

GABAPENTINOIDES

Date de l'évaluation : mars 2024

Généralités

Les gabapentinoïdes comprennent la prégabaline (commercialisée originalement sous le nom de Lyrica®) et la gabapentine (commercialisée originalement sous le nom de Neurontin®), ces deux molécules ont été synthétisées comme des analogues du GABA mais n'ont en réalité peu ou pas d'action directe GABAergique (Sills 2006) bien qu'indirectement, elles pourraient augmenter les taux de GABA.

La gabapentine possède une cinétique non linéaire dès administration orale de 100 mg et sa biodisponibilité orale absolue diminue avec l'accroissement de la dose. A titre d'exemple, il a été rapporté une biodisponibilité orale de 59% pour 400 mg et de 34% pour 2400 mg. La prise concomitante de nourriture n'influence en revanche pas sa biodisponibilité. La gabapentine est une molécule de petite taille traversant rapidement la barrière hématoencéphalique, où l'on retrouve environ 20% du taux plasmatique au steady-state. La gabapentine ne subit pas de métabolisme, ni n'interfère avec le métabolisme d'autres médicaments et demeure éliminée exclusivement par voie rénale sous forme inchangée. La gabapentine atteint le C_{max} en 2-3 heures. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 6 heures. A des doses très élevées et chez l'insuffisant rénal, la demi-vie est significativement augmentée, nécessitant un espacement de l'intervalle d'administration ou une diminution de la posologie proportionnellement à la diminution de la clairance à la créatinine.

La prégabaline est rapidement absorbée après une prise orale. Le pic plasmatique est observé après 1,5 heures. La biodisponibilité orale est d'environ 90%. L'état d'équilibre est obtenu après 1 à 2 jours. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques et sa métabolisation est négligeable. La prise de nourriture n'influence pas l'absorption de manière significative. Environ 98% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 6,3 heures. En cas d'insuffisance rénale, la dose de prégabaline devrait être réduite en fonction de la clairance à la créatinine.

En termes de compliance, la gabapentine nécessite trois prises quotidiennes alors que la prégabaline peut se prendre en deux fois quotidiennement. La raison de cette différence est probablement à rechercher dans la saturabilité de l'absorption de la gabapentine, favorisant des doses plus faibles et plus fréquentes.

La prégabaline est structurellement analogue à la gabapentine. Le mécanisme d'action de ces molécules est similaire en agissant sur les canaux calciques dépendants du voltage ; en particulier les récepteurs pré-synaptiques α_2 sont des récepteurs de choix pour l'action de la prégabaline et de la gabapentine sur la douleur. Ces molécules ont aussi une action sur les récepteurs α_2/δ_1 des neurones excitateurs et α_2/δ_2 des neurones inhibiteurs, l'action sur les premiers récepteurs semblant être probablement le mécanisme d'action principal (Sills 2006). Des différences du mécanisme d'action entre les deux molécules ne semblent pas être objectivées jusqu'à maintenant.

Les indications des deux molécules sont relativement superposables. Néanmoins sur le plan réglementaire suisse, il existe des différences quant à leurs indications enregistrées, la prégabaline, en comparaison avec la gabapentine, possède en plus une indication dans le traitement du trouble anxieux généralisé.

Indication de **la prégabaline** (compendium.ch)

Douleurs neuropathiques

La prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. Des études cliniques ont démontré l'efficacité de la prégabaline contre les douleurs neuropathiques dans la polyneuropathie diabétique, la névralgie postherpétique, ainsi que dans les lésions de la moelle épinière (modèles pour les douleurs neuropathiques d'origine centrale).

Épilepsie

La prégabaline est utilisée dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles comportant ou non une généralisation secondaire chez les patients adultes qui répondent de façon insuffisante à d'autres antiépileptiques.

Troubles anxieux généralisés

La prégabaline est utilisée pour le traitement des troubles anxieux généralisés de l'adulte.

Indication de **la gabapentine** (compendium.ch)

Épilepsie

Monothérapie chez les patients dès 12 ans présentant des crises focales avec ou sans épilepsie secondaire généralisée. Traitement adjuvant chez les patients dès 3 ans présentant des crises focales avec ou sans généralisation secondaire.

Douleurs neuropathiques

Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte lors de neuropathie diabétique ou de névralgie postherpétique.

Il faut donc noter que la différence entre les deux molécules réside en l'absence d'une indication enregistrée de la gabapentine dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Il existe cependant un petit nombre d'essais cliniques qui suggèrent une action anxiolytique de cette molécule, notamment observée dans l'anxiété avant chirurgie, par exemple Clarke et al. (2013) ou chez les survivantes de cancer du sein (Lavigne et al. 2012). Cependant aucun essai d'enregistrement dans cette indication n'a été publié.

De manière générale, la littérature sur ces deux molécules se résume comme suit en ce qui concerne les indications enregistrées :

Epilepsie focale

Une revue Cochrane supporte clairement l'indication de la prégabaline dans le traitement de l'épilepsie focale résistante au traitement (Panebianco et al 2022).

En termes de différence d'efficacité entre les gabapentinoïdes, une étude de 484 patients avec épilepsie focale réfractaire (French et al 2016) n'a montré aucune différence d'efficacité entre la prégabaline (jusqu'à 600 mg/j) et la gabapentine (jusqu'à 1800 mg/j) sur la fréquence des crises d'épilepsies.

Douleurs neuropathiques

Une revue Cochrane conclut que la prégabaline à des doses orales quotidiennes de 300 à 600 mg peut entraîner un soulagement satisfaisant de la douleur (odds ratio d'au moins 1.5 vs placebo pour une réduction de 50% de la douleur) chez certaines personnes atteintes de névralgie post-zostérienne et de neuropathie diabétique douloureuse. Les preuves d'efficacité pour d'autres types de neuropathie sont en revanche limitées (Derry et al 2019).

Une revue Cochrane conclut que la gabapentine à des doses de 1800 à 3600 mg par jour (1200 à 3600 mg gabapentine encartil) peut induire un soulagement de la douleur chez certains patients atteints de névralgie post-zostérienne et de neuropathie diabétique (odds ratio d'au moins 1.7 vs placebo pour une réduction de 50% de la douleur). Les preuves d'efficacité sur d'autres types de douleur neuropathique sont ici aussi limitées (Wiffen et al 2017).

En terme d'efficacité comparative, un essai croisé sur 20 patients avec douleurs sciatiques chroniques a montré une diminution statistiquement significative sur la douleur tant avec la prégabaline qu'avec la gabapentine; en comparaison directe la gabapentine (jusqu'à 2400 mg/j) a montré une réduction légèrement supérieure du score sur l'échelle d'intensité de la douleur par rapport à la prégabaline (jusqu'à 600 mg/j) ($p = 0,035$) (Robertson et al 2019).

Dans un essai sur la douleur post-kératectomie photo-réfractive comparant la gabapentine (300 mg) à la prégabaline (75 mg) chez 150 patients, les deux molécules présentaient un effet anti-douleur d'un même ordre de grandeur (Pakravan et al 2012).

Un essai en parallèle de 270 patients avec douleurs sur neuropathie diabétique comparant la gabapentine (doses de 300mg à 3600 mg) vs la prégabaline (doses 75mg à 600 mg) a montré un effet antalgique favorable avec les deux produits mais aucune différence d'efficacité statistiquement significative entre eux-ci (Mimenza et al 2016).

Un essai clinique croisé chez 40 patients avec douleurs neuropathiques dans le cadre d'une insuffisance rénale nécessitant une dialyse a montré les résultats suivants : les patients ont reçu soit de la prégabaline (75 mg) ou gabapentine (300 mg) avec pour résultat dans les deux groupes une amélioration statistiquement significative de la douleur et de la qualité de vie ; aucune différence statistiquement significative ne pouvait être observée entre les deux produits (Attalay et al 2013).

D'après les comparaisons essentiellement indirectes, les gabapentinoïdes sont probablement légèrement moins efficaces que les antidépresseurs utilisés pour le traitement de la douleur chronique (Matthieson et al 2020).

Trouble anxieux généralisé

De nombreux essais cliniques ont démontré l'efficacité de la prégabaline dans le traitement du trouble anxieux généralisé : pour reprendre les essais cliniques d'enregistrement, la prégabaline à 150 mg/j ou 200mg/j ou 600mg/j sur une période de quatre semaines induisait des réductions sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton comparable à celle observée sous alprazolam et statistiquement supérieure à celle sous placebo (Pande et al 2003 ; Feltner et al 2003).

Il est à noter que le traitement avec la prégabaline peut être proposé dans le trouble anxieux généralisé mais il paraît être de durée limitée à l'instar de ce qui se passe avec les benzodiazépines. L'indication anxiolytique de la prégabaline a été testée dans des essais cliniques de 4 à 6 semaines et une utilisation plus longue ne semble pas forcément être tenable à l'instar de ce qui est recommandé pour les benzodiazépines (Horowitz 2021).

Comme mentionné, plus haut, la gabapentine aurait également un effet anxiolytique mais les données cliniques sont plus limitées et cette indication n'est pas enregistrée.

Indications non-enregistrées en Suisse

Dans les indications non enregistrées suivantes, on trouve des résultats probants d'un effet des gabapentinoïdes :

Prurit

Une efficacité des gabapentinoïdes dans le prurit a été observée notamment dans le prurit urémique et neurogène. Une méta-analyse en réseau totalisant 1180 patients sous hémodialyse montrait une efficacité de la gabapentine (diminution sur une échelle visuelle de 5.2 points) et de la prégabaline (diminution sur une échelle visuelle de 4.6 points), dans une moindre mesure, pour calmer le prurit (Feng et al 2021). En comparaison directe, dans un essai clinique sur 90 patients avec une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse, la prégabaline induisait plus de sédation du prurit que la gabapentine (P= 0.026) (Khan et al 2022). Par contre, un essai croisé de 40 patients avec prurit dans le cadre de l'hémodialyse a testé soit de la gabapentine (300 mg) soit de la prégabaline (75 mg) avec pour résultats une réduction statistiquement significative du prurit et de la douleur avec les deux produits, mais cette fois sans preuve de différence d'efficacité entre les deux molécules (Solak et al 2012).

Restless leg syndrome

La gabapentine et la prégabaline peuvent améliorer les symptômes du restless legs syndrome (Lal et al 2012, Allen et al 2010).

Fibromyalgie

Une méta-analyse de 44 essais (Migliorini 2022) a montré un effet favorable (sur le fibromyalgia impact questionnaire et sur la qualité du sommeil) de la prégabaline (450 mg). Pour la gabapentine, les résultats d'une autre méta-analyse n'étaient pas concluants (Cooper et al 2017).

Traitement de la douleur aiguë

Les gabapentinoïdes ont été proposés dans le cadre du traitement de la douleur aiguë pour épargner l'utilisation d'opioïdes. Cependant, une méta-analyse de 281 essais cliniques dans cette indication n'a pas pu conclure à un effet probant des gabapentinoïdes contre la douleur aiguë (Verret et al 2020).

Il est à noter aussi que les gabapentinoïdes ont été testé pour certaines pathologies neuropsychiatriques comme la dépendance, la dépression ou le sevrage de substances addictives, mais les preuves cliniques dans ces indications sont moins probantes voire non-concluantes.

Sur le plan de la sécurité :

Les gabapentinoïdes sont des médicaments à action centrale et les effets indésirables les plus courants (observés chez jusqu'à 30 % des adultes) sont la sédation et les étourdissements. D'autres effets indésirables courants comprennent, pour la prégabaline, les nausées, vomissements, maux de tête, troubles intestinaux, diplopie, dysarthrie, vertiges, prise de poids et œdèmes des membres inférieurs; pour la gabapentine, les vertiges, l'ataxie, diplopie ; les troubles gastro-intestinaux semblent légèrement moins prévalents que pour la prégabaline.

Après quelques semaines d'utilisation et en cas d'arrêt brusque, un syndrome de sevrage similaire à ceux des benzodiazépines peut être observé. Une administration de durée limitée est proposée pour l'indication de l'anxiété généralisée (Horowitz et al 2021). Sur le plan de la fréquence des effets indésirables, les deux molécules entraîne de tels effets avec des fréquences semblables (63% des patients pour la gabapentine et 69% des patients pour la prégabaline, Matthieson et al. 2020)

Les gabapentinoïdes ne sont pas métabolisés par les cytochromes et ne modifient pas leur activité (*in vitro* la gabapentine montre une légère inhibition du CYP2A6). Les risques d'interactions pharmacocinétiques engendrés par les gabapentinoïdes sont donc faibles.

Il est important de noter le potentiel d'abus des gabapentinoïdes, très souvent en association avec d'autres produits addictifs. Les prescriptions de gabapentinoïdes ont considérablement augmenté durant la dernière décennie avec possiblement des cas de dépendance chez 10% ou plus des utilisateurs (Hofmann et Besson 2021). La prégabaline avec un pic plasmatique plus précoce semble être plus recherchée sur le marché noir, mais la gabapentine est également largement représentée. Un risque de mortalité avec les gabapentinoïdes semble associé essentiellement à la potentialisation des dépressions respiratoires dues aux opiacés pris concomitamment (Hofmann et Besson 2021).

En conclusion

Les deux gabapentinoïdes ont un mode d'action pharmacologique similaire, par contre les deux molécules ont un profil pharmacocinétique légèrement différent : la prégabaline ayant un pic plasmatique plus rapide et la gabapentine, avec absorption saturable, nécessite trois prises quotidiennes alors que la prégabaline peut se prendre en deux fois. Les indications des deux molécules sont similaires concernant l'épilepsie focale et certaines douleurs neuropathiques. La prégabaline bénéficie d'un enregistrement dans le traitement du trouble anxieux généralisé, ce qui n'est pas le cas de la gabapentine bien qu'elle possède également une

action anxiolytique. Au-delà des indications enregistrées, le prurit ou le restless leg syndrome apparaissent répondre aux gabapentinoïdes.

En comparaison directe, dans la plupart des indications, on ne trouve guère de différence d'efficacité entre ces deux molécules quand elles sont administrées à des doses équivalentes. Sur le plan de la sécurité, également leurs profils de tolérance apparaissent assez superposables avec des effets indésirables essentiellement liés à leur action sur le système nerveux central en premier plan et possiblement plus de troubles digestifs pour la prégabaline, ainsi qu'un potentiel addictif légèrement plus grand lié à sa pharmacocinétique. Le potentiel addictif de ces traitements justifie une indication bien posée.

Références :

Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, García-Borreguero D, Miceli J. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2010 Jun;11(6):512-9. doi: 10.1016/j.sleep.2010.03.003.

Atalay H, Solak Y, Biyik Z, Gaipov A, Guney F, Turk S. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2013 Jun;33(6):401-8. doi: 10.1007

Clarke H, Kirkham KR, Orser BA, Katznelson R, Mitsakakis N, Ko R, Snyman A, Ma M, Katz J. Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: a blinded randomized placebo-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2013 May;60(5):432-43. doi: 10.1007/s12630-013-9890-1

Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.

Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Jun;23(3):240-9. Do i: 10.1097/01.jcp.0000084032.22282.ff.

Feng WW, Yuan B, Shen FY, Fan WY, Mei DS, Bao BY, Chen QJ. Efficacy of uremic pruritus treatment in patients undergoing hemodialysis, a network meta-analysis for randomized clinical trials. *Nephrol Ther.* 2021 Feb;17(1):30-34. doi: 10.1016/j.nephro.2020.09.006.

French J, Glue P, Friedman D, Almas M, Yardi N, Knapp L, Pitman V, Posner HB. Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures: Interpretation of comparative outcomes. *Neurology.* 2016 Sep 20;87(12):1242-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003118.

Hofmann M, Besson M. Gabapentinoids: the rise of a new misuse epidemics? *Psychiatry Research* 2021, 305, 114193

Horowitz MA et al Should gabapentinoids be prescribed long-term for anxiety and other mental health conditions? *Addictive Behaviors* 2021;119, 106943

Khan NJ; Wahaj; Haider S, Gilani H, Iqbal N, Ali SA, Abbasi MA. Comparing The Efficacy And Safety Of Pregabalin Vs Gabapentin In Uremic Pruritus In Patients Of Chronic Kidney Injury Undergoing Haemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022 Jul-Sep;34(3):524-527. doi: 10.55519/JAMC-03-9395.

Lal R, Ellenbogen A, Chen D, Zomorodi K, Atluri H, Luo W, Tovera J, Hurt J, Bonzo D, Lassauzet ML, Vu A, Cundy KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study to assess the pharmacokinetics, efficacy, and safety of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2012 Jul-Aug;35(4):165-73. doi: 10.1097/WNF.0b013e318259eac8.

Lavigne JE, Heckler C, Mathews JL, Palesh O, Kirshner JJ, Lord R, Jacobs A, Amos E, Morrow GR, Mustian K. A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Nov;136(2):479-86. doi: 10.1007/s10549-012-2251-x

Mathieson S et al. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ* 2020, 369,m1315

Mimenza Alvarado A, Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2016;2016:4078695. doi: 10.1155/2016/4078695

Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, Londeborg PD, Bielski RJ, Zimbroff DL, Davidson JR, Liu-Dumaw M. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2003 Mar;160(3):533-40. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.533

Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD005612. DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub5.

Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults With Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Jan 1;76(1):28-34.

Sills GJ. The mechanism of action of gabapentin and pregabalin *Current Opinion in Pharmacology* 2006, 6, 108-113

Solak Y, Biyik Z, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton).* 2012 Nov;17(8):710-7. doi: 10.1111

Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.