



Année 2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Marc-Antoine BADAIRE

Né le 13 juin 1987 à MAMERS (72)

Efficacité et tolérance de la GABAPENTINE dans l'analgésie multimodale post-opératoire, une méta-analyse.

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-Réanimation, PU, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis FRASCA, Anesthésie-Réanimation, PU, Faculté de Médecine - Poitiers

Docteur Simon POIGNANT, Anesthésie-Réanimation, CCA, Faculté de Médecine - Tours

**Directeur de thèse : Professeur Francis REMÉRAND, Anesthésie-Réanimation, PU, Faculté de Médecine -
Tours**

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIÉS – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétiq
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUE	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

A mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Marc Laffon, Professeur des Universités, Chef de service d'Anesthésie-réanimation des hôpitaux Bretonneau et Clocheville.

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence du jury de ce travail, merci pour ce que vous m'avez apporté pendant ces cinq années d'internat, pour votre soutien, votre analyse et votre aide dans le travail, aussi bien universitaire que clinique.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Denis Frasca, Professeur des Universités, Anesthésie-Réanimation chirurgicale, CHRU de Poitiers.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, qui grâce à votre aide précieuse a pu voir le jour.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Simon Poignant, Chef de Clinique Assistant, service d'anesthésie-réanimation 1, Hôpital Bretonneau.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci de m'avoir appris et donné goût à la réanimation neurochirurgicale, mais aussi de m'avoir soutenu et aidé à certains moments difficiles.

A mon Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Francis Remérand, Professeur des Universités, Chef de service anesthésie-réanimation de l'hôpital Trousseau.

Je vous remercie, vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail depuis deux ans. Merci pour votre aide et vos conseils. Vous avez activement contribué à notre formation en apportant vos connaissances et vos compétences pendant ces cinq années d'internat et je vous en suis très reconnaissant.

A ma famille,

Merci à Claire, ma moitié avec qui je partage et construis ma vie depuis plus de cinq ans. Tu as toujours été là pour moi depuis le début de mon internat, tu m'as soutenu dans les moments difficiles, tu supportes au quotidien les contraintes de ce métier et je t'en suis immensément reconnaissant. Etre à tes cotés me rend plus fort et heureux. Une page se tourne, il nous reste tout un livre à écrire.

A mes parents, merci pour tout, vous m'avez tout apporté, l'amour, la patience, l'aide, le soutien et l'accompagnement dans tous les moments difficiles, sans vous rien n'aurait été possible, et je vous en suis éternellement reconnaissant.

A mon frère Franck, Nast, Dimitri, Diane et maintenant Jade, merci d'avoir été là pour des moments de bonheur en famille.

A mes grands-parents, Toto et Reine, Jo et Dédée, vous m'avez vu grandir, malheureusement vous n'êtes plus là aujourd'hui, j'aurais aimé vous avoir encore à mes cotés.

A mon cousin, le Professeur Boris Laure, merci, c'est grâce à toi si aujourd'hui j'en suis ici, tu m'as donné l'envie à moi aussi de soigner les gens.

Une pensée pour mes oncles et tantes, Mylène et Jacques, Patrick et Geneviève, Christian et Françoise, ainsi que pour mes cousins et cousines

Merci à mes beaux parents Otilia et Philippe pour m'avoir accueilli, soutenu et fait partager tous ces bons moments depuis cinq ans.

A mes amis, Nico, Paul, Sam, Audrey-Anne et Thibaut, Joseph et tous les autres, merci d'avoir été là, même si la vie fait qu'on se voit moins. Merci aussi à Jean-Luc, Martine et Raphael, Laurence et Philippe, si j'en suis là vous n'y êtes pas pour rien. Merci à Patrice, Laure et Laurène qui m'ont aidé dès la première année.

A mes co-internes de la promo perdue : Charles-Edouard un grand merci pour avoir contribué à la réalisation de ce travail, on a passé quelques poignées d'heures à se creuser la tête, et merci aux autres, Maxime, Thibault, Marion, Pierre, Julien, Louis-Marie, Mathieu, Emmanuel pour ces cinq années. Jean-Baptiste, merci aussi pour ton aide.

A tous les médecins que j'ai pu rencontrer lors de mes études et particulièrement lors de mon internat (Djilali, Eric, Wajih, Brice, Benco, Agnès, Edouard, Mika, Yvan, Martine,

AnneCha, Mathilde, François, Raphael et ils sont encore nombreux que j'aimerais citer) merci pour votre aide et les connaissances que vous m'avez apportées.

A tout le personnel, IADES, secrétaires des consultations et des services, infirmiers, aides soignants que j'ai rencontré ou seulement croisé mais qui nous aident au quotidien.

RESUME

Introduction : De nombreuses études ont montré que la gabapentine diminuait la douleur post-opératoire, la consommation d'antalgiques de rattrapage, les nausées et vomissements post-opératoires, mais induisait des effets indésirables tels que la somnolence, la confusion ou encore des troubles visuels. Dans la plupart de ces études, le protocole antalgique utilisait exclusivement de la morphine, ce qui est en contradiction avec les recommandations et la pratique clinique actuelle se basant sur une analgésie multimodale non morphinique. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la gabapentine associée à une analgésie post-opératoire multimodale non morphinique.

Méthode : méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés sur Pubmed et Cochrane entre 2000 et 2016 comportant au moins une administration préopératoire de gabapentine, associée à un antalgique non morphinique systématique en post opératoire. Les critères d'évaluation étaient les scores de douleur à H24 (au repos et à la mobilisation) estimés par échelle visuelle analogique ou échelle numérique, la consommation d'antalgiques de rattrapage, et les effets secondaires survenant dans les 24 heures post-opératoires. Les résultats sont exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), ou en risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5.

Résultats : 150 études ont été sélectionnées sur leur résumé. Au final, 25 remplissaient les critères d'inclusion et ont été analysées, comprenant 1949 patients : 980 avaient reçu de la gabapentine, 969 le placebo. En association au paracétamol et/ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la gabapentine diminuait l'intensité douloureuse à H24 à la mobilisation (DMS -0,49 [-0,86 ; -0,12]). La gabapentine diminuait l'incidence des NVPO (RR=0,79 IC_{95%} [0,65 ; 0,95]), mais augmentait la somnolence sévère (RR= 3,35 IC_{95%} [1,24 ; 9,05]).

Conclusion : Même en association à une analgésie multimodale non morphinique, la gabapentine améliore l'analgésie post-opératoire.

Mots clés : Gabapentine, analgésie post-opératoire multimodale, effets secondaires, nausées vomissements post-opératoires, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

ABSTRACT

Introduction: Many studies showed that gabapentin reduces postoperative pain, analgesic consumption, post-operative nausea and vomiting, but induces somnolence, confusion, visual disturbance. In most of these studies, the analgesic protocol used exclusively opioids. This is contradictory with current recommendations, which promote opioid free analgesia, by combining several non opioid analgesics. Therefore, the aim of this study was to evaluate effectiveness and tolerance of gabapentin when combined with a non-opioid multimodal analgesia protocol.

Method: meta-analysis of randomized control trials published on PUBMED and COCHRANE databases between 2000 and 2016, including at least one pre-operative administration of gabapentin, combined with a systematic non opioid analgesic administration. The evaluation criteria were pain scores at 24 hours, rescue analgesic consumption, and post-operative side-effects in the first 24 hours. Results were expressed in Standard Mean Difference (SMD) or in relative risk (RR) with a confidence interval of 95% (CI_{95%}). Analyses were carried out using R Software (3.2.5 version).

Results: 150 studies were selected on their abstract. Finally, 25 fulfilled inclusion criteria and were analyzed, including 1949 patients (980 received gabapentin, 969 received placebo). Combined with Acetaminophen and/or Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), gabapentin reduced pain scores on movement at 24h (SMD -0,49 [-0,86 ; -0,12]). Gabapentin also reduced PONV incidence (RR=0,79 IC_{95%} [0,65 ; 0,95]), but increased risk of severe somnolence (RR=3,35 IC_{95%} [1,24 ; 9,05]).

Conclusion: Even when combined with non opioid multimodal analgesia, gabapentin improves post-operative analgesia and reduce postoperative nausea and vomiting.

Key words : Gabapentin, post-operative multimodal analgesia, side-effects, post-operative nausea and vomiting (PONV), acetaminophen, Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Table des matières

ABREVIATIONS :	14
INTRODUCTION :	15
MATERIEL ET METHODE :	17
LOCALISATION ET FILTRAGE :	17
CRITERES D'INCLUSION DES ETUDES :	18
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LA DOULEUR POST OPERATOIRE.	19
EXTRACTION DES DONNEES	19
ANALYSE STATISTIQUE :.....	20
RESULTATS :	22
DIAGRAMME DE FLUX : FIGURE 1	22
EFFICACITE ANALGESIQUE :	23
1. <i>Score de douleur à la mobilisation H24 : Figure 2</i>	23
2. <i>Score de douleur au repos à H24 : Figure 3</i>	23
3. <i>Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 :</i>	23
ANALYSE DE LA TOLERANCE : (FIGURES 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)	24
ANALYSE DE L'EFFICACITE EN SOUS-GROUPE :.....	24
1. <i>Efficacité de la gabapentine ajoutée à un AINS :</i>	24
2. <i>Efficacité de la gabapentine ajoutée à du paracétamol.</i>	25
3. <i>Efficacité de la gabapentine associée à du paracétamol et à un AINS :</i>	26
DISCUSSION :	28
CONCLUSION :	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	33
TABLEAU 1	38
FIGURE 1: FLOW CHART	39
FIGURE 2 : ANALYSE DES SCORES D'INTENSITE DE DOULEUR A LA MOBILISATION A H24 POST-OPERATOIRE	40
FIGURE 3 : ANALYSE DES SCORES D'INTENSITE DE DOULEUR AU REPOS A H24 POST-OPERATOIRE	41
FIGURE 4 : ANALYSE DE L'EFFICACITE DE LA GABAPENTINE SUR LES NVPO	42
FIGURE 5 : ANALYSE DE L'EFFICACITE DE LA GABAPENTINE SUR LES VOMISSEMENTS POST-OPERATOIRES	42
FIGURE 6 : ANALYSE DE L'EFFICACITE DE LA GABAPENTINE SUR LES NAUSEES POST-OPERATOIRES	43
FIGURE 7 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LA SOMNOLENCE SEVERE.....	44
FIGURE 8 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LA SOMNOLENCE	44
FIGURE 9 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LES VERTIGES	45
FIGURE 10 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LE PRURIT	45

FIGURE 11 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LES TROUBLES VISUELS	46
FIGURE 12 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LES MIGRAINES	46
FIGURE 13 : ANALYSE DE LA TOLERANCE DE LA GABAPENTINE SUR LA CONFUSION	46
FIGURES 14,15,16,17,18,19 : ANALYSES EN SOUS GROUPE	47
FIGURE 14 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR A LA MOBILISATION LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE A UN AINS	47
FIGURE 15 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR AU REPOS LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE A UN AINS	47
FIGURE 16 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR A LA MOBILISATION LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE AU PARACETAMOL.....	48
FIGURE 17 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR AU REPOS LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE AU PARACETAMOL	48
FIGURE 18 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR A LA MOBILISATION LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE AU PARACETAMOL ET A UN AINS	49
FIGURE 19 : ANALYSE DU SCORE DE DOULEUR AU REPOS LORSQUE LA GABAPENTINE EST ASSOCIEE AU PARACETAMOL ET A UN AINS.....	49

Abréviations :

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

RA : Rachi-Anesthésie

AG : Anesthésie Générale

NVPO : Nausées et Vomissements Post-Opératoires

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EN : Echelle Numérique

RR : Ratio de Risque

DMS : Différence Moyenne Standardisée

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

PCA: Patient Controlled Analgesia

K: Cancer

IV : Intraveineux

IM : Intramusculaire

Gaba : Gabapentine

Paracet : Paracétamol

DXM : Dexaméthasone

Introduction :

Les douleurs post-opératoires sont une des préoccupations principales des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale. Les équipes médicales, et au premier plan les anesthésistes sont acteurs de la prise en charge de la douleur, avec à leur disposition de nombreuses techniques et médications. La Gabapentine, Acide 1-aminométhylcyclohexaneacétique, est un traitement anti-épileptique également indiqué dans le traitement des douleurs chroniques, notamment la neuropathie diabétique et les douleurs post-zostériennes [1]. Son utilisation en péri-opératoire pour la prévention des douleurs aiguës post-opératoires est proposée depuis le début des années 2000, et plusieurs revues et méta-analyses [2,3,4,5] ont validé l'efficacité de la gabapentine dans cette indication.

Dans ces travaux, la gabapentine diminuait les scores de douleur au repos, à la mobilisation durant les 24 premières heures post-opératoires, et la consommation de morphiniques. La gabapentine diminuait les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) [6], en revanche une incidence accrue de divers troubles neurosensoriels (sédation, vertiges, troubles visuels) était constamment rapportée [4,5]. Une large méta-analyse comportant 132 études nuancait l'intérêt de la gabapentine dans cette indication [7]. L'analgésie multimodale est à l'heure actuelle devenue une pratique quotidienne, conformément aux recommandations de l'ASA et de la SFAR [8, 9,10]. La seule association réellement documentée dans la littérature est l'association paracétamol et AINS [11]. Plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques plaident en faveur de l'association de la gabapentine au tandem de référence paracétamol / AINS : l'absence de métabolisme

hépatique, notamment par le cytochrome P450, et l'absence de liaison aux protéines plasmatiques (qui suggère un très faible risque d'interaction médicamenteuse avec les autres antalgiques) [12]. Néanmoins, la place de la Gabapentine dans un protocole d'analgésie multimodale reste à préciser. En effet, seules quelques études randomisées ont évalué la Gabapentine en association avec un ou plusieurs antalgiques non morphiniques. Les méta-analyses disponibles dans la littérature ont inclus une majorité d'études dans lesquelles la gabapentine était associée à une analgésie exclusivement morphinique. Leurs conclusions sont donc difficilement extrapolables à la pratique quotidienne : en France, 90% des patients recevaient au moins un antalgique non morphinique (paracétamol ou AINS) en post-opératoire en 2006 [13].

Dans ce contexte, une nouvelle évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la gabapentine semble nécessaire. Le but de cette méta-analyse était d'évaluer en péri-opératoire, l'efficacité analgésique et la tolérance de la gabapentine, lorsqu'elle est associée à une analgésie non morphinique.

Matériel et Méthode :

Cette méta-analyse respectait les recommandations *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* concernant les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses. [14]

Localisation et filtrage :

Pour la recherche bibliographique, les études publiées entre janvier 2000 et août 2016 dans deux bases de données en ligne d'articles médicaux Pubmed et Cochrane ont été explorées. Les recherches ont été effectuées en parallèle. Une recherche par mot-clé était utilisée. Les mots-clés utilisés dans les moteurs de recherche étaient : gabapentin OR gabapentine OR neurontin OR acide gamma aminobutyrique OR gabapentinoid. Aucun filtre ou restriction de recherche n'était appliqué, notamment de langage, en dehors de la période de parution des articles.

La première sélection des articles était effectuée sur le titre par 3 auteurs (CER, MAB, FR). Les doublons ont été repérés et résumés en une seule référence.

La deuxième sélection était faite après double lecture des résumés. Quand l'abstract ne suffisait pas à lui seul pour savoir si l'étude était éligible, une lecture complète de l'article était réalisée. Les études éligibles ont toutes été lues indépendamment par deux investigateurs (parmi CER, MAB, FR). En cas de désaccord concernant l'inclusion d'une étude dans l'analyse, une discussion était menée avec un 3^{ème} auteur. Certains auteurs pouvaient être contactés pour recueillir des données originales. La recherche bibliographique a été

complétée par l'examen des références bibliographiques des articles sélectionnés et par la bibliographie personnelle des auteurs.

Critères d'inclusion des études :

Étaient éligibles les études contrôlées, randomisées, toutes chirurgies confondues, évaluant chez des patients adultes l'efficacité de la gabapentine, administrée au minimum une fois en préopératoire sur au moins un paramètre lié à l'analgésie des 24 premières heures post-opératoires.

Étaient non incluses, les études évaluant la douleur en dehors du contexte post-opératoire (extraction dentaire, chirurgie du globe oculaire, accouchement, les études sur les douleurs chroniques) les études réalisées en pédiatrie, les études animales, les revues ou méta-analyses, les case reports, les lettres à l'éditeur. Les études devaient comprendre au minimum 10 patients par groupe, conformément aux recommandations [15].

Toutes les études sélectionnées ont ensuite été lues pour rechercher l'administration systématique d'antalgiques non morphiniques dans les 2 groupes de patients. Les études dans lesquelles l'antalgique non morphinique n'était pas donné de façon systématique étaient exclues. Les antalgiques non morphiniques pouvaient être le paracétamol ou un AINS. Dans les études de doses, un seul des bras gabapentine de l'étude était analysé, celui dont la posologie unitaire de gabapentine était la plus élevée. Le groupe contrôle ne devait pas comporter d'administration de gabapentine. La seule différence entre les groupes devait être l'administration de gabapentine.

Critère de jugement principal : la douleur post opératoire.

Le critère de jugement principal de l'étude était la diminution de la douleur durant les 24 premières heures post-opératoires (H24), évaluée par : l'intensité de la douleur au repos ou à la mobilisation (selon les études), exprimée grâce à une Echelle Visuelle Analogique (EVA) ou une Echelle Numérique (EN), et/ou, la consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 (défini comme un antalgique, opioïde ou non, ne faisant pas partie du protocole d'analgésie post-opératoire systématique, et administré au patient uniquement en cas de contrôle insuffisant de la douleur). Les intensités de douleur recueillies par EVA ou EN ont été converties sur une échelle de score de douleur allant de 0 à 100. Les antalgiques de rattrapage n'ont pas été convertis en équivalents morphine pour l'analyse d'un effet-dose. Les critères secondaires d'efficacité étaient la prévention des nausées, des vomissements, des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO). La tolérance de la gabapentine était évaluée pendant les 24 premières heures post-opératoires par l'incidence des effets indésirables suivants : étourdissements ou sensation ébrieuse, troubles visuels, migraines, somnolence, somnolence sévère, confusion, prurit.

Extraction des données

Les paramètres suivants ont été collectés sur un formulaire d'extraction des données :

- A. Les références de l'article (auteurs, année de publication, journal).
- B. Le score de qualité des études (score de Jadad).
- C. Le type de chirurgie ainsi que le protocole d'anesthésie.

- D. Le protocole d'analgésie per-opératoire.
- E. Le protocole d'analgésie post-opératoire, la nature de l'antalgique de rattrapage
- F. La nature et la posologie de l'opioïde utilisé.
- G. La dose unitaire ainsi que la durée d'administration de la gabapentine.
- H. La nature, la posologie, et les modalités d'administration des antalgiques non morphiniques (paracétamol, AINS).
- I. Le nombre de patients par groupe : groupe gabapentine et groupe contrôle.
- J. Le score de douleur à H24 (à la mobilisation et au mouvement).
- K. La consommation d'antalgiques de rattrapage à H24.
- L. L'incidence des nausées, vomissements ou NVPO à H24.
- M. L'incidence des effets indésirables : migraines, étourdissements, troubles visuels, prurit, confusion, somnolence.

Analyse statistique :

Le modèle à effets aléatoires a été choisi en prévision de la forte hétérogénéité clinique entre les études portant l'analgésie postopératoire. Pour les données continues, les résultats étaient exprimés en différence moyenne standardisée (DMS) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Les données dichotomiques sur les effets indésirables ont été résumées en utilisant le ratio de risque (RR) avec un IC_{95%}. Le seuil de significativité a été fixé

à 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5.

Résultats :

Diagramme de flux : figure 1

Entre janvier 2000 et août 2016, 6767 études relatives à la gabapentine ont été générées par la recherche bibliographique sur les bases de données PUBMED et COCHRANE.

Parmi ces études, 150 étaient éligibles. Finalement, 25 études [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40] respectaient les critères d'inclusion et ont été retenues pour la méta-analyse ([Figure 1](#)). Elles comprenaient 1949 patients, 980 ayant reçu de la gabapentine, et 969 un placebo.

Les caractéristiques des études incluses sont présentées dans le [Tableau 1](#). Les études étaient toutes publiées en anglais.

Dans la majorité des études, au moins une dose de gabapentine était administrée en pré-opératoire, entre 30 minutes et 2 heures avant la chirurgie (délai non précisé pour 3 études). Les doses de gabapentine étaient de 300mg à 1200mg par prise. La gabapentine était administrée en post-opératoire dans 12 études (durant 2 à 7 jours dans 6 études). Le groupe contrôle recevait un placebo dans toutes les études ; il n'y avait pas de contrôle actif.

Efficacité analgésique :

1. Score de douleur à la mobilisation H24 : Figure 2

Il était rapporté dans 18 études [16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 37, 39, 40], chez 1494 patients, 752 dans le groupe gabapentine et 742 dans le groupe contrôle (Figure 2). Les résultats du modèle aléatoire étaient en faveur d'une réduction significative de l'intensité douloureuse par la gabapentine, avec une différence moyenne standardisée de -0,49 [-0,86 ; -0,12] ($I^2=91\%$).

2. Score de douleur au repos à H24 : Figure 3

Il était rapporté dans 15 études [17, 18, 19, 21, 22, 24, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 37, 39, 40], chez 1103 patients, 552 dans le groupe gabapentine et 551 dans le groupe contrôle (Figure 3). Les résultats n'étaient pas significatifs, avec une différence moyenne standardisée de -0,21 [-0,63 ; 0,22] ($I^2= 91\%$).

3. Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 :

Les données sur la consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 ont été recueillies, mais sont en cours d'analyse.

Analyse de la tolérance : (figures 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

La gabapentine diminuait l'incidence des vomissements (n gaba = 497/n contrôle = 493) [RR= 0,72 IC_{95%} (0,55 ; 0,94)] (figure 4), des NVPO (n gaba = 182/n contrôle = 185) [RR= 0,66 IC_{95%} (0,44 ; 0,98)] (figure 5), mais pas celle des nausées (n gaba = 586/n contrôle = 575) [RR= 0,93 IC_{95%} (0,80 ; 1,08)] (figure 6).

La gabapentine était associée à un risque augmenté de somnolence sévère (n gaba = 242/n contrôle = 243) [RR = 3,35 ; IC_{95%} (1,24 ; 9,05)], évalué dans 5 études (figure 7)

La gabapentine n'était pas associée à un risque augmenté de somnolence (n gaba = 624/n contrôle = 617) [RR= 1,11 IC_{95%} (0,98 ; 1,25)] (figure 8), d'étourdissements (n gaba = 455/n contrôle = 446) [RR= 0,97 IC_{95%} (0,84 ; 1,12)] (figure 9), de prurit (n gaba = 514/n contrôle = 503) [RR= 0,88 IC_{95%} (0,73 ; 1,06)] (figure 10), de troubles visuels (n gaba = 268/n contrôle = 269) [RR= 1,29 IC_{95%} (0,57 ; 2,96)] (figure 11), de migraines (n gaba = 99/n contrôle = 97) [RR= 0,67 IC_{95%} (0,40 ; 1,13)] (figure 12), ni de confusion (n gaba = 83/n contrôle = 81) [RR= 1,6 IC_{95%} (0,56 ; 4,58)] (figure 13).

Analyse de l'efficacité en sous-groupe :

1. Efficacité de la gabapentine ajoutée à un AINS :

- Diminution du score de douleur à la mobilisation à H24 (figure 14)

Elle était évaluée dans 7 études [25, 29, 30, 31, 33, 34, 35] soit 504 patients, 256 dans le groupe gabapentine contre 248 dans le groupe contrôle. Les résultats sont en faveur

d'une diminution du score de douleur à la mobilisation à H24 lorsque la gabapentine était associée à un AINS, avec une Différence Moyenne Standardisée de -0,80 [-1,51 ; -0,09] $I^2=93\%$.

- Diminution du score de douleur au repos à H24 (figure 15)

Elle était évaluée dans 6 études [29, 30, 31, 33, 34, 35] soit 339 patients, 168 dans le groupe gabapentine contre 171 dans le groupe contrôle. Les résultats sont en faveur d'une diminution du score de douleur au repos à H24 lorsque la gabapentine était associée à un AINS avec une Différence Moyenne Standardisée de -0,68 [-1,02 ; -0,34] $I^2= 58\%$.

- Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24

Les données ont été recueillies pour chaque étude incluse dans notre analyse mais sont actuellement en cours de traitement. Les résultats sur la consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 seront disponibles dans un second temps.

2. Efficacité de la gabapentine ajoutée à du paracétamol.

- Diminution du score de douleur à la mobilisation à H24 (figure 16)

Elle était évaluée dans 3 études [37, 39, 40], 163 patients, 82 dans le groupe gabapentine, contre 81 dans le groupe contrôle. Les résultats n'étaient pas significatifs sur le score de douleur à la mobilisation à H24 lorsque la gabapentine est associée au paracétamol, avec une Différence Moyenne Standardisée à -0,28 [-0,59 ; 0,04] $I^2=91\%$.

- Diminution du score de douleur au repos à H24 (figure 17)

Elle était évaluée dans 3 études [37,39,40], 163 patients, 82 dans le groupe gabapentine, contre 81 dans le groupe contrôle. Les résultats n'étaient pas significatifs sur le score de douleur au repos à H24 lorsque la gabapentine est associée au paracétamol, avec une Différence Moyenne Standardisée à -0,53 [-1,10 ; 0,03] $I^2=67\%$.

- Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24

Les données ont été recueillies pour chaque étude incluse dans notre analyse mais sont actuellement en cours de traitement. Les résultats sur la consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 seront disponibles dans un second temps.

3. Efficacité de la gabapentine associée à du paracétamol et à un AINS :

- Diminution du score de douleur à la mobilisation à H24 (figure 18)

Elle était évaluée dans 8 études [16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24], 827 patients, 414 dans le groupe gabapentine contre 413 dans le groupe contrôle. Les résultats ne sont pas significatifs sur le score de douleur à la mobilisation à H24 lorsqu'on associe la gabapentine à du paracétamol et un AINS, avec une Différence Moyenne Standardisée à -0,29 [-0,79 ; 0,21] $I^2=91\%$.

- Diminution du score de douleur au repos à H24 (figure 19)

Elle était évaluée dans 6 études [17,18,19,21,22,24], 601 patients, 302 dans le groupe gabapentine contre 299 dans le groupe contrôle, les résultats ne sont pas significatifs avec une DMS 0,42 [-0,38 ; 1,21] $I^2= 95\%$.

- Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24

Les données ont été recueillies pour chaque étude incluse dans notre analyse mais sont actuellement en cours de traitement. Les résultats sur la consommation d'antalgiques de rattrapage à H24 seront disponibles dans un second temps.

Discussion :

Cette méta-analyse suggère que la gabapentine, ajoutée au paracétamol et/ou aux AINS, diminue les douleurs à la mobilisation durant les 24 premières heures post-opératoires, avec un meilleur profil de tolérance que lorsqu'elle est administrée dans un protocole d'analgésie uniquement morphinique.

Les objectifs d'un protocole d'analgésie post-opératoire multimodale sont multiples. Un des objectifs principaux est de diminuer les douleurs aiguës chez les patients opérés, au repos et surtout à la mobilisation afin d'améliorer leur confort et permettre une réhabilitation précoce [41, 42, 43] (Tan et al., Khelet et al.). Un autre objectif important est de parvenir à ce niveau d'analgésie en n'utilisant peu ou pas de morphiniques. (tramadol, morphine), source de nombreux effets secondaires (dépression respiratoire, somnolence, nausées et vomissements, troubles du transit, rétention aiguë d'urines) [44] (Benyamin et al.). En post-opératoire, l'analgésie systémique est la plus couramment prescrite. Elle associe des antalgiques non opioïdes (principalement paracétamol et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens), et le morphinique est utilisé seulement comme antalgique de rattrapage. La majorité des études sur l'effet de la gabapentine dans l'analgésie post-opératoire a été réalisée sans administration d'antalgiques non morphiniques. C'est la raison pour laquelle lors de notre recherche bibliographique, il a été nécessaire d'exclure plus de 80% des études. Ce résultat souligne et conforte notre hypothèse selon laquelle les méta-analyses précédentes ont une pertinence clinique limitée, car elles reposent essentiellement sur des analgésies purement morphiniques. Plusieurs autres antalgiques non opioïdes sont proposés dans ce même but d'épargne morphinique (kétamine, clonidine, glucocorticoïdes, prégabaline). Malheureusement, aucun n'a réellement démontré son efficacité dans le

contexte d'analgésie multimodale [11] (Martinez et al.). La réalisation de cette méta-analyse se limitant aux études ayant utilisé une analgésie multimodale nous a donc semblé très pertinente afin de fournir des conclusions utiles et applicables pour la pratique clinique.

Le principal objectif de cette méta-analyse était donc de savoir si la gabapentine conservait dans le cadre d'une analgésie multimodale le même profil d'efficacité et de tolérance que celui décrit jusqu'alors dans un contexte d'analgésie essentiellement morphinique. Ce profil était que la gabapentine améliorait l'analgésie, diminuait les NVPO, mais augmentait de nombreux effets indésirables neurosensoriels .

Cette méta-analyse suggère que le profil d'efficacité de la gabapentine associée à un protocole d'analgésie systématique comportant du paracétamol et/ou un AINS est similaire à celui décrit jusqu'alors, notamment pour les douleurs à la mobilisation. Son effet positif sur les nausées et vomissements post-opératoires est conservé, comme cela avait été retrouvé dans d'autres méta-analyses [7, 45] (Grant et al. ; Achutan et al.). En revanche, la présente méta-analyse suggère que la gabapentine est bien mieux tolérée dans le contexte d'une analgésie multimodale que dans le contexte d'une analgésie purement morphinique. En effet, seul le risque de somnolence sévère est significativement augmenté dans la présente méta-analyse, au contraire de nombreuses méta-analyses qui montraient que la gabapentine était pourvoyeuse d'effets indésirables neurosensoriels (somnolence, de vertiges, de troubles visuels, de migraines) [4, 5] (Chamberlain et al. ; Peng et al). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les effets secondaires de la gabapentine seraient potentialisés par les antalgiques morphiniques. En effet, ces deux médicaments génèrent des troubles neurosensoriels. Dans le cadre d'une analgésie multimodale, la

consommation d'antalgiques de rattrapage (essentiellement des morphiniques) est diminuée. Ainsi, cela limiterait l'apparition des effets secondaires de la gabapentine.

Il nous semble important de préciser que l'évaluation des troubles visuels n'a été rapportée que dans 5 études, celle des migraines dans 3 études, et celle de la confusion dans seulement 2 études. Ces petits effectifs montrent que dans les études réalisées, les effets indésirables ne sont pas systématiquement recherchés, et que par ailleurs, il est difficile de conclure à l'absence de ces effets indésirables.

Notre étude comporte plusieurs limites. La première inhérente aux méta-analyses est le biais de publication. En effet, il réside dans le fait que potentiellement, seules les études positives ou apportant un intérêt scientifique nouveau, aient été publiées. Ce biais paraît néanmoins difficile à éviter et à authentifier. Pourtant, selon les journaux, les manuscrits soumis n'ont pas moins de chance d'être publiés que les études soient positives ou négatives [46] (Olson). Malgré tout, on ne peut pas exclure que les auteurs eux-mêmes ne soumettent pas à la publication des études dont les résultats seraient négatifs, d'autant plus que certaines études peuvent être financées par les laboratoires eux-mêmes.

La seconde limite de notre méta-analyse est qu'il existe une forte hétérogénéité entre les études incluses. En effet, les doses ainsi que les schémas d'administration de gabapentine étaient très variables selon les études, tout comme les protocoles anesthésiques (anesthésie loco-régionale, anesthésies générales, AIVOC, halogénés), ainsi que la nature des antalgiques de rattrapage, le recours aux morphiniques, leurs posologies et modes d'administration post-opératoires. Afin de limiter ce biais lié à l'hétérogénéité, l'analyse statistique a été réalisée en évitant les posologies les plus faibles de gabapentine lors des études de dose, en excluant les chirurgies dentaires ou du globe oculaire et en

tenant compte de l'effet centre (*Random Effect Model*) a posteriori. Enfin, cette hétérogénéité est inhérente aux méta-analyses portant sur la douleur post-opératoire, et aucun facteur correctif n'est actuellement disponible [47] (Espitalier et al.).

Conclusion :

Cette méta-analyse confirme que l'administration de gabapentine péri-opératoire, même associée à un protocole d'analgésie multimodale incluant du paracétamol et/ou un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, améliore l'analgésie des 24 premières heures post-opératoires, et diminue les nausées et vomissements post-opératoires. De plus, elle révèle que dans ce contexte, la gabapentine serait bien tolérée, avec peu d'effets secondaires neurosensoriels. Au regard de ces résultats, il semble licite que la gabapentine reste un outil à disposition du praticien dans l'arsenal thérapeutique, notamment dans les chirurgies lourdes, pourvoyeuses de douleurs post-opératoires importantes, avec un effet bénéfique sur la douleur à la mobilisation et donc sur la réhabilitation précoce.

Références bibliographiques

- [1]. Meng FY, Zhang LC, Liu Y, Pan LH, Zhu M, Li CL, et al. Efficacy and safety of gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol.* mai 2014; 80(5):
- [2]. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato A. Gabapentin and Pregabalin for the Acute Post-operative Pain Management. A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences. *Current Drug Targets.* 1 août 2009; 10(8):716–33. 556–67.
- [3]. Han C, Kuang M-J, Ma J-X, Ma X-L. The Efficacy of Preoperative Gabapentin in Spinal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* novembre 2017; 20(7):649–61.
- [4]. Chamberlain R, Arumugam S, Lau C. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. *Journal of Pain Research.* septembre 2016; Volume 9:631–40.
- [5]. Peng PW, Wijeyesundera DN, Li CC. Use of Gabapentin for Perioperative Pain Control – a Meta-Analysis. *Pain Research and Management.* 2007; 12(2):85–92.
- [6]. Grant MC, Lee H, Page AJ, Hobson D, Wick E, Wu CL. The Effect of Preoperative Gabapentin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia.* avril 2016; 122(4):976–85.
- [7]. Fabritius ML, Geisler A, Petersen PL, Nikolajsen L, Hansen MS, Kontinen V, et al. Gabapentin for post-operative pain management - a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* octobre 2016; 60(9):1188–208.
- [8]. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* février 2012; 116(2):248–73.
- [9]. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* décembre 2008; 27(12):1035–41.
- [10]. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation.* décembre 2016; 2(6):421–30.

- [11]. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia*. janvier 2017; 118(1):22–31.
- [12]. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management: Gabapentin. *Anaesthesia*. mai 2002; 57(5):451–62.
- [13]. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges: *Pain*. juillet 2008; 137(2):441–51.
- [14]. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 juillet 2009; 339(jul21 1):b2535–b2535.
- [15]. L'Abbé KA. Meta-Analysis in Clinical Research. *Annals of Internal Medicine*. 1 août 1987; 107(2):224.
- [16]. Lunn TH, Husted H, Laursen MB, Hansen LT, Kehlet H. Analgesic and sedative effects of perioperative gabapentin in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *PAIN*. déc 2015; 156(12):2438–48.
- [17]. Monks DT, Hoppe DW, Downey K, Shah V, Bernstein P, Carvalho JCA. A Perioperative Course of Gabapentin Does Not Produce a Clinically Meaningful Improvement in Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. août 2015; 123(2):320–6.
- [18]. Paul JE, Nantha-Aree M, Buckley N, Shahzad U, Cheng J, Thabane L, et al. Randomized controlled trial of gabapentin as an adjunct to perioperative analgesia in total hip arthroplasty patients. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. mai 2015; 62(5):476–84.
- [19]. Gilron I, Tu D, Dumerton-Shore D, Duggan S, Rooney R, McGrath M, et al. The effect of triple vs. double nonopioid therapy on postoperative pain and functional outcome after abdominal hysterectomy: A randomised double-blind control trial. *European Journal of Anaesthesiology*. avril 2015; 32(4):269–76.
- [20]. Grosen K, Drewes AM, Hojsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 juill 2014; 46(1):76–85.
- [21]. Paul JE, Nantha-Aree M, Buckley N, Cheng J, Thabane L, Tidy A, et al. Gabapentin does not improve multimodal analgesia outcomes for total knee arthroplasty: a

randomized controlled trial. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. mai 2013; 60(5):423–31.

- [22]. Short J, Downey K, Bernstein P, Shah V, Carvalho JCA. A Single Preoperative Dose of Gabapentin Does Not Improve Postcesarean Delivery Pain Management: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Finding Trial. *Anesthesia & Analgesia*. décembre 2012; 115(6):1336–42.
- [23]. Moore A, Costello J, Wieczorek P, Shah V, Taddio A, Carvalho JCA. Gabapentin Improves Postcesarean Delivery Pain Management: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*. janvier 2011; 112(1):167–73.
- [24]. Clarke H, Pereira S, Kennedy D, Andrion J, Mitsakakis N, Gollish J, et al. Adding Gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. septembre 2009; 53(8):1073–83.
- [25]. Clarke HA, Katz J, McCartney CJL, Stratford P, Kennedy D, Pagé MG, et al. Perioperative gabapentin reduces 24 h opioid consumption and improves in-hospital rehabilitation but not post-discharge outcomes after total knee arthroplasty with peripheral nerve block. *British Journal of Anaesthesia*. novembre 2014; 113(5):855–64.
- [26]. Najafi Anaraki A, Mirzaei K. The effect of gabapentin versus intrathecal fentanyl on postoperative pain and morphine consumption in cesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. juillet 2014; 290(1):47–52.
- [27]. Khurana G, Jindal P, Sharma JP, Bansal KK. Postoperative Pain and Long-Term Functional Outcome After Administration of Gabapentin and Pregabalin in Patients Undergoing Spinal Surgery: *Spine*. mars 2014; 39(6):E363–8.
- [28]. Bharti N, Bala I, Narayan V, Singh G. Effect of gabapentin pretreatment on propofol consumption, hemodynamic variables, and postoperative pain relief in breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. mars 2013; 51(1):10–3.
- [29]. Frouzanfard F, Fazel MR, Abolhasani A, Fakharian E, Mousavi G, Moravveji A. Effects of gabapentin on pain and opioid consumption after abdominal hysterectomy. *Pain Res Manag*. 2013; 18(2):94–6.
- [30]. Siddiqui NT, Fischer H, Guerina L, Friedman Z. Effect of a Preoperative Gabapentin on Postoperative Analgesia in Patients with Inflammatory Bowel Disease Following Major Bowel Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pain Practice*. février 2014; 14(2):132–9.

- [31]. Gilron I, Orr E, Tu D, Mercer CD, Bond D. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Perioperative Administration of Gabapentin, Meloxicam and Their Combination for Spontaneous and Movement-Evoked Pain After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy: Anesthesia & Analgesia. février 2009; 108(2):623–30.
- [32]. Adam F, Ménigaux 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.* novembre 2006;103(5):1278–82.
- [33]. Mikkelsen S, Hilsted KL, Andersen PJ, Hjortsø N-C, Enggaard TP, Jørgensen DG, et al. The effect of gabapentin on post-operative pain following tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* août 2006; 50(7):809–15.
- [34]. Ray D, Bhattacharjee S. EFFECT OF PRE-OPERATIVE GABAPENTIN ON EARLY POST OPERATIVE PAIN, NAUSEA, VOMITING AND ANALGESIC CONSUMPTION FOLLOWING HYSTERECTOMY IN A TERTIARY CARE TEACHING HOSPITAL: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology.* juin 2015; 2(2); 113-118.
- [35]. Waikakul W, Chalachewa T, Tantisirin N, Suranutkarin P, Saengpetch N. Combination of gabapentin and celecoxib for analgesia after major orthopedic surgery: a randomized, controlled trial. *Asian Biomedicine.* 1 février 2011; 5(1):101–10.
- [36]. Misra S, Parthasarathi G, Vilanilam GC. The Effect of Gabapentin Premedication on Postoperative Nausea, Vomiting, and Pain in Patients on Preoperative Dexamethasone Undergoing Craniotomy for Intracranial Tumors: *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* octobre 2013; 25(4):386–91.
- [37]. Lee JH, Lee HK, Chun NH, So Y, Lim CY. The prophylactic effects of gabapentin on postoperative sore throat after thyroid surgery. *Korean Journal of Anesthesiology.* 2013; 64(2):138.
- [38]. Syal K, Goma M, Dogra RK, Ohri A, Gupta AK, Goel A. « Protective Premedication »: A Comparative Study of Acetaminophen, Gabapentin and Combination of Acetaminophen with Gabapentin for Post-Operative Analgesia. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2010; 26(4): 531-536
- [39]. Rapchuk IL, O’Connell L, Liessmann CD, Cornelissen HR, Fraser JF. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care.* mai 2010; 38(3):445–51.
- [40]. Badawy AA, Sakka AE. Preoperative gabapentin alone or in combination with dexamethasone on postoperative pain relief after abdominal hysterectomies. A

randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. avril 2015; 31(2):107–13.

- [41]. Tan M, Law LS-C, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery After Surgery pathways. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. février 2015; 62(2):203–18.
- [42]. Kehlet H. Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's Archives of Surgery*. juin 2011; 396(5):585–90.
- [43]. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet*. décembre 2003; 362(9399):1921–8.
- [44]. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. mars 2008; 11(2 Suppl):S105-120.
- [45]. Achuthan S, Singh I, Varthya SB, Srinivasan A, Chakrabarti A, Hota D. Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative analysis of evidence from controlled clinical trials. *British Journal of Anaesthesia*. avril 2015; 114(4):588–97.
- [46]. Olson CM. Publication Bias in Editorial Decision Making. *JAMA*. 5 juin 2002; 287(21):2825.
- [47]. Espitalier F, Tavernier E, Remérand F, Laffon M, Fusciardi J, Giraudeau B. Heterogeneity in meta-analyses of treatment of acute postoperative pain: a review. *British Journal of Anaesthesia*. décembre 2013; 111(6):897–906.

Tableau 1

Réf.	année publication	journal	auteur	chirurgie	analgésie multimodale	Prévention NVPO	AG ou ALR	poso unitaire gaba	protoc admin gaba HO-H24	N groupe contrôle	N groupe gabap	antalgique de rattrapage
16	2015	Pain	Lunn	PTG	paracét/AINS	non	RA	1300	H-2=>J6	91	91	morphine
17	2015	Anesthesiology	Monks	Césarienne	paracét/AINS	non	RA	600	/8h	97	100	morphine
18	2015	Can.J Anesth	Paul	PTH	paracét/AINS	non	RA	600	H-2 x3/J 2J	54	48	morphine PCA
19	2015	European J. of Anesthesiology	Gilron	Hystérectomie voie haute	paracét/AINS	DXM/setron	AG	600	X2 J0 puis X3/j =>J2	19	22	morphine PCA
20	2014	Europ. J. of Cardio-Thor. Surgery	Grosen	K du poumon/Thoracotomie ant.	paracét/AINS	non	AG	300	1200mgH-2, 600mgJ	45	47	morphine en APD
21	2013	Canadian Anesthesiologist Society	Paul	PTG	paracét/AINS	non	RA	200	Pré-op, x3/j 48h	49	52	morphine PCA
22	2012	Anesthesia and analgesia	Short	Césarienne	paracét/AINS	non	RA	600	H-1	42	42	morphine IV
23	2011	Anesthesia and analgesia	Moore	Césarienne	paracét/AINS	non	RA	600	H-1	23	21	morphine SC
24	2009	Acta anaesthesiologica Scandinavica	Clarke	PTH	paracét/AINS	DXM	RA	600	H-2	38	38	morphine PCA
25	2014	British J. of Anesthesia	Clarke	PTG	AINS	non	RA	600	H-2 x3/J 4J	77	88	morphine PCA
26	2014	Arch Gynecol Obstet	Najafi Anaraki	Césarienne	AINS	non	RA	300	H-2	39	38	morphine
27	2014	Spine	Khurana	Hernie Discale	AINS	non	AG	300	H-1, x3/j	30	30	Tramadol
28	2013	Acta anaesthesiologica Taiwanica	Bharti	K du sein, mastect totale + gg axillaire	AINS	non	AG	600	H-2	20	20	morphine
29	2013	Pain Res Manag	Frouzanfard	Hystérectomie voie haute	AINS	non	AG	1200	H-2	25	25	morphine IM
30	2013	Pain Practice	Siddiqui	Chir dig majeur (MICI)	AINS	non	AG	600	H-1	36	36	morphine PCA
31	2009	Pain Medicine	Gilron	cholecystectomie coelio	AINS	setron	AG	1600	H-2 puis 1200/j 3 j	30	29	codeine ou morphine
32	2006	Anesthesia and analgesia	Adam	arthroscopie épaule	AINS	non	AG	800	H-2	26	27	Di antalvic
33	2006	Acta Anesthesiolo Scand	Mikkelsen	tonsillectomie	AINS	non	AG	1200	H-2; 600x2 J0; 600x3	27	22	Ketobemidone IV
34	2015	Indian J. of pharmacy and pharmacology	Ray	hystérectomie	AINS	non	RA	300	H-2	30	30	Diclofenac
35	2011	Asian Biomedecine	Waikukul	chirurgie orthopédique	AINS	non	AG	400	H-2; H+12; H+24	23	26	morphine PCA
36	2013	J. Neurosurg Anesthesiol	Misra	Craniotomie / tumeur intra crânienne	paracétamol	DXM	AG	600	H-2	37	36	Fentanyl
37	2013	Korean J Anesthesiol	Jae Ho Lee	Thyroïdectomie	paracétamol	setron	AG	600	H-1	35	36	Tramadol
38	2010	J. of Anesthesiology Clin. Pharmacology	Syal	cholecystectomie laparo	paracétamol	metoclopramide	AG	1200	H-2	30	30	Tramadol
39	2010	anaesthesia and Intensive care	Rapehuk	chirurgie cardiaque	paracétamol	non	AG	1200	H-2, puis 600x2=>2j	27	27	Fentanyl PCA
40	2015	Egyptian J. of Anesthesia	Badawy	Hystérectomie voie haute	paracétamol	non	AG	800	H-1	19	19	merepidine

Tableau 1 : Caractéristiques des études incluses

Figure 1: Flow Chart

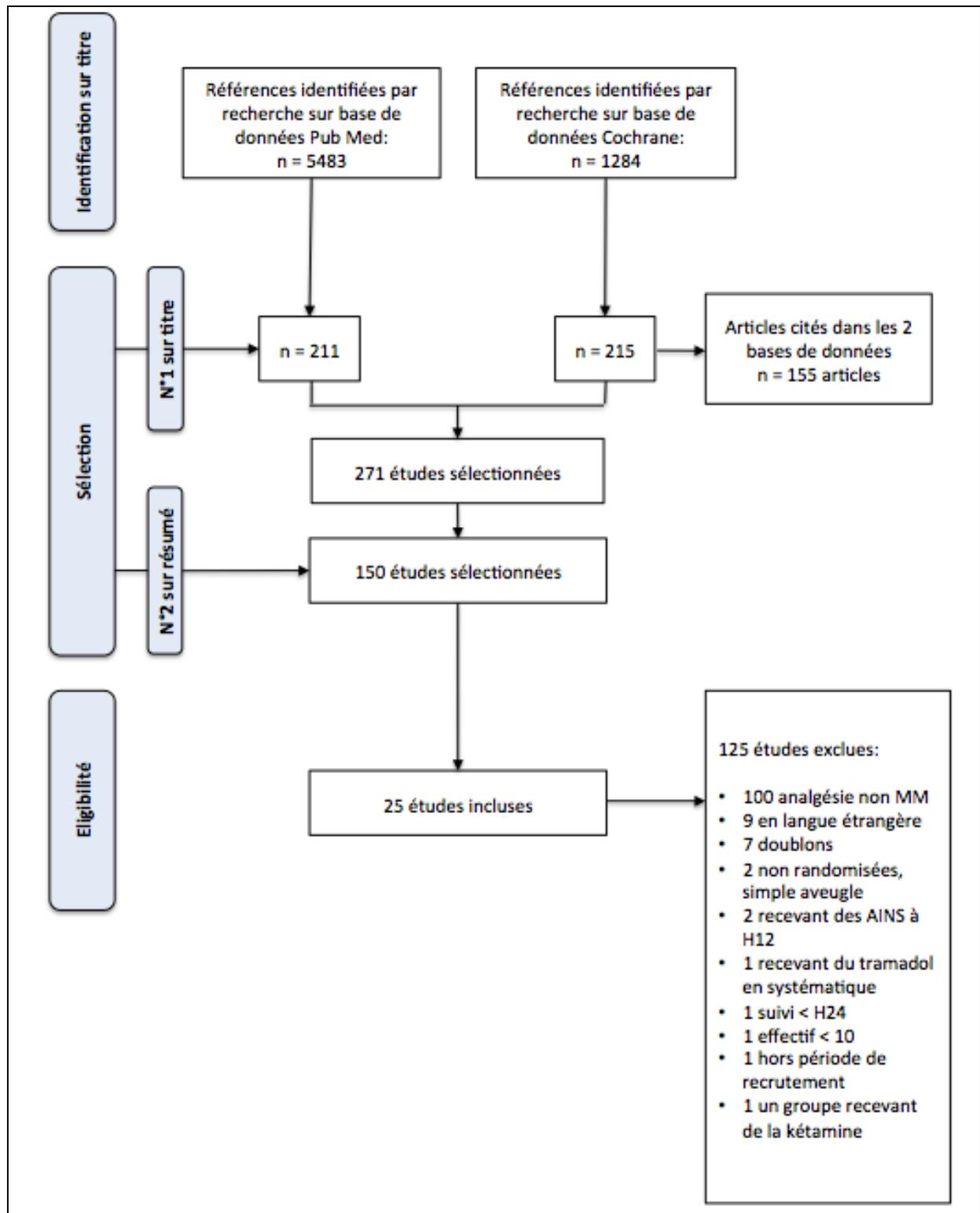


Figure 2 : Analyse des scores d'intensité de douleur à la mobilisation à H24 post-opératoire

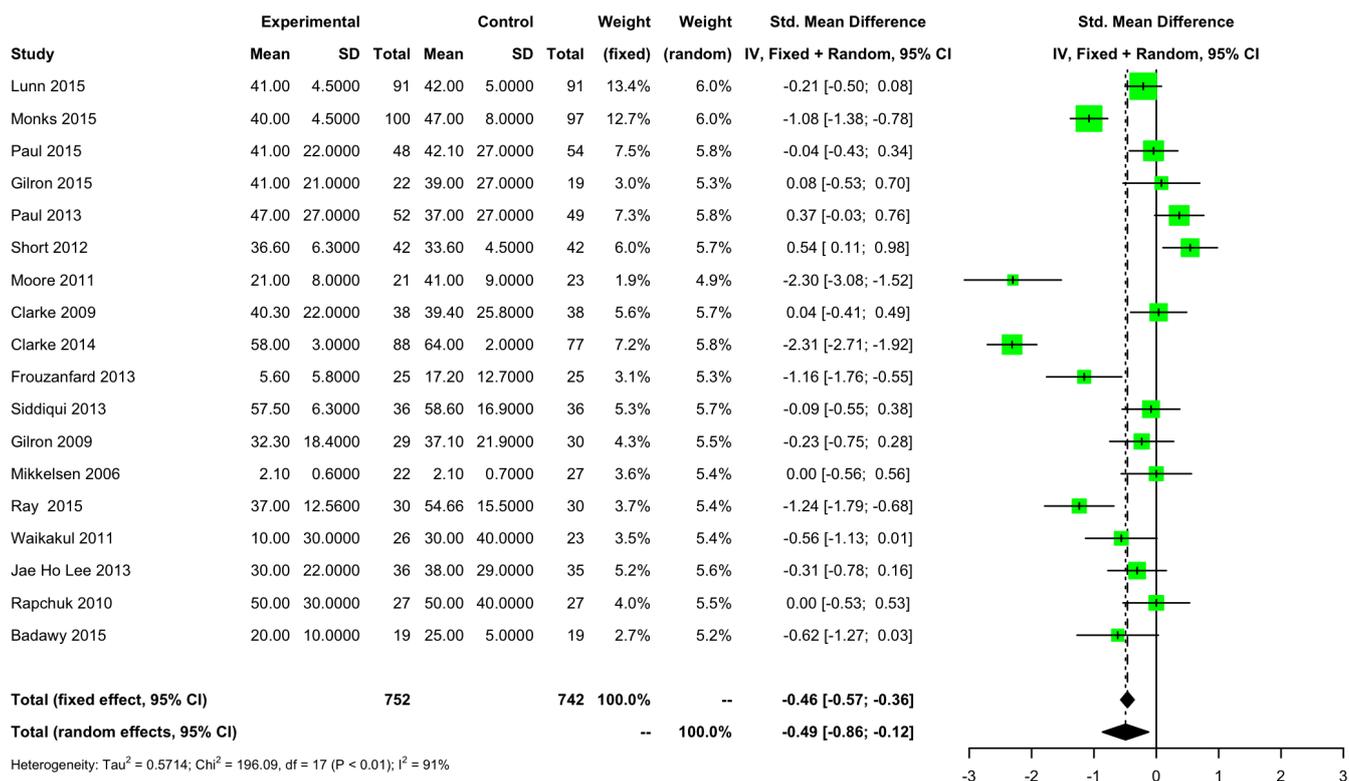


Figure 3 : Analyse des scores d'intensité de douleur au repos à H24 post-opératoire

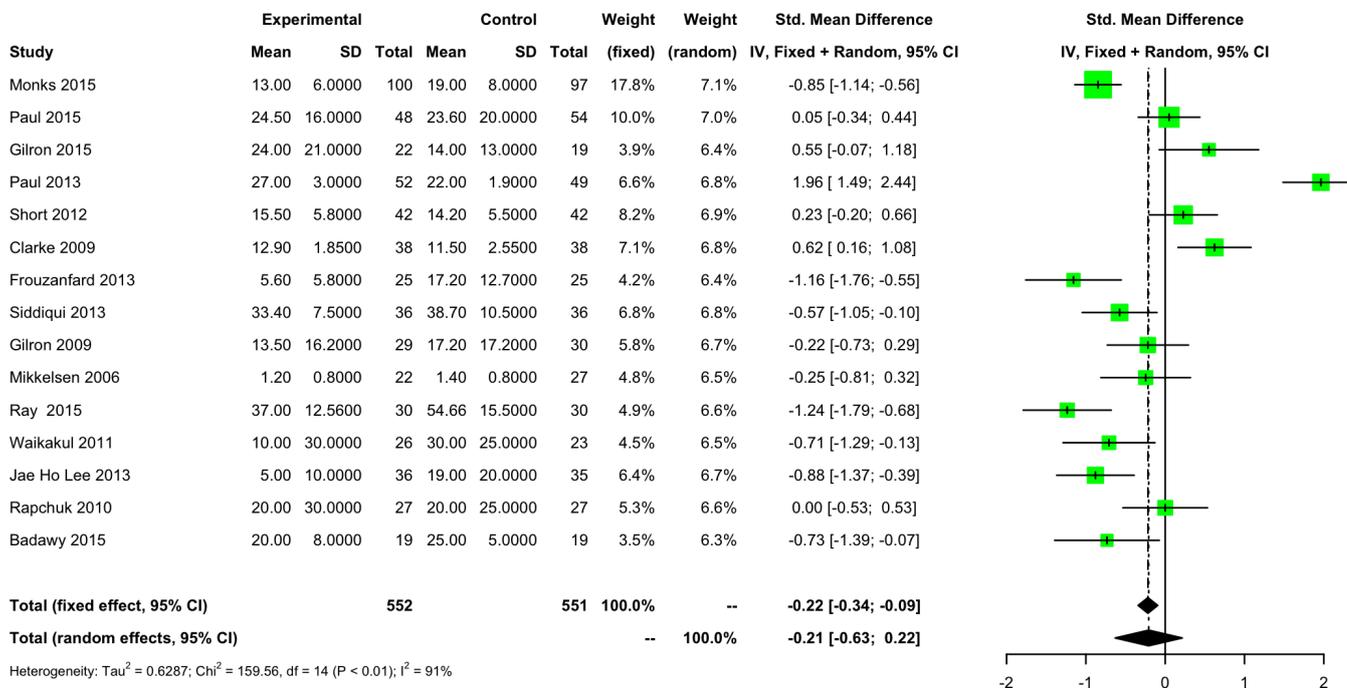


Figure 4 : analyse de l'efficacité de la gabapentine sur les NVPO



Figure 5 : analyse de l'efficacité de la gabapentine sur les vomissements post-opératoires

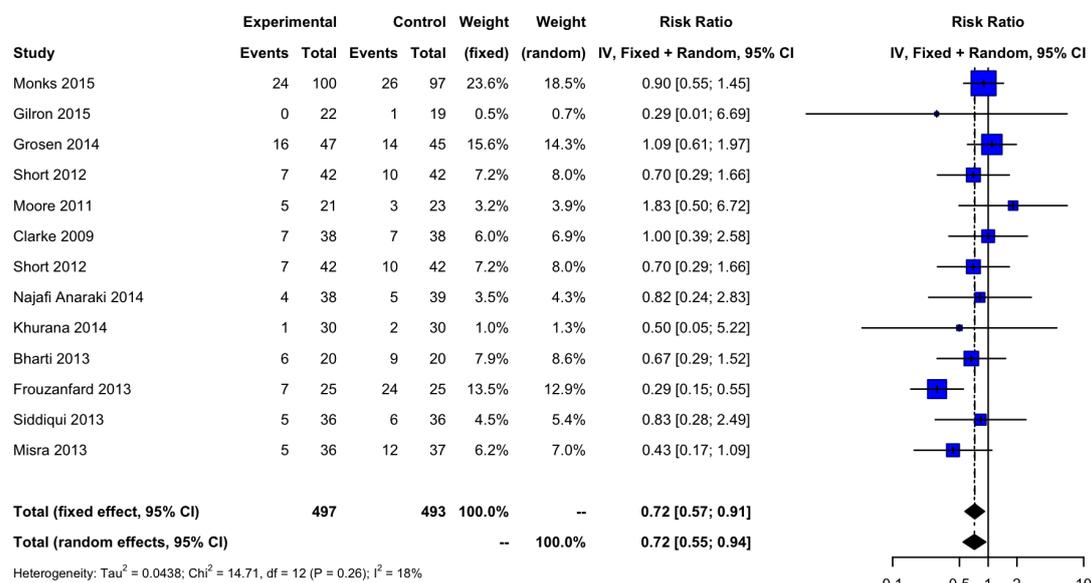


Figure 6 : analyse de l'efficacité de la gabapentine sur les nausées post-opératoires

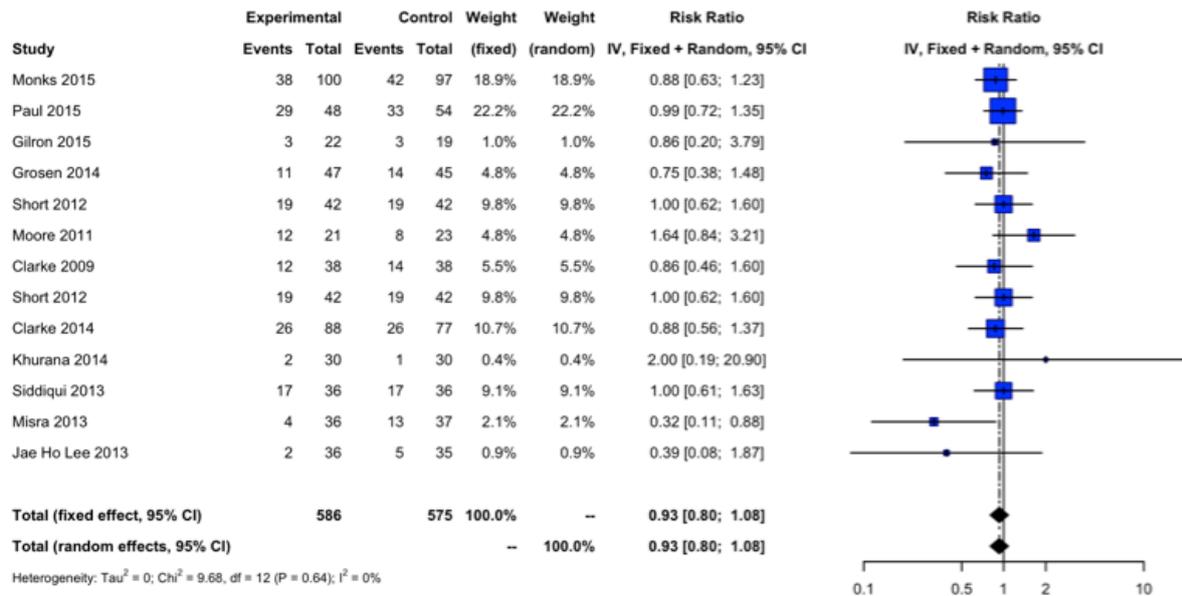


Figure 7 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur la somnolence sévère

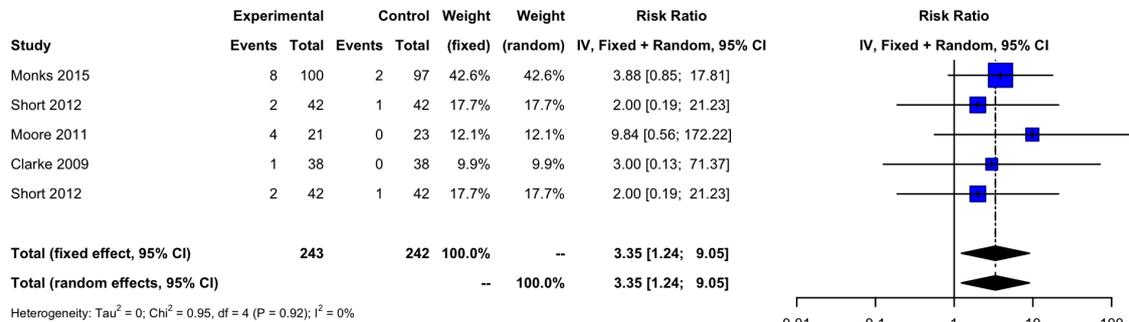


Figure 8 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur la somnolence

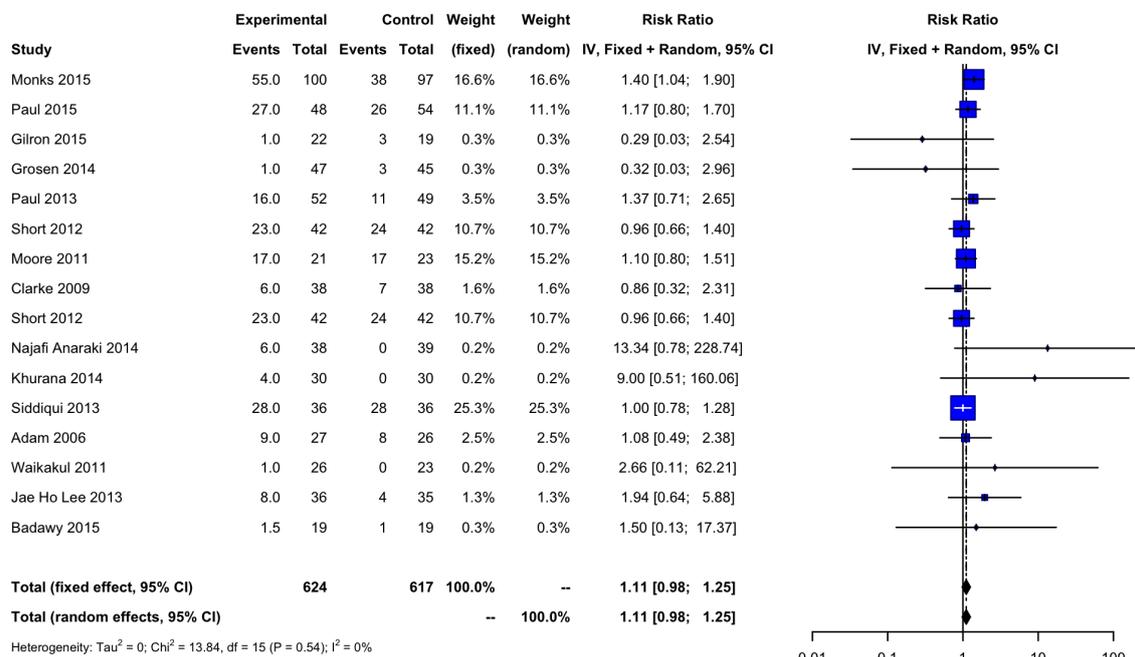


Figure 9 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur les vertiges

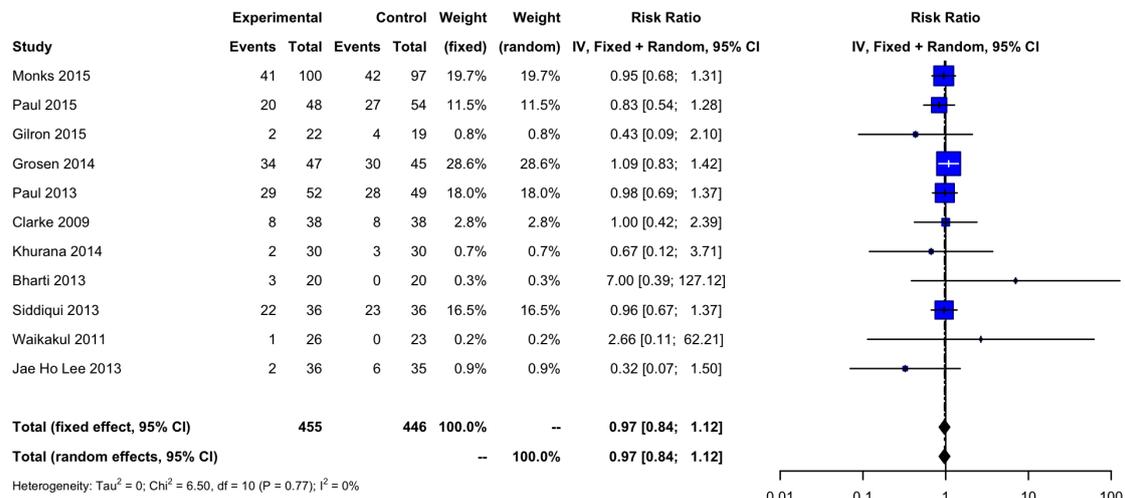


Figure 10 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur le prurit

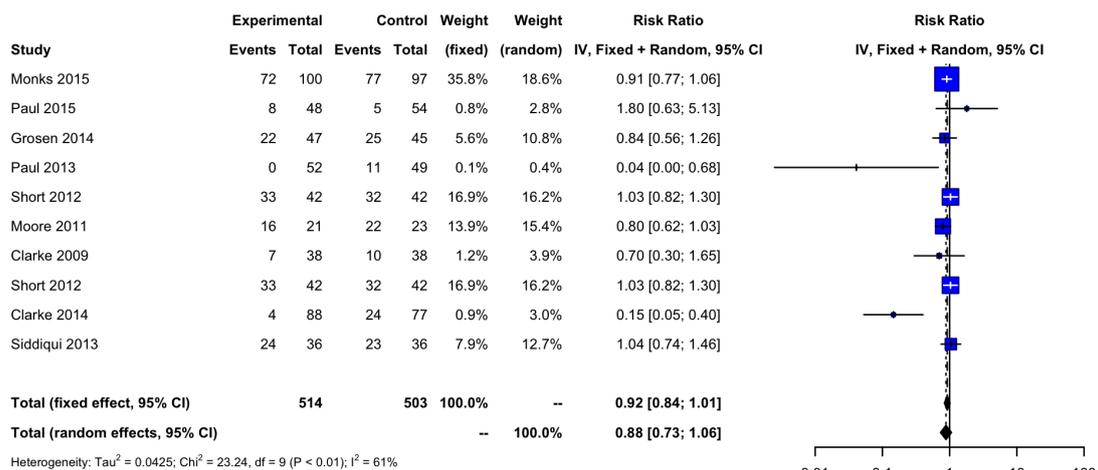


Figure 11 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur les troubles visuels



Figure 12 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur les migraines

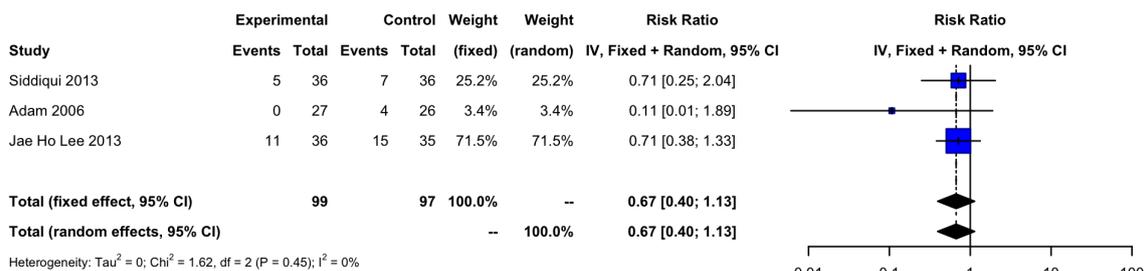


Figure 13 : analyse de la tolérance de la gabapentine sur la confusion



FIGURES 14,15,16,17,18,19 : Analyses en sous groupe

Figure 14 : analyse du score de douleur à la mobilisation lorsque la gabapentine est associée à un AINS

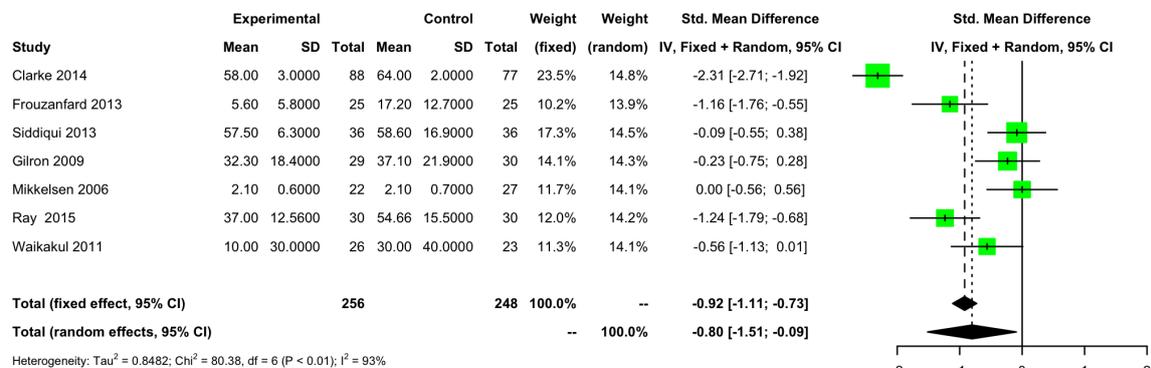


Figure 15 : analyse du score de douleur au repos lorsque la gabapentine est associée à un AINS

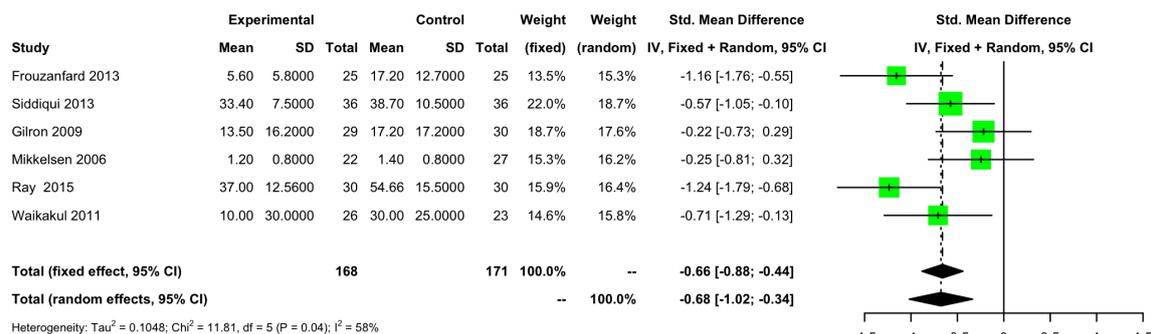


Figure 16 : analyse du score de douleur à la mobilisation lorsque la gabapentine est associée au paracétamol

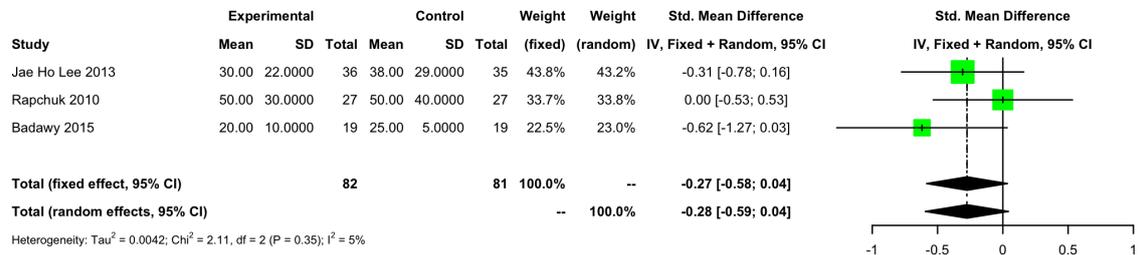


Figure 17 : analyse du score de douleur au repos lorsque la gabapentine est associée au paracétamol



Figure 18 : analyse du score de douleur à la mobilisation lorsque la gabapentine est associée au paracétamol et à un AINS

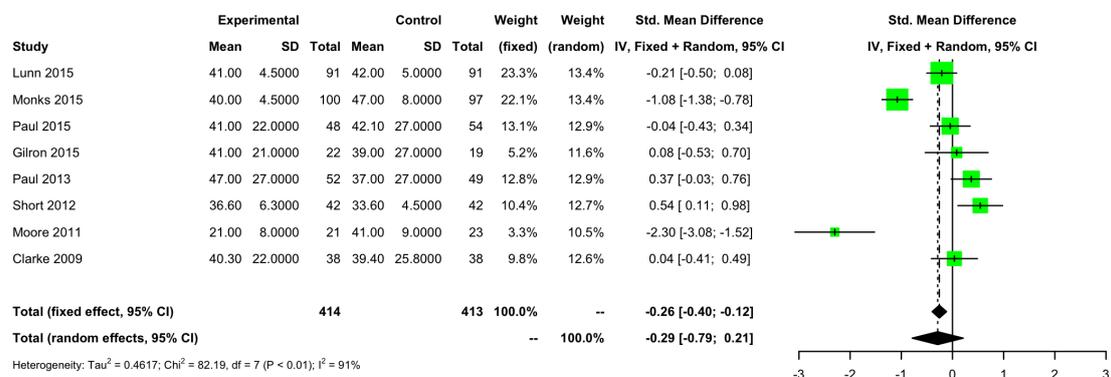
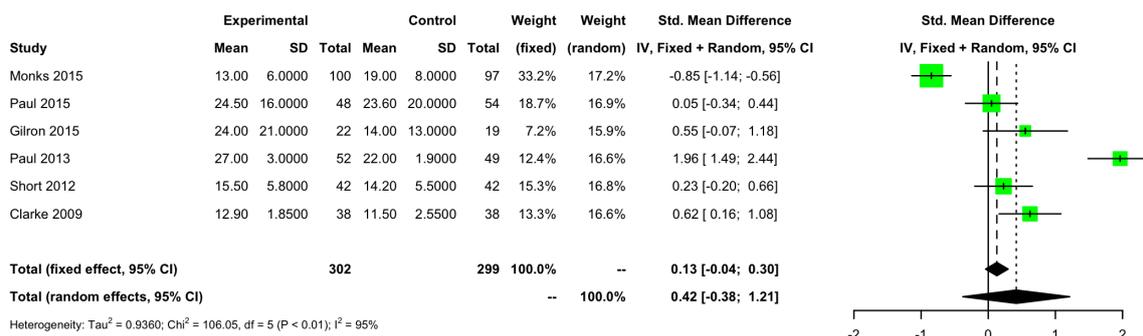


Figure 19 : analyse du score de douleur au repos lorsque la gabapentine est associée au paracétamol et à un AINS



Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

RESUME

Introduction : De nombreuses études ont montré que la gabapentine diminuait la douleur post-opératoire, la consommation d'antalgiques de rattrapage, les nausées et vomissements post-opératoires, mais induisait des effets indésirables tels que la somnolence, la confusion ou encore des troubles visuels. Dans la plupart de ces études, le protocole antalgique utilisait exclusivement de la morphine, ce qui est en contradiction avec les recommandations et la pratique clinique actuelle se basant sur une analgésie multimodale non morphinique. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la gabapentine associée à une analgésie post-opératoire multimodale non morphinique.

Méthode : méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés sur Pubmed et Cochrane entre 2000 et 2016 comportant au moins une administration préopératoire de gabapentine, associée à un antalgique non morphinique systématique en post opératoire. Les critères d'évaluation étaient les scores de douleur à H24 (au repos et à la mobilisation) estimés par échelle visuelle analogique ou échelle numérique, la consommation d'antalgiques de rattrapage, et les effets secondaires survenant dans les 24 heures postopératoires. Les résultats sont exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), ou en risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5.

Résultats : 150 études ont été sélectionnées sur leur titre. Au final, 25 remplissaient les critères d'inclusion et ont été analysées, comprenant 1949 patients : 980 avaient reçu de la gabapentine, 969 le placebo. En association au paracétamol et/ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la gabapentine diminuait l'intensité douloureuse à H24 à la mobilisation (DMS -0,49 [-0,86 ; -0,12]). La gabapentine diminuait l'incidence des NVPO (RR=0,79 IC_{95%} [0,65 ; 0,95]), mais augmentait la somnolence sévère (RR= 3,35 IC_{95%} [1,24 ; 9,05]).

Conclusion : Même en association à une analgésie multimodale non morphinique, la gabapentine améliore l'analgésie post-opératoire.

Mots clés : Gabapentine, analgésie post-opératoire multimodale, effets secondaires, nausées vomissements post-opératoires, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

BADAIRE Marc-Antoine

52 pages – 1 tableau – 17 figures

Résumé : **Introduction :** De nombreuses études ont montré que la gabapentine diminuait la douleur post-opératoire, la consommation d'analgésiques de rattrapage, les nausées et vomissements post-opératoires, mais induisait des effets indésirables tels que la somnolence, la confusion ou encore des troubles visuels. Dans la plupart de ces études, le protocole analgésique utilisait exclusivement de la morphine, ce qui est en contradiction avec les recommandations et la pratique clinique actuelle se basant sur une analgésie multimodale non morphinique. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la gabapentine associée à une analgésie post-opératoire multimodale non morphinique. **Méthode :** méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés sur Pubmed et Cochrane entre 2000 et 2016 comportant au moins une administration préopératoire de gabapentine, associée à un analgésique non morphinique systématique en post opératoire. Les critères d'évaluation étaient les scores de douleur à H24 (au repos et à la mobilisation) estimés par échelle visuelle analogique ou échelle numérique, la consommation d'analgésiques de rattrapage, et les effets secondaires survenant dans les 24 heures postopératoires. Les résultats sont exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), ou en risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5. **Résultats :** 150 études ont été sélectionnées sur leur résumé. Au final, 25 remplissaient les critères d'inclusion et ont été analysées, comprenant 1949 patients : 980 avaient reçu de la gabapentine, 969 le placebo. En association au paracétamol et/ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la gabapentine diminuait l'intensité douloureuse à H24 à la mobilisation (DMS -0,49 [-0,86 ; -0,12]). La gabapentine diminuait l'incidence des NVPO (RR=0,79 IC_{95%} [0,65 ; 0,95]), mais augmentait la somnolence sévère (RR= 3,35 IC_{95%} [1,24 ; 9,05]). **Conclusion :** Même en association à une analgésie multimodale non morphinique, la gabapentine améliore l'analgésie post-opératoire.

Mots clés : Gabapentine, analgésie post-opératoire multimodale, effets secondaires, nausées vomissements post-opératoires, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON
 Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND
 Membres du Jury : Professeur Denis FRASCA
 Docteur Simon POIGNANT

Date de soutenance : Mardi 30 Octobre 2018