

Douleur neuropathique des anciennes aux nouvelles modalités thérapeutiques

Andrée Néron, Robert Thiffault

« La souffrance est la loi de fer de la nature » — Euripide

Les stratégies de traitement de la douleur neuropathique avortent souvent et laissent pour compte une proportion de patients souffrants et esseulés. Une approche diagnostique humaine et souple, reposant sur une évaluation méthodique et cherchant à repérer le ou les divers mécanismes physiopathologiques en cause, est sans conteste une alliée pour orienter un choix pharmacologique. Les avancées thérapeutiques permettent d'innover : différentes voies d'administration, différentes formulations, de nouvelles molécules et différents algorithmes, selon les symptômes ou l'approche-médicaments, font en sorte que nous pouvons élargir nos horizons et offrir aux malades de nouveaux espoirs.

LA RICHESSE DES PAROLES empruntées par le malade pour décrire la réalité crue d'une douleur notamment lancinante, térébrante et cuisante ainsi que l'évaluation clinique révèlent souvent une algie de type mixte – à la fois nociceptive et neuropathique. L'approche pharmacologique visée comporte alors un régime où l'emploi des opiacés jouxte judicieusement celui des coanalgésiques.

La recherche sur la douleur neuropathique d'origine cancéreuse est peu éloquente, et la pratique s'appuie le plus souvent sur des études bien étayées, mais réalisées chez des sujets affectés par une douleur neuropathique non néoplasique. Les observations qui ont dicté la sélection de traitements proviennent d'études contrôlées comprenant des sujets atteints de neuropathie diabétique, de névralgie post-herpétique ou de névralgie du trijumeau (la rigueur des essais plus anciens ne peut égaler celle des essais

plus contemporains)¹. Aucun traitement ne s'est avéré curatif ou n'a la prétention de l'être. Malgré l'avancement des connaissances dans la compréhension des mécanismes de la douleur neuropathique, rien n'a permis l'élaboration d'une approche idéale reposant sur ces mécanismes. Dans la plupart des cas, la corrélation entre les mécanismes spécifiques et les découvertes faites à l'examen est difficile à établir. Un autre défi pour le médecin est aussi de distinguer douleur nociceptive et douleur neuropathique. Les symptômes mixtes peuvent coexister, notamment en présence de métastases osseuses ou d'envahissement viscéral.

Il n'existe que peu d'essais prospectifs à répartition aléatoire pouvant nous guider vers un programme thérapeutique multimodal incluant une pharmacothérapie.

Le problème des applications cliniques se situe dans le choix d'agents sélectionnés de façon uniforme pour tout patient, sans égard aux symptômes et aux syndromes spécifiques et individuels. Le succès d'un

M^{me} Andrée Néron et M. Robert Thiffault, pharmaciens, exercent au CHUS, hôpitaux Hôtel-Dieu et Fleurimont.

Aucun traitement de la douleur neuropathique ne s'est avéré curatif ou n'a la prétention de l'être.

Repère

Tableau 1**Agents de première ligne contre la douleur neuropathique²⁻¹³**

	Lidocaïne topique, timbre à 5 % (États-Unis)	Gabapentine	Antidépresseurs tricycliques
Douleur neuropathique non cancéreuse	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles
Douleur neuropathique cancéreuse	Données probantes non disponibles	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles
Applications actuelles	—	Voie orale : 900 mg/j–3600 mg/j (commencer par 100 mg/j–300 mg/j)	Voie orale : 10 mg/j–150 mg/j (amitriptyline, désipramine, doxépine, nortriptyline)
Nouvelles applications	—	Voie topique : gel pluronique 4 %–6 %*	Voie topique : <ul style="list-style-type: none"> ⊙ Amitriptyline à 2 % dans base hydrosoluble ou gel pluronique ⊙ Doxépine en crème à 3,3 %–5 % dans base hydrosoluble ou gel pluronique (utiliser les poudres)

*Gel pluronique ou organogel : base organique permettant la diffusion des médicaments à travers la peau.

SC : voie sous-cutanée ; IV : voie intraveineuse ; IR : voie intrarectale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

médicament pour un type de syndrome ne peut être assurément appliqué à différentes populations qui présentent des symptômes apparentés (un symptôme peut avoir à l'origine différents mécanismes ; un médicament peut n'être utile que pour une seule des caractéristiques de l'algie ressentie). La réalité, l'expérience et les connaissances actuelles font heureusement que nombre de coanalgésiques peuvent être efficaces contre de multiples composantes de la douleur¹.

La vaste majorité des études ont utilisé les scores d'intensité de la douleur (échelle analogique, numérique ou verbale) comme mesure d'efficacité clinique. Peu d'efforts ont été fournis pour individualiser les

symptômes (Ex. : douleur spontanée, hyperalgie, hyperesthésie, allodynie tactile, allodynie thermique, etc.) et analyser les répercussions du traitement sur ces composantes isolées.

Actuellement, il n'existe pas de traitement pouvant prévenir l'apparition de la douleur neuropathique ou apaiser adéquatement et de façon prévisible ou précise ce type d'algie une fois qu'elle est établie.

Puisque diverses causes peuvent contribuer à la douleur neuropathique, il n'est pas surprenant que la réponse au traitement médicamenteux varie grandement d'un malade à l'autre. Une réponse partielle à un traitement individuel est commune, et l'association de deux ou de plusieurs médicaments de

Opiacés	Venlafaxine	Corticostéroïdes (pour syndromes spécifiques uniquement)
Données probantes disponibles	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles
Données probantes disponibles	Peu de données probantes disponibles	Données probantes non disponibles
Voie orale, SC, IV, IR, spinale, transdermique	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Voie orale, 75 mg/j–225 mg/j ☉ Efficacité > à celle des ISRS 	Voie orale, SC, IV, IR, spinale
<ul style="list-style-type: none"> ☉ Topique : (notons qu'aucun essai n'a été publié sur la douleur neuropathique) ☉ Vaporisation : 10 mg/ml (NaCl à 0,9 % ou eau) ☉ 0,08 %–0,3 % dans une base hydrosoluble (Intrasite) ☉ Sublinguale (utiliser les formulations injectables à raison de 50 µg/ml) : fentanyl : 12,5 µg/dose–100 µg/dose sufentanil : 5 µg/dose–20 µg/dose (notons qu'aucun essai n'a été publié sur la douleur neuropathique) ☉ Intranasale : sufentanil : 4,5 µg/dose–36 µg/dose fentanyl : 20 µg/dose–40 µg/dose, utilisé dans un contexte expérimental seulement et avec un vaporisateur calibré ☉ Nébulisation : fentanyl : 25 µg/2 ml de soluté physiologique à 0,9 %/dose (notons qu'aucun essai n'a été publié sur la douleur neuropathique) 	—	—

première ligne peut être considérée²⁻⁵.

Quelles sont les nouvelles utilisations d'anciennes molécules et quelles sont les nouvelles percées ?

Selon les données probantes, les agents cibles de première ligne comprennent les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, les opiacés et la lidocaïne topique (le timbre cutané n'est accessible qu'aux États-Unis). Au Canada, il est possible de faire préparer par le pharmacien des formulations magistrales sous forme de crèmes ou d'onguents en différentes concentrations (jusqu'à 10 %). Les *tableaux I à V* décrivent les applications des médicaments existants contre la

douleur neuropathique. Les médicaments sur le marché depuis plusieurs années et classés comme agents de première (*tableau I*), de deuxième (*tableau II*) ou de troisième ligne (*tableau III*) sont indiqués dans les *tableaux I à III*. Le *tableau IV* contient les agents topiques non classés tandis que le *tableau V* regroupe les nouvelles molécules²⁻¹³.

Douleurs neuropathiques : quelles sont les associations judicieuses ?

Bien que plusieurs patients répondent favorablement à une association de deux ou trois agents, une attention plus soutenue doit être exercée lors de futurs ajouts. La loi du balancier (aider, ne pas nuire)

Tableau II**Agents de deuxième ligne contre la douleur neuropathique²⁻¹³**

	Bupropion	Lamotrigine	Paroxétine	Citalopram
Douleur neuropathique non cancéreuse	DPD	DPD	DPD	DPD
Douleur neuropathique cancéreuse	DPND	DPND	DPND	DPND
Applications actuelles	Voie orale 100 mg/j–300 mg/j	Voie orale ⊙ 25 mg/j–400 mg/j ⊙ Jusqu'à 700 mg/j ⊙ Commencer par 25 mg/j–50 mg/j ⊙ ↑ jusqu'à 100 mg/j au maximum en doses divisées le premier mois	Voie orale 20 mg/j–30 mg/j	Voie orale 20 mg/j–40 mg/j
Nouvelles applications	—	—	—	—

DPD : données probantes disponibles ; DPND : données probantes non disponibles

Agents de troisième ligne contre la douleur neuropathique²⁻¹³

	Lidocaïne	Mexilétine	Kétamine	Clonidine
Douleur neuropathique non cancéreuse	DPD	DPD	DPD (voie spinale, transdermique)	DPD
Douleur neuropathique cancéreuse	DPD	Études cas-témoins	DPD	DPD (voie spinale, transdermique)
Applications actuelles	IV, SC : ⊙ Bolus de 1 mg/kg–5 mg/kg Max. : 300 mg/bolus– 450 mg/bolus ⊙ Perfusion : 0,5 mg/kg/h (10 mg/h–150 mg/h) ⊙ Voie spinale ou IR, gel à 2 %, onguent à 5 %, association avec prilocaïne (EMLA)	Voie orale : 450 mg/j– 800 mg/j	Voie orale, SC, IV : 40 mg/j– 450 mg/j jusqu'à 3600 mg/j controverse sur le ratio voie orale/ voie parentérale : certains utilisent le ratio 1:1, d'autres choisissent une dose par voie orale > une dose par voie parentérale (accumulation du métabolite actif)	Voie orale, transdermique (États-Unis), spinale
Nouvelles applications	Topique dans crème, onguent, gel pluronique 2 %–10 % topique en association avec autres médicaments	—	Voie intranasale, IR, topique (2 %–10 % dans crème ou gel pluronique), gargarisme	Topique (0,02 % –0,2 % dans gel pluronique)

DPD : données probantes disponibles ; DPND : données probantes non disponibles ; SC : sous-cutanée ; IV : intraveineuse ; IR : intrarectale

doit dicter la conduite, et les ajouts ultérieurs doivent apporter un bienfait réel (le soulagement ou l'amélioration de la qualité de vie doivent emporter sur les risques encourus de trop vouloir apaiser

Anticonvulsivants

DPD (carbamazépine, phénytoïne)
DPND (acide valproïque)

DPND

Voie orale

- ⊕ Carbamazépine : 100 mg/j–1800 mg/j
- ⊕ Phénytoïne : 100mg/j–400mg/j
- ⊕ Acide valproïque : 500 mg/j–1250 mg/j

Voie topique : carbamazépine en gel pluronique à 7 % ;
Voie intrarectale : carbamazépine, acide valproïque

Baclofène
Clonazépan

DPD

DPD

DPND

Études cas-témoins

Voie orale :
5 mg/j–80 mg/j,
intrathécale

Voie orale : 0,5 mg/j–8 mg/j

Sublinguale, IR,
topique (2 % dans
une base hydrosoluble)

- ⊕ Sublinguale (utiliser
un comprimé ordinaire)
- ⊕ Pâte pour application intraorale
(dans Orabase) : mettre
la dose correspondante

profils de toxicité non additifs doit être judicieuse (Ex. : kétamine et clonazépan, kétamine et clonidine, préparation topique et agent à action générale, topiramate et valproate [effet contraire pour la prise de poids, tremblements attribuables au valproate atténués par la prise de topiramate], gabapentine associée à un cannabinoïde pour un patient présentant un risque de convulsions) (*tableau VI*).

Le traitement ne constitue pas un contrat rigide et pérenne, mais plutôt une convention perfectible. Une révision à la baisse (ou une cessation) peut être envisagée après une période prolongée de soulagement et de récupération fonctionnelle.

Quelques mots pratiques sur des molécules moins connues et utilisées en clinique pour ce type de douleur

La lidocaïne et la kétamine^{7,14-16}

Certains cliniciens préfèrent instaurer un traitement par la lidocaïne en administrant un bolus de 1 mg/kg à 5 mg/kg (dose maximale de 300 mg) sur une période de 15 à 60 minutes, suivi ou non d'une perfusion de 0,5 mg/kg/h qui sera majorée par paliers de 0,25 mg/kg/h jusqu'au soulagement de la douleur ou jusqu'à l'apparition des effets indésirables (paresthésie, sensation auditive anormale, confusion, hypotension). Cette dose de lidocaïne peut également être fractionnée et administrée toutes les quatre heures par perfusion intermittente.

La lidocaïne est offerte sous forme de poudre non stérile et de formulation parentérale dosée à 4 mg/ml (soluté de 250 ml) et à 20 mg/ml (seringue de 5 ml). Concernant la perfusion sous-cutanée, il faut utiliser la lidocaïne sous forme de poudre non stérile afin d'avoir une concentration de 200 mg/ml de manière à obtenir un débit moins élevé et une meilleure tolérance des tissus sous-cutanés (pour la préparation voir le chapitre 6 du *Guide pratique des soins palliatifs: gestion de la douleur et autres symptômes*. 3^e éd. Montréal : Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ; 2002. p. 90 ou 91.

La kétamine (Ketalar), un antagoniste des récepteurs NMDA, peut s'administrer selon plusieurs schémas posologiques par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse. L'utilisation d'une dose d'essai de 10 mg à 20 mg peut être utile afin d'en vérifier l'efficacité.

« complètement » la douleur). L'association des agents présentant des mécanismes d'action différents et des

Tableau IV**Agents topiques non classifiés contre la douleur neuropathique²⁻¹³**

	Capsaïcine	Nitroglycérine
Douleur neuropathique non cancéreuse	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles
Douleur neuropathique cancéreuse	Données probantes disponibles	Données probantes disponibles
Applications	Topique (0,025 % et 0,075 %)	Topique : Onguent à 0,2 %–0,8 %

La prise quotidienne par voie orale se fait habituellement en trois ou quatre doses en raison d'un métabolite actif dont la demi-vie est d'environ 12 heures. La posologie initiale de 10 mg à 15 mg, deux fois par jour, peut être majorée tous les deux jours jusqu'à la posologie maximale de 450 mg par jour. La dose orale devra être diluée dans un jus ou un cola juste

avant l'administration afin de masquer le goût amer du produit.

L'emploi par voie sous-cutanée ou intraveineuse se fera le plus souvent à l'aide d'une perfusion continue. La préparation injectable de 10 mg/ml ou de 50 mg/ml pourra être diluée, si désiré, à une concentration de 1 mg/ml ou de 2 mg/ml dans un soluté physiologique à 0,9 %. Le débit initial sera de 3 mg/h, puis sera ensuite augmenté progressivement jusqu'à l'efficacité (dose maximale habituelle de 500 mg/j) ou la survenue d'effets indésirables (hallucinations, rêves désagréables,

réactions d'émergence). Il est également possible d'administrer la kétamine par voie sous-cutanée toutes les quatre heures.

Plusieurs études cas-témoins mentionnent d'autres utilisations cliniques de la kétamine aux fins d'analgésie en soins palliatifs. L'administration par voie sous-cutanée d'une dose unique de 0,5 mg/kg

Nouveaux agents contre la douleur neuropathique²⁻¹³

	Prégabaline	Tramadol (Tramacet au Canada)	Cannabinoïdes	Duloxétine (à l'étude au Canada)	Topiramate	Oxcarbazépine
Douleur neuropathique non cancéreuse	DPD	DPD	DPD	DPD	DPD	DPD
Douleur neuropathique cancéreuse	DPND	DPND	DPND	DPND	DPND	DPND
Applications	Voie orale : 150 mg/j– 600 mg/j	Voie orale : 100 mg/j– 400 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Voie orale, nabilone : 0,25 mg/j–10mg/j ; dronabinol : 5 mg/j–20 mg/j) ☉ Voie sublinguale, transmucosale : Sativex en vaporisateur – mélange THC et cannabidiol : 4 vap./j–12 vap./j 	<ul style="list-style-type: none"> ☉ Voie orale : 60 mg/j– 120 mg/j* 	Voie orale : 50 mg/j– 400 mg/j	Voie orale : 600 mg/j– 2400 mg/j

DPD : données probantes disponibles ; DPND : données probantes non disponibles

*Efficacité > à celle des ISRS

à 1,0 mg/kg, associée ou non aux benzodiazépines, peut procurer une analgésie intéressante lors de manœuvres douloureuses prolongées pour lesquelles les modalités thérapeutiques usuelles ont échouées.

Les cannabinoïdes

Le débat sur l'utilisation des cannabinoïdes est sans cesse renouvelé. L'intérêt et les arguments des cliniciens partisans de leur emploi (multiples mécanismes d'action, liaison à des récepteurs propres aux cannabinoïdes, preuves fondées sur l'expérience personnelle) sont presque aussi convaincants que ceux des tenants en décourageant l'usage (données probantes insuffisantes, préjugés).

Pour être à la fois juste et pratique, il faut mentionner qu'avec les agents contemporains (nabilone, dronabinol), il existe peu de données en faveur d'un effet analgésique franc (dose unique, études de cas, études de cohorte, petites études à devis douteux, amélioration subjective seulement des paramètres évalués, quelques études positives sur le dronabinol

contre la sclérose en plaques). En gardant ceci en mémoire, l'utilisation de cette classe thérapeutique peut être envisagée au quotidien dans des contextes cliniques où l'on veut associer des agents (analgésie non optimale avec plusieurs agents) ou bénéficier d'actions multiples des cannabinoïdes (Ex. : effet anti-émétique et analgésique, effet analgésique et hypnotique ou anxiolytique. On sait que les cannabinoïdes

peuvent causer une diminution de la pression intraoculaire et qu'ils pourraient alors être avantageux dans certaines situations). Le traitement peut être instauré à faible dose et ajusté en fonction de la tolérance et de la réponse clinique. Le nabilone–Cesamet (produit remboursé par la RAMQ) peut être commencé à raison de 0,25 mg à 0,5 mg par jour au coucher (pour la dose de 0,25 mg, le patient peut ouvrir les capsules de 0,5 mg et en prendre la moitié ou le pharmacien peut faire une préparation magistrale dosée à 0,5 mg/5 ml dans une base de sirop simple). La dose de départ de dronabinol–Marinol (produit non couvert par la RAMQ) est de 2,5 mg, deux fois par jour.

La prévalence d'effets indésirables, notamment centraux et liés à la dose, constitue l'étape limitant l'emploi de ces deux agents. La recherche actuelle tente de synthétiser des molécules apparentées pouvant cibler les récepteurs à cannabinoïdes périphériques (CB₁, CB₂) et permettant d'éliminer ou du moins de réduire ces désagréments.

Depuis quelques mois, le Sativex (association de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) à raison de 27 mg/ml et de cannabidiol à raison de 25 mg/ml*) est autorisé, sous réserve de la publication de nouveaux résultats, comme médicament d'appoint dans le soulagement de la douleur neuropathique chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques. Le coût du traitement doit être assumé par les malades, car ce produit n'est pas couvert par la RAMQ en raison du manque de données probantes. Toutefois, quelques études ont révélé des résultats significatifs quant à l'amélioration des cotes de douleur et d'autres symptômes¹⁷. Les coûts sont pratiquement prohibitifs pour le bénéficiaire qui ne peut pas obtenir de remboursement,

*Fait intéressant, le cannabidiol possède des effets thérapeutiques et peut diminuer les effets psychiatriques du premier cannabinoïde.

Lévétiracétam

DPND
(études cas-témoins)

DPND
(études cas-témoins)

Voie orale :
500 mg/j–3000 mg/j

Bien que plusieurs patients répondent favorablement à une association de deux ou trois agents, une attention plus soutenue doit être exercée lors de futurs ajouts.

Le traitement n'est pas un contrat rigide et pérenne, mais plutôt une convention perfectible. Une révision à la baisse (ou une cessation) peut être envisagée après une période prolongée de soulagement et de récupération fonctionnelle.

Repères

Tableau VI

Associations médicamenteuses et pharmacovigilance

Éviter	
Combinaisons	Effets
Tramacet + ISRS*	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Inhibition du métabolisme du Tramacet* ⊗ Augmentation de l'exposition au Tramacet ⊗ Syndrome sérotoninergique potentiel[†]
Tramacet + bupropion	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Syndrome sérotoninergique potentiel[†]
Lamotrigine + carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Addition des effets centraux et allergiques
Méthadone + ISRS (sauf citalopram)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Interaction (ou surveiller de près) : inhibition du métabolisme de la méthadone
Méthadone + carbamazépine, oxcarbazépine ou phénytoïne	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Interaction : augmentation du métabolisme de la méthadone (syndrome de sevrage potentiel)
Antidépresseurs tricycliques + mexilétine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Toxicité cardiaque : potentiel de toxicité cardiaque des deux médicaments (interaction non prouvée, mais à éviter)
Antidépresseurs tricycliques + bupropion	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Diminution du seuil de convulsions
Topiramate + carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Troubles de concentration et tremblements

Attention	
Combinaisons	Effets
Valproate + lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ajustement de la dose en fonction de l'interaction ⊗ Addition des effets indésirables, notamment allergiques
Méthadone + bupropion	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Interaction potentielle : même voie principale d'élimination des deux médicaments
Antidépresseurs tricycliques + clonidine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Voie orale : aggravation de l'orthostatisme[‡]
Antidépresseurs tricycliques + carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Addition des effets anticholinergiques[§]
Antidépresseurs tricycliques + ISRS	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Syndrome sérotoninergique potentiel^{*†}
Carbamazépine + clonazépan	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ↑ métabolisme du clonazépan
Carbamazépine + fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ↑ métabolisme du fentanyl
Carbamazépine ou phénytoïne + corticostéroïdes	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ ↑ métabolisme des corticostéroïdes ⊗ Interaction biunivoque des corticostéroïdes et de la phénytoïne
Topiramate et kétamine à action générale	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Troubles de mémoire, de concentration

*Interactions pharmacocinétiques ; †Interactions pharmacodynamiques ; ‡Ne s'applique pas si la voie topique est utilisée ; §Molécules apparentées par leurs structures chimiques

Le terme « Éviter » ne constitue pas un absolu, mais invite plutôt à la vigilance (interaction non prouvée, toxicité grave potentielle).

Le terme « Attention » (interaction plus ou moins prouvée ou bien étayée et conduite à tenir explicite ou association le plus souvent inévitable).

Pour de plus amples informations, consulter l'algorithme du texte « La guerre des nerfs : comprendre et soulager de façon stratégique » dans *Le Médecin du Québec* 2006 ; 41 (4) : 83-6.

soit environ 500 \$ pour quatre flacons (un flacon permet l'administration de 51 doses mesurées).

L'épineuse question des interactions médicamenteuses demeure en suspens. De manière générale, plusieurs cannabinoïdes ont la possibilité d'agir sur

plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 hépatique. Ils peuvent être transformés par une de ces voies ou influencer sur le devenir d'autres médicaments métabolisés par ces voies (les cannabinoïdes peuvent être substrats, inhibiteurs ou inducteurs). Toutefois,

Tableau VII**Ajustement de la posologie de la prégabaline selon la fonction rénale**

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale de prégabaline*		Fréquence d'administration
	Dose de départ (mg/j)	Dose maximale (mg/j)	
> 60	150	600	2 ou 3 f.p.j.
30–60	75	300	2 ou 3 f.p.j.
15–30	25–50	150	1 ou 2 f.p.j.
< 15	25	75	1 f.p.j.
Dose supplémentaire consécutive à l'hémodialyse (mg)	25	100	Dose supplémentaire en une seule prise

*Il faut diviser la dose quotidienne totale (mg/j) par la fréquence d'administration pour obtenir la dose par prise (mg/dose).
Source : Monographie de la prégabaline.

il est difficile de prévoir les retombées réelles d'une interaction en puissance pour un patient donné. Les données actuelles stipulent que l'utilisation du produit Sativex en vaporisation procurerait une exposition insuffisante pour produire une interaction factuelle avec une autre molécule (l'avenir nous permettra de préciser ces données)^{17,18}.

La prégabaline (Lyrica^{MC})^{19,20}

La prégabaline possède un mécanisme ainsi qu'un spectre d'action similaires à ceux de la gabapentine. Elle se lie à la sous-unité alpha-2-delta qui est une protéine auxiliaire associée aux canaux calciques sensibles à une différence de potentiel. Cette action freine l'entrée d'ions calcium dans les terminaisons présynaptiques, diminuant ainsi la libération des neurotransmetteurs excitateurs, comme le glutamate, la substance P et la noradrénaline. La baisse de la stimulation des récepteurs postsynaptiques qui en résulte est à l'origine des propriétés analgésiques, anti-convulsivantes et anxiolytiques de la prégabaline. Il est à noter que malgré la ressemblance de structure avec le GABA (neurotransmetteur inhibiteur), l'activité de la prégabaline ne passe pas par les récepteurs GABA_A et GABA_B.

La prégabaline est indiquée dans le traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique et aux névralgies postzostériennes.

Les principaux effets indésirables de la prégabaline révélés par les essais cliniques (> 5 %) consistaient

en des étourdissements (de 9 % à 37 %), de la somnolence (de 6,1 % à 24,7 %), un œdème périphérique (de 6,6 % à 16,2 %) et une sécheresse de la bouche (de 1,9 % à 14,9 %). La gravité de ces effets indésirables était liée à la dose du médicament. Les effets menant le plus souvent à l'abandon (9 % des patients sous prégabaline contre 4 % de ceux sous placebo) sont les étourdissements et la somnolence. Ces derniers, quoique fréquents, sont habituellement transitoires.

Contrairement à la gabapentine, l'absorption de la prégabaline, aux doses utilisées en clinique, n'est pas limitée par un transporteur actif. L'absorption est donc proportionnelle à la dose. La posologie de départ suggérée chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min est de 150 mg/j fractionnée en de deux à trois prises (demi-vie : 6,3 heures). Certains cliniciens vont commencer la prégabaline à une posologie inférieure à 150 mg/j (de 50 mg/j à 100 mg/j) chez les patients sensibles aux effets cités précédemment. La dose maximale recommandée est de 600 mg/j. La posologie doit être adaptée en fonction de la réponse clinique. L'état d'équilibre est généralement atteint rapidement (24 h–48 h), ce qui donne une plus grande souplesse pour l'ajustement des doses. Le médicament n'est pas lié aux protéines plasmatiques et est excrété sous forme inchangée par voie rénale. La prégabaline est donc peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicamenteuses, mais demande tout de même une vigilance en présence

Tableau VIII**Effacité et profil de toxicité fondés sur des données probantes (NNT et NNH)¹⁵**

Médicaments	NNT*	NNH†	Aspects pratiques
⊕ ADT (antidépresseurs tricycliques)	3,1	14,7	⊕ La désipramine et la nortriptyline ont moins d'effets indésirables que l'amitriptyline.
⊕ ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine)	6,8	—	⊕ Éviter les ISRS ayant plus d'effets indésirables ou un potentiel d'interactions médicamenteuses : paroxétine (Paxil).
⊕ IRSN (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline)	5,5	—	⊕ La mirtazapine (Remeron) a un effet sédatif, ce qui peut être utile chez un patient qui se plaint de douleurs nocturnes.
⊕ ISRD (inhibiteurs du recaptage de la dopamine)	1,6	—	Certains cliniciens combinent le bupropion (Wellbutrin SR) et la venlafaxine (Effexor XR) afin d'obtenir un spectre élargi du recaptage de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine.
⊕ Anticonvulsivants			
⊕ Carbamazépine (Tegretol)	2,0	21,7	⊕ L'utilisation de la formulation à action prolongée (LA) permet une réduction des effets indésirables.
⊕ Gabapentine (Neurontin) et prégabaline (Lyrica)	4,7	17,8	⊕ Ces médicaments sont très sédatifs. Pour tirer profit de cet effet, il est donc possible de commencer le traitement par une dose plus importante au coucher, tout en donnant une dose plus faible le jour. Les capsules peuvent être ouvertes, et le contenu versé dans un demi-verre d'eau ou de jus ou encore dans de la crème glacée juste avant la prise afin d'en masquer le goût.
⊕ Topiramate (Topamax)	7,4	6,3	⊕ Les effets centraux, notamment les troubles de concentration et de mémoire, pourraient faire obstacle à l'utilisation du médicament.
⊕ Opiacés	2,5	17,1	⊕ Utiliser les formulations à action prolongée dès que possible.
⊕ Antagonistes du récepteur NMDA	7,6	12,5	⊕ Les principaux agents sont : la kétamine (Ketalar), le dextrométhorphanne (formulations DM) et la méthadone.
⊕ Autres médicaments			
⊕ Cannabinoïdes	—	—	⊕ Une préparation liquide à raison de 0,5 mg/5 ml peut être faite avec du sirop simple.
⊕ Capsaïcine topique	4,4	—	⊕ La sensation de brûlure limite son emploi (appliquer de la lidocaïne à 5 % une demi-heure avant chaque application).
⊕ Mexilétine	7,8	—	⊕ Certains cliniciens vont tenter une perfusion de lidocaïne avant d'instaurer ce médicament.

*Nombre de patients à traiter pour obtenir un soulagement de 30 % à 50 % chez un malade répondant aux critères d'admissibilité à l'étude.

†Nombre de patients à traiter pour obtenir un effet indésirable sérieux nécessitant l'abandon du traitement.

d'insuffisance rénale (tableau VII).

À ce jour, aucune publication n'a comparé la prégabaline et la gabapentine chez des patients souffrant de douleur neuropathique, malgré le fait que ces agents sont souvent utilisés dans cette indication.

Le tableau VIII résume les principales données de

l'article de Finnerup et ses collaborateurs¹⁵. Le nombre de sujets à traiter (NNT ou *Number Needed to Treat*) correspond au nombre de patients qui doivent recevoir le même traitement pour obtenir un soulagement de 30 % à 50 % chez un malade répondant aux critères d'admission à l'étude. Si on considère le bu-

propion (dont le NNT est de 1,6) par rapport aux antidépresseurs tricycliques (dont le NNT est de 3,1), ces derniers sont tout de même considérés comme plus efficaces du fait qu'un grand nombre d'études ont permis de calculer ce NNT contrairement au bupropion pour lequel le nombre de patients répertoriés dans l'ensemble des études est faible. 🦋

Date de réception : 5 juillet 2006
Date d'acceptation : 18 août 2006

Mots clés : douleur neuropathique, anticonvulsivants, antidépresseurs, antiarythmiques, anesthésiques locaux, récepteurs NMDA

M^{me} Andrée Néron a été conférencière pour Pfizer. M. Robert Thiffault a été conférencier pour Janssen-Ortho, Pfizer, Purdue Pharma et Sandoz

Bibliographie

1. Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 25 (5s) : S12-7.
2. Wallace MS. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005 ; 18 (5) : 548-54.
3. McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs* 2003 ; 17 (14) : 1031-43.
4. Stacey BR. Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005 ; 84 : S4-S16.
5. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM et coll. Contemporary management of neuropathic pain for the primary physician. *Mayo Clin Proc* 2004 ; 79 (12) : 1533-45.
6. Jones M. Chronic neuropathic pain: pharmacological interventions in the new millennium—A theory of efficacy. *Int J Pharm Compounding* 2000 ; 4 (1) : 6-15.
7. Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, Naco GC, Wallace M, von Gunten CF. Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatient hospice review. *J Palliat Med* 2004 ; 7 (5) : 660-7.
8. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002 ; 19 (12) : 929-45.
9. Kronenberg RH. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002 ; 16 (3) : 27-35.
10. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2001 ; 12 (2) : 447-59.
11. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 26 (6) : 1073-4.
12. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1730-9.
13. Prager JP. Neuroaxial medication delivery. *Spine* 2002 ; 27 (22) : 2593-605.
14. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 (1) : 60-5.
15. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS et coll. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005 ; 118 (3) : 289-305.
16. Plante M, Nadeau C, Bédard V, Huot AM. La kétamine. *Bulletin de la Maison Michel-Sarrazin*, septembre 2005.
17. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ. The medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Londres : *Pharmaceutical Press*; 2004 : 488 p.
18. Cannabinoids for pain management. *Pain Res Manage* 2005 ; 10 (suppl.) : 3A-46A.
19. Frampton JE, Lesley JS. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004 ; 64 (24) : 2813-20.
20. Frampton JE, Rachel HF. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005 ; 65 (1) : 111-8.

Summary

The Burden of Neuropathic Pain: From Old to New Pharmacological Interventions. Neuropathic pain may have multiple aetiologies. It is caused by damage or dysfunction of a central or peripheral nerve. While pharmacological interventions are effective for some patients, they have limited value for others leading them to loneliness and social withdrawal. Pharmaceutical compounding, new drug formulations and approvals, new routes of drug administration and management strategies using evidence-based mechanisms and symptoms based on algorithms may offer opportunities to expand our knowledge of pharmacological treatments.

Keywords: neuropathic pain, NMDA receptors, anticonvulsants, antidepressants, anti-arrhythmic agents, local anaesthetic agents



Médecins omnipraticiens

Avez-vous déjà vu ce programme ?

(Ensaché avec le présent numéro de la revue.)

