

La gabapentine (Neurontin®) et les douleurs cancéreuses : étude pilote

Gabapentin (Neurontin®) and cancer pain : a pilot study

D.A. Lossignol, B. Plehiers et J.J. Body

Clinique des Soins Supportifs et Palliatifs, Institut Jules Bordet, U.L.B.

RESUME

La gabapentine (GBP) est un nouvel agent antiépileptique présentant un spectre d'activité original, dont le mécanisme d'action n'est encore que partiellement connu mais qui diffère de celui des autres antiépileptiques. Malgré une structure analogue à l'acide gamma amino butyrique, la gabapentine n'agit pas par l'intermédiaire du récepteur GABA mais plutôt en modulant l'activité de certains canaux calciques du système nerveux central. Comme c'est le cas pour certains antiépileptiques, la GBP a récemment été proposée dans le traitement des douleurs neuropathiques telles la neuropathie diabétique et la neuropathie post herpétique (études en double aveugle avec placebo). Son usage en cancérologie reste anecdotique.

Nous avons suivi 20 patients présentant un cancer à un stade avancé, associé à des douleurs neuropathiques. Chacun d'eux recevait un traitement antalgique comprenant des morphiniques et des co-analgésiques (antidépresseurs, antiépileptiques). La GBP a été administrée à dose progressive pour atteindre la dose de 900 mg au 3^{ème} jour de traitement. La douleur, le type de morphinique utilisé, les doses requises étaient répertoriés.

En cours de traitement, la douleur a vu son intensité diminuer, et nous avons assisté à la réduction des doses de morphiniques chez 9 patients ainsi qu'à la réduction des interdoses chez 18 patients.

Le seul effet secondaire attribuable à la GBP, quoique limité dans le temps, était la somnolence. La GBP exercerait un effet synergique avec les morphiniques et pourrait bientôt être considérée comme le co-analgésique de premier choix dans le cadre de douleurs cancéreuses neuropathiques mais des études comparatives avec d'autres molécules (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques) devraient encore être menées.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 429-35

ABSTRACT

Gabapentin (GBP) is a new antiepileptic agent with an original spectrum of activity. Its mechanism of action has not yet been fully elucidated but appears not to involve binding to GABA receptors despite being a structural analogue of GABA and is distinct from tricyclic antidepressants (TCAs). It has been shown to modulate high threshold calcium currents in brain neurons. As some other anticonvulsants, GBP has been recently proposed for the treatment of non-cancer neuropathic pain like diabetic neuropathy and post herpetic neuralgia (double blind studies with placebo).

We prospectively followed 20 cancer patients with advanced disease suffering from neuropathic pain. All were already treated for their pain syndrome.

We started with 300 mg of GBP given orally in order to reach a dose of 900 mg on D3. All co-analgesics were stopped before entering the study.

The only relevant side effect due to GBP was somnolence, otherwise time limited.

GBP treatment was associated with a decrease of opioids doses in 9 patients and a decrease of VAS for pain intensity in all cases. Furthermore, the need of rescue doses decreased in all cases but 2. GBP appears to be one of the most effective drugs for the treatment of neuropathic pain. It is well tolerated and its effectiveness appears shortly after its administration. A synergistic action with opioids is suggested. Despite the small number of patients, our study suggests that GBP could be a treatment of neuropathic pain in cancer. Comparative trials should be performed with other neuropathic pain drugs including TCAs and antiepileptic drugs, especially carbamazepine.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 429-35

Key words : gabapentin, cancer, pain, opioids

INTRODUCTION

Les douleurs neuropathiques représentent une entité particulière dans le domaine de l'algologie. On y retrouve un grand nombre de syndromes dont le point commun est la description subjective qu'en fait le patient. En outre, la clinique est riche, parfois complexe, et demande une attention toute particulière lors de l'examen physique.

L'*International Association for the study of Pain* (IASP) en donne la définition suivante : " Toute douleur initiée ou causée par une lésion primaire ou un dysfonctionnement au niveau du système nerveux périphérique "1,2.

Dans le cadre des affections néoplasiques, les douleurs neuropathiques sont d'autant plus complexes qu'elles sont associées à une maladie évolutive où la douleur vient s'ajouter à d'autres symptômes sévères (dyspnée, anorexie, troubles cognitifs). Elles sont en général associées à d'autres composantes comme des douleurs viscérales ou somatiques et représentent 90 % des douleurs cancéreuses difficiles à traiter.

Les modalités thérapeutiques font référence aux règles éditées par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), qui préconisent l'usage d'opiacés dits " faibles " (codéine) ou " forts " (morphine) en association éventuelle avec des analgésiques périphériques (paracétamol, anti-inflammatoires non-stéroïdiens - AINS) et ce qu'il est commun d'appeler des co-analgésiques³. Ces derniers représentent une classe hétérogène de molécules au sein de laquelle figurent des antidépresseurs, des antiépileptiques, des myorelaxants, des inhibiteurs calciques, etc.

Ce sont surtout les antidépresseurs (amitriptyline, trazodone) et les antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque) qui sont proposés dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques. En général, et malgré des résultats initialement favorables, la plupart des traitements se sont avérés décevants, surtout à moyen et à long terme, principalement en raison de leurs effets secondaires^{4,5}.

Nous avons testé la gabapentine (GBP) (Neurontin®) dans le cadre de douleurs neuropathiques d'origine cancéreuse. Ce nouvel agent antiépileptique s'est déjà révélé efficace dans le traitement de douleur post herpétique⁶ et dans le cadre de la neuropathie diabétique⁷, mais son utilisation dans le cadre de douleurs cancéreuses reste anecdotique.

MATERIEL ET METHODES

Procédure

Nous avons suivi 20 patients atteints d'une affection néoplasique à un stade avancé et présentant un syndrome douloureux dont la composante principale était de type neuropathique. Etait considérée comme neuropathique toute douleur attribuable à une lésion du

système nerveux périphérique ou central (moelle épinière, cerveau, méninges) causée par l'affection néoplasique. Les caractéristiques reprises par les patients pour l'évaluation étaient : brûlure, élancement, écrasement, douleur en coup de poignard. De même, l'existence d'une allodynie (symptomatologie douloureuse suite à un stimulus non douloureux) et/ou d'une hyperalgie (exacerbation douloureuse suite à un stimulus peu douloureux) était notée.

Chaque patient recevait un traitement antalgique classique avant d'être inclus dans l'étude.

La douleur devait dépasser une intensité de 5/10 sur l'échelle visuelle analogue (VAS), être partiellement contrôlée par des traitements préalables, ces derniers pouvant être responsables d'effets secondaires.

Des investigations par imagerie (tomodensitométrie, résonance magnétique) ont été réalisées dans certains cas afin de préciser la cause du syndrome douloureux.

Equilibration des doses

La dose de GBP a été augmentée progressivement à raison de 300 mg par jour le 1^{er} jour, 600 mg par jour le 2^{ème} jour, 900 mg par jour le 3^{ème} jour. Au jour 4, et en fonction de la réponse clinique, le dosage journalier était maintenu tel qu'au jour 3, ou augmenté à 1.200 mg.

Les doses furent ensuite adaptées en cours d'étude, en fonction de la clinique.

Les traitements reçus ont été notés et les opiacés prescrits ont été convertis en termes d'équivalent en morphine orale (*total morphine daily dose* - TMDD), en accord avec les tables de conversion en vigueur. Les modifications éventuelles du dosage des opiacés sont notées, de même que le recours à des interdoses.

Les médicaments donnés à titre de co-analgésiques ont été stoppés au plus tard 24 heures avant l'inclusion dans l'étude.

Aucune nouvelle médication antalgique ou co-analgésique n'a été admise.

Evaluation

Les patients ont été examinés par l'investigateur principal. Les données ont été recueillies dans le dossier de l'Unité des Soins Supportifs et Palliatifs de l'Institut Jules Bordet.

L'évaluation de la douleur (VAS) s'est faite au jour 0 (moyenne des 24 dernières heures), 3 heures après la première prise de GBP, au jour 4, au jour 8 et au jour 14.

Un examen neurologique a été réalisé dans chaque cas.

L'allodynie et l'hyperalgie ont été notées comme " présente " ou " absente ".

L'allodynie est une douleur provoquée par un stimulus non douloureux (test au coton), l'hyperalgie est une douleur exacerbée par un stimulus douloureux classique (test à la piquête).

RESULTATS

Vingt patients ont été suivis dans le cadre de l'étude d'octobre à décembre 1999. Les données démographiques, l'affection de base, le syndrome douloureux, les caractéristiques de la douleur, les traitements reçus, sont repris au Tableau.

La moyenne d'âge était de 46,8 ans (extrêmes : 19-72 ; médiane : 53,5) pour 11 femmes et 9 hommes.

Huit patients étaient sous carbamazépine avant leur inclusion, à la dose de 400 à 600 mg/j (une seule patiente recevait 1.200 mg/j).

Les caractéristiques de la douleur neuropathique indiquent une prédominance de sensation de brûlure (15 cas) et de caractère lancinant (12 cas). Il y a 4 cas d'allodynie et 8 cas d'hyperalgie. La Figure 1 reprend

les différents types de syndromes douloureux rencontrés ainsi que l'association éventuelle avec un traitement par carbamazépine.

Dix-huit patients recevaient des opiacés. Les deux autres cas n'avaient pas toléré les traitements à base de morphine. La Figure 2 illustre la répartition entre les différents morphiniques et leur association avec la carbamazépine. Il est à noter que celle-ci a été stoppée dès le début de l'étude.

La dose médiane en termes d'équivalent morphinique oral est de 90 mg (range : 0-420 mg). Il est intéressant de noter que ce sont les patients traités par fentanyl qui recevaient aussi les plus hauts dosages. La carbamazépine a été interrompue la veille de l'inclusion dans l'étude.

L'intensité de la douleur se situe entre 5/10 et 8/10 au T0.

Quatorze patients ont décrit une diminution de l'intensité douloureuse 3 heures après la première prise de GBP. Cette diminution se situe toujours en dessous de 5/10. (Huit patients évaluaient leur douleur à 2/10 ou moins). L'évolution de la VAS 3 heures après la prise de GBP est reprise à la Figure 3.

Tableau : Population étudiée.

Patient	Age	Sexe	Tumeur	Syndrome douloureux	Caractéristiques (*)	Traitements reçus (°)	VAS /10 (T0)
1	65	F	Sein	Plexopathie brachiale	1, 4, 5	T, C	7
2	36	F	Sein	Méningite néoplasique	1, 2	C	6
3	63	F	Sein	Cicatrice	1, 3, 6	T, C	5
4	47	F	Sein	Plaie néoplasique	1, 4, 6	F, DXM	7
5	71	H	Vessie	Neuropathie	3, 4	T	6
6	72	H	Prostate	Neuropathie	3, 4	T	8
7	52	F	Mélanome	Douleurs musculaires	1, 4	AINS	7
8	50	F	Sein	Plexopathie / Neuropathie	1, 3, 5, 6	M, C	6
9	58	H	Rectum	Neuropathie	1, 3	M, C	7
10	19	F	Ostéosarcome	Neuropathie	1, 2, 3	M, Kéta	6
11	29	F	Col utérin	Neuropathie	1, 2, 6	Cod, Para	6
12	38	H	Tumeur neuro ectodermique	Neuropathie	1, 2, 3	M	6
13	67	F	Sein	Cicatrice	1, 3, 5	F, Mex	5
14	72	H	Rectum	Organe " fantôme "	1	C	6
15	55	H	Prostate	Douleur osseuse	2, 3	F	6
16	15	F	Cerveau		2, 6	M, C	8
17	32	H	ORL	Neuropathie	2, 3, 6	M, C	8
18	47	F	Léiomyosarcome	Sciatalgies	1, 3, 6	M, Para	6
19	68	H	Pénis	Sciatalgies	1, 3	M, AINS, Para	7
20	70	F	Sein	Cicatrice	1, 5, 6	M, C	8

(*) 1 : brûlure ; 2 : décharges électriques ; 3 : élancements ; 4 : pincements ; 5 : allodynie ; 6 : hyperalgie.
 (°) M : morphine ; C : carbamazépine ; F : fentanyl ; Mex : mexilétine ; Cod : codéine ; Para : paracétamol ; Kéta : kétamine.

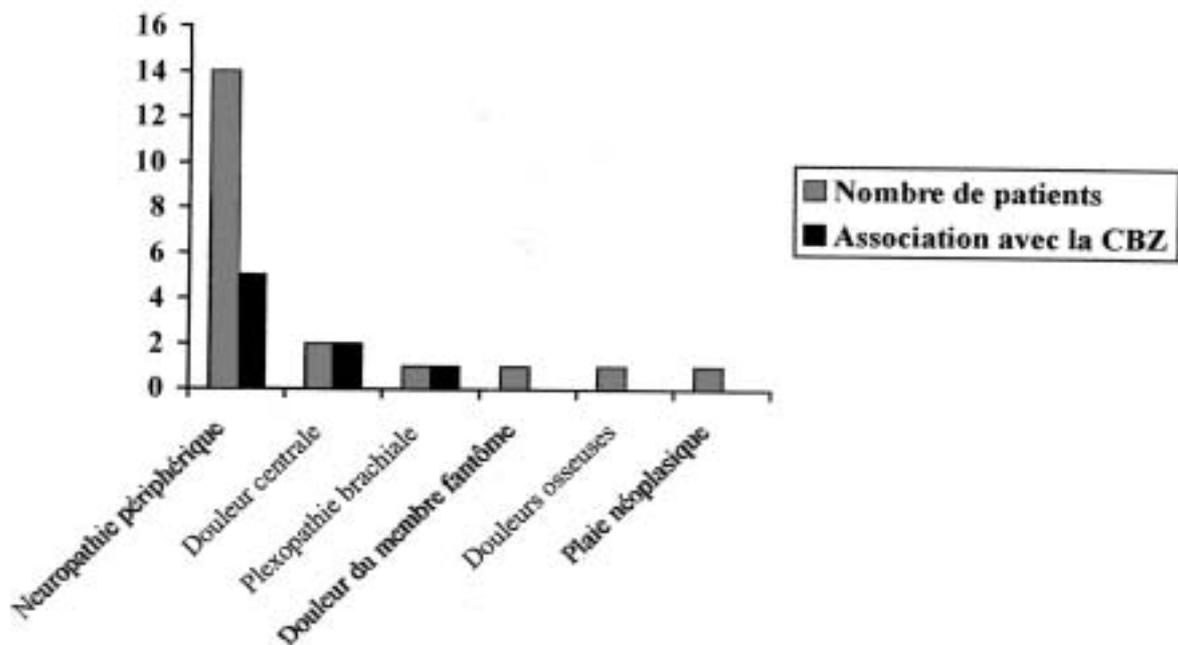


Figure 1 : Syndromes douloureux et association éventuelle avec la carbamazépine.

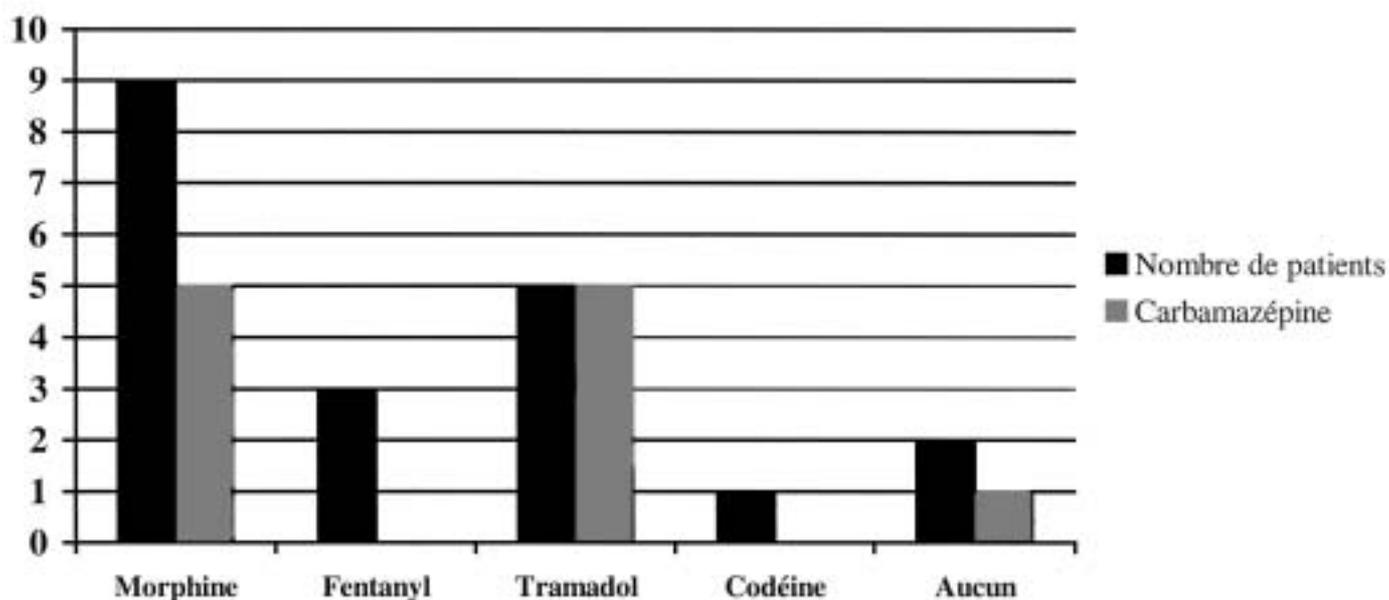


Figure 2 : Types de morphinique et association avec la carbamazépine.

Au jour 4, la diminution de l'intensité douloureuse se confirme. La dose de GBP reste comprise entre 900 et 1.200 mg (12 patients à 900 mg et 8 patients à 1.200 mg).

Au jour 8, l'intensité douloureuse est située entre 0/10 (8 patients) et 3/10. La dose de GBP se répartit comme suit : 7 patients à 900 mg, 8 patients à 1.200 mg, 3 patients à 1.500 mg, 1 patient à 1.800 mg. Une patiente a interrompu la GBP au J7 en raison de l'apparition d'un tremblement essentiel. Ce dernier a disparu 24 heures après l'arrêt de la GBP. Les seules sensations qui persistent sont la sensation de brûlure (2 cas) et l'hyperalgie (1 cas). La consommation de

morphiniques diminue de façon globale dans 5 cas, comme l'illustre la Figure 4, où la dose en opiacés est exprimée en "équivalent morphine orale par jour" ("MEDD" - *Morphine Equivalent daily Dose*). Au jour 14, la dose médiane de morphine "équivalent" est de 60 mg (range : 2- 360), ce qui équivaut à une diminution de 30 % de la dose journalière. La diminution de la consommation en morphiniques a surtout été observée au niveau des suppléments (interdoses).

Le seul effet secondaire notable attribué à la GBP a été une tendance à la somnolence dans 6 cas. Cette dernière a toujours disparu après 48 heures de traitement et n'interférait pas avec les activités quotidiennes

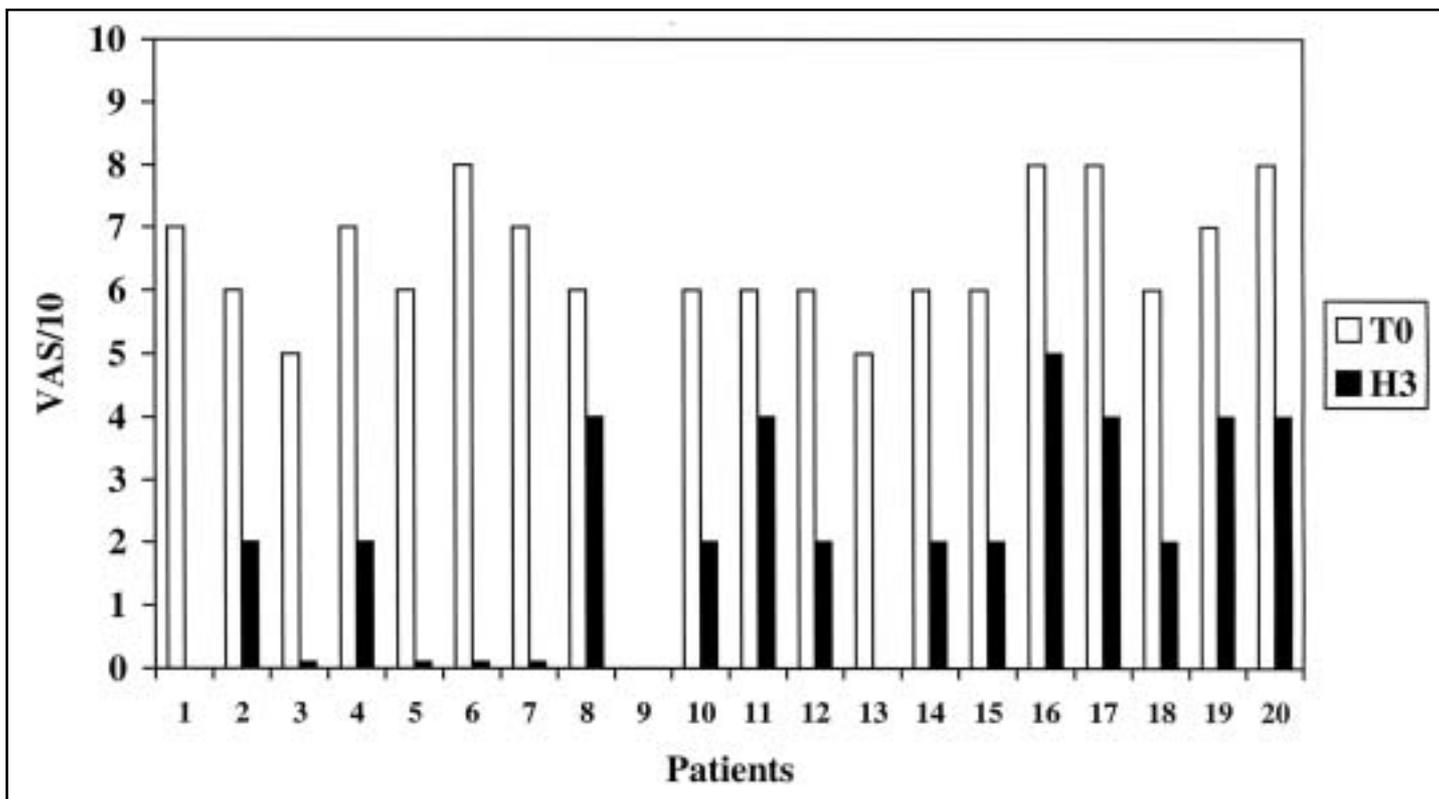


Figure 3 : VAS au temps 0 et 3 heures après la prise de GBP.

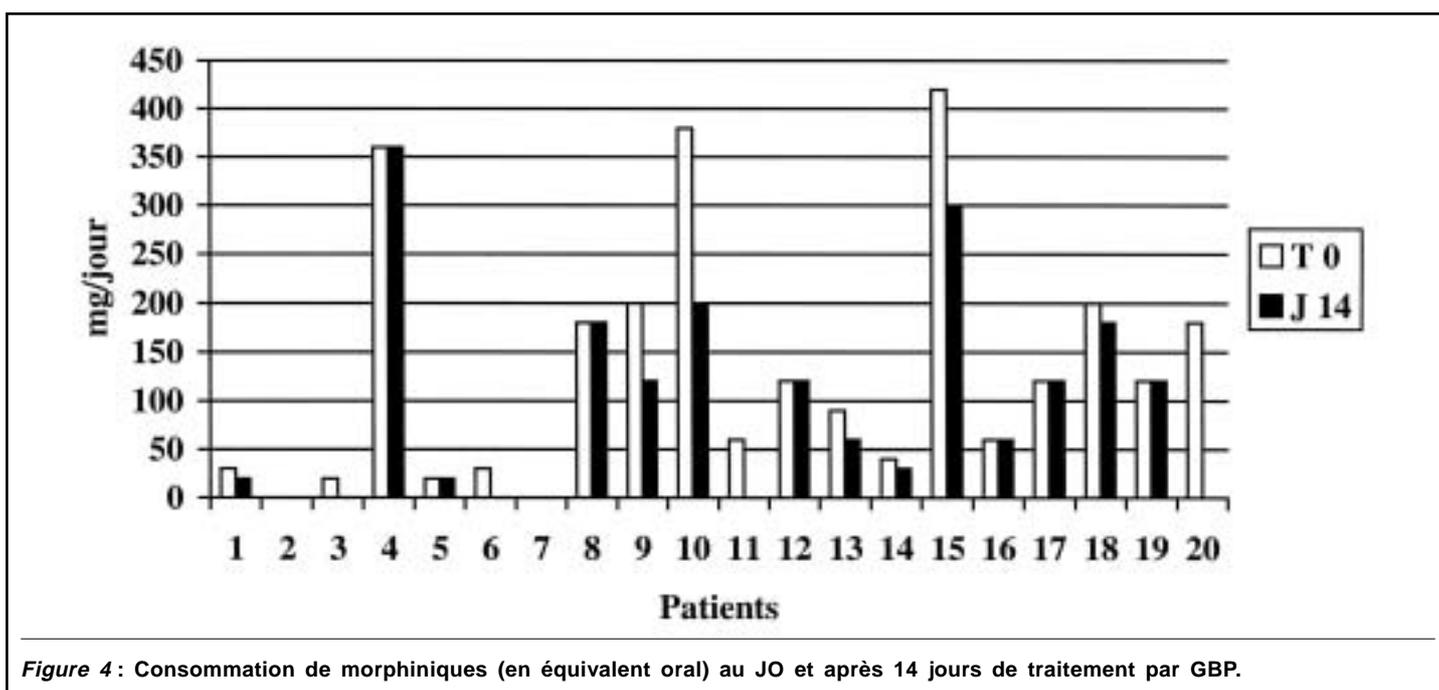


Figure 4 : Consommation de morphiniques (en équivalent oral) au JO et après 14 jours de traitement par GBP.

des patients. Ce faible nombre ne permet pas de mettre en relation la nature du symptôme et la dose de GBP. De façon remarquable, la qualité du sommeil s'est vue améliorée dans tous les cas bien que cet élément n'ait pas constitué un paramètre dans le follow-up.

DISCUSSION

Le traitement de la douleur cancéreuse nécessite le plus souvent l'usage de plusieurs molécules dont, dans la grande majorité des cas, des dérivés

morphiniques⁴. Dans le cadre des douleurs neuropathiques telles que définies par l'IASP, le diagnostic clinique est fondamental pour appréhender de façon correcte les options thérapeutiques. Ces dernières font appel, outre les médicaments antalgiques habituelles, à des molécules qualifiées de co-analgésiques. Les plus fréquemment utilisées sont les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques. Ce sont surtout l'amitriptyline et la carbamazépine qui sont considérées comme des références. Toutefois, les résultats obtenus avec ces traitements restent modestes, surtout en

raison des effets secondaires et de la toxicité inhérente à ces médicaments⁴.

La GBP est un agent anti-comitial qui partage une structure moléculaire proche du GABA mais qui présente la particularité d'agir sur des récepteurs centraux (néocortex, hippocampe) jusqu'alors inconnus, ce qui la différencie des autres antiépileptiques. Elle a une activité inhibitrice NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) mais en principe pas aux doses thérapeutiques préconisées^{8,9}. Cet élément pourrait toutefois être pris en considération étant donné le rôle des récepteurs NMDA dans les douleurs chroniques ainsi que le développement d'une résistance aux opiacés^{10,11}.

Deux études cliniques ont démontré l'efficacité de la GBP dans des syndromes douloureux tels que la neuropathie diabétique⁷ et la névralgie post zostérienne⁶.

L'étude consacrée à la neuropathie diabétique douloureuse se présentait sous la forme d'une étude randomisée en double aveugle et concernait 84 patients. La supériorité de la GBP sur le placebo a été démontrée, avec en outre un effet favorable sur l'humeur et la qualité de vie.

L'étude portant sur la névralgie post herpétique confirme l'efficacité du produit, avec 3.600 mg/j comme dose effective.

Dans une étude portant sur 18 patients souffrant de douleur neuropathique, la GBP s'est avérée particulièrement efficace sur les phénomènes paroxystiques¹². Dans chaque cas, les effets secondaires imputables à la GBP étaient modérés, sans interférence avec l'activité journalière des patients.

Il n'y a, à notre connaissance, qu'une seule étude prospective portant sur des patients cancéreux¹³. Elle concerne 22 patients souffrant de syndromes douloureux chroniques à composante essentiellement neuropathique. Les caractéristiques intrinsèques de celle-ci ne sont pas précisées. La dose moyenne efficace était de 1.000 mg (800-1.200), après 14 jours de traitement, avec une amélioration significative dans 20 cas avec une diminution de l'intensité douloureuse pour les différents paramètres étudiés : douleur globale, sensation de brûlure, élancements. L'impact sur la consommation d'opiacés, de même que le détail des traitements co-analgésiques reçus n'était pas mentionné. Les auteurs ont apporté une nuance à leur propos en précisant d'une part qu'il existe probablement des patients "répondeurs potentiels" et d'autre part que des études portant sur de plus grands nombres de cas sont nécessaires, sans toutefois dénigrer l'intérêt de la GBP¹⁴.

Dans une étude en double aveugle comparant la GBP (1.200 mg/j), la mexilétine (600 mg/j) et un placebo administré durant 10 jours chez 75 patientes opérées pour une néoplasie mammaire, la consommation de codéine et de paracétamol était significativement

réduite par rapport au groupe placebo. Après trois mois, il n'y avait pas de différence entre les trois groupes en ce qui concerne l'émergence d'une douleur chronique, mais bien en ce qui concerne les douleurs provoquées par le mouvement ou les sensations de brûlure dans le groupe traité par GBP¹⁵. Ce travail confirme l'impact que peut avoir cette molécule sur la consommation d'analgésiques même si la durée du traitement est probablement trop courte en postopératoire.

L'étude présentée ici confirme cet intérêt, en mettant l'accent sur des douleurs neuropathiques d'origine néoplasique.

Nous avons observé d'une part une réponse rapide de la douleur suite à l'administration de GBP, réponse durable et stable au cours du temps. De plus, nous avons observé une réduction de la consommation totale en opiacés durant les 14 premiers jours de traitement dans cinq cas tout en maintenant une analgésie correcte. Indirectement, nous pouvons avancer l'hypothèse selon laquelle la GBP est supérieure en termes d'efficacité et de tolérance aux autres co-analgésiques précédemment prescrits. De plus, la GBP s'avère supérieure à la carbamazépine : huit patients préalablement traités par carbamazépine ont répondu favorablement à la modification de traitement. En outre, il serait utile d'investiguer l'impact de la GBP sur la pharmacocinétique des morphiniques. Une relation synergique est possible au vu des résultats obtenus chez nos patients¹⁶.

Les différentes caractéristiques de la douleur neuropathique exprimées par les patients montrent une activité ciblée, notamment sur les sensations de brûlure et d'élancement.

Les phénomènes d'allodynie (douleur évoquée par un stimulus non douloureux) et d'hyperalgie (douleur exacerbée lors d'un stimulus douloureux simple) étaient peu présents chez nos patients ce qui les rend peu évaluables.

La GBP s'avère être une molécule particulièrement intéressante dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses chroniques modérées à sévères. Un phénomène de synergie avec les dérivés morphiniques n'est pas exclu et serait à mettre en relation avec un antagonisme non compétitif au niveau des récepteurs NMDA. Ceci est à mettre en relation avec le "wind-up", phénomène par lequel il existe une sommation temporelle des potentiels d'action issus des interneurons de la corne postérieure de la moelle suite à des stimulations douloureuses répétées. La GBP pourrait interférer avec ce mécanisme en en réduisant l'amplitude.

De plus, son profil pharmacologique la rend plus attrayante que les co-analgésiques habituellement utilisés, surtout si on retient la survenue d'effets secondaires.

Le nombre de patients traités dans cette étude

est trop faible pour tirer des conclusions définitives et des travaux ultérieurs (études randomisées prospectives) seront nécessaires pour confirmer notre impression favorable. D'autre part, certaines questions restent sans réponse et mériteraient davantage d'investigation : quel le mécanisme antalgique intrinsèque ?, existe-t-il une influence sur le métabolisme des morphiniques ?, la GBP est elle un antalgique à part entière ou un " simple " co-analgésique ?, existe-t-il une interaction avec les récepteurs cannabinoïdes ?

A l'heure actuelle, l'obstacle majeur à un usage de la GBP reste son coût, en l'absence de remboursement, hors pathologie épileptique, diabétique ou post herpétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Merskey H, Bogduk N, eds. Seattle, IASP Press, 1994
2. Hansson P, Kinnman E : Unmasking mechanisms of peripheral neuropathic pain in a clinical perspective. *Pain Review* 1996 ; 3 : 272-92
3. World Health Organization : Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1996 : 74
4. Portenoy RK, Lesage P : Management of cancer pain. *Lancet* 1999 ; 353 : 1695-700
5. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE : The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain : new hypotheses derived from opioid infusions. *Pain* 1990 ; 43 : 273-86
6. Rowbotham M, Norman H, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L : Gabapentine for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 1998 ; 280 : 1837-42
7. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al : Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998 ; 280 : 1831-6
8. Taylor CP : Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol* 1997 ; 153 (Suppl) : 39-45

9. Goldlust A, Zhi Su T, Welty DF, Taylor CP, Oxender DL : Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes on metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res* 1995 ; 22 : 1-11
10. Dickenson AH, Sullivan AF : Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep dorsal horn nociceptive neurons following c fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987 ; 26 : 1235-8
11. Lossignol DA, Obiols M, Body JJ : Ketamine and morphine in cancer pain. *Support Care Cancer* 1996 ; 4 : 245
12. Attal N, Brasseur L, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D : Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes : A pilot study. *Eur Neurol* 1998 ; 40 : 191-200
13. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F : Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999 ; 17 : 441-5
14. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F : Differences in gabapentin efficacy for cancer pain more apparent than real ? (Letter). *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 21 : 93-4
15. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q : The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 985-91
16. Lossignol DA, Mancini I, Plehiers B, Obiols M, Body JJ : Successful treatment of neuropathic cancer pain with gabapentin. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 245

Correspondance et tirés à part :

D.A. LOSSIGNOL
Institut Jules Bordet
Clinique des Soins Supportifs et Palliatifs
Rue Héger Bordet 1
1000 Bruxelles

Travail reçu le 13 avril 2004 ; accepté dans sa version définitive le 21 juin 2004.

* * *