

G Lebuffe, J.M. Wattier
Unité douleur
Pôle d'Anesthésie
Réanimation
Hôpital Claude Huriez
CHRU Lille

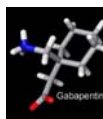
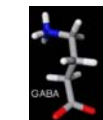
Diapositive 1

Utilisation de la Gabapentine et de la prégabaline

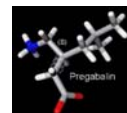
G Lebuffe, J.M. Wattier
Unité douleur
Pôle d'Anesthésie Réanimation
Hôpital Claude Huriez
CHRU Lille

Diapositive 2

Gabapentine prégabaline pharmacocinétique



Acide 1 aminométhyl
cyclohexaneacétique



S+ 3-isobutyl-gaba

- Pas d'action gabaergique
- Propriétés anticonvulsivantes
- Pas de liaisons aux protéines plasmatiques
- Pas de métabolisme hépatique
- Pas d'interactions avec les cytochromes
- Élimination rénale sous forme inchangée
- Demi vie 5 à 7 h
- Effets secondaires principaux : vertiges, somnolence, sécheresse buccale

C.P Taylor et al Epilepsy research 2007; 73: 150-173

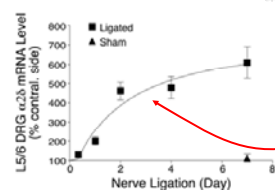
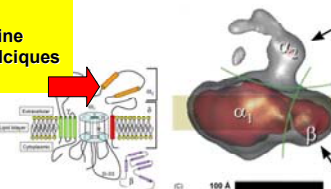
Gabapentine prégabaline

Mécanismes d'action

Canaux calciques

Fixation de la gabapentine et de la prégabaline à la sous unité $\alpha 2\delta 1$ des canaux calciques voltages dépendants

Taylor et al Epilepsy research 2007; 73: 150-173



ARN messenger des sous unités $\alpha 2\delta 1$ après constriction partielle des racines L5L6. Expression significative à J4

Luo et al J Neurosci. 2001; 15;21: 1868-75

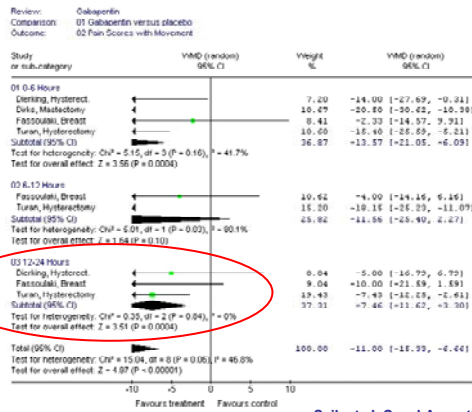
Gabapentine prégabaline mécanismes d'action

- **Système noradrénergique** : Administration intrathécale de l'idasoan, un antagoniste des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques (évaluation du seuil de retrait de la patte incisée).
 - Blocage de l'effet analgésique de 100 mg/kg de gabapentine orale par injection intrathécale ou intra cérébro-ventriculaire d'idasoan
Hayashida K et al. *Anesthesiology* 2007; 106:1213-9
- **Gabapentine et boucle excitatrice spino bulbo spinale**: Perte efficacité gabapentine après blocage des récepteurs NK1 qui activent les faisceaux facilitants sérotoninergiques descendants qui s'intègrent dans la boucle bulbospinale
Suzuki R et al *Pain* 2005; 117: 292-303

Gabapentine prégabaline

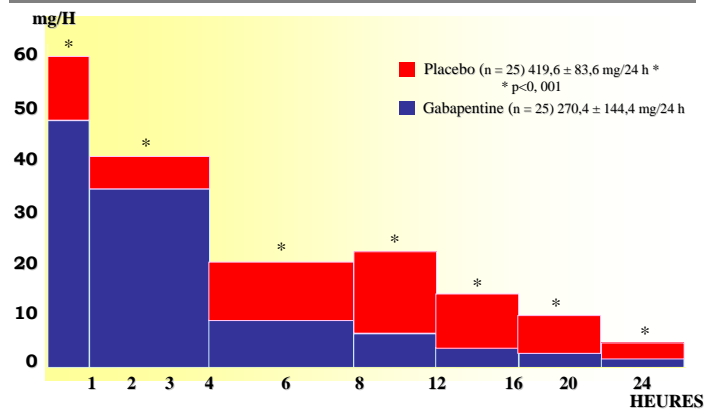
Douleurs aiguës postopératoires

Scores d'intensité de la douleur (EVA) aux mouvements à 0-6, 6-12 et 12-24 h après chirurgie.



Seib et al. Can J Anaesth 2006; 53: 461-9

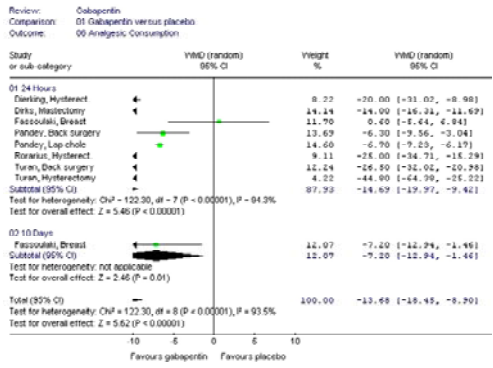
Gabapentine (1200 mg) avant hystérectomie



Turan et al. Anesth Analg 2004; 98: 1370-73

Diapositive 9

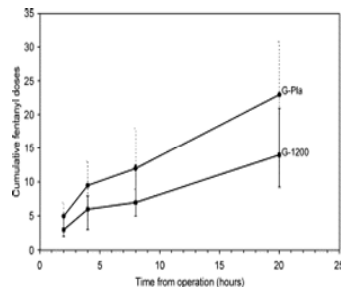
Consommation antalgique à 24h et 10 jours après la chirurgie



Seib et al. Can J Anaesth 2006; 53: 461-9

Diapositive 10

Antihyperalgésie et/ou anxiolyse ?



- 1200 mg de gabapentine 2,5h avant une hystérectomie par voie basse vs placebo à activité anxiolytique.
- Diminution consommation d'antalgiques et de l'intensité de la douleur avec gabapentine

Rorarius et al. Pain 2004; 110:175-81.

Diapositive 11

Gabapentine prégabaline

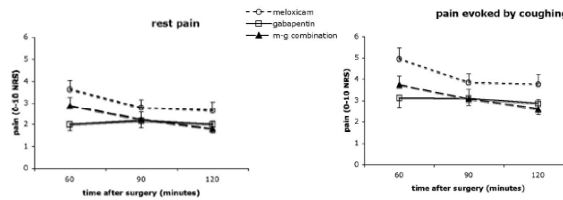
Utilisation en ambulatoire

Diapositive 12

Gabapentine et cholécystectomie ambulatoire

Cholécystectomie laparoscopique (n=89): 1) Méloxicam (M) 15 mg; 2) Gabapentine (G) 1200 -1600 mg et 3) Association méloxicam et gabapentine (M+G) 1h avt chir et pdt 2 jours postopératoires.

➤ douleur au repos G (2,1±1,6) vs M (3,6±2,1), p<0,05 et pas de différence avec M+G (2,9±2,1)



Gilron I et al. Anesth Analg 2009; 108:623-30

Diapositive 13

Gabapentine et cholécystectomie ambulatoire

Cholécystectomie laparoscopique (n=89): 1) Méloxicam (M) 15 mg; 2) Gabapentine (G) 1200 -1600 mg et 3) Association méloxicam et gabapentine (M+G) 1h avt chir et pdt 2 jours postopératoires.

	Number (%)		
	Meloxicam	Gabapentin	Meloxicam-gabapentin combination
Side effects on the day of surgery			
Any side effect	20 (71.4)	22 (73.3)	19 (65.5)
More than one side effect	9 (32.1)	8 (26.7)	10 (34.5)
Nausea	16 (57.1)	9 (30)	7 (24)*
Drowsiness/sedation	7 (25)	5 (16.7)	10 (34.5)
Oxygen desaturation	3 (10.7)	6 (20)	5 (17.2)
Dizziness	0 (0)	4 (13.3)	4 (13.8)
Dry mouth	0 (0)	2 (6.7)	2 (6.9)
Side effects from hospital discharge until postoperative day 2			
Any side effect	14 (53.9)	22 (75.9)	12 (46.1)
More than one side effect	6 (23.1)	9 (31.0)	4 (15.4)
Shoulder pain	7 (26.9)	6 (20.7)	1 (3.9)
Nausea	3 (11.5)	4 (13.8)	2 (7.7)
Headache	3 (11.5)	3 (10.3)	2 (7.7)
Urinary retention	2 (7.7)	2 (6.9)	2 (7.7)
Constipation	1 (3.9)	2 (6.9)	3 (11.5)
Drowsiness/sedation	1 (3.9)	4 (13.8)	0 (0)
Dry mouth	1 (3.9)	2 (6.9)	1 (3.9)
Sore throat	0 (0)	2 (6.9)	1 (3.9)

Gilron I et al. Anesth Analg 2009; 108:623-30

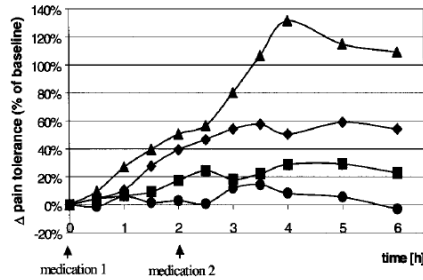
Diapositive 14

Gabapentine, prégabaline

Analgesie multimodale

Synergie d'action gabapentine et morphine

Etude contrôlée chez 12 volontaires sains en 4 groupes croisés. Mesure de la tolérance à la douleur à un test au froid. T1: administration placebo ou 60 mg de morphine; T2: administration gabapentine ou un placebo.

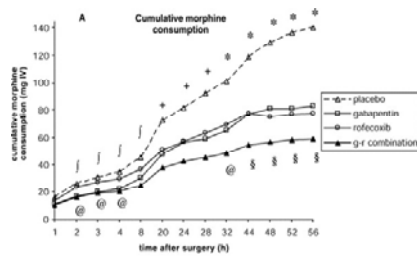


4 groupes :
 P + P (● , n = 12),
 P + G (■ , n = 12),
 M + P (◆ , n = 12),
 M + G (▲ , n = 12).

Eckhardt K et al. Anesth Analg 2000; 9: 185-91

Gabapentine et anti-inflammatoires non stéroïdiens

1h avant et pendant 3 j après l' hystérectomie (n=110), placebo ou 1800mg/j gabapentine ou 50 mg/j rofecoxib ou une combinaison 1800mg/50mg/j.

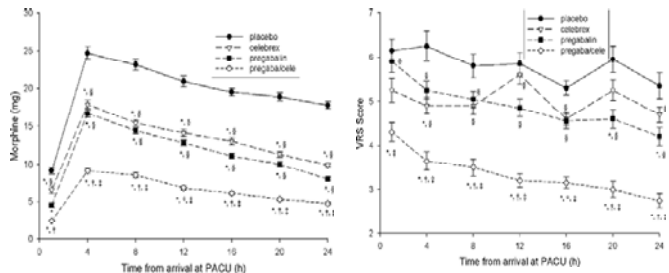


> ↘ douleurs à la mobilisation (position assise, toux) par gabapentine, AINS, et surtout l'association.
 > Amélioration du peak flow expiratoire par association gabapentine + AINS

Gilron I et al. Pain 2005;113:191-200

Prégabaline et anti-inflammatoires non stéroïdiens

80 patients pour arthrodèse : 4 groupes, 1 placebo, 2 célecoxib 400 mg 1h avant et 12 h après, 3 prégabaline 150 mg 1h avant et 12h après, 4 célecoxib et prégabaline 400mg/150mg 1h avant et 200mg/150 mg 12h après

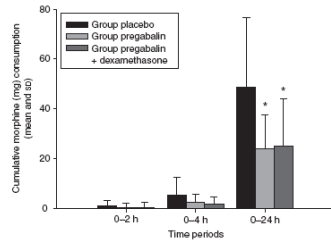


Reuben SS et al. Anesth Analg 2006;103:1271-7

Diapositive 18

Prégabaline et corticoïdes (DXM)

120 patients pour arthroplastie de hanche : 3 groupes, 1 placebo, 2 prégabaline 300 mg, 3 prégabaline 300 mg + dexaméthasone 8 mg. TT + paracétamol avt BO. Antalgiques de recours: paracétamol (1gr x 3/24h) + ACP morphine (bolus 2,5mg). Nausées traitées par Ondansétron.



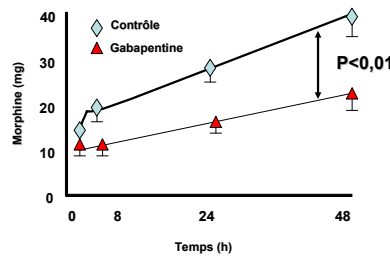
- > Pas d'effet additif de la DXM pour l'analgésie.
- > ↘ nombre total de vomissement ds grp prégabaline + DXM. Consommation similaire d'ondansétron.
- > ↗ score de sédation à 2 et 4h dans grp prégabaline, aucune différence à 24h.

Mathiesen O et al. Br J Anaesth 2008;101:535-41

Diapositive 19

Gabapentine et analgésie locorégionale

Hystérectomie par voie abdominale (n=60): Gabapentine 1600 mg vs placebo pdt 7J + infiltration ropivacaïne 0,75% pdt 30h + ACP morphine (48h) relais paracétamol codéine (3^{ème} au 7^{ème} J).



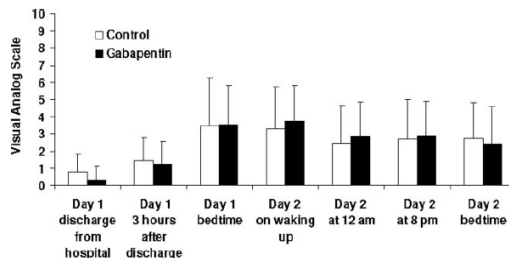
- > ↘ consommation morphine sur 48h (31 vs 50 mg)
- > ↘ paracétamol codéine
- > Pas de différence sur l'intensité douloureuse
- > ↘ du nombre des patientes avec symptomatologie douloureuse à 1 mois

Fassoulaki A et al. Eur J Anaesthesiol 2007; 24:521-8

Diapositive 20

Gabapentine et analgésie locorégionale

Bloc interscalénique (ropivacaïne 0,5% : 0,3 ml/kg) et gabapentine (800mg préopératoire) dans la chirurgie arthroscopique de l'épaule (n=60).

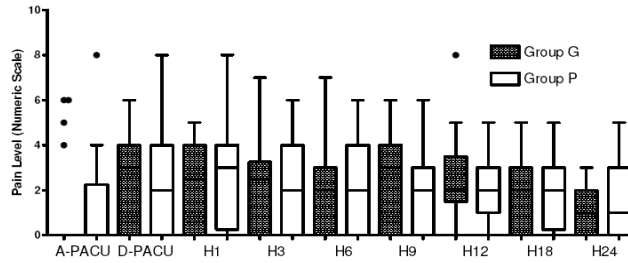


Adam F et al. Anesth Analg 2006;103:1278-82.

Diapositive 21

Gabapentine et analgésie locorégionale

BPCS (ropivacaine 0,475% + clonidine 75µg) en chirurgie thyroïdienne + gabapentine (1200mg de gabapentine orale 2h avt chir) vs placebo (n=50)



Brogly et al. Anesth Analg 2008; 107: 1720-5

Diapositive 22

Gabapentine prégabaline posologie

> Gabapentine préopératoire (2h) dans les discectomies (n=100)/ baisse de la consommation de fentanyl dès 300mg, peu de différence entre 600 et 1200mg

Posologie	Consommation fentanyl µg
0	1217,5
300	987,5
600	702,5
900	635
1200	626,5

Pandey et al. J Neurosurg Anesthesiol 2005;17:65-8

> 100 mg de prégabaline ne permettent pas d'obtenir une diminution de l'intensité de douleur après chirurgie utérine mineure

Paech MJ et al. Anesth Analg 2007;105:1449-53

> 300mg ou 150 mg x 2 de prégabaline périopératoire sont efficaces sur l'intensité de douleur aiguë après extraction dentaire ou hystérectomie ss coelio

Hill CM et al. Eur J Pain 2001; 5:119-24
Jokela R et al. Pain 2008; 134: 106-12

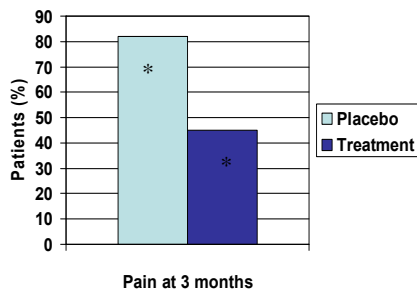
Diapositive 23

Gabapentine prégabaline

Prévention des douleur chroniques postopératoires

Diapositive 24

Effet de la gabapentine sur la douleur à 3 mois après chirurgie mammaire



TT: Gabapentine + EMLA + Infiltration Ropi plexus brachial et du 3^{ème} et 5^{ème} nerf intercostal vs. placebo

Gabapentine: 400 mg débutée la veille poursuivie pdt 8 J (400 mg x 4). Crème EMLA pdt 3 J.

* P < 0,05 vs. Control

Fassoulaki et al. *Anesth Analg* 2005;101:1427-32

Diapositive 25

Gabapentine prégabaline Effets à 1 et 3 mois

➤ **Effets positifs :**

- ✓ Chirurgie mammaire (Gabapentine 400 mg pdt 10 jours): diminution sensation brûlure à 3 mois
Fassoulaki et al. Anesth Analg 2002; 95: 985-91
- ✓ Chirurgie mammaire (Gabapentine 1600 mg pdt 8 jours): diminution symptomatologie douloureuse à 3 mois
Fassoulaki et al. Anesth Analg 2005; 101: 1427-32
- ✓ Hystérectomie abdominale (Gabapentine 1600 mg pdt 5 jours): diminution symptomatologie douloureuse à 1 mois
Fassoulaki et al. Eur J Anaesthesiol 2006; 23: 136-41

➤ **Absence d'effet:**

- ✓ Hystérectomie abdominale (Gabapentine 600 mg pdt 3 jours): pas d'effet à 1 mois
Gilron et al. Pain 2005; 113: 191-200
- ✓ Hystérectomie abdominale (Gabapentine 1600 mg pdt 5 jours): pas d'effet à 3 mois
Turan et al. Anesth Analg 2006; 102: 175-81

Tiippana et al. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56

Diapositive 26

Effet de la gabapentine (1200 mg) avant thyroïdectomie sous BPCS

	Group G N = 23	Group P N = 24	P value
DN2 score at 6 months :			
DN2 score	0 [0;3]	0.5 [0;4]	0.0292
DN2 ≥ 3	1 (4.3%)	7 (29.2%)	0.0118
Study of the criteria separately (number of patients with a positive criteria, whatever was its cotation):			
Type of pain			
Burning (= Brûlure =>)	0 (0%)	3 (12.5 %)	0.0398
Painful cold (= Sensation de froid douloureux =>)	0 (0%)	2 (8.3 %)	NS
Electric shock(= Décharges électriques =>)	2(8.7%)	4 (16.7 %)	NS
Tingling (= Fourmillement =>)	2(8.7%)	3(12.5 %)	NS
Pins and needles (= Picotement =>)	3(13.0%)	5(20.8 %)	NS
Numbness (= Engourdissement =>)	1(4.3%)	6(25 %)	0.0234
Itching (= Démangeaisons =>)	3(13.0%)	7(29.2%)	NS

Brogly et al. *Anesth Analg* 2008; 107: 1720-5

Gabapentine prégabaline

Autres effets

Gabapentine prégabaline Autres effets y compris adverses

- **Nausées et vomissements postopératoires (NVPO) :**
 - ✓ Epargne morphinique associée à une réduction des NVPO après hystérectomie par voie abdominale mais pas après chirurgie rachidienne
 - ✓ Etudes de faible puissance + objectifs secondaires
[Mathiesen et al. BMC Anesthesiology 2007; 7:6](#)
- **Anxiété:**
 - ✓ Propriétés anxiolytiques non constamment observées avec la gabapentine
[Menigaux et al. Anesth Analg 2005; 100: 1394-99](#)
[Rosarius et al. Pain 2004; 110: 175-81](#)
 - ✓ Efficacité prégabaline dans l'anxiété généralisée et les phobies sociales
[Guttuso et al. Lancet 2003; 361: 1703-5](#)
- **Sédation :**
 - ✓ Pas d'effets sédatifs marqués avec l'administration préopératoire de gabapentine
[Mathiesen et al. BMC Anesthesiology 2007; 7:6](#)

Conclusions

- Intérêt de la gabapentine dans les douleurs aiguës postopératoires
 - Baisse de la consommation de morphine
 - Baisse de l'intensité de la douleur
- Place de la prégabaline reste à préciser
- Posologie et durée optimale d'administration à déterminer avec un minimum de :
 - Gabapentine : 600 mg per os
 - Prégabaline : 300 mg per os
- Nécessité d'une évaluation de la gabapentine et de la prégabaline pour la prévention des douleurs chroniques postopératoires