

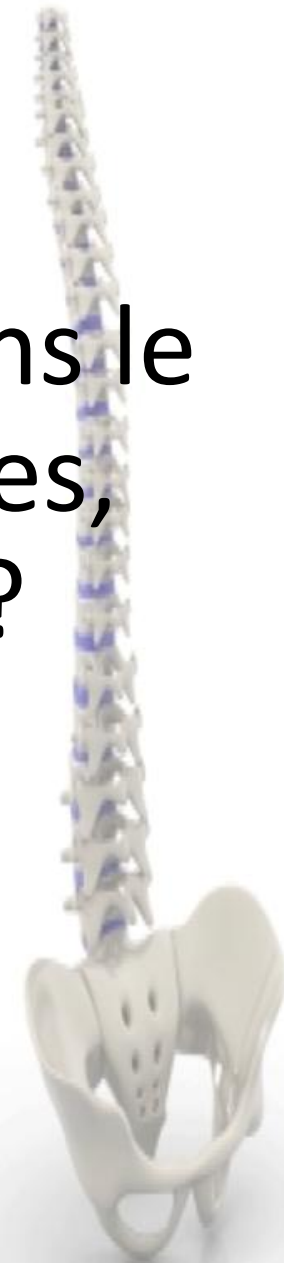
L'usage de la Pregabalin dans le traitement des radiculopathies, légende urbaine ou réalité?

Dr. Mohamed Ali Abla

Sous la supervision de Dr Lise Cusson

UMF de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

1^{er} mai 2015



Cas Clinique

- Homme 60 ans consulte à l'urgence pour douleur lombaire depuis quelques jours
- Aucun antécédent
- Diagnostic d'entorse lombaire
- Congé avec Naprosyn et quelques comprimés d'opioïdes
- Et bien sûr :
 - **CONSULTER SON MÉDECIN DE FAMILLE SI PAS SOULAGÉ**



Cas Clinique (suite)

- Après quelques semaines aucune amélioration malgré médication
- Patient consulte son médecin de famille
- Maintenant présente hypoesthésie L5-S1 avec Lasègue positif
- Diagnostic de radiculopathie
- Devrait-on ajouter du Lyrica?



Épidémiologie

- Douleurs dorsolombaires: 15 à 45% de la population générale¹⁻²
- Composante neuropathique: 19% des cas³⁻⁴
- Souvent associées des troubles de l'humeur, du sommeil et une diminution de la qualité de vie en général⁵⁻⁶



Traitements non pharmacologiques

- Programmes d'exercices
- Manipulation spinale
- Traction spinale



Rx

- Les plus souvent prescrits⁷:
 - AINS
 - Opioides
 - Relaxants musculaires
- Selon certaines études: Aucun bénéfice vs placebo⁸



Autres traitements

- Infiltrations
 - Épidurale transforaminale: Amélioration Sx pour 2-4 semaines
- Chirurgie
 - Pas supérieure au Tx conservateur à 1 ou 2 ans post procédure⁹
- Ces Tx sont plus dispendieux, plus invasifs et comportent plus de risques que les Tx conservateurs



Ligands $\alpha 2\delta$ des récepteurs GABA

- Propriétés analgésique et anxiolytique démontrées¹⁰⁻¹¹
- Surtout étudiés dans les neuropathies diabétiques et névralgie post herpétique¹²⁻¹³⁻¹⁴
- Effets secondaires importants¹⁵:
 - Somnolence
 - Étourdissements
- Coûts importants¹⁶



Interrogation

- Chez les patients souffrants de radiculopathies, un traitement incluant de la Pregabalin est-il plus efficace au niveau de la douleur qu'un régime médicamenteux sans Pregabalin?



Méthode

- PubMed
 - *Radiculopathy AND Pregabalin*
 - *Back Pain AND Pregabalin*
 - *Chronic Neuropathy AND Pregabalin*
- *OVID MEDLINE® 1946 to April week 1 2015*
 - *Radiculopathy/dt [Drug Therapy] AND (Anticonvulsants/ OR gamma-Aminobutyric Acid/).*
- *Database of Systematic Reviews 2005 to February 2015*
 - *Radiculopathy AND Pregabalin et Low Back Pain AND Pregabalin*



Critères d'inclusions

- Écrits en anglais ou français
- Comparaison entre traitements avec et sans Pregabalin
- Disponibilité de résultats spécifiques pour les radiculopathies



Étude	Saldana MT et al. ¹⁷⁻¹⁸
Type d'étude	Observationnelle
Durée de l'étude	12 semaines
Population à l'étude	Hommes et femmes de plus de 18 ans ayant une douleur réfractaire secondaire à une radiculopathie
Interventions	<ol style="list-style-type: none"> 1. PgB en monothérapie (PgBm) (187±106 mg/jr) 2. PgB comme ajout à un régime médicamenteux (PgBa) (191±107 mg/jr)
Comparaisons	<ol style="list-style-type: none"> 1. Régime médicamenteux n'incluant pas la PgB (nPgB)
Issue Primaire	<ol style="list-style-type: none"> 1. Coût du traitement 2. Diminution de la douleur
Issues Secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1. Changement au niveau de la dépression, l'anxiété, le sommeil, la qualité de vie et l'incapacité
Randomisation	Aucune randomisation, le médecin décide du traitement selon ce qu'il juge nécessaire par l'état du patient
Insu	Étude ouverte

Résultats concernant la douleur

	<i>PgBm</i>	<i>PgBa</i>	<i>nPgB</i>	P
<i>Moyenne de diminution de douleur</i>	56%	51%	36%	<0.001
<i>Diminution d'au moins 50% de la douleur</i>	63%	56%	33%	<0.001



Résultats des coûts du traitement annuel en euros [moyenne (déviatation standard)]

<i>Coûts</i>	<i>nPgB</i>		<i>PgBm</i>		<i>PgBa</i>	
	Base	Δ	Base	Δ	Base	Δ
<i>Médicaments</i>	41.5 (47.5)	15.4 (39.1) [†]	65.1 (38.0)	148.6* (109.1) [†]	89 (122.6)	145.3 (119.6) [†]
<i>Coûts Totaux</i>	2945.2 (2109.8)	1203.3 (1805.6) [†]	2732.2 (1953.3)	1423.2 (1650.0) [†]	3211.7 (2206.8)	1429.2 (1966.2) [†]

* Il s'agit probablement d'une erreur où l'on devrait lire +148.6 puisque l'auteur mentionne que le prix des médicaments dans les 3 groupes était augmenté à la fin de l'étude et particulièrement dans les groupes avec PgB

† P < 0.001.

P-value pour les différences intergroupes sont tous < 0.001 pour les données présentées.



Étude	Baron R et al. ¹⁹
Type d'étude	Essai clinique randomisé
Durée de l'étude	11 semaines
Population à l'étude	Hommes et femmes de plus de 18 ans ayant une douleur évoquant une radiculopathie lombosacrée
Intervention	Pregabalin
Comparaison	Placebo
Issue Primaire	Temps entre l'arrêt du traitement et la perte de la réponse
Issue Secondaire	Changement au niveau du sommeil, de la dépression et de l'anxiété
Randomisation	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1^{ère} phase 7 jours tous les sujets reçoivent placebo 2. 2^{ème} phase 28 jours tous les sujets reçoivent PgB (150-600 mg/jr) 3. 3^{ème} phase 35 jours + 7 jours sevrage randomisation effectuée par un système de randomisation Internet/téléphone centrale (IMPALA) (Dose efficace trouvée lors de phase précédente)
Insu	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1^{ère} phase simple insu 2. 2^{ème} phase simple insu 3. 3^{ème} phase double insu

Résultats

- Pas de différence au niveau de l'issue primaire
diminution de la réponse chez 20% des patients
 - 7 jours pour Placebo
 - 14 jours pour PgB
- Amélioration significative:
 - Quantité du sommeil
 - Perturbation du sommeil
 - Dépression
 - Anxiété



Étude	Kalita J et al. ²⁰
Type d'étude	Essai clinique randomisé
Durée de l'étude	14 semaines
Population à l'étude	Hommes et femmes âgés entre 15 et 65 ans ayant des douleurs lombaires chroniques
Intervention	Pregabalin (75mg bid x 2 sem puis 150mg bid x 4 sem puis 300mg bid)
Comparaison	Amitriptylin (12.5mg die x 2 sem puis 25mg die x 4 sem puis 50mg die)
Issue Primaire	Diminution de la douleur
Issue Secondaire	Amélioration de l'incapacité Effets secondaires
Randomisation	En utilisant des nombres aléatoires générés par ordinateur
Insu	Étude ouverte

Variation de la douleur par rapport au niveau de base (ITT)

<i>Résultat moyen (VAS)</i>	<i>Niveau de base</i>	<i>Différence Niv base et 6 sem (P=0.06)</i>	<i>Différence 6 sem et 14 sem</i>
<i>AMT</i>	6.7	-2.7*	-1.2*
<i>PgB</i>	6.7	-2.2*	-0.7

*P < 0.01



Résultats, issues secondaires

	<i>Amélioration 50% douleur</i>		<i>Amélioration 20% ODI</i>	
	ITT (P=0.01)	PP (P=0.05)	ITT (P=0.03)	PP (P=0.05)
<i>PgB</i>	39.2%	54%	49.5%	63%
<i>AMT</i>	57.3%	86%	65%	84%

Pas de différence significatives entre les deux groupes aux résultats ODI à 6 et 14 semaines



Étude	Romano CL et al. ²¹
Type d'étude	Essai clinique randomisé
Durée de l'étude	12 semaines
Population à l'étude	Hommes et femmes âgés entre 18 et 75 ans ayant des douleurs lombaires chroniques
Intervention	Tous les patients recevaient les 3 régimes suivant pour 4 semaines, séparés par une semaine sans traitement entre chaque phase. L'ordre des différents régimes était quand à lui randomisé. 1.PgB + Celecoxib (COX) 2.PgB + Placebo 3.COX + Placebo COX (3-6mg/kg/jr) et PgB (1mg/kg/jr x 1 semaine puis 2-4/mg/kg/jr)
Comparaison	Réponse de chaque patient aux différents régimes
Issue Primaire	Moyenne de la diminution de la douleur
Issue Secondaire	Effets secondaires du traitement
Randomisation	Selon l'ordre d'inclusion dans l'étude
Insu	Double

Diminution de la douleur par rapport au niveau de base

	<i>LANSS > 12</i>	<i>LANSS < 12</i>	<i>Tous les patients</i>
<i>Celecoxib + Placebo</i>	2.3%	25.8% (p=0.01)	12.4%
<i>PgB + Placebo</i>	23.1% (p=0.03)	-2.6%	10.3%
<i>PgB + Celecoxib</i>	51.8% (p=0.0001)	27.1% (p=0.009)	38.2% (p=0.0001)
P-value Combinaison vs PgB + Placebo	0.01	0.0002	0.0001
P-value Combinaison vs Celecoxib +Placebo	0.0001	0.9	0.001



Discussion

- Amélioration de la douleur
- Amélioration au niveau anxiété, dépression et sommeil
 - Études ouvertes
- Effets secondaires
 - Étourdissements
 - Somnolence
 - Vertiges
 - Pas de différence significative avec placebo ou autre Rx
- Augmentation considérable des coûts des Rx près de 200%



Discussion suite

- Différentes comparaisons
- Plusieurs biais
 - Sélection
 - Études ouvertes
- Petites cohortes dans certaines études



Conclusion

- Bénéfice au niveau de
 - Douleur
 - Sommeil, dépression et anxiété
- Beaucoup de biais
 - Recommandation?
 - Décision partagée avec patient
- Composante Neuropathique + Nociceptive (Inflammatoire)
- Études à venir
 - PRECISE²²
 - Revue cochrane *Anticonvulsants for chronic low-back pain (Protocol)* ²³



Références

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F (1998). Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 41(5):778–799. doi:10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V
2. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA (1999). The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 354(9186):1248–1252. doi:10.1016/S0140-6736(99)03057-3
3. Carey TS, Evans AT, Hadler NM, Lieberman G, Kalsbeek WD, Jackman AM, Fryer JG, McNutt RA (1996). Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine* 21(3):339–344. doi:10.1097/00007632-199602010-00018
4. Berger A, Dukes EM, Oster G (2004). Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 5(3):143–149. doi:10.1016/j.jpain.2003.12.004
5. Argoff CE (2007). The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*. 23:15–22.
6. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM (2006). The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. 10:127–135.
7. Tarulli AW, Raynor EM (2007). Lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin*. 25:387–405.
8. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Ferreira PH, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, Koes BW (2012). Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344:E497–E497.
9. Peul WC, van den Hout WB, Brand R, Thomeer RTWM, Koes BW (2008). Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica caused by lumbar disc herniation: two year results of a randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 336:1355–1358.
10. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D (2007). Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 29:26–48.
11. Nymdelger S, Nieber K (2007). Pregabalin—a neuromodulator for the treatment of neuropathic pain, generalized anxiety disorders and fibromyalgia syndrome. *Med Monatsschr Pharm*. 30:396–400
12. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M (2008). Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 136:150–157.



Références suite

12. Freynhagen R, Grond S, Schüpfer G, et al (2007). Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract.* 61:1989–1996.
13. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr (2008). Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain.* 12:203–213.
14. Ralf Baron, Rainer Freynhagen, Thomas R. Tölle, Christian Cloutier, Teresa Leon, T. Kevin Murphy, Kem Phillips (2010). The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 150:420-427.
15. Saldaña MT, Navaro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J (2010). A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. *J.Pain Pract.* 10(1):31-41. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00312.x.
16. Saldaña MT, Navaro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J (2010). A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. A cost-consequences analysis of the effect of pregabalin in the treatment of painful radiculopathy under medical practice conditions in primary care settings. *J.Pain Pract.* 10(1):31-41. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00312.x.
17. Saldaña, M., Navarro, A., Pérez, C., Masramón, X., & Rejas, J. (2009). Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int*, 30(8), 1005-1015. doi:10.1007/s00296-009-1086-1
18. Ralf Baron, Rainer Freynhagen, Thomas R. Tölle, Christian Cloutier, Teresa Leon, T. Kevin Murphy, Kem Phillips (2010). The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 150:420-427.
19. Kalita, J., Kohat, A., Misra, U., & Bhoi, S. (2014). An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *Journal Of The Neurological Sciences*, 342(1-2), 127-132. doi:10.1016/j.jns.2014.05.002
20. Romanò, C., Romanò, D., Bonora, C., & Mineo, G. (2009). Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *Journal Of Orthopaedics And Traumatology*, 10(4), 185-191. doi:10.1007/s10195-009-0077-z
21. Mathieson, S., Maher, C., McLachlan, A., Latimer, J., Koes, B., & Hancock, M. et al. (2013). PRECISE - pregabalin in addition to usual care for sciatica: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 14(1), 213. doi:10.1186/1745-6215-14-213
22. Bezerra DM, El Dib R, Vidal EIO, De Barros GAM, Chou R, Fukushima F (2014). Anticonvulsants for chronic low-back pain (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6), DOI: 10.1002/14651858.CD011171

