

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS

Dans ce numéro

Comparaison de deux antiépileptiques : gabapentine et prégabaline

EDITORIAL : RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION

Le projet qualité « Définition des règles de substitution des médicaments à l'entrée et à la sortie de l'hôpital », a pour objectifs de définir des règles de substitution pour les classes thérapeutiques étudiées, de les diffuser et de suivre l'impact de leurs implémentations sur la qualité globale des prescriptions. Ce huitième numéro du COMED-INFO est consacré à l'étude de deux molécules développées à 10 ans d'intervalle par le laboratoire PFIZER® : la gabapentine et la prégabaline.

EFFICACITE ET SECURITE

Mécanismes d'action

La gabapentine (Neurontin® et génériques) et la prégabaline (Lyrica®) agiraient par **libération non synaptique de GABA** (acide γ -aminobutyrique), particulièrement sur les neurones du néocortex et de l'hippocampe. La gabapentine est apparentée au neurotransmetteur GABA par sa structure et se lie à une protéine dont la séquence d'acides aminés est identique à la sous-unité α_2 - δ des canaux calciques de type L. Elle pourrait promouvoir une libération non vésiculaire de GABA par un mécanisme encore inconnu. Quant à la prégabaline, bien que le mécanisme d'action précis ne soit pas encore élucidé, des études *in vitro* ont montré qu'elle se lie à la sous unité α_2 - δ du canal calcique voltage-dépendant dans le système nerveux central. Par ailleurs, on a pu montrer qu'elle diminue la libération de différents neurotransmetteurs dont le glutamate, la noradrénaline et la substance P^{1, 2}.

Indications

Les indications formellement reconnues par le Compendium® pour la prégabaline sont un peu plus larges que celles reconnues pour la gabapentine. Comme détaillé dans le ta-

bleau 1, les indications reconnues de la prégabaline comprennent les troubles anxieux généralisés de l'adulte et les douleurs neuropathiques induites par des lésions de la moelle épinière. Contrairement à la gabapentine, elle n'est pas indiquée dans le traitement de l'épilepsie en pédiatrie, ni chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Tableau 1 : Indications reconnues¹

DCI	Indication(s) (AMM)	Posologie (AMM)		
		Instauration	Entretien	Patients insuffisants rénaux
Gabapentine	<p>Épilepsie</p> <p>Monothérapie chez les patients dès 12 ans avec crises focales avec ou sans épilepsie secondaire généralisée.</p> <p>Traitement complémentaire chez les patients dès 3 ans avec crises focales avec ou sans épilepsie secondaire généralisée</p>	<p>Adultes (>12 ans):</p> <p>300 à 400 mg/j</p>	<p>Adultes (>12 ans):</p> <p>900 à 1200 mg/j en 3 prises</p>	<p>Dose journalière</p> <p><u>50<Clcréat<79 ml/min:</u> 600-1200 mg/j</p> <p><u>30<Clcréat<49 ml/min :</u> 300-900 mg/j</p> <p><u>15<Clcréat<29 ml/min :</u> 150-600 mg/j</p> <p><u>Clcréat ≤15 ml/min :</u> 150-300 mg/j</p>
	<p>Douleurs neuropathiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - polyneuropathie diabétique - névralgie postherpétique 	<p>300 mg/j</p>	<p>900 à 3600 mg/j en 3 prises</p>	
Prégabaline	<p>Épilepsie</p> <p>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.</p>	<p>150 mg/j</p>	<p>300 à 600 mg/j en 2-3 prises</p>	<p><u>Clcréat <30 ml/min :</u></p> <p>NON -INDIQUÉE</p> <p><u>30<Clcréat<60 ml/min :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dose initiale : 75 mg - dose maximale : 450 mg
	<p>Douleurs neuropathiques périphériques et centrales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - polyneuropathie diabétique - névralgie postherpétique - lésions moelle épinière 	<p>150 mg/j</p>	<p>300 à 600 mg/j en 2-3 prises</p>	
	<p>Troubles anxieux généralisés de l'adulte</p>	<p>150 mg/j</p>	<p>300 à 600 mg/j en 2-3 prises</p>	

Pharmacocinétique

La gabapentine et la prégabaline présentent des profils cinétiques similaires.

La gabapentine a une absorption intestinale saturable, donc une pharmacocinétique non linéaire. Il est par conséquent nécessaire de titrer les doses lors de l'instauration du traitement. Sa biodisponibilité orale diminue avec la dose, ce qui n'est pas le cas de la prégabaline dont la biodisponibilité orale est d'environ 90 % et la cinétique linéaire. La prise de nourriture n'influence pas leur absorption de manière significative pour la clinique^{3, 4}.

Ni la gabapentine ni la prégabaline ne subissent de métabolisme ou n'interfèrent avec le

métabolisme d'autres médicaments. Elles sont toutes deux **éliminées par voie rénale** (exclusivement pour la gabapentine et à 98% pour la prégabaline) et leurs demi-vies d'élimination sont similaires (6 heures pour la gabapentine et 6,3 heures pour la prégabaline). En cas d'insuffisance rénale, il est donc recommandé d'adapter leurs posologies¹. Aucune interaction médicamenteuse significative pour la pratique n'a été décrite avec la prégabaline. Par contre, il est recommandé de l'administrer 2 heures avant la prise d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium car ils réduisent son absorption. On a par ailleurs rapporté que la morphine diminuait la clairance de la gabapentine. Un monitoring et une réduction des doses devraient être envisagés en cas d'administration de ces deux substances du fait du risque de dépression du système nerveux central³.

En termes d'observance, le fabricant recommande d'administrer la gabapentine en trois prises quotidiennes, contre deux pour la prégabaline¹. Toutefois, étant donné les profils pharmacologiques superposables de ces deux molécules, il est possible d'administrer la gabapentine en deux prises quotidiennes sans risque de perte d'efficacité. Il s'agit cependant d'un usage « off-label ».

Efficacité

Bien qu'il n'existe **pas à l'heure actuelle d'études comparant directement la gabapentine et la prégabaline**, elles présentent un **profil relativement similaire en termes d'efficacité et de sécurité**. En effet, des études contre placebo ont démontré que leurs Number Needed to Treat (NNT) étaient comparables dans le traitement de la névralgie post-herpétique et légèrement en faveur de la gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique (2.9 pour la gabapentine/ 5 pour la prégabaline)^{5,6}.

Sécurité

Les effets secondaires les plus fréquents de ces deux substances sont **somnolence et céphalées** pour la gabapentine et **somnolence et vertiges** pour la prégabaline². La gabapentine et la prégabaline semblent d'usage délicat chez les patients souffrant d'œdèmes ou d'insuffisance cardiaque : on a décrit plusieurs cas d'association possible entre **gabapentine et œdèmes périphériques** et **prégabaline et insuffisance cardiaque**^{8,9}.

ECONOMICITE ET UTILISATION AUX HUG

Les dépenses des HUG relatives aux traitements par gabapentine et prégabaline représentaient environ **150'000 CHF** pour l'année 2010. **80%** de ces **dépenses** sont imputables à la prégabaline, alors que cette molécule ne représente que **60%** des **consommations**.

Sur la base des DDD (Defined Daily Dose) établies par l'OMS, soit 300 mg pour la prégabaline et 1800 mg pour la gabapentine, la prégabaline apparaît comme la molécule la plus coûteuse, ce que montre la figure 1. Ceci s'explique par l'expiration du brevet de la gabapentine et l'existence de génériques. Le **prix d'un traitement journalier par prégabaline** aux HUG est donc **approximativement trois fois plus élevé que par gabapentine**.

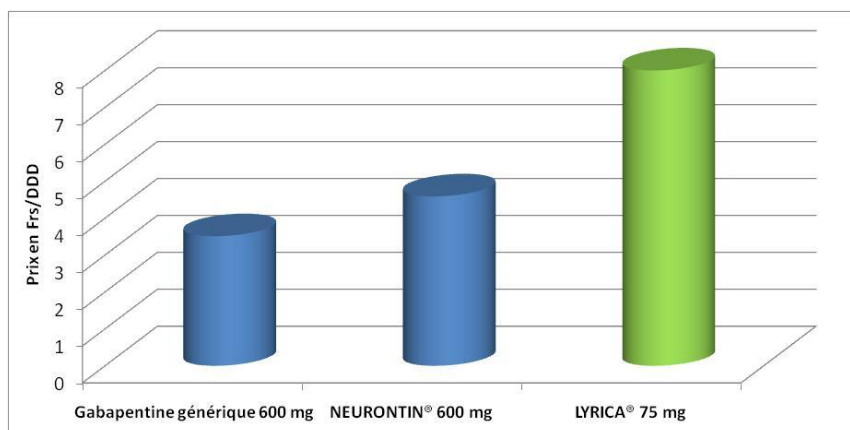


Figure 1 : Coût des traitements de pré-gabaline et de gabapentine en ville

Le tableau 2 résume les différences essentielles entre ces deux options thérapeutiques.

Tableau 2 : Différences entre gabapentine et pré-gabaline^{1, 5, 6}

	Gabapentine	Pré-gabaline
Indications (autorisation de mise sur le marché)	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie diabétique ou névralgie post-herpétique de l'adulte • Traitement des crises focales avec ou sans épilepsie secondaire généralisée : <ul style="list-style-type: none"> - monothérapie chez les patients dès 12 ans - traitement complémentaire chez les patients dès 3 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte • Troubles anxieux généralisés de l'adulte • Traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans épilepsie secondaire généralisée chez les patients adultes.
Efficacité dans l'indication	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie diabétique : NNT 2,9 (IC 95% 2,2 à 4,3) • Névralgie post-herpétique : NNT 3,9 (IC 95% 3 à 5,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie diabétique : NNT 5,0 (4,0 à 6,6) • Névralgie post-herpétique : NNT 3,9 (IC 95% 3,1 à 5,1)
Cinétique	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption intestinale saturable • Biodisponibilité orale diminuée avec la dose (400mg: 59% - 2400mg: 34%) • Fréquence d'administration : 3 x/jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilité orale d'environ 90% • Fréquence d'administration : 2x/jour
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> • Avec antiacides à base d'aluminium et magnésium 	–
Effets secondaires fréquents	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence, maux de tête 	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolence, vertige
Prix	–	• 3 fois supérieur à celui de la gabapentine

POLITIQUE ADOPTÉE PAR LA COMMISSION DES MÉDICAMENTS HUG :

- Malgré l'absence d'étude comparative, la gabapentine et la prégabaline présentent un profil similaire au niveau de l'efficacité et de la sécurité. D'après les résultats des essais cliniques contrôlés, l'efficacité de la prégabaline ne paraît pas supérieure à celle de la gabapentine alors que son prix est nettement plus élevé.
- Etant donné les **profils pharmacologiques similaires** de la prégabaline et de la gabapentine, la COMED préconise d'**étendre les indications** concernant la prise en charge des douleurs neurogènes **et les modalités d'administration de la prégabaline** (2 prises par jour contre 3 par jour pour la gabapentine) **à la gabapentine**.
- **La gabapentine, médicament de la liste des médicaments HUG, reste le médicament de première intention.** La prégabaline est disponible aux HUG comme médicament hors liste pour les situations suivantes :
 - Patients non répondeurs à la gabapentine,
 - Patients entrant aux HUG avec une prescription de prégabaline (suite de traitement).

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr Marius Besson (Médecine communautaire et premier recours); Prof P. Bonnabry (Pharmacie); Dr Ph. Brossard (Gynécologie-obstétrique); Dr P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Dr J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Prof C. Gabay (Médecine interne); Mme C. Guegueniat Dupessey (Direction des soins); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr O. Huber (Chirurgie); Prof L. Kaiser (Méd. Laboratoire); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Mme D. Mohadjerine (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr K. Posfay-Barbe (Enfant et Adolescent); Dr P. Schulz (Psychiatrie); Dr N. Vernaz (Pharmacie); Dr N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie); Dr A. Wolff (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs).

Rédaction : Mme Delphine Carli, Pharmacie – E-mail : delphine.carli@hcuge.ch

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch

Références :

1. Compendium suisse des médicaments, online edition , 2010
2. Goodman & Gilman's : The pharmacological basis of therapeutics, McGraw-Hill edition, eleventh edition 2006.pp 79 et 517
3. Dworkin RH and al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain : an overview and literature update. Mayo Clin Proc. March 2010;85(3)(suppl):S3-S14
4. Martindale. The Complete Drug Reference, online version, 2010
5. Wiffen PJ and al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452
6. Moore RA and al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.:CD007076
7. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. N Engl J Med 2009; 361(20); 1963-71
8. Kanbay M, Kaya A, Bozalan R, Aydogan T, Uz B, Isik A, Akcay A. Gabapentin induced edema in a geriatric patient. Clin Neuropharmacol. 2006 May-Jun;29(3):186.
9. Page R. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. Journal of Cardiovascular Medicine. 9(9):922-925, September 2008.