

# Nortriptyline et gabapentine pour la douleur neuropathique

- **Question clinique** Quelle est l'efficacité antalgique de l'association de nortriptyline avec de la gabapentine versus monothérapie en cas de neuropathie diabétique ou de névralgie post herpétique ?
- **Contexte** Malgré de meilleures connaissances dans les possibilités de traitements pharmacologiques, la prise en charge du syndrome neuropathique douloureux reste problématique. De nombreux médicaments montrent une efficacité loin d'être optimale et leur utilisation est souvent compliquée en raison d'effets indésirables liés à la dose<sup>1</sup>.

**Analyse**  
G. Hans

## Référence

Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-61.

## Population étudiée

- 56 patients dont 40 avec une polyneuropathie diabétique (PND) et 19 avec une neuropathie post herpétique (NPH)
- critères d'inclusion : plaintes douloureuses quotidiennes d'une intensité  $\geq 4$  sur une échelle de 0 à 10 durant au moins 6 mois avant cette étude ; TGO et TGP  $\leq 120\%$  et créatininémie  $\leq 150\%$  des valeurs normales maximales ; HbA1c  $< 13\%$  ; capacités cognitives et de compréhension de langue suffisantes
- critères d'exclusion : neuropathie héréditaire, neuropathie d'autre étiologie telle que hypothyroïdie ou déficience en vitamine B12, maladie organique sévère, neuropathie autonome cardiovasculaire, hypotension orthostatique, sédation ou ataxie, hypertrophie bénigne de la prostate, affection psychiatrique, abus de drogues, hypersensibilité à la gabapentine ou à la nortriptyline, douleur sévère liée à une autre affection.

## Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée en double placebo, en double aveugle, en **permutation**
- trois traitements (par 6 semaines) suivant des séquences différentes de gabapentine (G), nortriptyline (N) ou une association des 2 (A) : G-A-N, N-G-A ou A-N-G
- titration de dose dans les 14 premiers jours de chaque séquence jusqu'à la dose maximale tolérée ou la dose de 3600 mg de gabapentine ou de 100 mg de nortriptyline par jour ; adaptation de dose par contact téléphonique avec une infirmière ; diminution de dose du jour 32 au jour 35 et **période de lavage** du jour 36 au jour 42
- autorisation de cotraitement : opioïdes à libération retardée (20 à 25% des patients), AINS/paracétamol (35 à 38% des patients)
- auto-évaluation de la douleur sur une échelle de 0 à 10 et tenue d'un journalier.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : intensité douloureuse moyenne durant 7 jours à dose maximale tolérée
- critères secondaires : dose maximale tolérée, concentrations sériques des médicaments évalués, score **Brief Pain Inventory** (BPI), douleur nocturne, évaluation globale de la diminution de la douleur par le patient, **SF-36**, **Beck Depression Inventory**, effets indésirables
- analyse en intention de traiter.

## Résultats

45 patients avec cycle thérapeutique complet

- critère primaire
  - ~ douleur moyenne significativement réduite versus valeur initiale pour tous les traitements : -2,2 à -3,1
  - ~ PND : réduction significativement plus importante pour le traitement associé versus gabapentine (-0,9 avec IC à 95% de -1,4 à -0,3 et  $p=0,001$ ) et versus nortriptyline (-0,6 avec IC à 95% de -1,1 à -0,1 et  $p=0,02$ )
  - ~ NPH : pas de différence significative entre l'association et les monothérapies
- critères secondaires
  - ~ score BPI pour la douleur la plus forte et moyenne et pour trouble du repos nocturne significativement moindre pour l'association versus monothérapie
  - ~ meilleure vitalité (1 des éléments du SF-36) pour l'association et pour la gabapentine versus nortriptyline.
  - ~ effets indésirables : significativement plus de sécheresse de bouche avec la nortriptyline seule ou associée versus gabapentine ; pas d'autre différence significative.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'une association de gabapentine et de nortriptyline semble plus efficace que les monothérapies correspondantes pour la douleur neuropathique. Ils recommandent d'utiliser cette association chez les patients avec réponse partielle à une monothérapie et cherchant une antalgie plus importante. D'autres études devront comparer d'autres associations versus monothérapies pour le traitement de cette douleur.

**Financement** : Canadian Institutes of Health Research ; les médicaments ont été fournis gratuitement par les firmes les fabriquant. Les sponsors ne sont intervenus ni dans la réalisation de l'étude ni dans sa publication

**Conflits d'intérêt** : 2 des 6 auteurs déclarent avoir reçu des honoraires de la firme Pfizer à titres divers ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt

1. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence*. Web edition (search date December 2006).
2. The European Agency for the evaluation of medicinal products. Note of guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain. London, 21 November 2002.
3. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale.

*Pain* 2001;94:149-58.

4. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial--the CONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358-63.
5. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71.

## Considérations sur la méthodologie

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande des études en groupes parallèles pour l'évaluation des médicaments pour la douleur neuropathique chronique<sup>2</sup>. Le choix des auteurs pour une étude en permutation s'écarte donc de cette recommandation. Malgré le respect d'une période de lavage, la possibilité d'un effet rémanent ne peut être exclue dans un tel protocole. Suivant leur analyse, les auteurs estiment qu'il n'en est rien et que l'ordre dans les séquences n'influence également pas les résultats. La période d'évaluation de 7 jours à dose fixe pour chaque traitement est très limitée, ce qui peut entraîner une efficacité analgésique sous maximale ou incomplète du traitement administré. Un suivi plus long est nécessaire pour une évaluation correcte. La diminution des différences observées entre les résultats des traitements au fil de la succession des périodes de traitement pose également une question qui n'est pas débattue par les auteurs.

## Interprétation des résultats

Les auteurs n'observent une différence significative en faveur de l'association thérapeutique que pour la PND. Le nombre faible de patients avec NPH peut expliquer un résultat non significatif pour ce groupe. Pour évaluer la pertinence clinique de la différence observée, les auteurs se basent sur un article de synthèse de Farrar<sup>3</sup> qui conclut à la pertinence d'une différence de 2 points sur une échelle de 0 à 10. Une telle différence n'est pas observée pour l'association versus les 2 monothérapies. L'interprétation des résultats est également rendue plus difficile par les comédications antalgiques autorisées (opioïdes à libération prolongée dans 20-25% des cas et AINS/paracétamol dans 35-38%). Ceci souligne, d'autre part, l'intérêt d'une approche multimodale dans le traitement de la douleur.

## Autres études

Il existe peu de littérature scientifique évaluant à (plus) long terme les associations de plusieurs médicaments pour le traitement de syndromes douloureux chroniques. C'est en général l'effet analgésique d'interventions en monothérapie qui est comparé. Chandra et coll. ont comparé l'effi-

cacité relative de la gabapentine et de la nortriptyline<sup>4</sup>. La nortriptyline est un métabolite de l'amitriptyline et provoquerait moins d'effets indésirables que celle-ci<sup>5</sup>. Chandra a montré une efficacité semblable des 2 médicaments mais avec davantage d'effets indésirables avec la nortriptyline<sup>4</sup>. La plupart des études comparent l'efficacité analgésique de l'amitriptyline versus celle de la gabapentine. Une étude en permutation en double aveugle incluant des patients avec PND montre une diminution significative de la douleur avec les 2 médicaments, sans différence entre eux<sup>6</sup>. Une autre étude concernant des patients avec lésion médullaire<sup>7</sup> montre une efficacité supérieure de l'amitriptyline mais non de la gabapentine versus diphenhydramine ; il faut cependant souligner que de nombreux patients manifestaient aussi des symptômes dépressifs dans cette étude<sup>7</sup>. Une étude récente<sup>8</sup> évalue l'association de prégabaline et d'amitriptyline pour le traitement de la NPH. L'association paraît plus efficace que les 2 monothérapies.

## Pour la pratique

Le récent guide de pratique de NICE<sup>9</sup> recommande, en premier choix, une approche monothérapeutique avec un antidépresseur tricyclique (ADT) ou un antiépileptique pour les syndromes neuropathiques douloureux. Un traitement associé à un ADT ou à un antiépileptique n'est recommandé qu'en cas de persistance de la douleur malgré l'administration de la dose maximale tolérée en monothérapie. La nortriptyline semblant présenter un profil d'effets indésirables plus favorable que celui de l'amitriptyline<sup>5</sup>, l'association de nortriptyline à la gabapentine pourrait représenter une option intéressante. Une association de médicaments ne sera administrée qu'après évaluation soigneuse des comorbidités et du traitement déjà en cours. Une titration individuelle, avec suivi maintenu de l'efficacité et des effets indésirables, reste absolument nécessaire.

## Conclusion de Minerva

Les résultats de cette étude avec des limites méthodologiques montrent une efficacité supérieure d'une association de nortriptyline et de gabapentine versus monothérapies pour le traitement de la polyneuropathie diabétique. Cette différence semble cependant cliniquement peu pertinente. Aucun bénéfice significatif n'est montré dans la faible population de neuropathie post herpétique.



6. Morello CM, Leckband SC, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.

7. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.

8. Achar A, Chatterjee C, Ray TC, Naskar B. Comparative study of clinical

efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:63-5.

9. NICE. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Clinical Guideline 96, March 2010.