

Y-A-T-IL UNE PLACE POUR LA GABAPENTINE ET PRÉGABALINE EN PÉRIOPÉRATOIRE ?

Francis Bonnet, Yacine Ynineb

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Pierre & Marie Curie Paris VI.

L'amélioration de la qualité de l'analgésie postopératoire et du confort des patients est une quête sans fin. Elle passe par une meilleure compréhension des mécanismes de la douleur postopératoire. Depuis quelques années, la physiopathologie de la douleur provoquée par la chirurgie fait intervenir des phénomènes plus complexes qu'il n'y paraissait avec notamment la notion du développement d'une allodynie et d'une hyperalgésie. L'existence de ces phénomènes, en partie favorisés par l'usage des opiacés, est l'une des justifications de nouvelles propositions thérapeutiques incluant notamment des agents dits hyperalgésiques comme la gabapentine et plus récemment la prégabaline. Cependant, malgré une série non négligeable d'essais cliniques, leur place au sein de la panoplie des traitements de la douleur postopératoire reste à définir.

PHARMACOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION

La gabapentine et la prégabaline ne sont pas des agonistes des récepteurs GABA comme leur nom pourrait le laisser supposer mais des ligands des canaux calciques voltages dépendants. L'affinité de la prégabaline pour ce site est 6 fois supérieure à celle de la gabapentine. Ce type de canaux est largement répandu dans le système nerveux central et périphérique et existe notamment sur les terminaisons axonales des neurones présynaptiques de la corne dorsale de la moelle. Les deux agents se lient à la sous unité $\alpha 2\delta$ de ces canaux et réduisent ainsi la libération de neuropeptides (substances P, CGRP) et d'acides aminés excitateurs (glutamate) au niveau de la terminaison axonale de la corne postérieure de la moelle. Du fait de l'effet excitant du glutamate sur les récepteurs NMDA postsynaptiques, le blocage de la libération de glutamate prévient l'activation des récepteurs NMDA et la cascade des événements intracellulaires qui en résulte et qui aboutit au développement d'une allodynie et d'une hyperalgésie. (1)

La gabapentine a été commercialisée en 1993 comme antiépileptique. La gabapentine et la prégabaline ont démontré une certaine efficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques telles que la neuropathie diabétique ou les névralgies post zona qui a conduit à la reconnaissance de cette indication en 2002 pour la gabapentine et en 2004 pour la prégabaline. En Europe, gabapentine et prégabaline sont des traitements reconnus des douleurs neuropathiques.

La gabapentine et la prégabaline sont des analogues structuraux de l'acide γ -amino-butérique (GABA). Elles sont absorbées par voie orale dans le tube digestif selon un processus saturable en fonction de l'augmentation de la dose pour la gabapentine. La biodisponibilité varie donc inversement avec la dose pour la gabapentine (60% pour une dose de 300 mg et 40% pour une dose de 600 mg) et pour pallier ce phénomène, la fragmentation des doses est nécessaire (en pratique 3 fois par jour). Ceci n'est pas le cas avec la prégabaline dont la biodisponibilité est meilleure de l'ordre

de 90%. Pour la gabapentine, les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose dans une fourchette de 300 à 1800 mg puis atteignent une asymptote. La gabapentine et la prégabaline ne sont pas liées aux protéines plasmatiques et ont un large volume de distribution. Après administration orale, le pic de concentration est atteint en 2 à 3 heures pour la gabapentine, en 30 minutes à 2 heures pour la prégabaline. Les concentrations de gabapentine dans le LCR sont inférieures au tiers de celles du plasma et celles du tissu cérébral représentent environ 80% de la concentration plasmatique. La gabapentine et la prégabaline ne sont pas métabolisées par le foie et sont éliminées comme telles dans les urines proportionnellement à la clairance de la créatinine. (2) Il y a peu d'interactions pharmacologiques connues mais il faut noter que les antiacides réduisent l'absorption digestive de la gabapentine de 20% environ. Les effets adverses principaux de la gabapentine et de la prégabaline sont la somnolence (>15%), les vertiges (>10%), l'asthénie, les céphalées, les nausées, la prise de poids, l'amblyopie et l'ataxie (<5% pour chacun de ces derniers effets). En raison de ces effets secondaires, ces traitements sont introduits à doses progressivement croissantes lors de la prise en charge des douleurs chroniques. La dose maximale recommandée est de 1800 à 3600 mg pour la gabapentine et de 300 mg (jusqu'à 600mg si la tolérance est bonne) pour la prégabaline

Tableau 1. Comparaison de la gabapentine et de la pregabaline (d'après Gajraj et coll.)

	GABAPENTINE	PREGABALINE
Biodisponibilité (%)	27-60	90
Tmax (H)	2-3	1
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	< 3	0
puissance	+	+++++
Métabolisme	aucun	aucun
Elimination	Rénale (100% inchangée)	Rénale (95% inchangée)
Dose thérapeutique pour les neuropathiques (mg)	1800-3600	150-600
Délai avant obtention d'une dose effective (j)	9	1

EFFICACITÉ CLINIQUE POUR LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POSTOPÉRATOIRE

Le plus grand nombre d'études cliniques a été mené avec la gabapentine qui a fait l'objet de plusieurs métaanalyses des résultats de ces études. En 2004 Dahl et coll. ont regroupé les résultats de 7 études incluant 333 patients recevant de la gabapentine et 330 sujets témoins. (3) Ils ont objectivé une réduction de 30 à 60% de la consommation de morphine postopératoire avec des doses de 600 à 1200 mg de gabapentine, administrée en prémédication de la consommation de morphine durant les 24 premières heures dans 6 des 7 études retenues. Les scores d'intensité douloureuse au repos et au mouvement étaient diminués dans 3 des 7 études durant les 6 premières heures suivant la chirurgie. En 2006, Seib & Paul ont repris les résultats de 8 études portant à 361 le nombre de patients traités par la gabapentine. (4) A ce stade, l'effectif permettait de conclure non seulement à une diminution de la consommation de morphine mais aussi à une réduction de l'intensité de la douleur postopératoire. La même année l'inclusion d'un plus grand nombre de patients à la suite de la publication d'autres résultats (449 patients traités) montrait que l'administration périopératoire de gabapentine augmentait l'incidence de la sédation. (5) Ho et coll. publiaient en 2006 une métaanalyse incluant 16 essais cliniques prospectifs randomisés contre placebo et 614 patients traités, qui confirmait l'épargne morphinique, l'effet sédatif et une réduction de l'incidence des vomissements. (6)

Enfin, en 2007, une nouvelle métaanalyse est publiée (786 patients traités) qui confirme les résultats précédents et objective l'absence de relation dose-effet en ce qui concerne l'épargne en morphine. Les valeurs de NST (nombre de sujets à traiter pour observer un effet bénéfique supplémentaire par rapport au groupe témoin) pour la prévention des nausées, des vomissements et des rétentions d'urines sont respectivement 25, 6 et 7 mais les valeurs de NNH (nombre de sujets exposés pour observer un effet adverse supplémentaire par rapport au groupe témoin) sont de 35 et 12 pour la sédation et les vertiges (7)

Plus de 30 études comparant la gabapentine à un placebo ont maintenant été publiées dans le contexte périopératoire. Les modalités d'administration diffèrent cependant selon que la gabapentine est donnée en dose unique et en prémédication ou en doses multiples pré et postopératoires. De plus la ou les doses administrées varient, les études pouvant être réparties entre celles où la gabapentine est administrée à moins de 1200 mg ou à 1200 mg par jour. La démonstration n'est pas faite que l'importance de l'épargne morphinique et même de la réduction de l'intensité de la douleur dépende de la dose de gabapentine administrée ni de la répétition de cette dose en postopératoire. En revanche, d'autres effets ont pu être mis en exergue, telle une réduction de l'anxiété après prémédication (8), une accélération de la reprise du transit après hystérectomie (9) ou de la mobilisation après chirurgie du genou (8), ces derniers effets pouvant être mis sur le compte soit d'une épargne en morphine soit d'une amélioration de la qualité de l'analgésie postopératoire.

Moins d'études ont été consacrées à la prégabaline dans le cadre d'une administration périopératoire (tableau 2). En 2007, Tiippana et coll. relèvent 99 patients ayant reçu de la prégabaline comparés à des sujets témoins. (Tiippana) Les doses administrées varient de 50 à 300 mg. Les résultats concernant la prégabaline ne sont pas différents de ceux attribués à la gabapentine. Une étude récente évalue l'effet de doses croissantes de 150 et 300 mg de pregabaline en prémédication et 12 heures après chirurgie, comparées à un groupe de patientes recevant 10 mg de diazepam. (10) Le groupe recevant 600 mg de pregabaline avait une consommation postopératoire d'oxycodone réduite mais se plaignait plus souvent d'effets secondaires (vision floue, vertiges, céphalées). D'autres études (11-13), ont confirmé ces résultats dans d'autres circonstances chirurgicales, seule l'étude de Paech et coll. qui ne donnent qu'une dose de 100 mg en prémédication propose un résultat négatif (14).

Tableau 2. Principaux résultats concernant l'administration de prégabaline en périopératoire

Auteurs	Type de chirurgie	Nombre de patients	Dose de prégabaline prémédication	Effet analgésique	Effets secondaires
Paech 2007	Gynécologique mineure	90 2 groupes	100 mg	Pas de diminution de l'EVA	aucun
Mathiesen 2008	Prothèse hanche	120 3 groupes	300 mg	Diminution de 50% de la consommation de morphine	Augmentation de la sédation
Jokela 2008	Gynécologique mineure	90 3 groupes	75 mg ou 150 mg	Diminution score EVA au repos 1-8H	aucun
Agarwal 2008	cholécystectomie laparoscopique	60 2 groupes	150 mg	Diminution score EVA repos et toux 1-24H	aucun
Bunavendran 2010	Prothèse totale de genou	240 2 groupes	300 mg 300-100mg 14 jours	Diminution consommation épidurale d'opiacés	Plus de sédation et de vertiges

PRÉVENTION DES DOULEURS CHRONIQUES APRÈS CHIRURGIE

Le développement de douleurs chroniques après chirurgie est un phénomène mieux connu depuis quelques années. Il semble que l'apparition d'une hyperalgésie en postopératoire soit un des facteurs favorisant l'apparition de douleurs chroniques après chirurgie. La gabapentine prévient ou réduit les phénomènes d'hyperalgésie qui sont objectivés chez le rat après incision de la patte et administration de fentanyl (15) Ce phénomène est probablement en rapport avec l'absence ou la moindre stimulation des récepteurs NMDA. Quelques études objectivent un rôle possible de la gabapentine dans la prévention des douleurs chroniques après chirurgie mais les résultats doivent être considérés comme préliminaires et nécessitent une consolidation. En effet ils portent sur des collectifs de patients limités et d'autre part, la gabapentine est souvent associée à d'autres interventions thérapeutiques. Deux études portent sur la chirurgie du sein et émanent de l'équipe de Fassoulaki et coll. (16, 17) Dans ces deux études, la gabapentine est associée à d'autres interventions telles que des blocs régionaux. Dans une autre étude, portant sur la chirurgie de la thyroïde, la gabapentine n'a aucun effet postopératoire mais réduit la douleur à distance de la chirurgie (18). Ceci est d'autant plus vrai que dans une récente publication Clarke et coll. montrent que l'administration de 600 mg de gabapentine en prémédication ne permet de réduire ni la consommation de morphine en postopératoire de chirurgie de la hanche, ni l'incidence des douleurs à 6 mois (environ 1/3 des patients). [19] Cependant une très récente étude a comparé kétamine (0,3 mg/kg en bolus suivie de 0,05 mg/kg/heure en perfusion continue pendant la chirurgie à la gabapentine 1200 mg en prémédication et a montré que l'intensité des douleurs résiduelles après hystérectomie par laparotomie était moindre chez les patientes ayant reçu de la gabapentine par comparaison à celles qui avaient reçu du placebo ou de la kétamine. (20) Cependant, dans les 3 groupes, les scores moyens à 3 mois étaient inférieurs à 3 sur une échelle de 0 à 10 ce qui peut être considéré comme une absence de douleur et inférieurs à 2 à 6 mois. La démonstration du rôle préventif de la gabapentine n'est donc pas convaincante dans ce cas. Enfin, une étude récente prospective et randomisée a examiné la fréquence des douleurs 3 et 6 mois après mise en place d'une prothèse totale de genou chez 120 patients recevant 300 mg de prégabaline avant et durant 14 jours après l'opération contre placebo. (11) Les patients sous prégabaline étaient moins douloureux mais plus sédatisés en postopératoire. L'incidence de douleurs neuropathiques était nulle dans le groupe prégabaline contre respectivement 8,7 et 5,2% de douleurs dans le groupe placebo à 3 et 6 mois.

CONCLUSION ET TENDANCES FUTURES

Gabapentine et prégabaline sont susceptibles de réduire la consommation d'opiacés en postopératoire ainsi que leurs effets secondaires mais apportent leur lot d'effets secondaires propres notamment lorsque les plus fortes doses sont administrées. Aucune étude n'ayant comparé les deux agents entre eux, il est difficile d'affirmer la supériorité clinique de l'un par rapport à l'autre. Si l'utilisation de gabapentine ou de prégabaline peut se justifier d'un point de vue théorique et dans l'optique d'une épargne en opiacés, un certain nombre de questions pratiques restent à résoudre. Le ou les schémas d'administration optimaux ne sont pas définis à ce jour non seulement en ce qui concerne la dose mais aussi la durée. S'il semble logique d'un point de vue théorique de poursuivre l'administration tant que la douleur postopératoire se manifeste ou tant que l'on envisage le recours aux opiacés, les résultats observés jusqu'à présent ne vont pas forcément dans ce sens puisqu'il n'est pas établi pour la gabapentine, l'agent le mieux étudié, de différence entre une administration unique et

une administration prolongée. Une comparaison directe de ces deux modes d'administration serait donc nécessaire. Par ailleurs, il existe d'autres agents susceptibles de prévenir ou d'atténuer la survenue d'une hyperalgésie, tels que les inhibiteurs directs des récepteurs NMDA (kétamine) qui sont susceptibles d'obtenir le même résultat avec sensiblement moins d'effets secondaires. Une comparaison est donc également nécessaire dans ce domaine.

L'administration de gabapentine ou de prégabaline est donc possible en prémédication, les doses de 1200 mg pour la gabapentine et 300 mg pour la prégabaline étant celles qui donnent les résultats les plus constants avec toutefois un risque de sédation. Cette administration peut être considérée avec intérêt chez des patients a priori « gros » consommateurs de morphine en postopératoire (c'est-à-dire soumis à un geste opératoire douloureux) et susceptibles de développer une hyperalgésie postopératoire.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Rose MA, Kam PCA.** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-62
2. **Gajraj NM.** Pregabalin : Its pharmacology and its use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-16
3. **Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S.** « Protective premedication » an option with gabapentin and related drugs ? a review of gabapentin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6
4. **Seib R, Paul J.** Preoperative gabapentine for postoperative analgesia: a metaanalysis. *Can J Anaesth* 2006;53:461-9
5. **Hurley RW, Cohen SP, Williams KA et al.** The analgesic effects of perioperative gabapentin on post-operative pain: a metaanalysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:461-9
6. **Ho KY, Gan TJ, Habib AS.** Gabapentin and postoperative pain- a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91-101
7. **Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E.** Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56
8. **Menigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M.** Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394-99
9. **Turan A, White PF, Karamanlioglu B et al.** Gabapentin : an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management *Anesth Analg* 2006;102:175-81
10. **Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Kortilla K.** A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008;134:106-112
11. **Bunavendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ.** Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty : a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207
12. **Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U.** Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Brit J Anaesth* 2008; 101:700-4
13. **Mathiesen O, Jacobsen LS, HolmHE, Randall S, et al.** Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hiparthroplasty. *Brit J Anaesth* 2008;101:535-41
14. **Paech MJ, Coy R, Chua S, Scott k, Christmas T, Doherty DA.** A randomized placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery.
15. **Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D** Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008;108:484-494.
16. **Fassoulaki A, Triga A, Melmeni A, et al.** Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427-32.
17. **Fassoulaki A, Stamatakis G, Sisafaka I, et al.** Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesth* 2006;23:136-41.
18. **Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, et al.** Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical block. *Anesth Analg* 2008;107:1720-5.

19. **Clarke H, Pereira S, Kennedy D, Andrion J, Mitsakakis N, Gollish J, Katz J, Kay J.** Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:1073-83
20. **Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, Turan A.** A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645-5