

# La prégabaline (Lyrica®) et les douleurs neuropathiques périphériques

## *Pregabalin (Lyrica®) and neuropathic pain syndromes*

**J. Jacquy<sup>1</sup>, D. Lossigno<sup>2</sup> et J. Sternon<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service de Neurologie, C.H.U. de Charleroi,

<sup>2</sup>Unité de la Douleur, Soins Supportifs et Palliatifs, Institut J. Bordet,

<sup>3</sup>Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

### RESUME

*La prégabaline est un nouvel agent à action centrale, n'interagissant ni avec les récepteurs benzodiazépine ni GABA. Ses effets dépendent de sa grande affinité pour les sous-unités  $\alpha_2/\delta$  des canaux calciques (voltage-dépendant). La prégabaline est rapidement absorbée par voie orale avec une biodisponibilité de 90 %, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est excrétée inchangée dans les urines. Sa pharmacocinétique est linéaire et prévisible à doses thérapeutiques (150-600 mg/j). Elle est indiquée, tout comme les tricycliques antidépresseurs et la gabapentine (Neurontin®) dans le traitement de la douleur neuropathique post-herpétique et dans la neuropathie diabétique. Son usage dans d'autres syndromes douloureux requiert des études cliniques prospectives.*

*Cet article insiste sur les aspects positifs et négatifs en terme clinique.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 445-50*

### ABSTRACT

*Pregabalin is a novel central nervous system (CNS) drug with no interaction at benzodiazepine or GABA receptor. Its mechanism of action is correlated with its high affinity for the  $\alpha_2/\delta$  subunit of the voltage-dependant CNS calcium channel. Pregabalin is rapidly absorbed with at least 90 % bioavailable irrespective of dose, does not bind to plasma proteins and is excreted virtually unchanged by the kidneys. Pharmacokinetics are linear and predictable across the therapeutic dose range (150-600 mg/day). Pregabalin is indicated, like gabapentin, in the treatment of neuropathic pain syndromes like post-herpetic neuralgia (PHN) and diabetic polyneuropathy (DPN). Efficacy in other neuropathic pain syndromes need further investigations.*

*This paper emphasizes advantages and disadvantages on a clinical point of view.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 445-50*

*Key words : pregabalin, post-herpetic and diabetic neuropathic pain syndromes, efficacy and resolutions*

La douleur chronique est de plus en plus reconnue comme une entité nosologique à part entière. De plus, il est démontré qu'un traitement efficace et précoce évite, dans la majorité des cas, le développement de syndromes douloureux difficilement contrôlables. Par contre, dans le cadre des douleurs neuropathiques, le traitement reste le plus souvent réduit à l'usage de molécules sinon relativement efficaces, du moins associées à des effets secondaires limitants. Il est dès lors appréciable que des innovations voient le jour et deviennent accessibles auprès des praticiens. La prégabaline (Lyrica®) correspond au profil du médicament innovant,

susceptible d'améliorer la condition des patients souffrant de douleurs neuropathiques.

Avant d'aborder ses principales caractéristiques, nous nous proposons de rappeler le contexte clinique dans lequel elle s'inscrit.

La douleur est définie par l'Association Internationale de la Douleur (IASP – *International Association for the Study of Pain*) comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en rapport avec une lésion tissulaire réelle ou potentielle<sup>1</sup>. Pour des raisons pratiques, les syndromes douloureux

sont classés en douleurs nociceptives (somatiques et viscérales) et neuropathiques (ou non-nociceptives).

La douleur nociceptive est provoquée par l'activation par divers médiateurs de terminaisons spécialisées à la suite de lésions tissulaires. L'activation persistante des nocicepteurs pendant quelques jours peut créer une sensibilisation des neurones centraux qui peut perdurer malgré la disparition du foyer lésionnel<sup>2</sup>. On parlera ainsi de *central sensitization*, de phénomène de *wind up*.

La douleur neuropathique est provoquée par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central (définition de la IASP). Il s'agit d'une douleur chronique avec une expérience émotionnelle pénible<sup>3</sup>. La douleur peut être spontanée : il s'agit d'un fond douloureux permanent (brûlure, étai, arrachement) ou d'une dysesthésie avec décharge paroxystique fulgurante. On parlera d'allodynie, terme qui renvoie à une douleur provoquée par une stimulation qui normalement n'en provoque pas (par exemple effleurement de la peau), et d'hyperesthésie, terme qui renvoie à une réponse algique excessive vis-à-vis d'une stimulation simplement douloureuse<sup>2,3</sup>. Les troubles sensitifs élémentaires (hypoesthésie, anesthésie), de même que l'intolérance à la chaleur ou au froid sont fréquents.

L'évaluation de la douleur reprend classiquement l'échelle numérique ou l'échelle visuelle analogue (*Visual Analog Scale* - VAS).

Afin d'harmoniser l'évaluation des douleurs neuropathiques, le recours à des questionnaires spécifiques se justifie pleinement. Certains comme le NPSI (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*)<sup>4</sup> ou le DN4<sup>5</sup> sont d'utilisation aisée et rencontrent les attentes tant en recherche que dans la pratique clinique journalière. Le DN4 en particulier est d'usage aisé, associe anamnèse et clinique et donne un résultat sur une échelle de 10 en un seul document. Il est validé en français.

La stimulation cutanée de la zone douloureuse par filaments de Frey, ou l'usage d'un pinceau de type Sensolab® donnent des informations quantitatives et reproductibles quant à l'évaluation clinique de la douleur.

Il convient de distinguer, sur le plan étiologique et topographique, les neuropathies périphériques et centrales.

Parmi les neuropathies périphériques, figurent :

- les lésions unitronculaires, les compressions d'un nerf (canal carpien, tumeur), les névralgies iatrogènes (mastectomie, thoracotomie), la névralgie du trijumeau, les névralgies post-traumatiques ;
- les lésions multi-tronculaires : polynévrites d'origines diverses, notamment diabétiques ou toxiques, notamment causées par certains agents anticancéreux (cisplatine et dérivés, taxanes) ;
- les lésions radiculaires comme les algies post-zostériennes, les sciatalgies, les lésions plexuelles.

Quant aux douleurs neuropathiques centrales, elles peuvent être la conséquence :

- d'une myélopathie compressive (tumeurs, métastases, abcès), ischémique, post-radique, traumatique, d'une sclérose en plaques (SEP), d'une syringomyélie ;
- des lésions cérébrales provoquées par un accident vasculaire cérébral ou une SEP.

Les mécanismes des douleurs neuropathiques sont encore hypothétiques<sup>2,3</sup> :

- une augmentation des canaux ioniques au niveau des neurones nocicepteurs ;
- une augmentation des neurotransmetteurs ou des récepteurs :
  - a) augmentation des récepteurs de la substance P dans la corne postérieure,
  - b) augmentation des récepteurs du glutamate ;
- un bourgeonnement excessif des axones de fibres de la douleur au niveau de la corne postérieure de la moelle ;
- des contacts anormaux des fibres de la sensibilité tactile avec des neurones à substance P ;
- un remodelage des circuits centraux de la douleur (en particulier dans le thalamus).

L'électromyographie (EMG) démontre des altérations de la conduction nerveuse mais sans caractère spécifique. Les anomalies de l'EMG n'ont pas de valeur pronostique mais peuvent s'avérer utiles dans l'évaluation du traitement.

Les douleurs neuropathiques périphériques, diabétiques (NPD) et post-zostériennes (NPZ) sont parmi les syndromes douloureux les plus réfractaires et les plus invalidants. Ces deux pathologies sont fort comparables sur le plan de la symptomatologie et sur celui de leur caractère réfractaire aux antalgiques de première et de deuxième ligne (paracétamol, AINS et opiacés légers). Elles répondent toutefois aux tricycliques, aux anti-épileptiques " classiques " (carbamazépine, valproate de sodium) et modérément au tramadol ou à des morphiniques plus puissants.

Sur le plan étiologique, c'est le diabète de type 2 qui est la cause la plus fréquente de neuropathie périphérique. On l'estime à 12 % au moment du diagnostic et à 50 % après 25 ans d'évolution.

Trois agressions de l'axone sont responsables de la neuropathie diabétique, à savoir : l'agression métabolique directe de l'hyperglycémie associée à un déficit de production d'oxyde nitrique (NO), une micro-angiopathie des *vasa nervorum*, une agression auto-immune due à la production d'anticorps neuronaux.

Les formes cliniques de la **neuropathie diabétique** sont très diverses.

On les distingue en neuropathie symétrique généralisée et en neuropathie asymétrique focale ou multifocale.

La forme la plus fréquente chez les patients diabétiques est la polyneuropathie douloureuse sensitive ou sensitivo-motrice distale souvent associée à une rétinopathie et/ou à une néphropathie.

L'atteinte sensitive et sensitivo-motrice se traduit par des paresthésies, des dysesthésies mais aussi des sensations de brûlure, des douleurs lancinantes en crises aiguës, vespérales ou nocturnes. Il coexiste une perte de force et une aréflexie. La perte de sensibilité vibratoire (précoce) en est souvent le premier signe.

Les **neuropathies post-zostériennes** chroniques persistent plus de 3 mois après la cicatrisation de l'éruption, même parfois pendant plusieurs années. Elles se manifestent par des sensations de brûlure ou de décharge électrique. Le caractère invalidant majeur provoque des altérations de l'humeur pouvant conduire à des idéations suicidaires et à des passages à l'acte<sup>6</sup>.

En cas d'infection par le virus *herpes zoster*, la moitié des patients de plus de 60 ans risquent de développer une NPZ d'autant plus grave que le malade est âgé, que l'éruption cutanée a été douloureuse et qu'il existe une entorse du trijumeau<sup>7</sup>. Le traitement spécifique de l'atteinte virale par l'aciclovir ou d'autres antiviraux, n'influence en rien la survenue de la NPZ. Par contre, des travaux prometteurs (double aveugle avec placebo et étude de coût/efficacité) ont démontré l'efficacité d'un vaccin (vivant atténué) dans la prévention de l'*herpes zoster* et de la névralgie post-herpétique chez la personne âgée<sup>8,9</sup>.

Le **traitement** chez l'adulte des douleurs neuropathiques périphériques, diabétiques et post-zostériennes a longtemps reposé sur l'administration d'un antidépresseur tricyclique notamment l'amitriptyline (Redomex®) malgré ses nombreux effets indésirables, anticholinergiques, antihistaminiques et antinoradrénergiques (constipation, rétention urinaire, troubles visuels, confusion, hypotension orthostatique, confusion et sédation).

La **gabapentine** (Neurontin®) initialement conçue comme agent anti-épileptique s'est révélée efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques en dépit d'une pharmacocinétique qui n'est pas linéaire et malgré une variabilité interindividuelle non prévisible. C'est un analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), inhibiteur des neurotransmetteurs activateurs centraux comme le glutamate ; son affinité pour son récepteur central situé sur les canaux calciques intra-cérébraux est peu puissante. Des doses atteignant 3.600 mg sont parfois nécessaires. Son association avec des morphiniques tant dans le cadre de douleurs non cancéreuses que cancéreuses a été démontrée, mettant en évidence un effet synergique et une épargne dans la consommation journalière des opioïdes<sup>10,11</sup>.

Le mécanisme antalgique intrinsèque n'est que partiellement élucidé.

La **prégabaline** (Lyrica®) est un autre analogue structurel du GABA développé sur base de l'expérience acquise avec la gabapentine.

Son mécanisme d'action au niveau du système nerveux central consiste en une puissante liaison à une protéine alpha2-delta des canaux calciques voltage-dépendant. Il en résulte une réduction de la libération des neurotransmetteurs activateurs que sont le glutamate, la noradrénaline et la substance P.

Ses indications, reconnues par l'EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal products*), comportent les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte, le traitement chez l'adulte des crises épileptiques partielles en association avec un autre anti-épileptique et les troubles anxieux généralisés.

Elle se présente en gélules de 75, 150 et 300 mg et s'administre en 2 prises séparées.

Ses posologies sont de 150 à 600 mg en 2 ou 3 prises/jour, au moment ou en dehors des repas.

L'instauration du traitement se pratique à la dose de 150 mg/jour. Après 3 à 7 jours, selon la réponse et la tolérance, il convient d'augmenter la posologie à 300 mg/jour puis si nécessaire à 600 mg (posologie maximale) après un intervalle supplémentaire d'une semaine.

## LA PHARMACOCINETIQUE DE LA PREGABALINE

Son absorption est rapide à jeun (pic plasmatique atteint dans l'heure), retardée après un repas, sans conséquence clinique.

Sa biodisponibilité dépasse 90 %, quelle que soit la posologie. L'état d'équilibre plasmatique est atteint en 24 à 48 h après une prise biquotidienne.

La prégabaline traverse la barrière hémato-méningée pour atteindre son récepteur central. Son volume de distribution dépasse 0,6 l/kg. Elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques. La prégabaline présente une forte affinité pour le ligand alpha2-delta des canaux calciques intra-cérébraux.

Sa métabolisation hépatique est très faible, de l'ordre de 1 %. Aucune interaction d'ordre pharmacocinétique via le cytochrome P 450 et ses iso-enzymes n'est à redouter. Elle est éliminée quasi exclusivement par voie rénale (98 %) sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination est de 6 heures.

On constate peu de variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique.

## LE DOSSIER BLANC DU LYRICA®

L'efficacité de la prégabaline a été démontrée *versus* placebo dans 12 essais en double aveugle qui

| <b>Tableau : Sept études cliniques avec la prégabaline.</b>                              |  |   |
|--|--|---|
|  | <b>Prégabaline</b>   | <b>Résultats</b>  |
| <b>Neuropathies diabétiques</b>  |  |   |
| Lesser H <i>et al</i> <sup>4</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>337 patients        | 75, 300 et 600 mg/j en 3 doses vs placebo<br>pendant 5 semaines  | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGL - 46 % (300 mg)<br>- 48 % (600 mg)<br>vs placebo - 18 %  |
| Rosentock J <i>et al</i> <sup>3</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>146 patients     | 300 mg/j en 3 doses vs placebo pendant<br>8 semaines   | > 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGB - 40 %<br>vs placebo - 14,5 %  |
| Richter RW <i>et al</i> <sup>5</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>246 patients      | 150 à 600 mg/j en 3 doses vs placebo pendant<br>6 semaines   | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGB - 39 % (600 mg)<br>vs placebo - 15 %   |
| <b>Neuropathies post-zostériennes</b>  |  |   |
| Dworkin RH <i>et al</i> <sup>2</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>173 patients      | 300 ou 600 mg/j en 3 doses vs placebo pendant<br>8 semaines  | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGL - 50 %<br>vs placebo - 20 %  |
| Sabatowski R <i>et al</i> <sup>16</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>238 patients   | 150 ou 300 mg/j en 3 doses vs placebo pendant<br>6 semaines  | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGB - 26 % (150 mg)<br>- 28 % (300 mg)<br>vs placebo - 10 %  |
| Van Seventer R <i>et al</i> <sup>17</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>370 patients | 150, 300 et 600 mg/j en 2 doses vs placebo<br>pendant 13 semaines  | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGB - 26,4 % (150 mg)<br>- 26,5 % (300 mg)<br>- 37,5 % (600 mg)<br>vs placebo - 7,5 %              |
| <b>Neuropathies diabétiques périphériques et névralgies post-zostériennes</b>            |  |   |
| Freyenhagen R <i>et al</i> <sup>18</sup><br>Randomisée, double aveugle,<br>338 patients  | Groupe dose flexible 150 à 600 mg/j,<br>groupe dose fixe 600 mg/j en 2 doses<br>vs placebo pendant 12 semaines | ≥ 50 % de réduction du " score " de douleur<br>PGB - 48,2 % (groupe dose flexible)<br>- 52,3 % (groupe dose fixe 600 mg/j)<br>vs placebo - 24,2 % |

figurent dans le rapport d'évaluation de l'Agence Européenne du Médicament. Ces essais concernent plus de 8.200 patients *versus* 2.550 sous placebo, traités pendant 4 à 12 semaines.

Six essais ont été réalisés chez plus de 1.530 diabétiques souffrant de neuropathies périphériques (NPD).

Cinq essais ont été pratiqués chez des patients avec des douleurs post-zostériennes (NPZ) ; un essai a été réalisé à la fois face à des NPD et à des NPZ.

Sept études cliniques ont été publiées (Tableau)<sup>12-18</sup>.

Ont été inclus dans 3 de ces études, les non-répondeurs à la gabapentine ; leurs résultats sont similaires. Il en est de même dans 4 études pour les non-répondeurs à l'amitriptyline.

Les doses de prégabaline ont varié de 75 à 600 mg/j selon l'efficacité et les effets indésirables. La douleur, lors de l'inclusion, devait être évaluée d'au moins 40 mm sur une échelle visuelle analogue de 100 mm (douleur maximale).

Pour juger l'efficacité du traitement, la douleur a été évaluée sur une échelle numérique allant de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale).

Les doses de 300 à 600 mg de prégabaline se sont montrées largement supérieures au placebo.

En cas de NPD, à la posologie de 600 mg/j, entre le début et la fin du traitement, la réduction de la douleur a été d'au moins 50 % chez 48 % des patients *versus* 18 % avec le placebo, à la posologie de 300 mg/j, 40 % des patients *versus* 14,5 % avec le placebo.

L'efficacité antalgique du Lyrica® se double d'une amélioration des insomnies dues aux neuropathies diabétiques ou post-zostériennes.

La majorité des patients notent également une amélioration globale de leur état de santé (57 % avec 150 mg/j et 79 % avec 600 mg/j) ainsi que de leur humeur, jusque là dépressive.

La prégabaline ne provoque pas d'induction enzymatique au niveau hépatique et n'interagit pas avec les iso-enzymes du cytochrome P450<sup>18</sup>.

## LE DOSSIER NOIR DU LYRICA®

### Précautions d'emploi :

- Grossesse – allaitement.
- Conduite de voitures et de machines dangereuses, jusqu'à démonstration de la bonne tolérance du produit.
- Enfants et adolescents (sécurité et efficacité non démontrées).
- Diverses pathologies héréditaires métaboliques : intolérance au galactose, déficience en lactase, malabsorption du glucose-galactose.

### Effets indésirables fréquents (> 1 cas/100) d'intensité légère à modérée :

- Augmentation de l'appétit et prise de poids (sans modification de l'hémoglobine glyquée).
- Troubles de la vision, diplopie.
- Vertiges, tendances ébrieuses (risques de chute).
- Constipation, vomissements, flatulences.
- Asthénie, perte de libido, impuissance.
- Œdème des membres inférieurs (surtout chez les sujets âgés) sans atteinte cardiaque.
- Ataxie, pertes de concentration ou de mémoire, euphorie, confusion, dysarthrie.

### Absence d'études comparatives à ce jour avec l'amitryptiline et la gabapentine ni d'études en cas d'échec d'un tricyclique.

### Effets indésirables très fréquents (> 1 cas/10) : étourdissements, somnolence légère à modérée (risque de chute).

### Coût :

- 75 mg x 56 capsules : 54,4 €.
- 150 mg x 56 capsules : 85 €.
- 300 mg x 56 capsules : 126 €.

### Remboursement - catégorie Bf sous 3 conditions :

- une demande rédigée par un spécialiste, sans envoi de rapport écrit.
- un rapport écrit lors de la demande de prolongation.
- l'échec, l'intolérance ou la contre-indication médicale (risque d'aggravation des symptômes en cas de neuropathie diabétique).

### Interactions :

- *avec la nourriture* : baisse du pic de concentration de 25 à 30 % avec retard de 2,5 h sans retentissement clinique.
- *avec oxycodone, éthanol, lorazépam* : potentialisation des effets sédatifs avec risques de baisse des fonctions cognitive et motrice.

## RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE LYRICA®

Sa posologie doit être adaptée (de 75 à 300 mg/j) selon la clearance de créatinine (calculée selon Cockcroft) en cas d'insuffisance rénale même modérée (clearance < 60 ml/min).

$$Cl. \text{ créat. ml/min} = \frac{140 - \text{âge} \times \text{poids}}{72 \times \text{créatinine plasmat.}} \times 0,85 \text{ pour F.}$$

Il convient d'éviter la co-prescription d'une glitazone (rosiglitazone (Avandia®) ou pioglitazone (Actos®)) en raison des risques accrus de prise de poids et d'œdème périphérique.

Une contraception sera imposée aux patientes en âge de procréer.

Le traitement par Lyrica® sera arrêté progressivement sur une période d'une semaine pour éviter un syndrome de sevrage avec insomnie, nausées, diarrhée.

### QUESTIONS EN SUSPENS

1. Résultats des études cliniques à long terme (plus d'un an).
2. Résultats d'études comparatives avec un tricyclique et avec la gabapentine.
3. Evaluation de l'efficacité en cas d'échec de l'association de la prégabaline avec un opiacé (tramadol, hydrocodone, oxycodone).
4. Extension des indications aux douleurs neuropathiques centrales (post-AVC, sclérose en plaque, trauma médullaire) ainsi qu'à la fibromyalgie.

### POSITIONNEMENT EN CAS DE NDP

- En l'absence d'études comparatives directes, positionnement malaisé des tricycliques, du Neurontin® et du Lyrica®.
- Handicap des tricycliques : leurs effets indésirables, anti-cholinergiques, anti-histaminiques et anti-noradrénergiques.
- Handicap du Neurontin® : une pharmacocinétique interindividuelle peu fiable.
- Quant à la prégabaline, tolérance satisfaisante, pharmacocinétique stable et prévisible, efficacité *versus* placebo démontrée en cas de NDP et NPZ entre 150 et 600 mg/jour.
- Recours en 2<sup>ème</sup> ligne après échec, intolérance ou contre-indication médicale de l'amitryptiline.

## CONCLUSION

La prégabaline est une molécule intéressante à plus d'un titre. Elle a fait l'objet d'études cliniques dans le domaine des douleurs neuropathiques diabétiques et post-herpétiques, dont les résultats sont favorables *versus* placebo. Son profil pharmacologique la rend fiable. L'absence d'effets secondaires majeurs fait qu'il s'agit d'un médicament dont les indications devraient s'étendre à toutes les douleurs neuropathiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chong MS, Bajwa ZH : Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 25 : S4-S11
2. Dworkin RH : An overview of neuropathic pain : syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002 ; 18 : 343-9
3. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC *et al* : Advances in neuropathic pain. Diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1524-34
4. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J *et al* : Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004 ; 108 : 248-57
5. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H *et al* : Comparaison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire. *Pain* 2005 ; 114 : 29-36
6. van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E : A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006 ; 35 : 132-7
7. Laukes N, Ricles P, Lachapalle JM : Gabapantone et Pregabaline. Nouvelles approches thérapeutiques des algies post-zostériennes rebelles. *Louvain Med* 2005 ; 124 : 155-60
8. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR *et al* : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271-84
9. Honrberger J, Robertus K : Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 317-25

10. Gilron I, Bailey JM, Dogsheng Tu M Ed *et al* : Morphine, gabapentine, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1324-34
11. Lossignol DA, Plehiers B, Body JJ : La gabapentine (Neurontin®) et les douleurs cancéreuses : étude pilote. *Rev Med Brux* 2004 ; 25 : 429-35
12. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr *et al* : Pregabalin for the treatment of post-herpetic neuralgia : a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003 ; 60 : 1274-83
13. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U : Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy : a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004 ; 110 : 628-38
14. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM : Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004 ; 63 : 2104-10
15. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE : Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin. *J Pain* 2005 ; 6 : 253-60
16. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA *et al* : Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia. *Pain* 2004 ; 109 : 26-35
17. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L : Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in post-herpetic neuralgia : a 13-week, randomized trial. *Cur Med Res Opin* 2006 ; 22 : 375-84
18. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M : Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and fixed dose regimens. *Pain* 2005 ; 115 : 254-63
19. Ben-Menachem E : Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004 ; 45 (Suppl 6) : 13-8

### Correspondance et tirés à part :

D. LOSSIGNOL  
Institut J. Bordet  
Unité de la Douleur, Soins Supportifs et Palliatifs  
Rue Héger-Bordet 1  
1000 Bruxelles

Travail reçu le 28 février 2006 ; accepté dans sa version définitive le 9 octobre 2006.