

La prégabaline dans les douleurs neuropathiques

Le soulagement de la douleur neuropathique représente souvent un défi clinique puisqu'elle ne répond que partiellement aux analgésiques qui sont disponibles actuellement. Il existe un besoin réel de développement de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées dans le traitement des douleurs neuropathiques. L'intérêt des anticonvulsivants pour soulager la douleur réside dans leur habileté à réduire les décharges électriques ectopiques dans les neurones altérés en modifiant leur seuil de dépolarisation⁽¹⁾.

La prégabaline (Lyrica^{md}) est un nouvel anticonvulsivant adjuvant commercialisé par la compagnie Pfizer depuis juin 2005. Elle est indiquée au Canada dans le traitement des douleurs neuropathiques associées à la neuropathie périphérique diabétique (NPD) et à la névralgie post-herpétique (NPH). Elle a aussi reçu l'approbation par la Food and Drug Administration dans le traitement adjuvant de l'épilepsie partielle.

Pharmacocinétique

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Propriétés pharmacocinétiques de la prégabaline

Propriétés pharmacocinétiques de la prégabaline	
Absorption	Tmax 1 à 1,5 heures
Biodisponibilité	>90%, non influencée par les aliments
Pharmacocinétique (150 à 600 mg/jour)	Pharmacocinétique linéaire
Demi-vie plasmatique	6,3 heures
État d'équilibre	24 à 48 heures
Liaison aux protéines	Aucune
Métabolisme hépatique	Négligeable
Élimination	Rénale, 90 à-99% sous forme inchangée

Mécanisme d'action

La prégabaline a une structure et un mécanisme d'action similaires au gabapentin. Tout comme ce dernier, la prégabaline a un effet antiépileptique, analgésique et anxiolytique⁽²⁾. Le mécanisme d'action exact de la prégabaline demeure inconnu. Toutefois, les résultats obtenus chez des souris génétiquement modifiées avec des molécules apparentées indiquent que l'action de la prégabaline provient de son affinité pour la sous-unité $\alpha 2$ - δ des canaux calciques potentiel-dépendants. En se liant à cette protéine, la prégabaline réduit l'entrée de calcium dans les terminaisons présynaptiques et peut ainsi freiner la libération des neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate et la noradrénaline^(2,3). Bien que sa structure soit analogue au GABA, on ne lui connaît aucune action GABAergique primaire. Une augmentation de la production du GABA a toutefois été observée chez les rats avec le gabapentin⁽⁴⁾.

Efficacité et essais cliniques

Dix études randomisées ont comparé la prégabaline au placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques. Cinq études portaient sur la NPD, quatre études sur la NPH et une étude combinait les deux indications. Les critères d'inclusion et d'exclusion de ces études étaient sensiblement les mêmes. Elles incluaient des patients de 18 ans et plus souffrant de NPD ou de NPH ayant un score de douleur supérieur ou égal à quatre sur dix et une douleur supérieure ou égale à 40 mm sur l'échelle visuelle analogique du *Short-form McGill Pain Questionnaire*. Dans les études portant sur la NPD, la douleur devait être présente depuis plus d'un an, mais moins de cinq ans, et les médicaments analgésiques adjuvants n'étaient pas permis à l'exception de l'acétaminophène et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine à dose stable. Dans les études portant sur la NPH, la douleur devait être présente depuis trois mois ou plus après la guérison (6 mois dans une étude) et les médicaments analgésiques adjuvants étaient acceptés. Les patients ayant eu un échec avec un traitement de gabapentín à 1200 mg/jour et plus étaient exclus de la plupart des études^(1,5-9).

Dans chacune de ces études, les patients inscrivaient l'intensité de leurs douleurs dans un journal quotidien, sur une échelle de zéro à dix. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'étude. Une diminution de 50 % et plus du score initial à la fin du traitement était considérée comme une bonne réponse au traitement. Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient principalement les scores attribués aux perturbations du sommeil et l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (échelle *Patient's Global Impression of Change*, PGIC). Cette échelle comporte sept points allant de « très nette amélioration » à « très nette détérioration »^(1,5-9).

Seules les six études dont les résultats ont été publiées entièrement, seront discutées dans cet article.

Neuropathie périphérique diabétique

L'étude NPD1 a été menée sur six semaines et comprenait 246 patients. La prégabaline 150 et 600 mg/jour était comparée au placebo. Seulement la dose de 600 mg a eu un effet favorable sur la douleur ($p=0,0002$). Une proportion significativement plus élevée de patients recevant la prégabaline 600 mg a répondu comparativement aux patients recevant le placebo (39 % vs 15 % ; $p=0,002$). La dose de 600 mg/jour s'est aussi révélée supérieure pour améliorer les paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil ($p=0,0004$) et le score attribué sur l'échelle PGIC ($p\leq 0,002$)⁽⁵⁾.

L'étude NPD2 était d'une durée de cinq semaines et portait sur 337 patients. Elle visait à comparer la prise de 75, 300 et 600mg/jour de prégabaline (en 3 prises fractionnées) avec le placebo. Les doses de 300 mg et 600 mg se sont révélées comparables quant à leur effet sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'étude et ont été significativement supérieures au placebo. Une plus grande proportion de patients a répondu au traitement chez ceux recevant la prégabaline 300 ou 600 mg/jour (46 et 48 %, respectivement; $p\leq 0,0001$) que chez les sujets témoins (18%). Les doses de 300 et 600 mg/jour se sont également révélées supérieures au placebo pour améliorer les paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil ($p\leq 0,0001$) et les scores attribués sur l'échelle PGIC ($p\leq 0,001$). La dose quotidienne de 75 mg ne s'est pas révélée plus efficace que le placebo à aucun niveau⁽⁶⁾.

L'étude NPD3 s'est déroulée sur huit semaines et comprenait 146 patients. Les patients étaient randomisés dans le groupe prégabaline 100 mg trois fois par jour ou dans le groupe placebo. La dose de 300 mg/jour a eu un effet significativement plus favorable sur les scores attribués à la douleur à partir de la première semaine de l'étude et ce jusqu'à la huitième semaine. Une proportion plus élevée de patients a répondu au traitement dans le groupe prégabaline que dans le groupe placebo (40% vs 15% ; $p=0,001$). Pour ce qui est des objectifs secondaires, la prégabaline a été significativement supérieure dans la réduction des troubles du sommeil et dans l'amélioration de l'état global du patient⁽⁷⁾.

Névralgie post-herpétique

L'étude NPH1 a été faite sur huit semaines et comprenait 238 patients. Elle visait à comparer la prise de 150 ou 300 mg/jour de prégabaline avec celle d'un placebo. Sur le plan de l'efficacité, la prégabaline a été supérieure au placebo pour les deux dosages ($p=0,0002$). Le nombre de patients ayant répondu au traitement était significativement plus élevée chez ceux qui recevaient la prégabaline 150 mg et 300 mg/jour (26 % et 28 %, respectivement) que chez ceux recevant le placebo (10% ; $p=0,006$). Les doses de 150 et 300 mg se sont également révélées supérieures au placebo pour ce qui est des troubles du sommeil ($p\leq 0,0003$) et du score attribué à l'échelle PCIG ($p\leq 0,002$)⁽⁸⁾.

L'étude NPH2 était d'une durée de huit semaines et comportait 173 patients. Les patients recevaient soit le placebo ou la prégabaline à 300 mg/jour s'ils avaient une clairance à la créatinine (CLcr) entre 30 et 60 ml/min et la dose de 600 mg pour une CLcr supérieure à 60 ml/min. La prégabaline a eu un impact significatif sur les scores attribués à la douleur à partir du deuxième jour de traitement et ce jusqu'à la fin de l'étude.

La proportion de répondants était plus élevée chez les patients recevant la prégabaline que chez ceux recevant le placebo (50% et 20%, respectivement ; $p \leq 0,001$). De même, la prégabaline s'est montrée significativement plus efficace que le placebo pour diminuer les troubles du sommeil ($p \leq 0,0001$) et améliorer le score sur l'échelle PCIG ($p \leq 0,001$)⁽⁹⁾.

Neuropathie diabétique périphérique et névralgie post-herpétique

Une étude combinant les deux types de douleurs neuropathiques a été menée sur 12 semaines et comprenait 338 patients. Les patients n'ayant pas répondu au gabapentin dans le passé pouvaient être inclus dans cette étude comparativement aux autres études citées précédemment. Les patients recevaient soit un placebo, soit la prégabaline à dose fixe de 600 mg/jour ou à dose variable entre 150 et 600 mg/jour. Dans les deux groupes recevant la prégabaline, une amélioration significative a été notée dans le soulagement de la douleur dès la première semaine pour le groupe à dose fixe et à la deuxième semaine pour le groupe à dose variable ($p=0,007$ et $p=0,021$, respectivement). La proportion de patients répondeurs était plus élevée dans les groupes à dose fixe et à dose variable (52,3% et 48,2 %, respectivement) que dans le groupe placebo (24,2% ; $p < 0,001$). Comme dans les études précédentes, les groupes recevant la prégabaline ont eu significativement moins de troubles du sommeil

($p < 0,001$) et une plus grande amélioration sur l'échelle PGIC comparativement au placebo. Aucune sous-analyse n'a été effectuée pour évaluer l'efficacité de la prégabaline chez les non-répondants antérieurement au gabapentin⁽¹⁾.

Effets indésirables

La prégabaline est habituellement bien tolérée. Neuf pourcent des patients recevant la prégabaline et 4 % des patients recevant le placebo ont mis fin à leur participation aux études portant sur la NPD en raison d'effets indésirables⁽³⁾.

Les effets indésirables les plus fréquents dans les études portant sur la douleur neuropathique périphérique diabétique sont mentionnés dans le tableau II⁽²⁾.

Les étourdissements, la somnolence et l'œdème périphérique semblent être des effets indésirables dose-dépendants. L'incidence de ces effets indésirables était plus élevée dans les groupes recevant 300 ou 600 mg que ceux recevant seulement 150 mg^(6-7,9).

La somnolence et les étourdissements sont des effets indésirables qui semblent être temporaires. Leur durée médiane était respectivement de 30 à 53 jours et de neuf à 33 jours⁽⁷⁻⁹⁾.

Tableau II : Effets indésirables les plus fréquemment observés lors des études sur la douleur neuropathiques périphériques

(pourcentage de patients)⁽³⁾

Effets indésirables *	Placebo (N=764)	Dose de prégabaline		Toutes les doses regroupées
		300 mg (N= 509)	600 mg (N=459)	
Étourdissements	6,4	25,5	29,6	21,7
Somnolence	3,8	15,9	17,6	12,8
Oedème périphérique	1,8	12,0	13,5	9,5
Infection	4,8	7,1	3,9	9,2
Sécheresse de la bouche	1,8	5,3	8,1	5,9

* Effets qui se sont manifestés chez au moins 5 % des patients traités par la prégabaline et qui sont survenus plus souvent avec la prégabaline qu'avec le placebo.

Précautions et contre-indications

Puisque la prégabaline a été associée avec de l'œdème périphérique, il convient de faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV. De plus, comme les thiazolidinediones (Avandia^{md}, Actos^{md}) peuvent aussi causer de la rétention liquidienne et un gain de poids, l'emploi concomitant avec la prégabaline doit se faire avec prudence⁽³⁾.

Quelques cas d'élévation de la créatinine kinase ont été rapportés durant les études cliniques. Le lien de causalité entre ces manifestations de myopathies et la prégabaline n'est pas élucidé. Il convient toutefois d'aviser les patients de rapporter toutes douleurs, sensibilités ou faiblesses musculaires inexplicables.

Les patients doivent être avisés que la prégabaline peut causer de la somnolence et des étourdissements et qu'ils doivent éviter de conduire ou d'effectuer des activités nécessitant de la vigilance principalement dans les premiers jours de traitement.

L'innocuité de la prégabaline n'a pas été établie chez les enfants de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou chez les femmes qui allaitent.

Interactions

Le profil pharmacocinétique de la prégabaline est avantageux puisque la prégabaline ne subit peu ou pas de métabolisme hépatique et ne se lie pas aux protéines plasmatiques^(2,3). Des études *in vitro* ont démontré que la prégabaline n'affecte pas les cytochromes P450⁽¹⁰⁾. La prégabaline n'interagit pas avec l'acide valproïque, la phénytoïne, la lamotrigine, la carbamazépine, les contraceptifs oraux, les hypoglycémiantes, les diurétiques et l'insuline⁽¹⁰⁻¹¹⁾. La prégabaline aurait un effet additif avec les déprimeurs du système nerveux central, incluant les opioïdes, qui sont souvent utilisés chez cette clientèle⁽¹⁰⁾.

Posologie et administration

La dose de départ recommandée dans les douleurs neuropathiques est de 150 mg/jour en deux ou trois prises quotidiennes. Le début d'action pour le soulagement des douleurs neuropathiques est d'environ une semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut augmenter la dose à 300 mg/jour après une semaine. En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose de 300 mg/jour, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg par jour. Cependant, la dose de 600 mg ne s'est pas révélée plus efficace que la dose de 300 mg/jour durant les études cliniques, tandis que la fréquence d'effets indésirables et d'abandons a augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose^(2,3).

Lorsque la thérapie doit être cessée, un sevrage graduel sur une période minimale d'une semaine est recommandé. L'insomnie, des nausées, des céphalées et des diarrhées ont été rapportées chez des patients ayant arrêté brusquement la prégabaline^(2,3).

Il ne semble pas y avoir de problème à ce que la capsule soit ouverte et que son contenu soit saupoudré sur de la purée à administrer immédiatement, bien qu'aucune étude n'ait été effectuée.

Ajustement en insuffisance rénale

La prégabaline doit être ajustée lorsque la fonction rénale est altérée (voir tableau III). L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de quatre heures diminue les concentrations de 50 %. Chez les patients dialysés, il convient de régler la dose quotidienne de prégabaline selon la fonction rénale et administrer une dose supplémentaire après chaque séance de quatre heures..

Tableau III : Ajustement de la posologie en insuffisance rénale et lors de la dialyse⁽³⁾

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de prégabaline (mg/jour)			Fréquence d'administration
	Dose initiale	Dose après 1 ^{ère} semaine	Dose maximale	
≥ 60	150	300	600	2 ou 3 fois / jour
De 30 à 60	75	150	300	2 ou 3 fois / jour
De 15 à 30	25 à 50	75	150	1 ou 2 fois / jour
<15	25	25 à 50	75	1 fois / jour
Dose supplémentaire consécutive à l'hémodialyse (mg)				
Patients recevant 25 mg 1 fois/jour : dose supplémentaire de 25 ou 50 mg Patients recevant 50 mg 1 fois/jour : dose supplémentaire de 50 ou 75 mg Patients recevant 75 mg 1 fois/jour : dose supplémentaire de 100 ou 150 mg				

Présentation et coût

Le Lyrica^{md} est disponible en capsules de 25, 50, 75, 150 mg et 300 mg. Le traitement de prégabaline à 300 mg/jour coûte environ 148\$ par mois comparativement à 66\$ par mois pour un traitement de gabapentin 1200 mg/jour (prix du fournisseur)⁽¹³⁾. La prégabaline est remboursée par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec depuis février 2006.

Place dans la thérapie

L'efficacité du gabapentin, des timbres de lidocaïne, des opioïdes, du tramadol et des anti-dépresseurs tricycliques a été démontrée dans plusieurs études contrôlées. Tous ces traitements peuvent être utilisés en première ligne. Les anti-dépresseurs tricycliques sont, par contre, généralement moins bien tolérés⁽¹⁵⁾. La prégabaline et le gabapentin et peuvent aussi ainsi être considérés comme des traitements de première ligne⁽¹⁶⁾.

Bien qu'aucune étude comparative n'ait été réalisée, la prégabaline semble démontrer certains avantages comparativement au gabapentin. Sa cinétique est linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques et elle peut être donnée deux fois par jour, comparativement au gabapentin qui a une pharmacocinétique non linéaire et qui doit être administré trois fois par jour⁽²⁾. La prégabaline est par contre plus dispendieuse que le gabapentin. Il n'existe actuellement pas de ligne directrice concernant le changement d'un traitement au gabapentin vers la prégabaline ou vice et versa.

Conclusion

La prégabaline est une nouvelle alternative dans le traitement des douleurs neuropathiques. Une série d'études portant sur la NPD et sur la NPH a démontré que la prégabaline est efficace, sécuritaire et généralement bien tolérée.

La prégabaline est une alternative raisonnable aux autres traitements disponibles dans le traitement de la douleur neuropathique. Des études complémentaires comparant le prégabaline avec le gabapentin et avec d'autres analgésiques, comme les anti-dépresseurs tricycliques, pourraient permettre de mieux définir sa place dans la thérapie.

Préparé par :

Amélie Dussault, résidente en pharmacie, HSFA du CHUQ

Révisé par :

Michèle Plante, pharmacienne, Maison Michel-Sarazzin et HDQ du CHUQ
 Dr Louis Roy, médecin en soins palliatifs, HDQ du CHUQ

Bibliographie

1. Freynhagen R, Stojek K, Griesing T, et coll. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-63.
2. Thomson micromedex. Drugdex evaluations pregabalin. www.thomsonhc.com Page consultée le 10 octobre 2005.
3. Pfizer. Lyrica^{MD}. Monographie du produit. Juin 2005.
4. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 1999; 19:149-77.
5. Richter WR, Portenoy R, Sharma U, L et coll. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin : A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-60.
6. Lesser H, Shama U, Lamoureaux L, et coll. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-10.
7. Rosentock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et coll. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110:628-38.
8. Rainer S, Galvez R, Cherry DA, et coll. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patient with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109:26-35.
9. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, et coll. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 2003; 60:1274-83.
10. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45:13-8.
11. Brodie MJ, Wilson EA, Wesch DL, et coll. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect of the pharmacokinetics of carbamazepine, phénytoïne, lamotrigine and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46:1407-13.
12. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:277-83.
13. Mckesson Canada. Catalogue septembre 2005.
14. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et coll. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159:1931-7.
15. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et coll. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003; 60(11):1524-34.
16. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et coll. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118 (3):289-305.

