

L'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}) dans le traitement de la douleur neurologique

L'oxcarbazépine (Trileptal^{MD}) est un anti-épileptique adjuvant commercialisé au Canada par la compagnie Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Il est approuvé comme traitement en monothérapie chez l'adulte et en traitement adjuvant chez l'adulte et les enfants épileptiques âgés de quatre ans et plus ayant des crises partielles ⁽¹⁾. Il fait partie de la troisième génération des anticonvulsivants avec le gabapentin, la lamotrigine et le topiramate ⁽²⁾. Sa mise en marché a suscité un intérêt dans le soulagement de la douleur neurologique puisque les anticonvulsivants de la première génération (phénytoïne et phénobarbital) et de la deuxième génération (carbamazépine et acide valproïque) entraînent de nombreux effets indésirables importants ⁽²⁾.

Mécanisme d'action :

L'oxcarbazépine est un céto-analogue de la carbamazépine. Elle exerce son action pharmacologique principalement par l'intermédiaire de la 10-hydroxycarbazépine, son métabolite monohydroxylé (MHD). On ne connaît pas le mécanisme précis par lequel l'oxcarbazépine et le MHD exercent leur action anticonvulsivante. Toutefois, les résultats d'études

électrophysiologiques indiquent qu'ils agissent par un blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants tout en réduisant la transmission du glutamate, ce qui a pour effet d'entraîner la stabilisation des membranes des neurones hyperexcités ^(3,4). Le métabolite MHD inhiberait aussi les canaux potassiques ⁽⁵⁾. Le mécanisme exact par lequel l'oxcarbazépine soulagerait la douleur d'origine neurologique n'est pas encore élucidé. Selon une étude animale, l'oxcarbazépine exercerait son action analgésique en antagonisant les récepteurs A₁ de l'adénosine ⁽⁶⁾. Une autre étude animale démontre que l'oxcarbazépine aurait une action inhibitrice sur la libération de la substance P conduisant à la douleur ⁽⁷⁾. Toutefois, le principal mécanisme qui pourrait expliquer l'effet antalgique de l'oxcarbazépine demeure le blocage des canaux sodiques et des canaux calciques, en particulier ceux de type N que l'on retrouve au niveau des nocicepteurs de premier ordre ⁽⁵⁾. Finalement, l'oxcarbazépine aurait aussi une activité dopaminergique qui pourrait lui conférer un certain effet anti-dépresseur ⁽⁸⁾.

Pharmacocinétique :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont énumérés dans le tableau I.

Tableau I : Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'oxcarbazépine^(2,9).

Absorption	Complète (non affectée par la nourriture)
Liaison aux protéines (MHD)	40% en particulier à l'albumine
Distribution	Volume de distribution (V _d) = 49 L
Pic d'action (T _{max})	4,5 heures
Demi-vie (T _{1/2})	2 heures (molécule mère) 9 heures (métabolite)
Métabolisme	Réduction par les enzymes cytosoliques du foie pour la transformation en MHD, le MHD subit ensuite une glucuroconjugaison
Élimination	Dans les urines (95%) et selles (4 %)

Études cliniques en douleur :

Depuis sa commercialisation, de plus en plus de publications sur l'oxcarbazépine dans le soulagement de la douleur neurologique sont rapportées et démontrent son efficacité potentielle. Plusieurs syndromes de douleur neurologique ont été étudiés, tels que la névralgie du trijumeau, la neuropathie diabétique, la douleur post-herpétique, la douleur neurologique autre et réfractaire de même que la douleur neurologique cancéreuse.

Névralgie du trijumeau

Une série d'études ouvertes ont démontré l'efficacité de l'oxcarbazépine pour pallier à la douleur associée à la névralgie du trijumeau. Dans la plupart des cas, le soulagement se faisait ressentir dans les 24 à 48 heures suivant le début du traitement à l'oxcarbazépine. Une première étude double-insu et comparative incluant 15 patients a étudié l'efficacité de l'oxcarbazépine (900 à 2100 mg/jour) et de la carbamazépine (400 à 1200 mg/jour)⁽⁹⁾. Les auteurs ont rapporté un effet analgésique comparable entre les deux traitements chez 80% des patients, menant à la conclusion que l'oxcarbazépine est une alternative intéressante à la carbamazépine dans le traitement de la névralgie du trijumeau. Cette conclusion a été confirmée par les résultats de trois études subséquentes multicentriques, comparatives, randomisées et effectuées en double-aveugle⁽¹¹⁾. En effet, les résultats ont tous démontré une efficacité de l'oxcarbazépine comparable à celle de la carbamazépine dans le soulagement de la douleur et dans la diminution des attaques de douleur. De plus, moins d'effets indésirables sont survenus avec l'oxcarbazépine qu'avec la carbamazépine⁽¹¹⁾.

Douleur associée à la neuropathie diabétique

Une étude ouverte prospective incluant 30 patients indique que l'oxcarbazépine à une dose moyenne de 514 mg/jour peut améliorer significativement la douleur. En effet, selon l'Échelle Visuelle Analogue (VAS), la cote est passée sur 10 de 6,63 à 3,43 après huit semaines⁽¹⁾. D'autres études sont présentement en cours afin de mesurer l'efficacité de l'oxcarbazépine dans le traitement des neuropathies diabétiques. Des données d'une de ces études, incluant 32 sujets, démontre l'efficacité de l'oxcarbazépine (dose cible de 600 mg/jour) dans le soulagement de la douleur en réduisant significativement la cote de VAS (6,7 à 3,8). Une autre de ces études incluant 204 sujets semble démontrer également une diminution significative,

comparativement au placebo, de la cote telle que mesurée par VAS⁽¹⁾.

Douleur post-herpétique

Une étude ouverte de 19 patients a évalué l'efficacité de l'oxcarbazépine en présence de névralgie post-herpétique chez des patients avec une douleur réfractaire à la carbamazépine et au gabapentin⁽¹²⁾. Tous les sujets présentaient une douleur sévère et de l'allodynie depuis huit semaines minimum. Avec une dose cible de 900 mg/jour, la cote de VAS et l'allodynie ont diminué de façon significative dès la première semaine de traitement avec l'oxcarbazépine. L'allodynie s'est presque complètement résorbée chez tous les sujets après les huit semaines de l'étude, ce qui a permis d'améliorer leur qualité de vie. La satisfaction au traitement était très bonne chez 50% des sujets. D'autres études ouvertes ont été publiées avec des résultats similaires mais davantage d'études randomisées et contrôlées seraient souhaitable pour confirmer sa pleine efficacité^(12,13).

Douleur neurologique autre et réfractaire

Une étude ouverte a évalué l'efficacité de l'oxcarbazépine chez 18 sujets ayant un syndrome douloureux régional complexe réfractaire au gabapentin. Environ 33% des patients ont démontré une bonne réponse à l'oxcarbazépine et 39% une excellente réponse. L'oxcarbazépine était bien toléré à des doses entre 150 et 2000 mg par jour et il y a eu des effets indésirables de type nausées, céphalées et constipation chez seulement 22% des sujets⁽¹⁴⁾. Une autre étude incluant 18 patients présentant une douleur radiculaire réfractaire au gabapentin a rapporté une réponse bonne à excellente chez 83% des sujets après l'introduction de l'oxcarbazépine (150 à 900 mg/jour). Plus particulièrement, il y a eu un soulagement marqué de la douleur en présence de sensation de brûlure et d'allodynie. L'oxcarbazépine a été bien tolérée et ses principaux effets indésirables étaient des vertiges, des céphalées et des nausées⁽¹⁵⁾. Finalement, une autre étude a évalué son efficacité dans la douleur d'origine centrale secondaire à une atteinte de la moelle épinière. L'oxcarbazépine (900-1500 mg/jour) a soulagé modérément la douleur chez 58% des patients et chez 100% des patients présentant de l'allodynie. Deux rapports de cas présentant des patients dépendants aux opioïdes ont rapporté une diminution de la cote de VAS de plus de 50% avec une diminution importante des doses d'opioïdes chez un patient et un arrêt complet des opioïdes chez l'autre⁽¹⁶⁾. Bref, l'oxcarbazépine semble être un traitement bénéfique dans la douleur

neurologique de diverses origines, particulièrement en présence d'allodynie⁽¹⁷⁾.

Douleur neurologique d'origine cancéreuse

Une étude effectuée chez 20 sujets cancéreux prenant des opioïdes a évalué l'efficacité de l'oxcarbazépine en comparaison avec l'amitriptyline (doses inconnues)⁽¹⁸⁾. Les résultats ont démontré un contrôle de la douleur semblable dans les deux groupes avec une incidence d'effets indésirables moins importante dans le groupe de l'oxcarbazépine. En outre, les auteurs ont mesuré l'incidence des symptômes de sevrage reliés à la diminution progressive des opioïdes tout au long des six mois de l'étude. Il y a eu moins de symptômes de sevrage aux opioïdes dans le groupe de l'oxcarbazépine que dans le groupe de l'amitriptyline. C'est par une inhibition de la libération du glutamate que l'oxcarbazépine pourrait atténuer la sévérité des symptômes de sevrage aux opioïdes. Ces résultats nous poussent à croire que l'oxcarbazépine pourrait apporter un soulagement additionnel aux opioïdes dans la douleur neurologique d'origine cancéreuse. Par contre, d'autres études s'avèrent nécessaires pour appuyer ces résultats.

Avantages de l'oxcarbazépine par rapport à la carbamazépine :

L'oxcarbazépine offre plusieurs avantages par rapport à la carbamazépine. Tout d'abord, aucun monitoring des concentrations plasmatiques de l'oxcarbazépine n'est nécessaire. De plus, elle possède une pharmacocinétique linéaire sans induire son propre métabolisme et il y a beaucoup moins d'interactions médicamenteuses (voir section interactions médicamenteuses). L'oxcarbazépine entraîne moins d'effets indésirables que la carbamazépine (voir section effets indésirables). Entre autres, contrairement à la carbamazépine, elle n'est pas associée à des réactions idiosyncrasiques au niveau hématologique et hépatique⁽¹⁹⁾. Par surcroît, sa posologie biquotidienne et sa prise sans égard à la nourriture en font une molécule à privilégier par rapport à la carbamazépine^(2,9).

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables pouvant survenir lors du traitement à l'oxcarbazépine sont énumérés dans le tableau II.

Tableau II : Les principaux effets indésirables de l'oxcarbazépine^(2,9)

Effets indésirables	Incidence (%)
Vertiges	22 à 49
Diplopie	14 à 40
Somnolence	20 à 36
Vomissements	7 à 36
Céphalées	13 à 32
Ataxie	5 à 31
Nausées	15 à 29
Nystagmus	7 à 26
Tremblements	3 à 16
Fatigue	12 à 15
Vision anormale	4 à 14
Douleur abdominale	10 à 13
Diarrhée	5 à 7
Faiblesse	3 à 6
Rash	4
Douleur dorsale	1 à 4

En plus des effets présentés au tableau II, une hyponatrémie sévère (<125 mmol/L) peut survenir chez 2,7% des sujets traités avec l'oxcarbazépine. Cette hyponatrémie survient généralement au cours des trois premiers mois de traitement et elle touche davantage les personnes âgées. Un suivi de la

natrémie est suggéré lors des trois premiers mois de la thérapie, surtout si le patient est âgé et présente des risques d'hyponatrémie^(2,20). Excepté ce dernier effet indésirable plus fréquent chez la population âgée, l'oxcarbazépine s'est avérée aussi bien tolérée que

chez la population adulte ⁽²¹⁾. Il faut aussi être prudent chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la carbamazépine puisqu'il y a un risque d'allergie croisée d'environ 25 à 30% ⁽²⁾.

En avril 2005, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. a émis via Santé Canada un avertissement concernant le risque de réactions dermatologiques graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, ainsi que des réactions d'hypersensibilité pluriorganique chez les enfants et les adultes recevant l'oxcarbazépine ⁽²²⁾. On estime que le taux rapporté de syndromes de Stevens-Johnson et d'érythrodermies bulleuses avec épidermolyse chez les personnes prenant l'oxcarbazépine est de trois à dix fois supérieur au taux d'incidence de base qui est de 0,5 à 6 cas par million personnes années. Certains patients ont dû être hospitalisés et, dans de très rares cas, sont décédés. La majorité des cas se sont manifestés au cours du premier mois d'utilisation de l'oxcarbazépine. De plus, un nombre limité de cas de réactions d'hypersensibilité pluriorganique a été signalé chez les enfants et les adultes qui prenaient l'oxcarbazépine. Les signes et symptômes de ces réactions se sont manifestés de façons variées, se présentant généralement par de la fièvre et des éruptions cutanées associées à des troubles de plusieurs systèmes organiques, comme le foie, les reins et le système hématologique. De nombreux patients ont dû être hospitalisés et il a été admis que certaines de ces réactions menaçaient le pronostic vital ⁽²²⁾.

Interactions médicamenteuses:

On a démontré que de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP), par exemple la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital diminuent les concentrations plasmatiques du MHD jusqu'à un maximum de 40% ⁽³⁾. La prise de verapamil peut aussi diminuer les concentrations plasmatiques du MHD de 20% par un mécanisme inconnu. L'oxcarbazépine est un inducteur modéré du CYP 3A4. En conséquence, il augmente le métabolisme des contraceptifs oraux, venant altérer leur efficacité. De plus, l'oxcarbazépine et son métabolite inhibe le CYP 2C19 ⁽²⁾. On pourrait donc observer des interactions lors de l'administration de fortes doses d'oxcarbazépine et de médicaments métabolisés par cette isoenzyme. En effet, il peut y avoir une augmentation des taux plasmatiques de la phénytoïne de 40% et du phénobarbital de 14% lors de l'administration de fortes doses d'oxcarbazépine ^(2,3).

Posologie et administration :

La dose de départ d'oxcarbazépine recommandée pour le traitement de l'épilepsie chez l'adulte est de 600 mg/jour, soit 300 mg deux fois par jour, aux 12 heures de préférence. Par la suite, la dose peut être augmentée par pallier de 600 mg/jour aux semaines, pour atteindre une dose quotidienne de 1200 mg/jour. La dose maximale est de 2400 mg/jour mais cette dose semble être difficile à tolérer en raison des effets indésirables sur le système nerveux central. Chez l'enfant âgé de quatre à 16 ans, la dose initiale recommandée dans le traitement de l'épilepsie est de 8 à 10 mg/kg/jour, avec un maximum de 600 mg/jour. Il est suggéré d'augmenter de 5mg/kg/jour aux trois jours pour atteindre une dose cible entre 18,5 et 48 mg/kg/jour, avec un maximum de 2100 mg/jour ^(2,9,23). À travers les études sur les différents types de douleur neurologique, les doses utilisées s'avèrent très variables mais la plupart présentent une dose cible entre 600 mg et 1200 mg par jour. Certains patients présentant une douleur réfractaire du trijumeau peuvent nécessiter une dose allant jusqu'à 2400 mg/jour ^(2,9).

Puisque l'oxcarbazépine et son métabolite sont éliminés par voie rénale, un ajustement posologique est nécessaire lors d'atteinte rénale. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, l'administration de l'oxcarbazépine doit être entreprise à la moitié de la dose initiale habituelle. La dose peut ensuite être augmentée graduellement, en allongeant l'intervalle entre les changements de doses et ce, jusqu'à l'obtention de la réponse clinique désirée ^(2,9).

Des comprimés de 150 mg, 300 mg et 600 mg sont disponibles sur le marché de même qu'une suspension de 300 mg/5 mL. L'oxcarbazépine se retrouve sur la liste des médicaments d'exception de la Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) et est remboursé pour le traitement de l'épilepsie ou pour d'autres indications lors d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la carbamazépine. Selon la liste de la RAMQ, une prise quotidienne d'oxcarbazépine de 1200 mg/jour coûte environ 6 \$.

Changement de la carbamazépine à l'oxcarbazépine :

Le changement de la carbamazépine vers l'oxcarbazépine a été étudié chez des patients souffrant d'épilepsie.

Pour des doses inférieures à 800 mg/jour de carbamazépine une dose d'oxcarbazépine de 10 à 20% plus élevée (ratio 1:1,1 à 1:1,2) est souvent suffisante et les doses seront optimisées par la suite. Si les doses de carbamazépine sont entre 800 et 1000 mg/jour, il faut donner 50% de plus d'oxcarbazépine (ratio 1:1,5). Avec des doses supérieures à 1000 mg/jour de carbamazépine, il faut donner 20 à 40% de plus d'oxcarbazépine (ratio 1:1,2 à 1:1,4) en raison de l'auto-induction du métabolisme de la carbamazépine⁽³⁾.

Conclusion :

Jusqu'à maintenant, les études portant sur l'oxcarbazépine dans le soulagement de la douleur neurologique ont rapporté globalement des résultats positifs et prometteurs avec des doses entre 600 mg et 1200 mg. Cependant, d'autres études randomisées et comparatives devront être effectuées chez un plus grand nombre de sujets afin de confirmer son efficacité. Il semble se dégager une tendance positive dans le soulagement des patients souffrant particulièrement d'allodynie. Toutefois, des études spécifiques seraient nécessaires avant de tirer une conclusion. Son profil d'effets indésirables est avantageux comparativement à la carbamazépine et aux autres anticonvulsivants de la première et deuxième génération. Toutefois, l'hyponatrémie incite à la prudence chez les personnes âgées. Des études comparatives avec le gabapentin ou le pregabalin médicaments utilisés dans les douleurs neurologiques, pourraient lui conférer une place véritable dans l'algorithme de traitement.

Préparé par Karine Lejeune, *résidente en pharmacie HSFA*

Révisé par Karine Pelletier, *pharmacienne* et Pierre Dolbec, *Md. Anesthésiste HSFA*

Références :

- 1- Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*.2004;20:174-8.
- 2- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of psychotropic Drugs*. 13th edition. Hogrefe & Huber Publisher 2003.309 p.
- 3- Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*. 2004;5:627-35.

4- Bergin AM, Connolly M. New antiepileptic drug therapies. *Neurol Clin*. 2002;20:1163-82.

5- Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia*. 1999; 40(suppl 5):S37-S46.

6- Tomic MA, Vuckovic SM, Stepanovic-Petrovic RM et coll. The anti-hyperalgesic effects of carbamazepin and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. *Pain*.2004;111:253-60.

7- Kiguchi S, Imamura T, Ichikawa K et coll. Oxcarbazepine antinociception in animals with inflammatory pain or painful diabetic neuropathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004;31:57-64.

8- Joca SR, Skalisz LL, Beijamini V et coll. The antidepressive-like effect of oxcarbazepine : possible role on dopaminergic neurotransmission. *Eur Neuropsychopharmacol*.2000;10: 223-8.

9- Lacy CH, Armstrong LL, Goldman MP et coll. *Drug information handbook*. 11th edition. Lexi-Comp's. 2003.1802 p.

10- Lindstrom P. The analgesic effect of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Pain*. 1987;28(suppl 4):S85.

11- Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J, on behalf of the Oxcarbazepine Study Group. Meta analysis of comparative trials of oxcarbazepine in trigeminal neuralgia. Poster presented at the 21st American Pain Society Annual Meeting, Baltimore. USA 2002.

12- Criscuolo S. Result of an open-label, prospective trial of oxcarbazepine monotherapy in post-herpetic neuralgia. Poster presented at the 22nd American Pain Society Annual Meeting. USA 2003.

13- Hamza M, Roberts D, Rowlingson J. Oxcarbazepine in the management of post-herpetic neuralgia. Poster presented at the 22nd American Pain Society Annual Meeting. USA 2003.

14- Royal M, Wienecke G, Movva Vet coll. An open-label trial of oxcarbazepine in patients with complex regional pain syndrome refractory to gabapentin. *Pain Med*. 2001;2:250-1.

15- Ward S, Royal MA, Jenson MG. An open-label trial of oxcarbazepine in patients with radiculopathy refractory to gabapentin. *Pain Clin*.2002;3:11-4.

16- Edwards K, Dreyer M. Treatment of refractory cutaneous allodynia with oxcarbazepine. Poster presented at the 22nd American Pain Society Annual Meeting. USA 2003.

17- Jenkins K, Kaplan SE, Leahy LF et coll. Oxcarbazepine in central neuropathic pain with allodynia following spinal cord injury. *J Pain*. 2002;3:10.

18- Brainer-Lima P, Naylor F. Oxcarbazepine for cancer-related neuropathic pain and opiate detoxification. Poster presented at the 22nd American Pain Society Annual Meeting. USA 2003.

19- Lloyd P, Flesch G, Dieterle W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia*. 1994;35(suppl 3):S10-S13.

20- Vu TH. Current pharmacologic approaches to treating neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2004;8:15-8.

21- Kutluay E, McCague K, D'Souza J et coll. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4:175-80.

22- Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant TRILEPTAL^{MD} (oxcarbazépine), Direction des produits thérapeutiques, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 2005 : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/trileptal_hpc_e.html, site consulté le 20 avril 2005.

23- About Trileptal^{MD}, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 2003 : <http://www.trileptal.com>, site consulté le 18 janvier 2005.