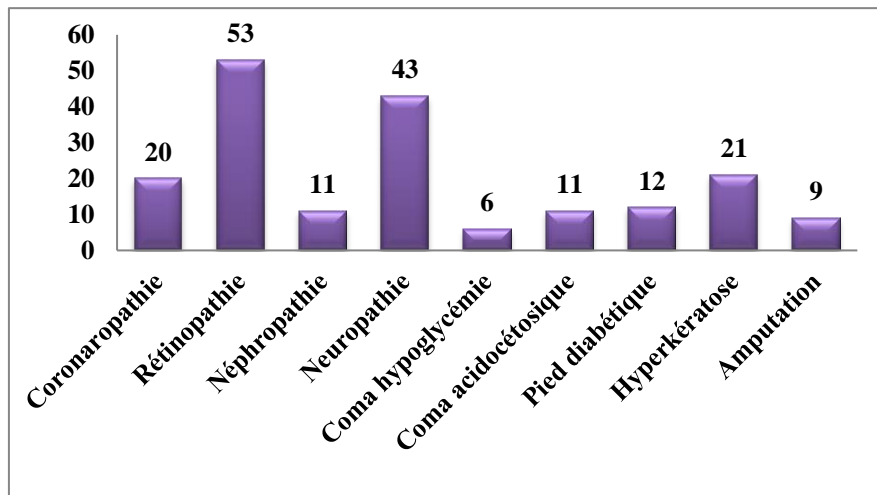


Figure 25: Répartition des complications du diabète

V. Examens complémentaires :

1. **ENMG** : L'examen a été réalisé seulement chez 13% de ces malades .
2. **ECG** : l examen a été réalisé chez tout patient hypertendu 46 % de ces malades
3. **Echo-cœur** : cet examen est réalisé chez 23 % des patients diabétiques .
4. **Echo abdominale** : seulement 11 patients ont réalisé cet examen.
5. **Scanner des membres inférieurs** : il a été fait par 04 patients .

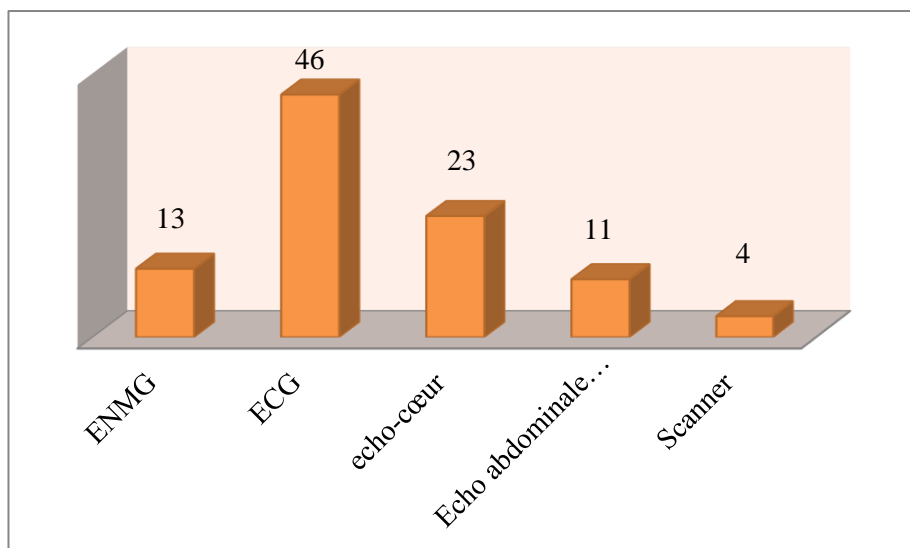


Figure 26 : répartition de la population selon les examens complémentaires

VI. Résultats de score DN4 :

La douleur neuropathique était présente chez 43 patients contre 57 malades qui ne l'avaient pas.

La moyenne du score était à 3.43 avec un minimum 0 et un maximum de 10 Les résultats du score sont détaillés .

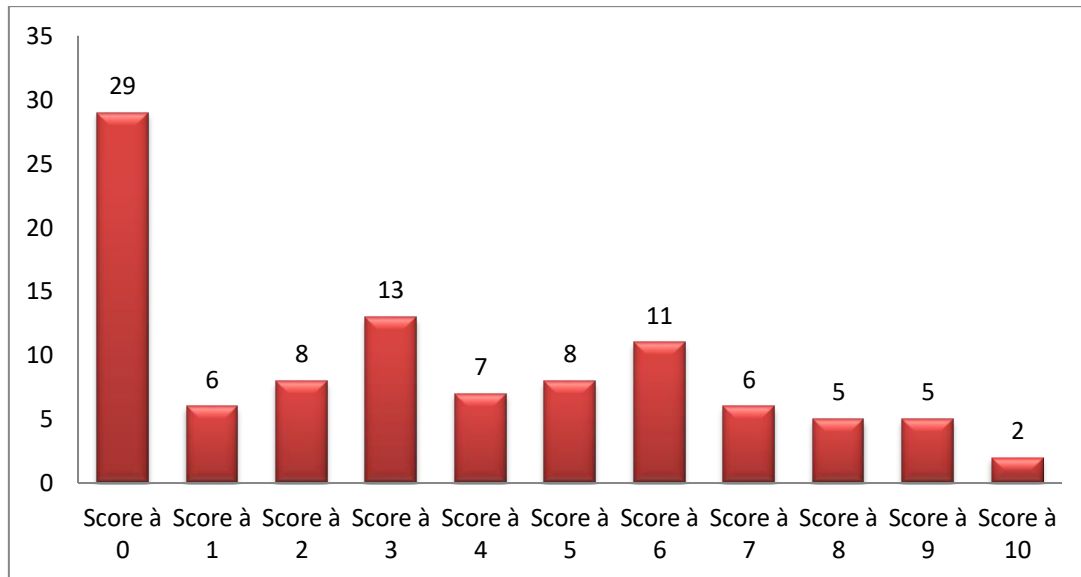


Figure 27 : le résultat du score DN4

- 1. Brulure :** 51% des patients n'avaient pas de brulure , quand 49% d'entre eux avaient des brulures lors de l'interrogatoire.
- 2. Le froid douloureux :** 35% des patients sentaient le froid douloureux, 65% des patients ne le rapportaient pas .
- 3. Les décharges électriques :** 53% patients affirmaient n'avoir aucun problème de décharges électriques, tandis que 48% d'entre eux avaient des décharges électriques au niveau des pieds.
- 4. Les fourmillements :** 46% patients se plaignaient de fourmillements et 54% patients ne les déclaraient pas.
- 5. Le picotement :** 56% patients n'avaient pas de problème de picotement, 44% se plaignaient de picotement.
- 6. L'engourdissement :** 47% souffraient d'engourdissement contre 53% qui ne le présentaient pas.
- 7. Démangeaison :** 70% ne présentaient pas des démangeaisons au niveau des pieds et seuls 30% patients qui le présentaient.

8. **Hypoesthésie au tact** : Cet examen se réalise par un monofilament de 10g au niveau de la face plantaire du gros orteil, la tête du premier et du cinquième métatarsien. 17% patients présentaient des erreurs au monofilament et la majorité des malades 83% avaient un test au monofilament normal.
9. **Hypoesthésie a la pique** : 18% patients présentaient une hypoesthésie a l'examen par la pique contre 82% qui n'avaient pas l'hypoesthésie.
10. **Le frottement** : 17 % patients sentaient des douleurs 83% qui ne les présentaient pas.

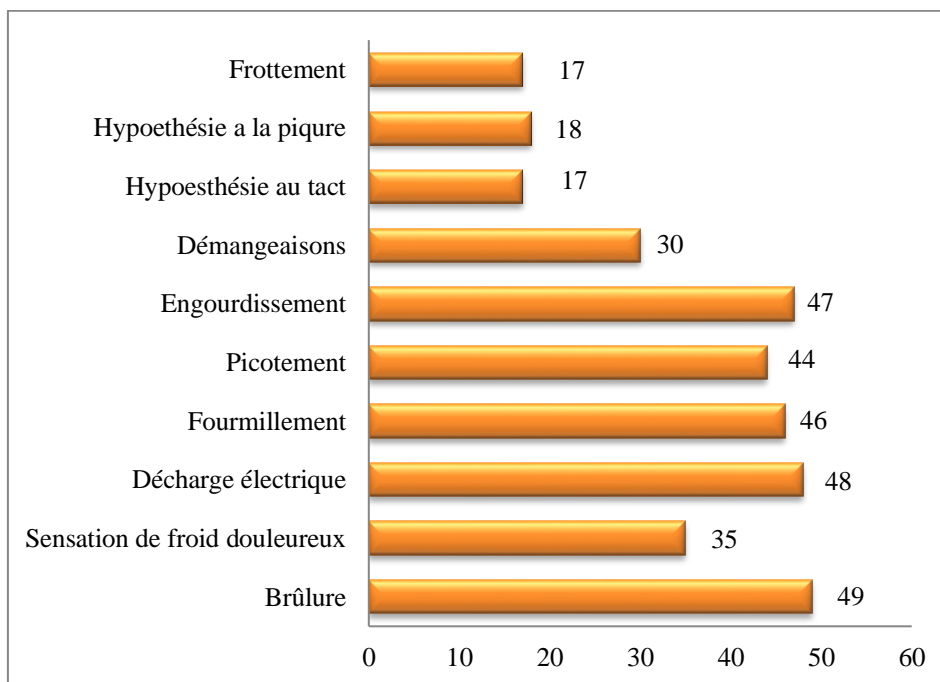


Figure 28 : le résultat du score DN4

VII. Lien entre le score DN4 et certains paramètres :

VII.1 NDD et Données épidémiologiques :

a. Le Sexe du patient :

La présence de la douleur neuropathique diabétique (score $DN4 \geq 4$) était plus importante chez les femmes avec un pourcentage de 54% contre 46% chez les hommes et une valeur $p=0.02$.

Tableau 8 : Fréquence de la NDD en fonction du sexe

| | | Neuropathie diabétique douloureuse | | Valeur P |
|------|-------|------------------------------------|-----|----------|
| | | Non | Oui | |
| Sexe | Femme | 32 | 24 | 0.02 |
| | Homme | 24 | 20 | |

b. L'âge du patient :

De même, la neuropathie douloureuse est significativement influencée par l'âge ($p=0,014$). La moyenne d'âge chez les sujets qui ont une neuropathie douloureuse était de 62,52 ans .

Tableau 9 : Fréquence de la NDD en fonction de l'âge

| | Catégorie d'âge | | | Valeur P |
|------------------------------------|-----------------|------------|----------|----------|
| | < 55 ans | 55– 64 ans | > 65 ans | |
| Neuropathie diabétique douloureuse | 10 | 11 | 23 | 0.014 |

c. IMC :

La NDD était plus fréquente chez les patients obèses IMC [24,9..40], ainsi elle représentait 32% chez les sujets obèses contre 9% chez les sujets ayant un IMC normal , mais sans qu'il y a une association statistiquement significative ; Valeur P > 0.05 (P= 0.17) .

VII.2 NDD et caractéristiques du diabète

a. Le type de diabète :

Dans notre étude, tous les patients présentant une NDD étaient des diabétiques de type 2 (90 %). Tout en rappelant que la quasi-totalité des patients enquêtés avaient un diabète type 2. Valeur P non significative à 0,4.

Tableau 10 : Fréquence de la NDD selon le type de diabète.

| | | Neuropathie diabétique douloureuse | Valeur P |
|--------------------|-----|---------------------------------------|----------|
| Type de diabète | DT1 | 40 | 0.4 |
| | DT2 | 04 | |

b. L’histoire de diabète :

La moyenne d’évolution de diabète était de 2.93 ans chez les patients ayant une neuropathie diabétique..

L’ancienneté de diabète influence a la limite de la significativité la présence de la neuropathie douloureuse (p=0,001).

c. Le suivi :

10 des sujets non suivis, présentaient une NDD, par contre 34 des patients ont un suivi régulier ne présentaient pas une NDD avec une valeur P non significative 0,4.

d. L’équilibre glycémique :

Parmi les patients ayant une NDD, 30% avaient une HBA1C>7 %,avec un lien statistiquement significatif entre l’équilibre glycémique et la présence de la NDD (P + 0.037),

VII.3 NDD et Facteurs de Risques

a. HTA :

Dans notre étude , 33 des sujets ayant une NDD (score DN4 > 4), avaient également une HTA connue. Ce lien a été statistiquement significatif avec une valeur P= 0.021.

Tableau 11 : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une HTA.

| | | Neuropathie diabétique douloureuse | Valeur P |
|-----|-----|---------------------------------------|----------|
| HTA | Oui | 33 | 0.021 |
| | Non | 11 | |

b. Dyslipidémie

Une dyslipidémie a été objectivée chez 50% des diabétiques avec un score DN4 > 4. Ce lien a été statistiquement significatif avec une valeur P = 0.048

Tableau 12 : Prévalence de la NDD en fonction de la présence ou non d'une Dyslipidémie

| | | Neuropathie diabétique douloureuse | Valeur P |
|--------------|-----|---------------------------------------|----------|
| Dyslipidémie | Oui | 22 | 0.048 |
| | Non | 22 | |

VIII. Traitement de la NDD :

Seulement 04 des 44 patients ayant une NDD ont été traité , ils étaient sous Lyrica , mais ils l'ont arrêté car cela avait des effets psychiques indésirables , soit 90% des malades non traités.

DISCUSSION

I. Prévalence de la NDD :

Dans notre étude, afin de déterminer la prévalence de la NDD chez 100 sujets diabétiques, critère d'évaluation principal de l'étude, le diagnostic de NDD a été posé chez tout sujet ayant un score au questionnaire DN4 d'au moins 4 sur 10, un tel résultat retrouvé chez 44 sujets, soit une prévalence de 44% un pourcentage qui concorde légèrement avec ceux recensés dans la littérature.

Tableau 13 : Prévalence de la NDD dans les séries de la littérature.

| Auteurs | Population cible | Prévalence de la NDD (%) | Outil diagnostique utilisé |
|------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Sui-Whi al | Taiwan | 31 | MNSI |
| Erbas et al | Turquie | 14 | LANSS |
| Ziegler et al | Allemagne | 13.3 | MNSI |
| Van Acker et al | Belgique | 14,1 | DN4 |
| Wu et al | France | 8 | MNSI |
| Daousi et al | Liverpool, GB | 16,2 | McGill Pain Questionnaire |
| Lahmar | Maroc | 15.53 | DN4 |
| Jampart et al | Moyen-Orient | 53.7 | DN4 |
| Aslam et al | Royaume Uni | 30.3 | S-LANSS |
| Dyck et al | Minnesota, USA | 11 | - |
| Halawa et al | Arabie Saoudite | 65.3 | DN4 |
| Notre étude | Ain T'émouchent | 44 | DN4 |

Notre prévalence s'approche plus du Moyen-Orient que celles des séries occidentales . Cette disparité peut être expliquée par la différence entre les populations dans les caractéristiques cliniques clés qui constituent des facteurs de risque pour le développement de la NDD ainsi que les outils diagnostiques étudiés. Nous soulignons que la prévalence du diabète sucré en Moyen-Orient compte parmi les plus élevées au monde (**Bohlega S et al , 2010**)

II. Age :

Dans notre étude, L'âge moyen des sujets ayant obtenu un résultat positif au questionnaire (DN4 > 4) est de 62,52 ans. Le tableau suivant donne une comparaison de l'âge moyen des diabétiques avec une NDD dans différentes séries de la littérature.

En effet, plusieurs études ont observé un lien direct entre l'âge avancé et la présence de la NDD y compris notre étude. (Aslam A, et al, 2015) (Davies M, et al 2006.) (Van Acker K, et al. 2009.) (Sui-Whi J , et al, 2016) (Wu , EQ et al.. 2007) (Jambart S et al., 2011) (Abbott CA, RA , 2011) (Ziegler D et al , 2009)

En outre, nous avons noté une relation linéaire entre l'âge avancé et la NDD de manière significative (âge < 45 ans : 6,82% ; 45-65 : 41% ; > 65 : 52,27 %, P = 0.014), une telle observation a été également rapportée par Aslam et al (Aslam A, et al ,2015) et Tesfaye et al (Tesfaye S, et al, 1996).

Tableau 14 : Age moyen des diabétiques ayant une NDD dans les séries de la littérature

| Auteur | Sui-Whi et al | Jambart et al | Daousi et al | Ziegler et al | Aouiche et al | Aslam et al | Notre étude |
|--|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------|-------------|
| Age moyen des patients avec NDD en année | 71 | 58 +/- 11.8 | 64.3 +/- 11 | 66.8 +/- 9.4 | 61.8 +/- 14.8 | 62 +/- 10 | 62,52 |

III. Sexe :

Les résultats des études ayant étudié le sexe comme facteur de risque de la NDD, se séparent entre ceux qui n'ont pas trouvé de différence de prévalence selon le sexe [4,78, 81], et ceux qui ont trouvé une prédominance féminine (Davies M, et al, 2006) (Jambart S et al, 2011) (Abbott C, et al, 2011) (Aouiche S et al, et al, 2014) (Erbas T et al, 2011)

Quoique notre population diabétique se caractérise par une légère prédominance féminine, dont elles représentent 56%, les résultats de notre étude concordent avec celles recensés dans

la littérature, trouvant une prédominance féminine significative avec une prévalence de (24%) contre (20%) chez les hommes. OR = 1.2

Tableau 15 : Prévalence de la NDD en fonction du sexe dans les différentes séries de la littérature.

| Auteurs | Aslam et al | Aouiche et al | Erbas et al | Notre étude | Abbot et al | Jambart et al | Halawa et al |
|---|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------|--------------|
| Prévalence de la NDD selon le sexe F/H en % | 30.3/30.4 | 30.7/13.3 | 17.2/10.3 | 24/20 | 38/31 | OR=1.27 | 70/62.9 |

IV. Type de diabète :

La douleur neuropathique est plus fréquente chez les diabétique de type 2 que les diabétiques de type 1 dans la littérature et dans une étude réalisée en Belgique sur 1100 diabétiques suivis dans 40 centres, les résultats de ces centres spécialisés sont proches a ceux réalisée en médecine générale (**Hartemann A et al, 2011**) (**Daousi C, et al 2004**) (**Davies M, et al , 2006**)

Dans notre travail, nous n'avons pas trouve ce lien entre la douleur neuropathique et le type de diabètes, nos résultats rejoignent ceux d'une étude réalisée par l'Institut National De Nutrition en Tunisie sur 30 cas P= 0.4

V. Histoire du diabète :

Il existe une corrélation positive entre la durée du diabète et la NDD, plus particulièrement à compter de 10 années d'ancienneté du diabète. Cette corrélation a déjà été confirmée par plusieurs études (**Jambart S et al, 2011**) notamment celle de Partanen et al., réalisée en Finlande, qui a révélé une hausse de la fréquence de la NDD de 6 a 20 % en 10 années d'évolution du diabète (**Attal N, et al , 2009**)

De même, dans notre étude, ce lien s'avérait statistiquement significatif (P= 0.001) . 55% de nos patients avec un diagnostic positif de NDD, avaient un diabète \geq 10 ans d'évolution.

VI. HbA1C :

Le rôle de l'hyperglycémie est clairement établi dans la survenue et l'aggravation de la polyneuropathie périphérique (**Hartemann A , et al ,2011**) une étude récente a montré que le mauvais contrôle glycémique (HbA1c > 6.5%) pourrait augmenter de plus de 5 fois le risque de survenue d'une polyneuropathie diabétique (**Papanas N, et al , 2015**)

L'étude américaine DTTC ainsi qu'autres études, ont mis en évidence qu'un contrôle glycémique stricte à des taux presque normaux d'hémoglobine glyquée peut ralentir ou prévenir la progression de la NDD (**Ma WY, et al, 2012**) (**Skriver MV, et al, 2015**)

Aslam et al., ont noté une tendance linéaire dans la prévalence de la NDD avec l'augmentation de l'HbA1c (A1c<6.5%: 20%; 6.6-7.4%: 34%; > 7.5%: 53.1% , p<0.0001) (**Aslam A, et al, 2015**)

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation négative entre le déséquilibre glycémique et la présence de NDD, ainsi 30% des sujets diagnostiqués souffrant de NDD avaient une A1c >7 % , 14% avaient une A1c < 7% avec une signification statistique P= 0.037.

VII. Obésité :

Dans la population allemande du sud, l'obésité a été identifiée comme facteur de risque de la PCSM (**Ziegler D, et al. 2008**) (**Ziegler D, et al. 2009**)

Il a été retrouvé que les sujets ayant une obésité morbide, manifestent des caractéristiques de dysfonction des petites fibres nerveuse (altération de la perception de la douleur et diminution du reflexe de vasodilatation) (**Ylitalo KR, et al, 2011**)

Plusieurs études ont rapporté une association statistiquement significative entre la NDD et l'obésité (**Aslam A, et al, 2015**) (**Bouhassira D, et al 2013**)

Nous avons également noté une corrélation positive entre obésité et NDD, mais sans signification statistique .

VIII. Facteurs de risque :

a. **HTA** : L'hypertension artérielle est un facteur de risque de la PCSM (**Partanen J, et al. 1995**) (**Savage S, et al, 1996**) particulièrement chez les DT1. Forrest et al. ont identifié l'HTA comme étant le facteur prédictif le plus fort de la PCSM, car elle en a augmenté le risque relatif d'environ quatre fois dans une période de six ans (**Forrest KY, et al 1997**)

Pour sa composante douloureuse, la NDD est significativement associée à l'HTA dans certaines études comme celles d'Harris et d'Aouiche et al, y compris la notre où 75% des patients ayant une NDD (score DN4 > 4) avaient également une HTA (p=0.021).

b. Dyslipidémie : Selon certaines études, la dyslipidémie est un facteur de risque de la neuropathie diabétique. Après ajustement pour le contrôle métabolique, l'âge et autres covariables, la neuropathie a été montrée corrélée avec l'augmentation du cholestérol et des triglycérides (**Tesfaye S, et al, 1996**)

Wiggin et al. ont réanalysé les données de deux essais randomisés contrôlés chez des patients présentant une PCSM légère/modérée et ont constaté que la réduction de la densité des fibres myélinisées du nerf sural à 52 semaines était corrélée indépendamment avec des taux élevés de triglycérides sériques (p = 0,04) (**Wiggin TD, et al, 2009**)

Plus récemment, une étude coréenne ayant suivi 48 patients sur une période de 6 ans, a révélé qu'un faible taux de cholestérol-HDL (p = 0,05) et l'élévation des triglycérides (p = 0,043) ont augmenté de façon significative le risque de PCSM, après ajustement pour l'âge et le sexe (**Poyhia R, et al, 2006**). Cette relation était particulièrement marquée dans le cas de NDD dans l'étude de Van acker et al. (**Van Acker K, et al , 2009**)

Dans notre étude la relation entre la présence de la NDD et la dyslipidémie était parmi les associations les plus significatives (p = 0.048).

c. Tabagisme : De manière similaire aux résultats de certaines études en Moyen-Orient (**Hoeldtke RD, et al , 2011**). le tabagisme dans notre étude ne semble pas influencer significativement sur la fréquence de la neuropathie diabétique douloureuse.

d. Alcool : Certaines études (**Walters DP, et al, 1992**) ont rapporté une association entre PCSM et consommation d'alcool, pourtant d'autres ne l'ont pas affirmé (**Sands ML, et al, 1997**) .

Dans notre étude nous n'avons retrouvé aucune association significative entre NDD et éthyliisme, par ailleurs, seulement 3 patients (6%) rapportaient être éthyliques, sachant que dans notre contexte, la consommation d'alcool est désapprouvée socialement

e. Sédentarité : Une faible activité physique a été liée à la PCSM dans la population allemande du Sud (**Ziegler D, et al , 2009**)

Dans ce contexte, une revue systématique récente a examiné l'importance thérapeutique de l'activité physique dans le traitement de la douleur neuropathique . Quant à la NDD, rares sont les études qui ont étudié la sédentarité comme facteur de risque potentiel de la NDD. Dans l'étude, nous avons note une association statistiquement significative entre elles, ce qui rejoint les résultats de Sui-Whi al (**Sui-Whi J, et al , 2016**)

f. Maladies cardiovasculaires:

La PCSM est fréquemment associée à des maladies cardiovasculaires (**Vinik A, et al, 2010**) (**Brownrigg J , et al, 2014**) (**Charles M, et al , 2011**) . une étude prospective a révélé que l'incidence de la PCSM était significativement plus élevée chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaires au départ ($p = 0,01$) (**Ybarra-Munoz J, et al , 2014**) . La maladie cardiovasculaire était un facteur prédictif indépendant du développement de la PCSM après 10 ans d'évolution (**Ybarra-Munoz J, et al , 2014**). Rares sont les études qui ont abordé la relation entre la présence de la NDD et la coronaropathie comme comorbidité potentielle. Dans notre étude de telle association n'a pas été prouvée, contrastant avec les résultats de Jambart et al., rapportant une association significative entre NDD et un antécédent d'IDM (**Jambart S , et al, 2011**)

IX. Outil d'évaluation (DN4):

Peu d'études ont fournit les détails de leurs questionnaire DN4 et interview. Le Tableau montre les caractéristiques neuropathiques de la douleur chez nos patients diabétiques et leurs proportions en comparaison avec autres études.

Tableau 16 : pourcentages des descriptifs de la douleur neuropathique du DN4

| % | Jambart et al | Halawa et al | Bouhassira et al | Notre étude |
|----------------------------------|---------------|--------------|------------------|-------------|
| Brûlure | 53.9 | 67.6 | 57.7 | 79.5 |
| Sensation de froid douloureux | 27 | 26.9 | 28 | 68 |
| Décharges électrique | 29.2 | 34.5 | 52 | 50 |
| Fourmillements | 47 | 60.2 | 66 | 72 |
| Picotements | 42.2 | 48.2 | 57 | 70 |
| Engourdissement | 57.4 | 65.7 | 66.5 | 75 |
| Démangeaison | 23.1 | 19.5 | 24 | 45 |
| Hypoesthésie au tact | 37.3 | 34.8 | - | 35 |
| Hypoesthésie à la pique | 26.9 | - | - | 38 |
| Frottement | 23.8 | 26.5 | - | 25 |

En concordance avec les autres études, nous avons trouvé que la sensation de brûlure, le fourmillement et l'engourdissement étaient les manifestations de la neuropathie douloureuse les plus rapportées par nos diabétiques.

CONCLUSION

En dépit de son impact sur la qualité de vie et de sa prévalence d'environ 15 % (**Harifi G, et al , 2011**) la neuropathie diabétique douloureuse demeure largement sous diagnostiquée et sous traitée.

En effet, la présente étude a montré que presque 1 diabétique sur 6 souffrait d'une NDD, les patients n'en parlent pas spontanément d'où l'importance de la sensibilisation des diabétologues et des médecins généralistes sur cette complication encore sous estimée.

La PNP diabétique n'a pas de traitement curatif, toutefois sa détection précoce par le médecin traitant est importante à la fois pour éviter son aggravation, ses conséquences (pied diabétique), ainsi que pour mettre en place des mesures symptomatiques contre les douleurs neuropathiques et la dysautonomie. L'examen annuel par monofilament et diapason gradué semble la mesure la plus sensible pour cette détection précoce chez tous les patients. La présence d'une PNP diabétique est souvent le témoignage d'un diabète de longue durée qui peut être chroniquement déséquilibré. En cas de PNP confirmée le patient doit avoir un examen des pieds à chaque consultation et être formé à l'auto surveillance de lésions podologiques.

Nos résultats ont été en concordance avec la littérature en termes de facteurs de risque de la NDD, dont la prévalence semble augmenter significativement avec l'âge avancée, le sexe féminin, la durée d'évolution du diabète, l'HTA, la dyslipidémie et la sédentarité. La présence de ces facteurs de risque pourrait aider à identifier les diabétiques à risque de développer une NDD.

Le diagnostic de la NDD est clinique et la disponibilité d'un outil de dépistage facile et précis pour la douleur neuropathique comme le DN4 permet de faciliter son approche diagnostique.

Bien qu'il existe une panoplie d'options thérapeutiques, ainsi que divers guidelines et algorithmes. Aucun ne s'est avéré satisfaisant, en outre, seulement trois médicaments sont approuvés par le FDA (doloxétine, prégabaline et tapentadol LP) pour le traitement de la NDD (**Javed S, et al , 2015**)

La prise en charge doit être instaurée dès que le diagnostic est retenu, cette prise en charge insistante sur les mesures hygiéno-diététiques. Une participation psychologique ne doit pas être négligée et peut faire l'objet d'une prise en charge spécialisée.

Les recherches futures doivent établir les combinaisons médicamenteuses les plus efficaces, exploiter de nouveaux mécanismes et rechercher de nouveaux médicaments pour le traitement de la douleur chez les diabétiques.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abbott C, R .Malik , van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ.** Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2220-4.
2. **Adam C ,** Evaluation des polyneuropathies et options thérapeutiques pour les formes fréquentes ,Suisse 2013
3. **Al-Geffari M.** Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting. *Int J Health Sci (Qassim)* . 2012 Jun; 6(2): 127–134.
4. **Aouiche S et al.** Neuropathie diabétique douloureuse : fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. *Médecine des maladies Métaboliques* Volume 8, n° 2 pages 211-215 (avril 2014).
5. **Aslam A, Singh J, Rajbhandari S.** Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. *Pain Res Treat*. 2014; 2014:412041
6. **Aslam A, Singh J, Rajbhandari S.** Prevalence of Painful Diabetic Neuropathy Using the Self-Completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Questionnaire in a Population with Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015 Aug;39(4):285-95
7. **Attal N, et al.** Treatment of neuropathic pain. 2009 revision In: Willison H, et al (Eds). *European Handbook of Neurological Management*. EFNS; 2009
8. **Aubert C.** Education et prévention podologiques : rôles du médecin traitant et application en Suisse. Mémoire de validation pour le diplôme universitaire «Le Pied Diabétique», 2012
9. **Basbaum A, Bautista D, et Julius D .** Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009 Oct 16; 139(2): 267–284
10. **Becardit C, et al,** Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse, Vol. 5 Septembre 2011
11. **Bennett M .** The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001 May;92(1-2):147-57

12. **Bennett M, Smith B, Torrance N, Lee AJ.** Can pain can be more or less neuropathic Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. *Pain.* 2006;122:289-94
13. **Bennett MI, et al.** Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199-203)
14. **Bouhassira D, Attal N** Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* (2011) 152 (3 Suppl): S74–83
15. **Bohlega S et al.** Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the Middle East region. *J Int Med Res.* 2010 Mar-Apr;38(2):295-317
16. **Bouhassira D et al.** Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):29-36. Epub 2005 Jan 26
17. **Bouhassira D et al.** Les douleurs neuropathiques. Institut UPSA de la douleur, ed 2000.
18. **Bouhassira D, Letanoux M, Hartemann A.** Chronic pain with neuropathic characteristics in diabetic patients: a French cross-sectional study. *PLoS One.* 2013 Sep 13;8(9):e74195
19. **Brownrigg J, et al.** Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart* 2014. 100(23):1837-1843
20. **Casellini C, Parson H, Richardson M, Nevoret M, Vinik A.** Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 2013 15: 948–53. pmid:23889506
21. **Charles M, et al.** Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011. 34(10):2244-2249
22. **Cruccu G et Truini A.** Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med* . 2009 Apr; 6(4): e1000045.

23. **Daousi C, Mac A, Woodward A, et al.** Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21:976- 82
24. **Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A.** The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518-22
25. **Dinesh S, Tom C, Jennifer D, Adithya S ,Ganesh R,** SUDOSCAN: A Simple, Rapid, and Objective Method with Potential for Screening for Diabetic Peripheral Neuropathy, October 12, 2015
26. **Engelhardt ,** Vaskulitische Neuropathien. 1994, Roderer Verlag, Regensburg
27. **Erbas T et al.** Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol.* 2011 Feb;28(1):51-5.
28. **Fédération Internationale du Diabète** Rapport 2015, disponible sur le site : www.diabetesatlas.org
29. **Feldman EL, Shefner JM, Dashe JF.** Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. UptoDate.2016
30. **Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ.** Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997. 46(4):665-670.)
31. **Gérard S ,** Les neuropathies diabétiques, Paris , 2009 ; 1(2) : 40-4
32. **Gérard S ,Loïc R,** Douleur liée à la polyneuropathie diabétique Le raisonnement diagnostique au travers d'un cas clinique, France, Mai 2011 • vol. 14 • numéro 138
33. **Harifi G et al.** Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract.* 2011 Mar-Apr;11(2):139-47.
34. **Harifi G et al.** Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain

35. **Hartemann A , et al.** Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab.* 2011 Nov;37(5):377-88)
36. **Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G ,J.-L. Richard** Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse.Médecine et Maladies Métaboliques – 2011
37. **Hartemann A, Lozeron P,** Les neuropathies périphériques chez les diabétiques, 2015 VOL 74
38. **HAS ,** Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques polyneuropathies et mononeuropathies multiple , 2007
39. **Hoeldtke R, Bryner K, Van Dyke K.** Oxidative stress and autonomic nerve function in early type 1 diabetes. *Clin Auton Res* 2011. 21(1):19-28
40. **Hubert D. Brunswick P. Calvet JH. Dusser D. Fajac I.** Abnormal electrochemical skin conductance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011 10: 15–20. pmid:20920895
41. **Jambart S et al.** Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with diabetes mellitus in the Middle East region. *J Int Med Res.* 2011;39(2):366-77.
42. **Javed S, Petropoulos I, Alam U, et Malik R.** Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis .* 2015 Jan; 6(1): 15–28.
43. **Krause S, Backonja M** Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain.* 2003 Sep-Oct;19(5):306-14.
44. **Kuntzer T, Ruiz J ,** Neuropathies diabétiques ,tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste, Suisse 2014 ; 10 : 950-3
45. **Kunze, Suchenwirth, et al.:** Neurologische Begutachtung. 2000, Urban & Fischer Verlag, München.
46. **Lefaucheur J.-P.** Neuropathies douloureuses et atteinte des petites fibres. *Revue Neurologique.* 2014 Volume 170, n° 12 pages 825-836
47. **Ma WY, et al.** Variability in hemoglobin A1c predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2012. 26(4):296-300

- 48. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Mine M.** Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Volume 11, n° 1 pages 3-21 (février 2010)
- 49. Melzack R, Wall PD.** Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971–9
- 50. Merskey H, Bogduk M.** Classification of chronic pain, 2nd ed., Seattle: IASP Press; 1994
- 51. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H.** Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Jul;108(5):477-81. Epub 2005 Sep 16
- 52. Nieto FR, et al.** Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain. *Mar Drugs* 2012;10(2): 281–305
- 53. Papanas N, Ziegler D .** Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62.
- 54. Partanen J, et al.** Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995. 333(2):89-94)
- 55. Poquet N, Lin C .**The Brief Pain Inventory (BPI). *Journal of Physiotherapy* 62 (2016) 52
- 56. Portenoy R .** Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin.* 2006 Aug;22(8):1555-65
- 57. Poyhia R, Vainio A.** Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *Clin J Pain* 2006;22:32-6
- 58. Russell J, Zilliox L.** Diabetic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* . 2014 Oct; 20(5 Peripheral Nervous System Disorders): 1226–1240
- 59. Sands M, Shetterly S, Franklin G, Hamman R.** Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997. 20(3):322-329

60. **Savage S, Estacio R, Jeffers B, Schrier R.** Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996. 19(11):1243-1248
61. **Skriver M, Sandbaek A, Kristensen J, Stovring H.** Relationship of HbA1c variability, absolute changes in HbA1c, and all-cause mortality in type 2 diabetes: a Danish population-based prospective observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015. 3:e000060
62. **Spallone V et al,** Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012 May;29(5):578-85
63. **Sui-Whi J, Ming-Shyan L , Wen-Nan C , Beaton R, Mei-Yen C** Prevalence, discomfort and self-relief behaviours of painful diabetic neuropathy in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016 Oct 3;6(10):e011897
64. **Susanne R,** Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel, Suisse 2015 syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract.* 2011 Mar-Apr;11(2):139-47
65. **Tesfaye S, et al.** Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377e84
66. **Van Acker K, et al.** Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009;35:206-13.
67. **Vinik A, Maser R, Ziegler D.** Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease , *Diabetes Care* 2010. 33(7):1688-1690
68. **Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD.** The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med* 1992. 9(4):349-353
69. **Wiggin TD, et al.** Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009. 58(7):1634-1640
70. **Wu , EQ et al.** Estimated prevalence of peripheral neuropathy and associated pain in adults with diabetes in France. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2035-42

71. **Ybarra-Munoz J, et al.** Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes: A 10-year prospective study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014. In press
72. **Ylitalo K, Sowers M, Heeringa S.** Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2011. 34(7):1642-1647
73. **Ziegler D et al.** Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med.* 2009 Mar;10(2):393-400
74. **Ziegler D, et al.** Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain* 2009. 13(6):582-587
75. **Ziegler D, et al.** Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008. 31(3):464-469

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'enquête.**Informations générales :**1. *Sexe* : H F 2. *Age* :3. *Lieu de résidence* :Urbain Rural 4. *Niveau d'étude* :Jamais scolarisé Ecole primaire Ecole moyen Ecole secondaire Université 5. *Profession* :.....6. *Situation familiale*Célibataire Marié Divorcé Veuf **Informations concernant le Diabète :**1. *Ancienneté de Diabète* :< 5 ans 5-10 ans 10-15 ans 15-20 ans ≥ 20 ans 2. *Type de diabète* :Type 1 Type 2 3. *Diabète dans la famille* :Oui Non 4. *Suivi de la maladie* :Régulier Irrégulier

HbAC

5. *couverture (sécurité sociale)* :assuré non assuré 6. *Pathologie(s) associée(s)* :Oui Non

Si oui laquelle (lesquelles)

7. *Complication(s) du diabète associée(s)* :

| | Oui / non |
|---------------------|-----------|
| HTA | |
| AVC | |
| Coronaropathie | |
| Rétinopathie | |
| néphropathie | |
| Pied diabétique | |
| Coma hypoglycémique | |
| Coma acidocétosique | |
| neuropathie | |

8. Geste après complications

Amputation d un membre Pied diabétique Hyperkératoses

9. Traitement :

MHD insulín ADO ADO + insulín

10. Activité Physique :

Faible Légère Modérée Moyenne Elevée

11. Tabagisme : Oui Non

12. Alcoolisme : Oui Non

13. Données cliniques : Poids :..... Taille :..... (IMC =

14. Examen complémentaire :

Electroneuromyographie Biopsie du nerf Echo Doppler vasculaire

ECG Echo-cœur Echo Abdominal Pelvienne IRM scanner

Score DN4 :

1. La douleur présente elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

Brûlure ?

Sensation de froid douloureux ?

Décharges électriques?

2. La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants

Fourmillements ?

Picotements ?

Engourdissement ?

Démangeaisons ?

3. La douleur est-elle localisée dans le territoire où l'examen met en évidence ?

Hypoesthésie au tact ?

Hypoesthésie à la piqûre

4. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par

Le frottement

Annexe 2 :

Classification de l'OMS et l'International Obesity Task Force

| Classification | IMC (kg/m ²) |
|------------------------|--------------------------|
| Maigreur (dénutrition) | < 18,5 |
| Normal | 18,5 - 24,9 |
| Surpoids | 25 - 29,9 |
| Obésité | ≥ 30 |
| - Obésité grade I | 30 - 34,9 |
| - Obésité grade II | 35 - 39,9 |
| - Obésité grade III | > 40 |

Annexe 3 : Glossaire des douleurs neuropathiques . D’après l’International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy.

Allodynie : Sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement non douloureux. Selon la nature du stimulus, on distingue l’allodynie thermique (au froid ou au chaud), l’allodynie mécanique (au tact ou à la pression légère),...

Dysesthésie : Sensation anormalement désagréable, qu’elle soit spontanée ou provoquée.

Hyperalgésie : Exagération de la sensation douloureuse en réponse à un stimulus nociceptif.

Hyperesthésie : Sensation exagérée à une stimulation somesthésique (mécanique, thermique, douloureuse), à l’exception des stimulations sensorielles spécifiques. Ce terme englobe l’allodynie et l’hyperalgésie.

Paresthésie : Sensation anormale désagréable, spontanée ou provoquée, douloureuse ou non. Les dysesthésies font partie des paresthésies.

Annexe 4: Définition du niveau de preuve des études d'efficacité des traitements pharmacologiques :

La classification choisie ici est celle proposée par l'ADA :

- Niveau A : basée sur des études randomisées contrôlées de forte puissance dont les résultats sont généralisables, dont les études multicentriques et les méta-analyses incluant l'analyse de la qualité des essais ;
- Niveau B : basée sur des études de cohortes bien conduites dont les études prospectives, les registres et les méta-analyses d'études de cohortes ;
- Niveau C : basée sur des études peu ou pas contrôlées, dont les études randomisées avec un ou plusieurs défauts méthodologiques, des études observationnelles avec de forts risques de biais, des cas témoins, des séries de cas ;
- Niveau D : consensus d'experts ou expérience clinique lorsqu'il n'existe pas encore d'études ou lorsque celles-ci ne peuvent être faites ou en cas de données contradictoires.

Annexe 05 : Questionnaire DN4

Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

| | oui | non |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 - Brûlure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Décharges électriques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

| | oui | non |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4 - Fourmillements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 - Picotements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 - Engourdissement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 - Démangeaisons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

| | oui | non |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8 - Hypoesthésie au tact | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 - Hypoesthésie à la piqûre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

| | oui | non |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10 - Le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Annexe 6 : rappel et recommandations (algorithme) (Gérard M, et al, 2011)

- Normaliser la glycémie n'a pas fait la preuve de son efficacité sur la douleur; une normalisation trop rapide peut même l'exacerber.
- L'intensité de la douleur doit être mesurée avant de débiter le traitement et avant chaque palier d'augmentation des doses
- Pour des douleurs peu intenses (< 3/10) des antalgiques de palier 1 peuvent être proposés mais ils sont habituellement peu efficaces
- Pour les douleurs $\geq 3/10$ il est recommandé d'utiliser en première intention : amipriptyline (Laroxyl®) ou clomipramine (Anafranil®) dose moyenne 75 mg/jour, duloxétine (Cymbalta®: 60 mg/jour), gabapentine (Neurontin® ou génériques: 1200-3600 mg/jour), prégabaline (Lyrica®: 150-600 mg/jour, dose moyenne 300 mg/jour). Ces molécules ont une efficacité équivalente. Elles doivent être augmentées par paliers selon la tolérance et l'efficacité sur la douleur (notion de titration). Leurs différences reposent sur leur maniabilité (titration, nombre de comprimés), leur coût et leurs effets secondaires.
- L'efficacité d'une molécule est généralement définie par une diminution d'au moins 30 % de la douleur à la dose maximale tolérée.
- En cas d'inefficacité il est recommandé de changer de molécule.
- En cas d'efficacité, mais si la douleur reste > 3/10, il est recommandé d'associer une 2e classe thérapeutique, si possible de mécanisme d'action complémentaire (par ex l'association gabapentine + prégabaline n'est pas justifiée).
- Le tramadol ou les opiacés forts (morphine, oxycodone) doivent être utilisés en cas d'échec des traitements de première intention, seules ou en association.
- Le clonazepam (Rivotril®) n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. La prescription d'une benzodiazépine sur le long terme peut entraîner une dépendance

