



GABAPENTINE ET DÉRIVÉS: CHEZ TOUS NOS PATIENTS?

Frédéric Adam, Anne-Elisabeth Bossard

Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP,
9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billacourt, France

INTRODUCTION

La douleur postopératoire n'est pas uniquement la résultante d'un excès de nociception ; elle fait également intervenir une sensibilisation du système nerveux périphérique et central. Ces phénomènes intriqués sont à l'origine de l'apparition d'une hyperalgésie (sensibilité accrue à un stimulus douloureux) et d'une allodynie (douleur induite par un stimulus non douloureux). Ces quinze dernières années, l'attention des anesthésistes s'est portée sur la recherche de substances capables de réduire cette neuroplasticité. Expérimentalement, la gabapentine et plus récemment son dérivé la prégabaline présentent une action antihyperalgésiante, mais ont-elles leur place dans une stratégie de prise en charge multimodale de la douleur postopératoire ?

1. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

La gabapentine (acide 1-aminométhyl-cyclohexaneacétique) et la prégabaline (S-[+]-3-isobutylgaba) sont des antiépileptiques, également indiqués dans le traitement de la douleur chronique neuropathique diabétique et post-zostérienne. Malgré une structure analogue à l'Acide Gamma Amino Butyrique (GABA), elles n'agissent pas par l'intermédiaire du récepteur GABA mais plutôt en modulant l'activité de certains canaux calciques ($\alpha 2\text{-}\delta$) du système nerveux central.

1.1. PHARMACOCINÉTIQUE

Après une administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de gabapentine sont atteintes en 2 à 3 heures. La pharmacocinétique de la gabapentine est caractérisée par une résorption intestinale active dose dépendante et saturable. Ainsi la biodisponibilité passe de 60 % pour une dose de 300 mg à 40 % pour une dose de 600 mg [1]. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose, elle est en moyenne de 5 à 9 heures. La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Elle est largement distribuée dans la plupart des tissus et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Son volume de distribution est de 57,7 litres. Chez l'homme, la

gabapentine n'est pas métabolisée, elle n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases hépatiques et elle est uniquement éliminée par voie rénale. Enfin, les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine ne sont pas affectés par des administrations répétées.

La pharmacocinétique de la prégabaline est très proche de celle de la gabapentine. Chez l'homme, la prégabaline est rapidement absorbée et le pic plasmatique est atteint en 1 heure. Sa biodisponibilité est linéaire, aux alentours de 90 % et indépendante de la dose. Enfin, sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 5 à 7 heures [2].

1.2. PHARMACODYNAMIE

Les mécanismes d'action de la gabapentine et de la prégabaline sont encore incomplètement élucidés. De plus, bien que ces molécules soient très proches, c'est surtout la gabapentine qui a fait l'objet de nombreux travaux et il est encore trop tôt pour conclure qu'elles présentent les mêmes modes d'action.

La gabapentine et la prégabaline ne présentent pas d'activité antalgique sur les modèles de douleur aiguë. En revanche, après sensibilisation du système nerveux, elles présentent une puissante action antihyperalgésiante, avec une efficacité de la prégabaline 2 à 10 fois plus puissante que celle de la gabapentine [3].

Des études biochimiques ont mis en évidence que la gabapentine et la prégabaline agissent en régulant l'activité des sous unités $\alpha 2\text{-}\delta$ de type 1 des canaux calciques voltage-dépendants de type N, sans modifier celle des canaux L- et P/Q-. La diminution des courants calciques entraîne une diminution de la libération des neuromédiateurs : glutamate, substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide... [4]. Après sensibilisation du système nerveux, la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ est surexprimée au niveau des cordons postérieurs de la moelle et des ganglions rachidiens. Cependant, cet accroissement d'activité n'est décelable qu'après sept jours [5] or la gabapentine et la prégabaline présentent une action antihyperalgésiante beaucoup plus précoce, laissant supposer que d'autres mécanismes d'action sont impliqués dans les effets antalgiques de ces molécules.

Chez l'animal, il a été démontré que la gabapentine et la prégabaline agissent au niveau supraspinal en renforçant les contrôles descendants inhibiteurs noradrénergiques. La libération accrue de noradrénaline au niveau spinal via son action sur les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques inhibe rapidement l'hyperalgésie induite [6]. Chez l'homme, un résultat similaire a été observé [7]. Ainsi, l'administration d'une dose de 1 200 mg de gabapentine augmente significativement la concentration de noradrénaline dans le liquide céphalo-rachidien prélevé 90 minutes après la prémédication.

Enfin, nous ne pouvons pas terminer ce chapitre sans parler des effets de la gabapentine sur la tolérance induite par les opioïdes. En effet, il a été observé chez l'animal que la gabapentine prévient ou atténue la tolérance aiguë [8] ou chronique [9]. Le rôle majeur joué par les récepteurs au glutamate (NMDA et AMPA/kainate) dans ces mécanismes est bien démontré. Cependant, les effets de la gabapentine sur ces récepteurs sont contradictoires : certains travaux mettent en évidence un effet inhibiteur alors que d'autres retrouvent une facilitation [10].

2. GABAPENTINE, PRÉGABALINE ET DOULEUR AIGUË POST-OPÉRATOIRE

Aujourd'hui, l'analgésie multimodale fait partie intégrante de la stratégie d'amélioration des soins postopératoires. Ses objectifs sont triples : réduire les effets indésirables des opioïdes par l'épargne morphinique qu'elle procure, améliorer le confort des patients en particulier en cas de douleur dynamique et permettre une récupération fonctionnelle plus rapide.

2.1. EPARGNE MORPHINIQUE

L'efficacité clinique de la gabapentine a été testée essentiellement en prise unique, 2 heures avant l'acte opératoire, et le plus souvent à la dose de 1 200 mg. La majorité des travaux mettent en évidence une épargne morphinique de 20 à 50 %. Une seule étude s'est intéressée à définir la dose optimale [11]. Ainsi, après chirurgie du rachis, les auteurs montrent que des doses de gabapentine supérieures à 600 mg n'augmentent pas significativement l'épargne morphinique, en revanche cette dose se révèle être plus efficace que 300 mg.

Alors que la puissance de la prégabaline est théoriquement supérieure à la gabapentine, ses effets sur l'épargne morphinique sont inconstants. S'ils sont retrouvés en chirurgie orthopédique, en revanche en chirurgie viscérale il faut utiliser une forte dose (600 mg) responsable d'importants effets indésirables pour la mettre en évidence [12].

2.2. INTENSITÉ DOULOUREUSE

Dans plusieurs études, les faibles niveaux de douleur observés en postopératoire limitent très certainement la mise en évidence d'une réduction significative de l'intensité douloureuse. Quand une différence existe, elle est en faveur des groupes qui reçoivent de la gabapentine aussi bien pour la douleur au repos, que pour la douleur provoquée [1]. Ce bénéfice sur les douleurs dynamiques est mis à profit, en améliorant l'efficacité des séances de rééducation après ligamentoplastie du genou [13]. Au moyen d'un débitmètre, Gilron et al [14] ont montré que la fonction respiratoire était significativement améliorée chez des patientes recevant 1 800 mg.j⁻¹ de gabapentine pendant 48 h après une hystérectomie totale par voie abdominale.

En dépit des limites de l'évaluation de l'intensité douloureuse, la prégabaline semble moins efficace sur les douleurs au repos et provoquées que la gabapentine.

2.3. EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence des effets indésirables est exceptionnellement le critère principal d'une étude. De plus, dans la majorité des travaux, l'appréciation des effets secondaires se résume généralement par présent ou absent.

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'effet anti-émétique postopératoire de la gabapentine [15]. Ainsi, sur un collectif de 250 patients opérés d'une cholécystectomie par laparoscopie, l'incidence des nausées vomissements postopératoires (NVPO) est significativement diminuée chez ceux qui reçoivent 600 mg de gabapentine comparé à un placebo (respectivement 37,8 % vs 60 %). En revanche la sévérité des NVPO est identique. Enfin signalons que l'incidence des autres effets indésirables est faible et comparable entre les 2 groupes. Une méta-analyse récente rapporte que toute chirurgie confondue, la gabapentine

diminue l'incidence des vomissements et du prurit, majore la sédation et est sans effet sur les nausées, les vertiges et la rétention d'urine [16].

Des doses de prégabaline comprises entre 75 et 300 mg ne modifient pas l'incidence des effets indésirables. En revanche une dose de 600 mg majore très significativement la sensation de vertige et les troubles visuels [12].

2.4. LES AUTRES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Dans le cadre de l'analgésie multimodale, l'intérêt des anti-inflammatoires n'est plus à démontrer : ils réduisent les scores de douleurs, ils diminuent la consommation de morphine de 50 % et l'incidence des effets secondaires liée à la prise de morphiniques [17]. Associés à la gabapentine [14] ou à la prégabaline [18], les anti-inflammatoires majorent les effets antalgiques de chacune des molécules administrées isolément.

La gabapentine a également été étudiée en complément d'une analgésie locorégionale. Si elle semble avoir un effet bénéfique lorsqu'elle est associée à une infiltration du site opératoire par des anesthésiques locaux [19], en revanche elle n'est d'aucune utilité en cas de bloc tronculaire efficace et de longue durée [20]. Ceci est probablement lié au fait que l'anesthésie locorégionale masque les effets antalgiques de la gabapentine.

2.5. LA GABAPENTINE POURSUIVIE EN POSTOPÉRATOIRE

Plusieurs travaux se sont penchés sur l'intérêt de poursuivre l'administration de gabapentine en postopératoire. Bien qu'aucune de ces études ne compare les effets d'une dose unique à des administrations répétées, il apparaît qu'en postopératoire immédiat, il n'y a aucun avantage à choisir ce schéma thérapeutique [16].

3. PRÉVENTION DE LA DOULEUR CHRONIQUE POSTOPÉRATOIRE

Il semble que l'intensité de la douleur postopératoire soit prédictive de l'apparition d'une douleur chronique [21]. De plus, un dysfonctionnement du système nerveux semble jouer un rôle prépondérant dans l'étiologie multifactorielle d'une douleur chronique postopératoire. La gabapentine étant antihyperalgésiante et efficace sur les douleurs neuropathiques, son utilité dans la prévention de la douleur chronique postopératoire ne pouvait qu'intéresser les cliniciens.

Il est important de signaler, qu'aucune étude ne respecte le cahier des charges [21] nécessaire à la mise en évidence d'un effet préventif de la gabapentine, la douleur chronique postopératoire étant généralement un critère secondaire. Nikolajsen et al [22] ont étudié les effets de la gabapentine débutée immédiatement en postopératoire et poursuivie pendant 30 jours, chez des patients de chirurgie vasculaire amputés du membre inférieur. Six mois après l'intervention, ils ne mettent en évidence aucun effet de la gabapentine sur les douleurs de membre fantôme ou du moignon. En revanche, ils observent une diminution de la consommation de morphiniques en postopératoire immédiat. Plus récemment, Brogly et al [23] ont administré une dose de 1 200 mg de gabapentine en préopératoire d'une thyroïdectomie totale. A 6 mois, ils observent dans le groupe gabapentine une diminution de l'incidence des douleurs neuropathiques évaluées par le score DN2. D'autres travaux, réalisés suivant une méthodologie plus correcte, sont nécessaires pour conclure à l'intérêt de la gabapentine et de la prégabaline dans la prévention de la douleur chronique postopératoire.

4. LES AUTRES EFFETS DE LA GABAPENTINE ET DE LA PRÉGABALINE

4.1. ANXIÉTÉ PRÉOPÉRATOIRE

La gabapentine et la prégabaline sont actives sur le trouble d'anxiété généralisée [24]. Évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique, une dose de 1 200 mg de gabapentine présente une activité anxiolytique supérieure au placebo [13], mais se révèle moins efficace que 15 mg d'oxazepam [25]. Évaluée au moyen d'une échelle numérique, des doses de 300 et 600 mg de prégabaline présentent une action anxiolytique similaire à 10 mg de diazepam [12]. Des études sont actuellement en cours pour évaluer spécifiquement les effets de la gabapentine sur l'anxiété préopératoire.

4.2. PRÉVENTION DES EFFETS HÉMODYNAMIQUES LIÉS À L'INTUBATION

La laryngoscopie et l'intubation trachéale sont responsables d'une augmentation de l'activité sympathique pouvant être délétère chez le patient insuffisant coronarien ou hypertendu. Administrée 1 heure avant l'intervention, la gabapentine limite les réponses hémodynamiques observées durant les 10 minutes qui suivent l'intubation [26]. De plus, cet effet est dose-dépendant et observable avec une dose minimale de 800 mg de gabapentine.

CONCLUSION

Le recul que nous avons, sur l'utilisation en péri-opératoire de la prégabaline, est encore trop faible pour conclure à sa supériorité sur la gabapentine. Au contraire, il apparaît que cette dernière est plus efficace sur les douleurs viscérales. Il n'est bien sûr pas question d'administrer systématiquement ce médicament à tous nos patients. En revanche, de nombreux arguments plaident en faveur de son utilisation (à la dose de 600 à 1 200 mg) dans le cadre d'une analgésie multimodale. La gabapentine rejoint la kétamine dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de la douleur postopératoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Kong VK, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth* 2007;99:775-86
- [2] Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-15
- [3] Jones DL, Sorkin LS. Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* 1998;810:93-9
- [4] Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel alpha₂delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:75-82
- [5] Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)₂(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:1868-75
- [6] Tanabe M, Takasu K, Takeuchi Y, Ono H. Pain relief by gabapentin and pregabalin via supraspinal mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci Res* 2008;86:3258-64
- [7] Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 2007;106:557-62
- [8] Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008;108:484-94

- [9] Hansen C, Gilron I, Hong M. The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests. *Anesth Analg* 2004;99:1180-4
- [10] Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci* 2006;100:471-86
- [11] Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ et al Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-8
- [12] Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008;134:106-12
- [13] Menigaux C, Adam F, Guignard B et al Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394-9
- [14] Gilron I, Orr E, Tu D et al A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005;113:191-200
- [15] Pandey CK, Priye S, Ambesh SP et al Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Postgrad Med* 2006;52:97-100
- [16] Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91-101
- [17] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60
- [18] Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1271-7
- [19] Fassoulaki A, Melemini A, Stamatakis E et al A combination of gabapentin and local anaesthetics attenuates acute and late pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:521-8
- [20] Adam F, Menigaux C, Sessler DI, Chauvin M. A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1278-82
- [21] Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123-33
- [22] Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S et al A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008-15
- [23] Brogly N, Wattier JM, Andrieu G et al Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg* 2008;107:1720-5
- [24] Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 2007;4:75-83
- [25] Rorarius MG, Mennander S, Suominen P et al Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004;110:175-81
- [26] Menis D, Turan A, Karamanlioglu B et al Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:686-90