

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour la prégabaline (Lyrica®) dans les douleurs neuropathiques ?

La prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales. Pour mémoire, elle est aussi indiquée (i) dans les crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire (en association), (ii) dans les troubles anxieux généralisés. Elle est réservée à l'adulte.

## L'ESSENTIEL

### Un traitement symptomatique supplémentaire

#### Pas de démonstration d'une efficacité supérieure à celle des autres traitements des douleurs neuropathiques

- La prégabaline est un **traitement symptomatique des douleurs neuropathiques**, dont il n'existe pas aujourd'hui de traitement médicamenteux curatif.
- Le **service médical rendu (SMR)\*** par la prégabaline dans le traitement des douleurs neuropathiques est important. En effet, ces douleurs relativement fréquentes (250 000 à 460 000 patients en France) altèrent la qualité de vie et peuvent avoir un retentissement psychique (fatigue, anxiété, dépression) plus ou moins lourd. De plus, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert par les traitements actuels, car les patients y sont parfois intolérants ou réfractaires.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste. L'efficacité est dose-dépendante. Les résultats obtenus avec la dose maximale recommandée (600 mg/j) ont été supérieurs à ceux du placebo dans presque toutes les études, mais l'efficacité antalgique a été modérée. Il n'y a pas eu d'essai comparatif direct entre la prégabaline et d'autres traitements des douleurs neuropathiques.
- La prégabaline n'apporte **pas d'amélioration du service médical rendu\*\*** (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte.



#### Des effets indésirables proportionnels à la dose

- La posologie maximale recommandée, **600 mg/j**, est la plus efficace, mais c'est aussi celle qui génère **le plus d'effets indésirables et le plus d'arrêts de traitement liés à ces effets** : selon les études, entre 5,8 % et 25 % d'arrêts de traitement pour effets indésirables, contre 3,7 % à 7,1 % sous placebo.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## Des douleurs dont le traitement est souvent difficile

- Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques secondaires à des lésions nerveuses périphériques (le plus souvent) ou centrales. Elles peuvent survenir dans de multiples situations cliniques : neuropathie diabétique, suites d'un zona, herpès, accident vasculaire cérébral, suites d'amputation (douleurs du membre fantôme)... Si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés, ils paraissent similaires et les caractéristiques cliniques ont de nombreux points communs.

Les douleurs neuropathiques peuvent être spontanées et associer la survenue d'accès paroxystiques (à type de décharges électriques) à un fond douloureux permanent (à type de brûlures). Elles peuvent aussi être provoquées : hyperpathie (réactions douloureuses disproportionnées stimulus douloureux) et allodynie (réactions douloureuses à des stimulations non nociceptives). Des troubles sensitifs objectifs (hyper et hypoesthésie) et subjectifs (dysesthésies, paresthésies) peuvent leur être associés. Ces douleurs ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

- En général, leur prise en charge médicamenteuse repose sur l'utilisation d'antidépresseurs (amitriptyline, clomipramine, imipramine, duloxétine) et de certains antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, phénytoïne, prégabaline). Cependant, ces médicaments ont une efficacité inconstante et des effets indésirables fréquents aux posologies efficaces et souvent gênants au point d'empêcher la poursuite du traitement.

La clomipramine, l'imipramine, la carbamazépine et la prégabaline sont indiquées dans les douleurs neuropathiques de l'adulte. C'est pour la clomipramine et l'imipramine que l'on dispose du recul d'utilisation le plus important. La carbamazépine a également l'indication « névralgies du trijumeau et du glosso-pharyngien ».

L'amitriptyline est indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

La duloxétine est indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques de l'adulte.

La gabapentine est indiquée dans les douleurs post-zostériennes et la phénytoïne dans la névralgie du trijumeau.

Les antalgiques habituels (paracétamol, AINS) n'ont pas d'efficacité avérée. La place des opioïdes est controversée dans le traitement au long cours de ces douleurs.

## La prégabaline : une alternative aux traitements actuels, mais un effet modeste

- La prégabaline inhibe la libération par les neurones de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P) en se liant à une sous-unité des canaux calciques de la membrane neuronale présynaptique. En dehors du traitement des douleurs neuropathiques, elle est indiquée chez l'adulte dans le traitement de certaines formes d'épilepsie et des troubles anxieux généralisés.

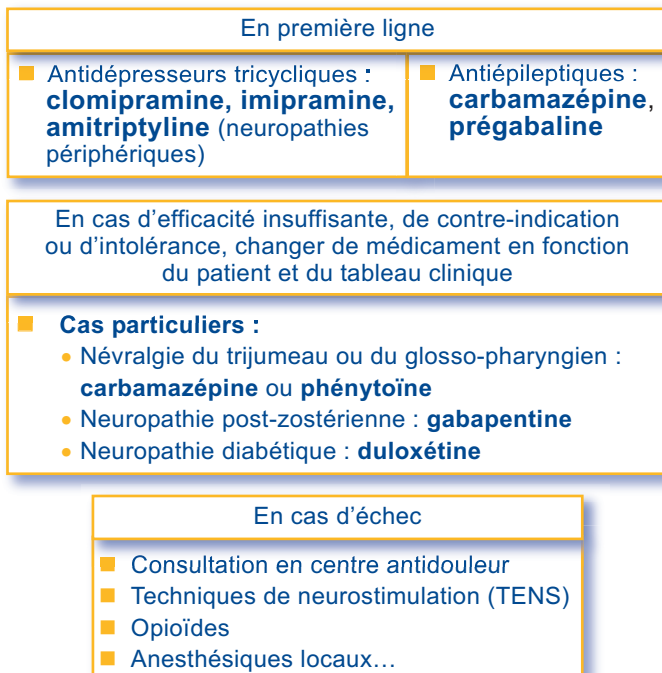
- L'efficacité de la prégabaline dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques a été notamment évaluée à partir de 11 études comparatives contre placebo : 5 dans la neuropathie post-zostérienne, 5 dans la neuropathie diabétique et 1 dans les neuropathies post-zostérienne et diabétique. Une réduction du score de douleur de 1 à 2 points sur une échelle de 0 à 10 a été montrée, variable selon les doses quotidiennes et le type de douleur. Cet effet est dose-dépendant entre 150 mg/j et 600 mg/j (posologie maximale). La durée des plus longues études en double aveugle a été de 12 semaines ; les données des études ouvertes prolongées suggèrent que l'efficacité du traitement se maintient à un an.

- Dans la douleur post-zostérienne, il y a eu davantage de patients répondeurs<sup>1</sup> sous prégabaline que sous placebo : avec 150 mg/j de prégabaline, 3,2 % à 19 % (selon les études) de répondeurs de plus que sous placebo ; avec 300 mg/j, 17,7 % à 22,3 % de répondeurs de plus ; avec 600 mg/j, 24 % à 30,1 % de répondeurs de plus.

1. Répondeurs : patients chez qui le score de douleur a diminué d'au moins 50 %.

- Dans la **neuropathie diabétique**, il y a eu davantage de patients répondeurs sous prégabaline que sous placebo : avec 300 mg/j, 3,4 % à 28 % (selon les études) de répondeurs de plus que sous placebo ; avec 600 mg/j, 15,8 % à 31 % de répondeurs de plus. Chez les patients traités par 150 mg/j, aucune différence significative par rapport au placebo n'a été mise en évidence.
- Dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique, une étude a comparé à un placebo la prégabaline (600 mg/j) d'une part, l'amitriptyline (75 mg/j) d'autre part. La diminution du score de douleur a été plus forte dans le groupe amitriptyline que dans le groupe placebo. En revanche, il n'a pas été observé de différence significative entre prégabaline et placebo en ce qui concerne la diminution du score de douleur. De même, en ce qui concerne le nombre de patients répondeurs, la différence entre l'amitriptyline et le placebo a été significative (46 % sous amitriptyline contre 30 % sous placebo,  $p = 0,034$ ), alors que la différence entre la prégabaline et le placebo ne l'a pas été (39,5 % sous prégabaline contre 30 % sous placebo, NS).
- Il n'y a pas eu d'étude prégabaline contre **gabapentine**.
- Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la prégabaline (150, 300 ou 600 mg/j) contre placebo chez 136 patients atteints de **douleurs neuropathiques centrales** par lésion de la moelle épinière. Au bout de 12 semaines de traitement, la diminution du score de douleur moyen a été plus importante sous prégabaline que sous placebo (- 1,97 contre - 0,43,  $p < 0,001$ ). Le pourcentage de patients répondeurs a été de 21,7 % sous prégabaline et de 7,5 % sous placebo ( $p = 0,019$ ). Les arrêts de traitement pour effets indésirables (somnolence, œdèmes des membres inférieurs, asthénie...) ont été plus fréquents sous prégabaline (21,4 % des patients) que sous placebo (13,4 % des patients).  
Il n'y a pas eu d'étude dans les cas de douleurs neuropathiques centrales dues à d'autres causes.
- Selon les recommandations de l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS), les **imipraminiques** et les **antiépileptiques** sont les médicaments dont l'efficacité est la mieux établie dans les diverses neuropathies et ils en sont des traitements de première intention (N. Attal et coll., *Eur J Neurol*, 2006, 13: 1153-69).

## Prise en charge médicamenteuse d'une douleur neuropathique



## AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

### ■ Posologie dans le traitement des douleurs neuropathiques

Voie orale. Le traitement par prégabaline peut être commencé à la dose de 150 mg/j, en deux ou en trois prises séparées, avec ou sans nourriture. En fonction de la réponse et de la tolérance, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg/j après un intervalle de 3 à 7 jours et, si nécessaire, à la dose maximale de 600 mg/j après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Si ce traitement doit être interrompu, il est recommandé de ne le faire que progressivement, sur une semaine au moins.

### ■ Précautions d'emploi

Une réduction de la posologie peut être nécessaire chez les patients âgés en raison de la diminution de leur fonction rénale – voir RCP (résumé des caractéristiques produit).

### ■ Contre-indications, interactions – Voir RCP.

### ■ Effets indésirables

Étourdissements et somnolence sont les effets indésirables les plus fréquents (il est bon d'en prévenir les patients, notamment les sujets âgés). Ils sont dose-dépendants et ont été signalés chez 21,7 % et 13,8 % des patients traités par 600 mg/j (contre 6,4 % et 3,8 % sous placebo). Les effets indésirables ont été responsables d'un arrêt de traitement chez 10,8 % des patients, tous dosages confondus (5,1 % sous placebo).

Une prise de poids a été observée chez les patients traités par prégabaline 600 mg/j (3,5 % contre 2,5 % sous placebo) ; les éventuelles conséquences de cette prise de poids sur l'équilibre glycémique des diabétiques ne sont pas connues. Une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains diabétiques prenant du poids sous prégabaline.

### ⚠ Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables.

Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le RCP est également disponible sur le site de l'Afssaps.

### ■ Prix et comparaisons (taux de remboursement : 65 %)

Médicament*	Coût de traitement journalier (CTJ)
Lyrica® 75 mg (prégabaline)**	1,60 € (150 mg/j, posologie initiale recommandée)
Lyrica® 300 mg (prégabaline)**	3,35 € (600 mg/j, posologie maximale)
Anafranil® ou générique 75 mg (clomipramine)	0,69 à 0,89 € (150 mg/j, posologie maximale)
Tofranil® 25 mg (imipramine)	0,56 € (300 mg/j, posologie maximale)
Tegreto® 400 mg ou générique (carbamazépine)	0,60 € (1 200 mg/j, posologie maximale)
Laroxyl® 50 mg (amitriptyline)	0,52 € (150 mg/j, posologie maximale)

\* Ces produits sont indiqués dans les douleurs neuropathiques de l'adulte, sauf l'amitriptyline, indiquée dans les seules formes périphériques. Le traitement doit se faire à la plus petite dose efficace.

\*\* Lyrica® est aussi disponible aux dosages de 25, 50, 100, 150 et 200 mg de prégabaline.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Juin 2007