

La lamotrigine dans le traitement des douleurs neurologiques

Introduction

Parmi tous les types de douleurs, celles de type neurologique seraient les plus craintes. En effet, leur soulagement constitue un défi majeur pour les cliniciens, même si celles-ci se présentent de façon peu fréquente comparativement aux douleurs osseuses par exemple^(1,2). Aux États-Unis, on estime que 1,5 % de la population souffrirait de douleurs neurologiques et on attribue une composante neurologique à environ 10 % des maux de dos⁽³⁾. Parmi les patients atteints d'un cancer, environ 10 à 15 % vont ressentir des douleurs de type neurologique⁽²⁾. La pharmacothérapie constitue toujours la pierre angulaire du traitement des douleurs⁽²⁾.

La lamotrigine est un anticonvulsivant dont l'efficacité a été démontrée en tant que co-analgésique pour le soulagement de certaines douleurs neurologiques⁽³⁾. Par son mécanisme d'action différent, la lamotrigine pourrait s'avérer particulièrement intéressante lors d'échec aux traitements conventionnels^(1,3,4). Toutefois, son long délai d'action, relié à la nécessité d'augmenter les doses de façon très progressive, et ses effets indésirables font que sa place devrait se situer au niveau des thérapies de seconde ligne dans la pharmacothérapie des douleurs neurologiques^(1,3).

Étiologie/Pathologie/Diagnostic

Normalement, les sensations douloureuses proviennent de la stimulation des nocicepteurs, les récepteurs de la douleur, et sont transmises au cerveau via le système nerveux. À l'opposé, les douleurs neurologiques ont la particularité de pouvoir survenir en présence ou non de stimulation des nocicepteurs puisque la source des douleurs origine du système nerveux lui-même. En effet, ces douleurs sont le résultat d'une atteinte périphérique ou centrale du système de conduction de l'influx nerveux⁽¹⁻²⁾. L'atteinte peut être due à une compression, à un envahissement tumoral, à une destruction traumatique, à une brûlure chimique ou autres^(1,5).

Les mécanismes proposés pour expliquer la douleur de type neurologique sont souvent hypothétiques et complexes⁽¹⁾. L'implication des médiateurs de l'inflammation et des cytokines a entre autres été soulevée⁽⁵⁾. Ceux-ci peuvent sensibiliser les nocicepteurs et favoriser le déclenchement de symptômes douloureux par une diminution du seuil d'activation des cellules

nerveuses. L'inflammation, lorsqu'elle affecte directement des nerfs ou un plexus nerveux, peut engendrer l'entrée anormale de certaines substances chimiques dans le système nerveux, ce qui peut créer les douleurs. D'autre part, il arrive aussi que des cellules nerveuses endommagées produisent des récepteurs α -adrénergiques, ce qui rend la cellule anormalement sensible aux catécholamines. Par ailleurs, des médicaments cytotoxiques, tels certains antinéoplasiques et anti-rétroviraux, peuvent aussi endommager les cellules nerveuses et causer des altérations sensibles. Plusieurs autres mécanismes ont aussi été soulevés. Ces quelques exemples peuvent illustrer comment une atteinte nerveuse peut être à l'origine d'une sensation douloureuse⁽⁶⁾.

Les douleurs neurologiques sont souvent intolérables. Elles peuvent se présenter sous différentes formes. Des courants électriques intenses, des coups de poignard, des engourdissements douloureux, des picotements, des fourmillements, des brûlures et des douleurs lancinantes sont quelques exemples d'expressions utilisées pour décrire ces douleurs^(1,4). L'analyse de ces symptômes est nécessaire pour l'établissement du type de douleur et pour l'évaluation de son intensité en termes de progression et de réponse au traitement⁽⁵⁾. Cependant, la description précise de la nature et de la localisation des symptômes n'est pas suffisante pour prédire l'efficacité des traitements médicamenteux. En effet, les différents types de symptômes douloureux ne correspondent pas nécessairement à un mécanisme en particulier. Par exemple, un mécanisme peut causer plusieurs types de douleur neurologique, des mécanismes différents peuvent causer une douleur similaire, plus d'un mécanisme peuvent être en cause et les mécanismes varient dans le temps⁽⁵⁾. Ceci explique entre autres pourquoi l'efficacité d'une thérapie est peu prédictible et pourquoi elle n'est pas constante d'un patient à l'autre.

Traitement/Pharmacologie

Nos recours thérapeutiques sont limités en terme d'efficacité⁽⁵⁾. D'ailleurs, l'objectif du traitement de la douleur neurologique est plus souvent de l'alléger plutôt que de l'éliminer complètement^(2,5). Comme les douleurs neurologiques répondent peu aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens et aux analgésiques narcotiques, l'emploi de traitements adjuvants, aussi appelés co-analgésiques, est souvent nécessaire pour obtenir un contrôle adéquat de la douleur^(4,5). Les principaux co-analgésiques utilisés pour le soulagement des douleurs neurologiques sont les anticonvulsivants, les antidépresseurs tricycliques et les antiarythmiques⁽¹⁾. D'autres molécules peuvent aussi être utilisées lorsque les douleurs neurologiques sont réfractaires à ces premières lignes de traitement. Les co-analgésiques seront discutés ultérieurement (tableau I).

Tableau I : Pharmacothérapie adjuvante^(1-4,7-8)

Classe	Agents utilisés	Posologie	Effets indésirables
Anticonvulsivants	Gabapentin (Neurontin ^{MD})	Doses initiales : 100 mg DIE à TID. Augmenter au besoin aux 2 à 3 jours selon tolérance. Dose maximale : 900 mg QID	Somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue. Rarement nystagmus, tremblements et diplopie.
	Carbamazépine (Tégrétol ^{MD})	Dose initiale : 100 mg BID. Augmenter au besoin aux 2 à 7 jours selon tolérance. Doses maximales : 400 mg QID (a été utilisée jusqu'à 600 mg QID).	Nystagmus, somnolence, diplopie, sensation de tête légère, troubles cognitifs, agitation, irritabilité, insomnie, troubles gastro-intestinaux, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, maux de tête et ataxie possible à concentration sanguine élevée.
	Lamotrigine (Lamictal ^{MD})	Doses initiales : 25 mg DIE à BID ou 50 mg DIE. Augmenter aux 2 semaines de 25 à 50 mg par jour selon réponse. Dose maximale : 300 mg BID.	Ataxie, troubles de la coordination, vision brouillée, diplopie. Rash sévère, syndrome de Stevens-Johnson et angioedème rapportés.
	Topiramate (Topamax ^{MD})	Dose initiale : 25 mg BID. Augmenter aux semaines de 25 mg par jour. Dose maximale : 200 mg BID.	Somnolence, troubles cognitifs, paresthésies aux doigts et aux pieds, nystagmus, perte de poids, néphrolithiases.
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline (Elavil ^{MD}) Nortriptyline (Aventyl ^{MD}) Désipramine (Norpramin ^{MD})	Doses initiales : 10 à 25 mg HS. Augmenter au besoin de 10 à 25 mg par jour aux 2 à 3 jours. Dose maximales : 100 à 150 mg par jour (200 à 300 mg pour désipramine).	Effets anticholinergiques (constipation, bouche sèche, vision brouillée, tachycardie, rétention urinaire), hypotension orthostatique, gain de poids, sédation. Les amines secondaires sont mieux tolérées (nortriptyline, désipramine).
Antiarythmiques (classe I-B)	Mexilétine (Mexitil ^{MD})	Doses initiales : 150 à 200 mg DIE ou BID. Augmenter au besoin graduellement. Dose maximale : 300 mg QID.	Troubles gastro-intestinaux, étourdissements, tremblements, irritabilité, nervosité, maux de tête, convulsions possibles à hautes doses.
	Flécaïnide (Tambocor ^{MD})	Dose initiale : 50 mg BID. Augmenter au besoin graduellement jusqu'à 150 mg BID	Semblable à mexilétine, mais serait mieux toléré.
	Lidocaïne	Bolus IV 1 à 3 mg/kg (dose maximale 150 mg, vitesse maximale : 10 mg/minute). Perfusion IV : 5 mg/kg en 30 à 45 minutes. Perfusion SC continue possible : 100 à 160 mg/h	Paresthésies au niveau des doigts, modifications du goût, tinnitus, vision brouillée, somnolence, dysarthries, arythmies et convulsions possibles à hautes doses.
Corticostéroïdes	Dexaméthasone	Doses d'attaque : 40-100 mg IV. Doses de maintien : 1 à 24 mg BID à QID	Hypertension, hyperglycémie, immunosuppression, irritabilité, troubles cognitifs, myopathies, ostéoporose, syndrome de Cushing.

Tableau I (suite) : Pharmacothérapie adjuvante^(1-4, 7-8)

Classe	Agents utilisés	Posologie	Effets indésirables
Agonistes α -adrénergique	Clonidine (Catapres ^{MD})	Dose initiale : 0,1 mg PO ou SC par jour. Augmenter au besoin de 0,1 mg aux 7 jours jusqu'à 2,4 mg par jour en doses fractionnées.	Somnolence, hypotension orthostatique, bouche sèche.
Relaxants musculaires	Baclofen (Lioresal ^{MD})	Doses initiales : 5 à 10 mg PO BID. Augmenter au besoin graduellement jusqu'à 90 mg par jour.	Étourdissements, somnolence, troubles gastro-intestinaux.
Neuroleptiques	Méthotriméprazine (Nozinan ^{MD})	Dose initiale : 5 mg PO ou SC BID. Augmenter au besoin de 5 à 10 mg par jour jusqu'à 25 mg QID.	Somnolence, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, confusion, réactions extra-pyramidales.
Agents anesthésiques	Kétamine (Ketalar ^{MD})	Doses initiales : perfusion SC 40 à 150 mg ou 2 mg/kg par jour. Augmenter au besoin graduellement jusqu'à 480 mg par jour (a été utilisée jusqu'à 4,8g par jour). Voie orale possible à même dose que par voie SC, administrée en doses fractionnées QID.	Délirium, cauchemars, hallucinations, dysphorie.
Opioides	Méthadone (Metadol ^{MD})	Doses varient selon doses de morphine à substituer	Nausées, vomissements, somnolence, constipation, dépression respiratoire, délirium, hallucinations, convulsions, myoclonies.

La lamotrigine est employée depuis peu comme co-analgésique. Il s'agit d'un agent de la classe des anticonvulsivants dont le mécanisme d'action est particulier, ce qui pourrait en faire un choix intéressant en présence de douleurs neurologiques réfractaires aux thérapies de première ligne. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition des canaux sodiques, ce qui conduit à une stabilisation de la membrane neuronale et une diminution de la libération de glutamate^(1,3). Le glutamate, un neurotransmetteur excitateur, engendre de la douleur neurologique lorsque libéré par la stimulation du NMDA, un récepteur chimique de la douleur⁽¹⁾. La lamotrigine permettrait donc de diminuer la douleur par son action au niveau du glutamate. Il s'agit du même mécanisme d'action que celui qu'on lui attribue pour le contrôle des convulsions en épilepsie⁽¹⁾. La lamotrigine pourrait donc avoir une certaine efficacité dans le cas de douleurs neurologiques réfractaires aux traitements de première ligne en raison de ce mécanisme qui le démarque.

L'efficacité de la lamotrigine serait reliée à la dose qui varie de 50 à 600 mg par jour⁽¹⁻³⁾. Le traitement doit débuter à faible dose et la progression doit se faire de façon très graduelle, soit aux deux semaines, comme lorsqu'utilisée en traitement de l'épilepsie⁽³⁾. Une progression trop rapide entraîne une augmentation des effets indésirables dont des réactions cutanées sévères⁽³⁾. Cette lente augmentation des doses occasionne toutefois un délai d'action d'autant plus long par rapport aux autres co-analgésiques qui ont un début d'action habituel variant de trois à sept jours. L'arrêt du traitement doit aussi se faire de façon progressive, soit sur une durée minimum de deux semaines⁽³⁾. Il est à noter que les doses devraient être plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Bien qu'il n'existe pas de recommandations plus précises, nous savons que le temps de demi-vie de la

lamotrigine peut être augmenté en présence de ces pathologies⁽⁴⁾. De plus, le métabolisme de la lamotrigine peut être perturbé par les inducteurs (par exemple la carbamazépine) et les inhibiteurs enzymatiques (l'acide valproïque entre autres) et ses doses doivent respectivement être doublées ou réduites de moitié en présence de telles interactions⁽⁹⁾. Toutes ces contraintes font en sorte que les thérapies conventionnelles sont préférées à la lamotrigine. Son utilisation devrait donc être réservée aux situations d'échec aux thérapies de première ligne.

En ce qui concerne ces premières lignes de traitement, certaines notions d'efficacité découlant de l'expérience clinique peuvent nous aider à diriger notre choix parmi celles-ci. D'abord, les anticonvulsivants auraient une efficacité plus grande pour les douleurs lancinantes ou en coup de poignard, sauf en ce qui concerne le gabapentin qui serait efficace dans plusieurs types de douleur neurologique^(4,7). La carbamazépine est l'anticonvulsivant qui a été le plus étudié⁽¹⁾. Toutefois, les études cliniques réalisées avec le gabapentin sont plus rigoureuses, ce dernier est bien toléré, il présente peu d'interactions médicamenteuses et son efficacité est plus large. Pour toutes ces raisons, il est devenu le premier choix dans le traitement des douleurs neurologiques^(1,4). Il est toutefois important de rappeler la nécessité d'ajuster les doses en présence d'insuffisance rénale. En ce qui a trait au topiramate, un seul cas de soulagement de douleur neurologique est rapporté dans la documentation scientifique⁽¹⁰⁾. Son utilisation clinique est empirique et des études sont nécessaires pour définir sa place dans la pharmacothérapie de la douleur. L'acide valproïque, la phénytoïne et le clonazépam ont une efficacité plutôt modeste et ont été moins étudiés. Pour ces raisons, ils sont considérés comme des choix de traitement moins intéressants^(1,4). L'efficacité des anticonvulsivants pour le soulagement des douleurs

neurologiques serait due à la stabilisation membranaire neuronale⁽⁴⁾.

Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline, désipramine) sont aussi à considérer comme une première ligne de traitement. Ils seraient plus efficaces pour le soulagement des douleurs neurologiques se présentant sous forme de brûlure, telles les douleurs post-herpétiques, ou les douleurs de type dysesthésie^(2,4). Ils sont les plus utilisés en présence de neuropathies diabétiques⁽³⁻⁴⁾. Le mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques pour le soulagement des douleurs neurologiques n'est pas clairement défini. Des effets inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau de la fonction nociceptive pourraient toutefois être impliqués⁽⁴⁻⁵⁾. Chaque agent aurait une efficacité semblable et le choix d'un agent repose sur son profil d'effets indésirables⁽⁴⁾. Ils doivent tous être cessés de façon progressive pour éviter que surviennent des symptômes de sevrage⁽⁴⁾.

Les antiarythmiques seraient efficaces dans plusieurs types de douleurs neurologiques⁽²⁾. Leur efficacité serait associée au blocage des canaux sodiques (classe I-B : mexilétine, flécaïnide) qui résulte en une stabilisation des membranes neuronales et une diminution des influx douloureux⁽²⁾. Un avantage de cette classe thérapeutique est la possibilité de déterminer rapidement leur efficacité. En effet, l'administration d'une dose test de lidocaïne IV permet de prédire rapidement et de façon relativement adéquate l'efficacité de cette classe avant de débiter un traitement par voie orale avec la mexilétine par exemple^(2,4).

Les corticostéroïdes peuvent aussi dans certains cas être utilisés efficacement dans les douleurs neurologiques. Leur efficacité relève principalement de leur activité anti-inflammatoire, soit par la diminution de l'œdème périnerveux^(4,7). Ainsi, lorsque la douleur est causée par une compression nerveuse engendrée par la présence d'œdème périnerveux, l'emploi des corticostéroïdes est recommandé pour réduire l'œdème et du fait même la pression exercée sur le nerf.

Un principe important à se rappeler lors de l'emploi de l'un ou l'autre des co-analgésiques est d'utiliser chaque médicament à dose optimale avant de conclure à un échec au traitement. Il arrive trop souvent, en effet, que l'échec soit relié à une utilisation de doses sous-thérapeutiques⁽²⁾. Lorsqu'il y a réellement inefficacité, d'autres molécules peuvent permettre d'obtenir un contrôle des douleurs neurologiques.

Outre la lamotrigine, les thérapies utilisées pour les douleurs neurologiques réfractaires sont les tranquillisants majeurs, la clonidine, le baclofène, la kétamine et la méthadone^(6,8). Ces options comportent des effets indésirables non négligeables, nécessitent une méthode d'administration invasive ou demandent un suivi particulièrement serré^(4,6-8). Elles devraient aussi être utilisées par des cliniciens ayant une expertise dans le domaine et sous la supervision d'un personnel qualifié. Ces choix sont ainsi considérés comme des mesures de dernier recours^(2,4). Par rapport

à ces options, la lamotrigine pourrait s'avérer être un choix avantageux. Toutefois, comme elle doit être instaurée de façon très progressive, ces autres alternatives peuvent être préférées dans le cas où un soulagement rapide serait nécessaire, par exemple en présence d'un pronostic court.

Études cliniques

La lamotrigine a d'abord été utilisée de façon empirique. Son utilisation pour le soulagement des douleurs neurologiques a débuté avant même que des études cliniques ne soient effectuées. Son efficacité fut présumée à partir de l'efficacité des autres anticonvulsivants et des résultats intéressants obtenus chez le rat⁽¹⁾.

Quelques rapports de cas sont d'abord parus dans la documentation scientifique⁽¹⁾. Ceux-ci ont souligné l'efficacité de la lamotrigine dans les cas de douleur reliée à un membre fantôme, de névralgies du trijumeau, de céphalées, d'hyperalgie et de neuropathies reliées au VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Des études ouvertes ont ensuite démontré l'efficacité de la lamotrigine pour les neuropathies diabétiques, les névralgies du trijumeau, la sclérose en plaques et les douleurs neurologiques réfractaires d'étiologies diverses^(1,3).

L'efficacité de la lamotrigine fut ensuite démontrée dans des études cliniques avec placebo⁽³⁾. La lamotrigine s'est montrée efficace dans les douleurs causées par le froid, les névralgies du trijumeau, les douleurs post-opératoires, les neuropathies associées au VIH, les douleurs centrales associées à de l'ischémie puis finalement pour les neuropathies diabétiques⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Une étude clinique n'a pas réussi à illustrer l'effet analgésique de la lamotrigine par rapport au placebo pour le soulagement de douleurs neurologiques⁽¹⁷⁾. Toutefois, les doses maximales utilisées dans cette étude n'ont été que de 200 mg par jour. Dans la majorité de ces études, on précise que l'efficacité de la lamotrigine est établie par une réduction significative de la douleur par rapport au placebo sur un ensemble d'indices d'efficacité incluant généralement une échelle visuelle analogue de la douleur. La lamotrigine pourrait diminuer de 30 à 50 % des douleurs neurologiques chez un à deux tiers des patients. Des études comparatives sont indispensables pour établir précisément la place de la lamotrigine dans la pharmacothérapie des douleurs neurologiques.

Conclusion

En présence de douleurs neurologiques, la lamotrigine pourrait constituer une alternative intéressante lors d'échec aux thérapies de première ligne. Son mécanisme d'action différent, impliquant le glutamate, pourrait expliquer son activité contre la douleur en dépit de l'inefficacité des premières lignes de traitement. Par rapport aux autres thérapies à considérer lors d'échec au

traitement (méthotriméprazine, clonidine, baclofen, kétamine, méthadone), la lamotrigine serait une option moins invasive. Par contre, l'augmentation des doses doit être effectuée de façon très progressive. Ainsi, les autres thérapies alternatives pourraient être à privilégier si un soulagement rapide des douleurs neurologiques était nécessaire, en soins palliatifs terminaux par exemple.

La douleur neurologique est difficile à contrôler et les co-analgésiques de première ligne ne permettent pas toujours un soulagement adéquat. La lamotrigine pourrait donc être utile aux patients présentant des douleurs réfractaires et pour lesquels un traitement plus invasif n'est pas désiré. Elle ne serait toutefois pas un bon choix en présence d'un contexte de pronostic à court terme, où un délai d'action prolongé n'est pas envisageable.

Préparé par :

Pier-Anne Gilbert, B.Pharm., M.Sc.*

Révisé par :

Isabelle Beaulieu, Pharmacienne, CHUQ-L'Hôtel-Dieu de Québec.
Dr Michel Morissette, Maison Michel-Sarrazin.

Mme Gilbert était résidente au CHUQ au moment de la rédaction.(été 2002)

Références :

1. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes; mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60(5):1029-52.
2. Plante M. Pharmacothérapie de la douleur chronique : mise à jour. *Québec pharmacie* 1997;44(7):731-47.
3. McCleane Gary J. Lamotrigine in the management of neuropathic pain : a review of the literature. *Clin J Pain* 2000;16(4):321-6.
4. Guay DP. Adjunctive agents in the management of chronic pain. *Pharmacotherapy* 2001;21(9):1070-81.
5. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanism, and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
6. Ripamonti C, Dikerson D. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001;61(7) :955-71.
7. Archambault N, Blais P, Boivin C et al. Guide pratique des soins palliatifs; gestion de la douleur et des autres symptômes. 2^e ed. Montréal : A.P.E.S., 1998. 210 pages.
8. Plante M. La méthadone (MéthadolMD). *Québec Pharmacie* 2001;48(9):730-6.
9. Anderson PO, Knoben JE, Troutman W. Handbook of clinical drug data; 9^e ed. Appleton & Lange, Connecticut, 1999. 1004 pages.
10. Bajwa ZH, Sami N, Warfield CA et al. Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia. *Neurology* 1999;52:1917.
11. Webb J, Kamali F. Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold-induced pain : a crossover placebo-controlled study in healthy volunteers. *Pain* 1998;76(3):357-63.
12. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ et al. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia : results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73(2):223-30.
13. Bonicalzi V, Canavero S, Cerutti F et al. Lamotrigine reduces total postoperative analgesic requirement : a randomized double-blind, placebo-controlled pilot study. *Surgery* 1997;122(3):567-70.
14. Simpson DM, Olney R, McArthur JC et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54(11):2115-9.
15. Vestergaard K, Anderson G, Gottrup H et al. Lamotrigine for central poststroke pain : a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56(2):184-90.
16. Einsenberg E, Lurie Y, Braker C et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy; a randomised, controlled study. *Neurology* 2001;57(3):505-9.
17. McMleane Gary. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain : a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999;83(1):105-7.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament .

