

Académie d'Orléans - Tours  
Université François-Rabelais

**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

Année 2018

N°

Thèse  
pour le  
DOCTORAT EN MEDECINE  
Diplôme d'État

Par  
ROQUES JEAN-BAPTISTE  
Né le 3 Mars 1985 à Béziers

Présentée et soutenue publiquement le 3 Avril 2018

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

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND (Tours)

Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis FRASCA (Poitiers)  
Monsieur le Professeur Marc LAFFON (Tours)  
Monsieur le Docteur Fabien ESPITALIER (Tours)  
Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND (Tours)

Académie d'Orléans - Tours  
Université François-Rabelais

# **FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**Année 2018**

**N°**

**Thèse  
pour le  
DOCTORAT EN MEDECINE  
Diplôme d'État**

**Par  
ROQUES JEAN-BAPTISTE  
Né le 3 Mars 1985 à Béziers**

**Présentée et soutenue publiquement le 3 Avril 2018**

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

**Jury :**

**Président de Jury : Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND (Tours)**

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Denis FRASCA (Poitiers)  
Monsieur le Professeur Marc LAFFON (Tours)  
Monsieur le Docteur Fabien ESPITALIER (Tours)  
Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND (Tours)**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Professeur Denis ANGOUKVANT, *Pédagogie*  
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Catherine BARTHELEMY  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Philippe BOUGNOUX  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER –  
P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B.  
CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P.  
LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G.  
LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J.  
MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J.  
THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel.....	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique.....	Cardiologie
	BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe.....	Immunologie
	BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
MM.	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
	CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry.....	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe.....	Neurologie
	COSNAY Pierre.....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles.....	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc.....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
	DIOT Patrice.....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan.....	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
	FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe.....	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis.....	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
	HAILLLOT Olivier.....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline.....	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon.....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie

	LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François.....	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé.....	Immunologie

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

#### PROFESSEURS ASSOCIES

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

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David.....	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe.....	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille.....	Immunologie
	HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire

Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent .....	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
	ESNARD Annick .....	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël .....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice .....	Cardiologie
----	----------------------	-------------

#### CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILLOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie .....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

#### CHARGES D'ENSEIGNEMENT

##### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

Mme	DELORE Claire .....	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl .....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle .....	Orthophoniste

##### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

Mme	LALA Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel .....	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 thèse,**

Monsieur Le Professeur Marc Laffon, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale 1, Hôpital Bretonneau et Clocheville,

*Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury, et je vous en remercie. Vos connaissances, votre expérience, et votre dynamisme, mis au service de tous, m'ont toujours impressionné. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de mon profond attachement.*

## **A mon Maître et Juge,**

Monsieur Le Professeur Denis Frasca, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Anesthésie-réanimation chirurgicale, CHRU Poitiers,

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail, qui sans votre aide précieuse, n'aurait pu voir le jour, et je vous en remercie. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de ma plus sincère gratitude.*

## **A mon Maître et Juge,**

Monsieur le Docteur Fabien Espitalier, Praticien Hospitalier, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale 2, Hôpital Trousseau,

*Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Avec mon plus profond respect, et ma plus sincère gratitude.*

## **A mon Maître et Directeur de thèse,**

Monsieur le Professeur Francis Remérand,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Chef de service du département d'anesthésie-réanimation chirurgicale 2, Hôpital Trousseau,

*Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, et je vous en remercie. Vous avez assuré notre formation, avec une grande patience et une grande compréhension. Vous m'avez enrichi de vos connaissances et de vos compétences immenses. Vous nous avez toujours fait partager votre sens critique, dans le calme, la sérénité, en toutes circonstances. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.*



A mon épouse Claire : « Au fond de ma mémoire poétique, un seul idéal m'inspire, le courage, la liberté, le bonheur, la joie de vivre, et cet ange c'est toi. »

Merci de faire de moi un heureux futur papa. A notre fille.

A ma sœur, merci d'avoir toujours été là, et quand il le fallait, avec tout mon amour.

A mes parents, merci pour votre compréhension, et votre accompagnement dans les moments les plus difficiles, avec tout mon amour.

A mes grands-parents toutes mes pensées. J'aurais préféré vous avoir à mes côtés. J'espère que de là-haut, vous êtes fiers de votre petit fils. A Andrée, à Raymond, et à Jean.

A Pedro, Gaspard, Maxou, Nikos, Nico, Tintin, LE-David, Ronald, merci pour votre soutien indéfectible depuis bientôt plus de 10 ans. Vous savez.

Il me tarde de juste de vous revoir. A Arthur, à Thomas, à Guillaume.

A la petite Steph, merci pour ta gentillesse et ton soutien. A Anne au petit Jacques et bientôt le petit Henry !

Merci encore à Anaïs et David (et Alba), pour votre générosité.

A mes amis rencontrés pendant cette épopée : A Zahida : merci pour ta bienveillance, et ton immense générosité.

A mon petit Martin : « petite pépite » de la madeleine, à ton courage et ta créativité.

Aux « Tontons » : Au Vidjai, au Callès, au PF, et à la Bruno » et à tous mes co-internes, courage, il y aura toujours de la lumière à la fin ».

A Didier, à Édouard, merci pour vos conseils, vos connaissances, votre soutien, votre humanité, et surtout votre patience. Merci de nous montrer l'exemple chaque jour.

A tous les médecins, les IADE, les infirmiers, les secrétaires, les aides-soignants, les ASH, les brancardiers, et les cuisiniers d'internats, que j'ai pu rencontrer.

A l'ARS Occitanie : MERCI. A Pedro, encore, MERCI.

Une pensée pour le Docteur Éric D

*« Nous nous ne sommes pas connus, même jamais rencontrés. Je venais tout juste de prendre mes humbles fonctions d'externe dans le service où tu travaillais. Le lendemain où malheureusement tu as décidé de nous quitter. Je revois ta fiancée, rangeant dignement vos affaires, vos projets, vos rêves.*

*Je n'ai jamais pu oublier, ces yeux qui par pudeur, refusaient de pleurer. »*

Juste un hommage aussi, pour tous les soignants, à qui l'on aurait pu tendre la main.

## **RÉSUMÉ**

**Introduction :** dans plusieurs études, la prégabaline diminuait la douleur post-opératoire, la consommation d'antalgique de rattrapage, les nausées et vomissements (NVPO), mais induisait une somnolence et des troubles visuels post-opératoires. Néanmoins, dans ces études, le protocole antalgique utilisait de la morphine exclusivement, ce qui est contraire aux recommandations et à la pratique clinique. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la prégabaline, associée à une analgésie non morphinique systématique, pour l'analgésie post-opératoire.

**Méthodes :** méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés sur *Medline* et *Cochrane* entre 2000 et 2015 comportant au moins une administration pré-opératoire de prégabaline, associée à au moins un antalgique non morphinique en post-opératoire. Les critères d'évaluation étaient le score de douleur à H24, estimé par échelle visuelle analogique ou échelle numérique, la consommation d'antalgique de rattrapage et les effets secondaires durant les 24 premières heures post-opératoires. Les résultats étaient exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), ou en risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5

**Résultats :** 537 études ont été sélectionnées sur leur titre. Finalement, 31 études ont été incluses, comprenant 2468 patients : 1229 avaient reçu de la prégabaline, et 1239 le placebo. En association au paracétamol et/ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la prégabaline diminuait l'intensité douloureuse à H24 et la consommation d'antalgiques de rattrapage (DMS de respectivement -0,34 [-0,45 ; -0,25] et -1,69 [-2,38 ; -1,00]). La prégabaline ne diminuait pas l'incidence des NVPO et du prurit, mais augmentait celle des troubles visuels [RR = 2,60 ; IC<sub>95%</sub> (1,36 ; 4,98)], des étourdissements [RR = 1,28 ; IC<sub>95%</sub> (1,06 ; 1,54)], et de la somnolence [RR = 1,22 ; IC<sub>95%</sub> (1,03 ; 1,44)].

**Conclusion :** en association au paracétamol et/ou aux AINS, la prégabaline améliore l'analgésie post-opératoire, sans diminuer les NVPO, au prix de nombreux effets secondaires neurosensoriels.

**Mots clés :** *prégabaline, analgésie post-opératoire multimodale, effets secondaires, nausées vomissements post-opératoires, paracétamol, anti inflammatoire non stéroïdien.*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In many studies Pregabalin reduces postoperative pain, analgesics consumption, nausea and vomiting. However, it induced somnolence, as well as post-operative visual disturbance. Nevertheless, in most studies the analgesic protocol was exclusively opioid-based, contrary to recommendations and daily clinical use. The aim of this study was, therefore, to evaluate the effectiveness of and tolerance to Pregabalin for postoperative analgesia, when combined with a routine non-opioid analgesia.

**Methods:** Randomized clinical trials published between 2000 and 2015 including at least one pre-operative administration of pregabalin, combined with at least one post-operative non-opioids analgesics administration were included. The evaluation criteria were a pain score at H24, consumption of analgesics, and postoperative side-effects during the first 24 hours. The results were expressed in Standardized Mean Difference (SMD) or in relative risk (RR) with a confidence interval of 95% (IC95%). The analyses were carried out using the 3.2.5 version of R software.

**Results:** 537 studies were referenced on The *Medline* and *Cochrane* studies respectively. In total 31 studies were included in this meta-analysis: 2468 patients, 1229 received Pregabalin and 1239 placebo respectively. Combined with paracetamol and/or NSAIDs, Pregabalin reduced pain scores at H24 and the consumption of analgesics respectively -0.35 [-0.25; -0.45] and -1.04 [-1.16; -0.93]. Pregabalin did not reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), but increased risk of visual disturbances [RR = 2.60; IC 95% (1.36; 4.98)], dizziness [RR = 1.28; IC95% (1.06; 1.54)], and severe somnolence [RR = 1.22; IC95% (1.03; 1.44)].

**Conclusion:** When combined with Paracetamol and/or NSAIDs, Pregabalin improves postoperative analgesia, but does not reduce PONV, and retains several neurosensory side effects.

**Key Words:** *Pregabalin, postoperative analgesia, multimodal analgesia, side effects, postoperative nausea and vomiting, sedation, Paracetamol, Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs.*

# Table des matières :

REMERCIEMENTS .....	8
INTRODUCTION .....	14
MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	16
Recherche bibliographique .....	16
Critères d'éligibilité des études.....	17
Critère de jugement principal : la douleur post-opératoire .....	18
Extraction des données .....	19
Analyse statistique .....	19
RÉSULTATS .....	20
Diagramme de flux .....	20
Efficacité analgésique .....	21
- Score de douleur à H24.....	21
- Consommation d'antalgique de rattrapage à H24. ....	21
Analyse de la tolérance.....	21
Analyse de l'efficacité en sous- groupe .....	22
- Efficacité de la Prégabaline ajouté à un AINS.....	22
Diminution du score de douleur à H24, .....	22
Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24, .....	22
- Efficacité de la prégabaline ajoutée à du paracétamol.....	23
Diminution du score de douleur à H24, .....	23
Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24, .....	23
DISCUSSION.....	24
CONCLUSION .....	27
RÉFÉRENCES .....	28
TABLEAUX .....	32
Tableau 1 .....	32
FIGURES .....	39
Figure 1 .....	39
Figure 2 .....	40
Figure 3 .....	41

# INTRODUCTION

Plusieurs revues [1,2] et méta-analyses [3–5] 3-6 ont évalué l'efficacité de la prégabaline dans l'analgésie post-opératoire. La méta-analyse la plus large, publiée par Mishriky *et al.* en 2011, incluait 55 essais randomisés [6]. Dans ces travaux, la prégabaline diminuait les scores de douleur au repos [3], à la mobilisation [4–6] durant les 24 premières heures post-opératoires, et la consommation de morphiniques. La prégabaline diminuait les nausées vomissements post-opératoires (NVPO) [4,5]. En revanche, une incidence accrue de divers troubles neurosensoriels (sédation, vertiges, troubles visuels) était constamment rapportée [2,4,6]. Conformément aux recommandations, l'analgésie post-opératoire doit être multimodale [7,8]. La seule association réellement documentée dans la littérature est l'association de paracétamol et d'anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [9]. Plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques plaident pour associer la prégabaline dans cette indication. L'absence de métabolisme hépatique, notamment par le cytochrome P450, et l'absence de liaison aux protéines plasmatiques suggèrent un très faible risque d'interaction médicamenteuse avec les autres antalgiques [10]. Néanmoins, la place de la prégabaline dans un protocole d'analgésie post-opératoire multimodale doit être précisée. En effet, seules quelques études randomisées ont évalué la prégabaline en association à un ou plusieurs antalgiques non morphiniques. Leurs résultats sur son efficacité et sa tolérance varient d'une étude à l'autre, ce qui nécessiterait une méta-analyse pour mieux les interpréter.

Malheureusement, les méta-analyses disponibles ont inclus une majorité d'étude dans laquelle la prégabaline était associée à une analgésie exclusivement morphinique.

Leurs conclusions sont donc difficilement extrapolables à la pratique quotidienne : En 2006 en France, 90% des patients recevaient au moins un antalgique non morphinique (paracétamol ou AINS) en post-opératoire [11].

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

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette méta-analyse respectait les recommandations *PRISMA* concernant les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses [12].

## Recherche bibliographique

Les études publiées entre janvier 2000 et décembre 2015 dans la base de données *MEDLINE*, ainsi que le registre central Cochrane des essais contrôlés (*CENTRAL : Cochrane Central Register of Controlled Trials*) ont été explorées.

La recherche était effectuée en utilisant le mot-clé principal « *pregabalin* » associé avec les termes suivants : « *operative* », ou « *postoperative* », ou « *surgical* », ou « *procedure* », ou « *paracetamol* », ou « *acetaminophen* », ou « *diclofenac* », ou « *ketorolac* », ou « *celecoxib* », ou « *meloxicam* », ou « *piroxicam* », ou « *ibuprofen* », ou « *ketoprofen* », dans le titre ou le résumé, sans restriction de langage. Les recherches étaient limitées aux essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) menés chez l'homme.

Après lecture des titres et des résumés, 3 auteurs ont sélectionné les articles et retiré les doublons (OA, JBR, FR). Les études éligibles ont toutes été lues indépendamment par deux investigateurs (parmi OA, JBR, FR et FE). En cas de désaccord concernant l'inclusion d'une étude dans l'analyse, une discussion était menée avec un 3<sup>ème</sup> auteur. Certains auteurs pouvaient être contactés afin de recueillir d'éventuelles données originales [2]. La recherche bibliographique a été complétée par l'examen des références bibliographiques des articles sélectionnés et par la bibliographie personnelle des auteurs.



### Critères d'éligibilité des études

Étaient sélectionnées les essais contrôlés randomisés, évaluant chez des patients adultes l'efficacité de la prégabaline, administrée au minimum une fois en pré-opératoire, 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).

Toutes les études sélectionnées ont ensuite été lues pour rechercher l'administration systématique d'antalgique non morphinique dans les 2 groupes de patients. Les antalgiques non morphiniques pouvaient être le paracétamol ou un des AINS cité précédemment. Dans les études de doses, un seul des bras « prégabaline » de l'étude était analysé, celui dont la posologie unitaire était de 150 mg, à défaut celui dont la posologie unitaire s'en approchait le plus. Le groupe contrôle ne devait pas comporter d'administration de prégabaline. La seule différence entre les groupes traitement et placebo devait être l'administration de prégabaline. Les études devaient comprendre un minimum de 10 patients par groupe, conformément aux recommandations [13].

Étaient exclues les études dans lesquelles l'antalgique non morphinique n'était pas administré de façon systématique ; celles dans lesquelles un antalgique morphinique était administré systématiquement aux deux groupes ; et celles pour lesquelles seul le résumé était disponible.

### Critère de jugement principal : la douleur post-opératoire

Le critère de jugement principal était la douleur durant les 24 premières heures post-opératoire (H24) évaluée par : (1) l'intensité de la douleur au repos (à défaut à la mobilisation), évaluée sur une Échelle Visuelle Analogique (EVA) ou une Échelle Numérique (EN), et/ou, (2) la consommation d'antalgique 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 des douleurs 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, et des NVPO.

La Tolérance de la prégabaline était évaluée pendant les 24 premières heures post-opératoire par l'incidence des effets indésirables suivants : troubles neurosensoriels (étourdissements, troubles visuels), sédation (sommolence, somnolence sévère), confusion, prurit et migraines.

### Extraction des données

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

- (i) Les références de l'article (auteurs, année de publication, pays de réalisation).
- (ii) Le score de qualité des études (score de Jadad).
- (iii) Le type de chirurgie ainsi que le protocole d'anesthésie.
- (iv) Le protocole d'analgésie per-opératoire.
- (v) Le protocole d'analgésie post-opératoire, la nature de l'antalgique de rattrapage
- (vi) La nature et la posologie de l'opioïde utilisé.
- (vii) La dose unitaire ainsi que la durée d'administration de la prégabaline.
- (viii) La nature, la posologie, et les modalités d'administration des antalgiques non morphiniques (paracétamol, AINS).
- (ix) Le nombre de patients par groupe : groupe prégabaline et groupe contrôle.
- (x) Le score de douleur à H24 (au repos).
- (xi) La consommation d'antalgique de rattrapage à H24.

### Analyse statistique

Le modèle à effets aléatoires a été choisi en raison d'une forte hétérogénéité clinique entre les études. Pour les données continues, les résultats étaient exprimés en différence moyenne standardisée (DMS) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>). Les données dichotomiques sur les effets indésirables ont été résumées en utilisant le ratio de risque (RR) avec un IC<sub>95%</sub>. 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

Entre Janvier 2000 et Décembre 2015, 537 études cliniques ont été générées par la recherche bibliographique sur les bases de données *MEDLINE* et *COCHRANE*.

Parmi elles, 80 étaient éligibles. Finalement, 31 études [14–44], respectaient les critères d’inclusion et ont été incluses dans l’analyse (Figure 1). Elles comprenaient 2468 patients, 1229 ayant reçu de la prégabaline, et 1239 le placebo.

Les caractéristiques des études incluses sont indiquées dans le Tableau 1. Les études étaient majoritairement publiées en Anglais, sauf une qui était publiée en Turc [31].

Dans toutes les études, au moins une dose de prégabaline était administrée en pré-opératoire entre 30 minutes et deux heures avant l’induction anesthésique. Les doses de prégabaline étaient de 75 mg à 300 mg par prise, en une ou deux prises par 24 heures, sur une durée allant de 1 à 14 jours.

Le groupe contrôle recevait un placebo dans la majorité des études, du diazépam dans deux études [14,26], et de la vitamine C dans deux études [20,38].

## Efficacité analgésique

### *- Score de douleur à H24*

Il était rapportée dans 22 études[14–32,42,43,45], chez 1553 patients, 773 dans le groupe prégabaline et 780 dans le groupe contrôle (Figure 2). Les résultats du modèle aléatoire étaient en faveur d'une réduction significative de l'intensité douloureuse par la prégabaline, avec une différence moyenne standardisée de -0.34 [-0.54 ; -0.15] ( $I^2 = 72\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

### *- Consommation d'antalgique de rattrapage à H24.*

Elle était rapportée dans 19 études [15–20,24–26,28–32,38–41,45], chez 1481 patients, 735 dans le groupe prégabaline et 746 dans le groupe contrôle (Figure 3). Les résultats étaient en faveur d'une réduction significative de la consommation d'antalgique de rattrapage par la prégabaline, avec une différence moyenne standardisée de -1.69 [-2.38 ; -1.00] ( $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

## Analyse de la tolérance

La prégabaline était associée à un risque augmenté de troubles visuels (481/487) [RR = 2.60 ; IC<sub>95%</sub> (1.36 ; 4.98)], d'étourdissements (813/827) [RR = 1.28 ; IC<sub>95%</sub> (1.06 ; 1.54)], de somnolence (750/750) [RR = 1,22 ; IC<sub>95%</sub> (1,03 ; 1,44)], de vomissements (772/788) [RR = 1,18 ; IC<sub>95%</sub> (0.96 ; 1.44)], et de nausées (740/749) [RR = 1,07 ; IC<sub>95%</sub> (0.92 ; 1.24)].

La prégabaline n'était pas associée à un risque de de migraines (661/673) [RR = 0,83 ; IC<sub>95%</sub> (0,65 ; 1,05)], de confusion (281/283) [RR = 0,55 ; IC<sub>95%</sub> (0,20 ; 1,48)], ni de somnolence sévère (155/152) [RR = 0,47 ; IC<sub>95%</sub> (0,24 ; 0,92)].

La prégabaline ne diminuait pas l'incidence, ni des nausées (740/749) [RR = 1,07 ; IC<sub>95%</sub> (0,92 ; 1,24)], ni des vomissements (772/788) [RR = 1,18 ; IC<sub>95%</sub> (0,96 ; 1,44)], ni des NVPO (220/229) [RR = 0,81 ; IC<sub>95%</sub> (0,52 ; 1,28)], ni du prurit (408/420) [RR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> (0,37 ; 1,15)].

#### Analyse de l'efficacité en sous- groupe

- *Efficacité de la Prégabaline ajouté à un AINS.*

##### *Diminution du score de douleur à H24,*

Elle était évaluée dans 13 études [14–20,28,31,32,42,43,45], soient 997 patients, 495 dans le groupe prégabaline contre 502 dans le groupe contrôle. Dans 3 études, les patients recevaient du paracétamol en plus de l'AINS. Les résultats étaient en faveur d'une réduction significative de la consommation d'antalgique de rattrapage par la prégabaline en présence d'AINS, avec une différence moyenne standardisée de - 0,41 [-0,68 ; -0,13] ( $I^2 = 77\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

##### *Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24,*

Elle était évaluée dans 12 études [15–20,28,31,32,42,43,45], 1036 patients, 513 dans le groupe prégabaline contre 523 dans le groupe contrôle. Dans 1 étude, les patients recevaient du paracétamol en plus de l'AINS. Les résultats étaient en faveur d'une réduction significative de la consommation d'antalgique de rattrapage par la prégabaline en présence d'AINS, avec une différence moyenne standardisée de - 1,17 [-2,00 ; -0,34] ( $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

- *Efficacité de la prégabaline ajoutée à du paracétamol.*

*Diminution du score de douleur à H24,*

Elle était évaluée dans 9 études [22–30], 601 patients, 301 dans le groupe prégabaline contre 300 dans le groupe contrôle. Dans 3 études, les patients recevaient un AINS en plus du paracétamol. Les résultats étaient en faveur d'une réduction significative de la consommation d'antalgique de rattrapage par la prégabaline, avec une différence moyenne standardisée de  $-0,30$  [ $-0,52$  ;  $-0,08$ ] ( $I^2 = 43,5\%$ ,  $p = 0,078$ ).

*Consommation d'antalgiques de rattrapage à H24,*

Elle était évaluée dans 9 études [23–26,29,35,37–39], 558 patients, 280 dans le groupe prégabaline contre 278 dans le groupe contrôle. Dans 1 étude, les patients recevaient un AINS en plus du paracétamol. Les résultats étaient en faveur d'une réduction significative de la consommation d'antalgique de rattrapage par la prégabaline, avec une différence moyenne standardisée de  $-2,19$  [ $-3,27$  ;  $-1,11$ ]. L'hétérogénéité de la taille de l'effet du traitement était de 96,4% ( $p < 0.0001$ ).

# DISCUSSION

Cette méta-analyse évaluait pour la première fois le profil d'efficacité antalgique et de tolérance péri-opératoire de la prégabaline lorsqu'elle était ajoutée à une administration systématique d'antalgiques non opioïdes. Ses résultats semblent indiquer que la prégabaline, associée au paracétamol et/ou aux AINS, améliorait l'analgésie durant les 24 premières heures post-opératoire, mais qu'elle modifiait son profil d'effets secondaires.

Les objectifs d'un protocole d'analgésie post-opératoire multimodale sont multiples. Le principal est de diminuer les douleurs aiguës chez les patients opérés, afin d'améliorer leur confort, et de diminuer le recours à des antalgiques morphiniques, du fait de leurs effets secondaires. Après une chirurgie pourvoyeuse de douleurs, l'analgésie systémique est de loin la plus couramment prescrite. Elle associe des antalgiques non opioïdes (principalement paracétamol et anti-inflammatoire non stéroïdiens), et un opioïde de rattrapage (tramadol, morphine). L'usage d'opioïdes doit être réduit au strict minimum du fait de leurs effets secondaires [46,47]. Plusieurs autres analgésiques sont donc proposés pour augmenter l'efficacité de ce protocole (kétamine, clonidine, glucocorticoïdes, prégabaline, gabapentine) et diminuer le recours aux morphiniques. Malheureusement, aucun n'a réellement démontré son efficacité dans le contexte d'une analgésie multimodale [9]. La démarche entreprise dans cette méta-analyse nous semble donc très pertinente pour fournir des conclusions pertinentes pour la pratique clinique.

Le principal objectif de cette méta-analyse était donc de savoir si la prégabaline conservait le même profil d'efficacité et de tolérance dans le cadre d'une analgésie multimodale. En effet, le profil décrit jusqu'alors (meilleure analgésie, diminution des NVPO, augmentation des



effets secondaires neurosensoriels) était basé sur des méta-analyses, comprenant essentiellement des études ayant une analgésie post-opératoire exclusivement morphinique. Ainsi, pour la présente recherche bibliographique, il a été nécessaire d'exclure plus de la moitié des études éligibles pour cause d'analgésie exclusivement morphinique. Cette méta-analyse suggère que le profil d'efficacité de la prégabaline associé à un protocole d'analgésie systématique comportant du paracétamol et/ou un AINS est similaire à celui décrit jusqu'alors. En revanche, son profil de tolérance est très modifié, puisqu'aucun effet positif sur les NVPO n'est retrouvé, alors que la plupart des effets secondaires neurosensoriels persistent. Les NVPO sont un effet indésirable fréquemment associé aux morphiniques. L'effet anti-NVPO de la prégabaline a pourtant été mis en lumière dans d'autres méta-analyses [5,48]. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que le paracétamol [49], et surtout les AINS [50,51], sont connus pour diminuer la survenue de NVPO. La prégabaline a un effet pro-émétisant intrinsèque (*Vidal*). On peut logiquement supposer que la réduction des NVPO par la prégabaline implique une forte réduction de la consommation d'opioïde en post-opératoire. Or, du fait de l'hétérogénéité des études, l'amplitude de la diminution de la consommation d'antalgiques de rattrapage n'a pas pu être évaluée dans cette méta-analyse. On ne peut exclure que l'amplitude de l'épargne morphinique, bien que toujours significative dans le cadre d'une analgésie multimodale, soit moindre que celle documentée dans les méta-analyses incluant des analgésies exclusivement morphiniques. Cette hypothèse semble cohérente avec une autre méta-analyse portant sur 22 ECR [4]. Une absence d'effet bénéfique sur les NVPO y avait aussi été documenté. Les auteurs rapportaient que la prégabaline ne diminuait les NVPO que dans le sous-groupe de patients n'ayant pas reçu une prévention pharmacologique des NVPO.

Dans notre étude, l'utilisation de la prégabaline dans un protocole d'analgésie post-opératoire multimodale était associée à une augmentation significative des effets indésirables, principalement neurosensoriels (étourdissements, troubles visuels, somnolence). Les essais cliniques randomisés ont rarement une puissance statistique suffisante pour détecter une variation de ces paramètres, dont l'incidence est faible, d'où l'intérêt de cette méta-analyse. Sur ce point, nos résultats sont en accord avec la littérature [4,5,48]. Cependant, dans notre étude nous n'avons pas évalué si ces effets indésirables étaient associés à un « effet dose ». Les effets bénéfiques de la prégabaline sur l'analgésie semblent documentés essentiellement dans la chirurgie lourde non ambulatoire [2], pour des posologies quotidiennes de plus de 150 mg [5] ou des prises unitaires d'au moins 100 mg [2]. Ces données ont guidé notre choix de n'analyser que les bras d'étude ayant une posologie unitaire d'au moins 150 mg. Le profil des effets secondaires de la prégabaline pour des posologies faibles est peu relevant cliniquement, puisque la prégabaline n'a alors que peu ou pas de gain sur l'analgésie.

Comme toute étude, notre méta-analyse était associée à plusieurs limites, dont certaines sont intrinsèquement liées à ce type d'analyse. La première limite à évoquer est le risque de biais de publication, dans le cas où seules études positives auraient été publiées. Ce biais semble néanmoins difficile à authentifier. Par exemple, les manuscrits soumis au JAMA (*Journal of the American Medicine Association*) n'étaient pas plus susceptibles d'être publiés si le résultat principal de l'étude montrait une différence significative ou non [52]. On ne peut cependant totalement exclure que les auteurs eux-mêmes aient limité la soumission d'études négatives, notamment si ces études étaient financées par un laboratoire [53].

La seconde limite, réside dans l'importante hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse (importante variabilité concernant la dose de prégabaline, le schéma posologique,

l'administration d'opioïde en per-opératoire, la nature des antalgiques de « secours », le recours aux morphiniques en post opératoire). Afin de limiter ce biais, chaque bras des études de doses a été analysé avec une posologie de prégabaline *a priori* identique. L'analyse tenait compte de l'effet centre (*Random Effect Model*) *a posteriori*. L'objectif n'était pas de mettre en évidence l'efficacité de la prégabaline dans l'analgésie post opératoire, déjà démontrée dans la littérature [4,5,48], mais de retrouver cet effet bénéfique lorsque la prégabaline était associée à un protocole d'analgésie multimodal, tel qu'utilisé actuellement en pratique courante.

## CONCLUSION

Cette méta-analyse indique que l'administration péri-opératoire de prégabaline, associée un protocole d'analgésie multimodal incluant du paracétamol et/ou un AINS, améliore significativement l'analgésie durant les 24 premières heures post-opératoire, mais sans diminuer l'incidence des NVPO, et sans modifier son profil d'effets secondaires neurosensoriels. L'anesthésiste réanimateur doit avoir connaissance de ces données, pour évaluer le rapport bénéfice risque d'une telle prescription, et son intégration ou non dans un protocole d'analgésie multimodale.

# RÉFÉRENCES

- [1] Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Sabato RC and AF. Gabapentin and Pregabalin for the Acute Post-operative Pain Management. A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences. *Current Drug Targets* 2009.
- [2] Remérand F, Couvret C, Baud A, Laffon M, Fusciardi J. [Benefits and safety of perioperative pregabalin: a systematic review]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:569–77.
- [3] Yao Z, Shen C, Zhong Y. Perioperative Pregabalin for Acute Pain After Gynecological Surgery: A Meta-analysis. *Clin Ther* 2015;37:1128–35.
- [4] Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:927–43.
- [5] Zhang J, Ho K-Y, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106:454–62.
- [6] Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2015;114:10–31.
- [7] American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. 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* 2012;116:248–73.
- [8] Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. [/data/revues/18770517/v95i6s5/S1877051709001609/](#) 2009.
- [9] 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* 2017;118:22–31.
- [10] Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 6:13–8.
- [11] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P, Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137:441–51.
- [12] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- [13] L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224–33.
- [14] Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008;100:834–40.

- [15] George RB, McKeen DM, Andreou P, Habib AS. A randomized placebo-controlled trial of two doses of pregabalin for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 2014;61:551–7.
- [16] Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010;20:1678–81.
- [17] Clendenen SR, Rajendran S, Kopacz DJ, Greengrass RA, Robards CB, Weinstein DM, et al. Pregabalin as an adjunct to a multimodal analgesic regimen to achieve opioid sparing in arthroscopic rotator cuff repair n.d.:6.
- [18] Lee JK, Chung K-S, Choi CH. The effect of a single dose of preemptive pregabalin administered with COX-2 inhibitor: a trial in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30:38–42.
- [19] Clarke H, Pagé GM, McCartney CJL, Huang A, Stratford P, Andrion J, et al. Pregabalin reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115:903–11.
- [20] Eskandar AM, Ebeid AM. Effect of pregabalin on postoperative pain after shoulder arthroscopy. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2013;29:363–7.
- [21] White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The Effect of Pregabalin on Preoperative Anxiety and Sedation Levels: A Dose-Ranging Study: *Anesthesia & Analgesia* 2009;108:1140–5.
- [22] Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010;110:1180–5.
- [23] Peng PWH, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, et al. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2010;105:155–61.
- [24] Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:227–35.
- [25] Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2008;101:535–41.
- [26] Park SS, Kim D-H, Nam I-C, Lee I-H, Hwang J-W. The effectiveness of pregabalin for post-tonsillectomy pain control: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2015;10:e0117161.
- [27] Mathiesen O, Jørgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, et al. Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:297–305.
- [28] Chaparro LE, Clarke H, Valdes PA, Mira M, Duque L, Mitsakakis N. Adding pregabalin to a multimodal analgesic regimen does not reduce pain scores following cosmetic surgery: a randomized trial. *J Anesth* 2012;26:829–35.
- [29] Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:571–6.

- [30] Joshi SS, Jagadeesh AM. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann Card Anaesth* 2013;16:180–5.
- [31] Koyuncu T, Oğuz G, Akben S, Nas S, Ünver S. [The effects of pregabalin on postoperative pain and opioid consumption used perioperatively in patients undergoing modified radical mastectomy]. *Agri* 2013;25:169–78.
- [32] Yadeau JT, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysee KM, Lasala VR, Liu SS, et al. Addition of pregabalin to multimodal analgesic therapy following ankle surgery: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:302–7.
- [33] Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199–207.
- [34] Demirhan A, Akkaya A, Tekelioglu UY, Apuhan T, Bilgi M, Yurttas V, et al. Effect of Pregabalin and Dexamethasone on Postoperative Analgesia after Septoplasty. *Pain Res Treat* 2014;2014.
- [35] Hegarty DA, Shorten GD. A Randomised, Placebo-controlled Trial of the Effects of Preoperative Pregabalin on Pain Intensity and Opioid Consumption following Lumbar Discectomy. *Korean J Pain* 2011;24:22–30.
- [36] Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1449–1453, table of contents.
- [37] Sarakatsianou C, Theodorou E, Georgopoulou S, Stamatiou G, Tzovaras G. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and postoperative morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2013;27:2504–11.
- [38] Chotton T, Singh NR, Singh LC, Laithangbam PS, Singh HS. The effect of pregabalin for relief of postoperative pain after abdominal hysterectomy. *J Med Soc* 2014;28:18-21
- [39] Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106:873–81.
- [40] 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* 2014;39:E363-368.
- [41] Singla NK, Chelly JE, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, et al. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. *J Pain Res* 2015;8:9–20.
- [42] Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:290–6.
- [43] Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam K-H, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2010;24:2776–81.

- [44] Kim JH, Seo MY, Hong SD, Lee J, Chung S-K, Kim HY, et al. The Efficacy of Preemptive Analgesia With Pregabalin in Septoplasty. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, Clinical and Experimental Otorhinolaryngology 2014;7:102–5.
- [45] Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008;134:106–12.
- [46] Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet* 2003;362:1921–8.
- [47] Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:585–90.
- [48] Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2015;114:10–31.
- [49] Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154:677–89.
- [50] Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296–304.
- [51] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249–60.
- [52] Olson CM, Rennie D, Cook D, Dickersin K, Flanagan A, Hogan JW, et al. Publication bias in editorial decision making. *JAMA* 2002;287:2825–8.
- [53] Chelly JE. Pregabalin effective for the prevention of chronic postsurgical pain: really? *Anesth Analg* 2013;116:507–8.

# TABLEAUX

Tableau 1. (Caractéristiques des études incluses)

A u t e u r	Pays	Chirurgie	Prescription prégabaline	Analgésie per opératoire	Antalgique multimodal	Mode d'évaluation de l'efficacité	Résultats principaux
J o k e l a 1 4	Finlande	Gynécologique sous coelioscopie (ambulatoire)	1h avant la chirurgie 150 mg	Remifentanil 0,2µg/kg pse puis fenta 75mg fermeture	Ibuprofène 800 mg post op	Douleur au repos, Recours aux antalgiques	Diminuée Non Significatif
J o k e l a 4 5	Finlande	Hystérectomie coelioscopique	1h avant la chirurgie, et 2 h après 150 mg	Remifentanil 0,2µg/kg pse oxycodone fermeture 0,07 mg/kg	Ibuprofène 800 mg post op	Douleur au repos, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif
G e o r g e s 1 5	Canada	Hystérectomie voie haute	2h avant puis 12h après chirurgie 150 mg	Fentanyl 25-100 µg bolus, ketorolac 30 mg	Ketorolac 30mg Naproxen 500mg PO ou rectal x2/j	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif Non Significatif
C a b r e r a 1 6	Chili	Gastrectomie longitudinale	2 h après la chirurgie 150 mg	Remifentanil, puis ketoprofène 100mg et 0,1 mg/kg morphine	Kétoprofen per op puis 300mg/j iv	Douleur au repos, Cs antalgiques	Diminuée Diminuée (- 50%)



<b>C l e n d e n 1 7</b>	USA	Coiffe rotateur arthroscopie	1h préop, puis par 12H à J1 150 mg	Diclophénac 75 mg IV per opératoire	Celecoxib, postop 200mg celecoxib par12h	Douleur au repos, Cs antalgiques	Non Significatif Diminuée
<b>L e e 1 8</b>	Corée du sud	Prothèse totale de genou sans garrot	1h avant la chirurgie 150 mg	Injection IA bupivacaine 0,5%, morphine si besoin	Celecoxib 200mg par 12h	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif Diminuée
<b>C l a r k e 1 9</b>	Canada	Prothèse totale de hanche	2h avant chirurgie 150 mg	Rachianesthésie, bupivacaine 0,5 % Fentanyl 10 µg	Célécoxib Po 400 mg H-2 pré op, puis 200 mg/12h/3j	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif Diminuée
<b>E s k a n d a r 2 0</b>	Egypte	Arthroscopie d'épaule	12 h, et 1h pré op.300 mg	Inject. Art. bupivacaine 0,25%.	diclophénac 75 mg IV per op.	Douleur au repos, Cs antalgiques	Non Significatif Diminuée
<b>W h i t e 2 1</b>	USA	Chirurgie ambulatoire ORL, urologique, plastique	1h avant la chirurgie 150 mg	Fentanil 100 µg iv, remifentanyl 0,075-0,1 µg/kg/m	Dexamethasone 8mg	Douleur au repos,	Non Significatif
<b>B u r k e 2 2</b>	Irlande	Dissectomie lombaire	300 mg à 90 min.per op, puis 150mg/12h/1jour	Fentanyl 2µ/kg	Paracétamol 1 à 2g iv et Diclofénac 75 mg iv	Douleur au repos, au mouvement, Recours aux antalgiques	Non Significatif Non Significatif

							Diminuée (45 vs 11%)
<b>P e n g 2 3</b>	Canada	Cholécystectomie coelioscopique	1h avant la chirurgie 150 mg	Fentanyl 2-5 µ/kg	Paracétamol 1g, et naproxène 500 mg per os	Douleur au repos, Recours aux antalgiques	Diminuée Non Significatif
<b>M a t h i e s e n 2 4</b>	Danemark	Hystérectomie voie haute	300 mg 1h avant l'anesthésie	Remifentanyl au pse, puis 0,2 mg/kg morphine	2h avant, paracétamol 1g, puis 1g par 6h	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif Non Significatif
<b>M a t h i e s e n 2 5</b>	Danemark	Prothèse totale de hanche sans ciment	300 mg 1h avant l'anesthésie	Rachi anesthésie (bupivacaine 0,5%)	1h avant, paracétamol 1g , puis 1g par 8h	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif Diminuée à H24 (47vs24)
<b>P a r k 2 6</b>	Corée du sud	Tonsillectomie	12h, et 1h avant la chirurgie 150 mg	Non décrit	Paracétamol 1950 mg par jour	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Cs antalgiques	Diminuée Diminuée Diminuée
<b>M a t h i e s e n 2 7</b>	Danemark	Tonsillectomie	300 mg 1h avant l'anesthésie	Alfentanil 1mg et sufentanil 0,4 µ/kg. Puis Alfentanil sb.	Paracétamol 1g par 8h, 2h post op	Douleur au repos, Douleur au mouvement, Recours aux antalgiques	Diminuée Diminuée Non Significatif à H24

<b>C h a p a r r o 2 8</b>	Colombie	Liposuction et prothèse mammaire Abdominoplastie	12h, et 1h avant la chirurgie 150 mg	Morphine, diclofénac 75mg, dipyrone si besoin	Paracetamol ,dxm ibupro ou diclofénac sb	Douleur au repos Cs antalgiques	Non Significatif Non Significatif
<b>S p r e n g 2 9</b>	Norvège	Hernie discale	1h avant la chirurgie 150 mg	Fentanil/infiltration bupi 0,25%	Paracet 1 ou 1.5g h-1, puis paracet 1gx4/h, diclofenac 50mgx3/	Douleur au repos, Cs antalgiques	Non Significatif Diminuée
<b>J o s h i 3 0</b>	Inde	Pontage coronarien à cœur battant.	2h avant la chirurgie 150 mg	Tramadol 1mg/kg	Diclofenac 75 mg IV	Douleur au repos, <b>Cs</b> antalgiques	Diminuée Diminuée de 60%
<b>K o y u n c u 3 1</b>	Turquie	Non précisé	150 mg	Lornoksikam	Lornoksikam per opératoire	Douleur au repos, Cs antalgiques	Diminuée Non Significatif
<b>Y a d e a u 3 2</b>	États unis	Chirurgie de la cheville	100mg per op, puis 50mg/12h pdt 3j	RA et bloc spe Bubi 3,75%,	Dxm, Paracetamol 350 et oxycodone 5 mg meloxicam sb	Douleur au repos, <b>Cs</b> antalgiques	Non Significatif Non Significatif
<b>B u v a n e n d r</b>	États unis	Prothèse totale de genou sans garrot	Entre 1h- 2h pré op. 300 mg	RA combinée : bupi 0.75%+ Fenta 5 γ/mL puis bupi 0.1% en périur	Celecoxib 200mgX3/j	Mobilité articulaire post-op, Recours aux antalgiques	Amélioré  Diminuée

a n 3 3							
D e m i r h a n 3 4	Turquie	Septoplastie	1h avant la chirurgie 300mg	Rémifentanyl 1 mcg kg <sup>-1</sup> min Dexamethasone	Per-op :75 mg diclofénac+50 mg tramado	Douleur au repos, Recours aux antalgiques	Diminuée Diminuée
H e g a r t y 3 5	Irlande	Hernie discale	1h pré op 300 mg	1 g paracetamol, 75 mg diclofénac	Paracétamol 1g/6h	Douleur au mouvement Cs antalgiques	Non Significatif Diminuée
P a e c h 3 6	Australie	Chirurgie ambulatoire du col de l'utérus sans incision	1h pré op 100 mg	Fentanyl 1 µg/kg et paracetamol	Paracétamol 1g, ou Diclofenac 50 mg sb	Douleur au repos, Recours aux antalgiques	Non Significatif Non Significatif
S a r a k a t s i a n o u 3 7	Grèce	Cholécystectomie coelioscopique	12h, et 1h pré op 300mg	fentanyl 3 µg/kg paracetamol	pca morphine 0,5 mg/PR 15' 12mg Max/4H	Douleur au mouvement Cs antalgiques	Diminuée Diminuée

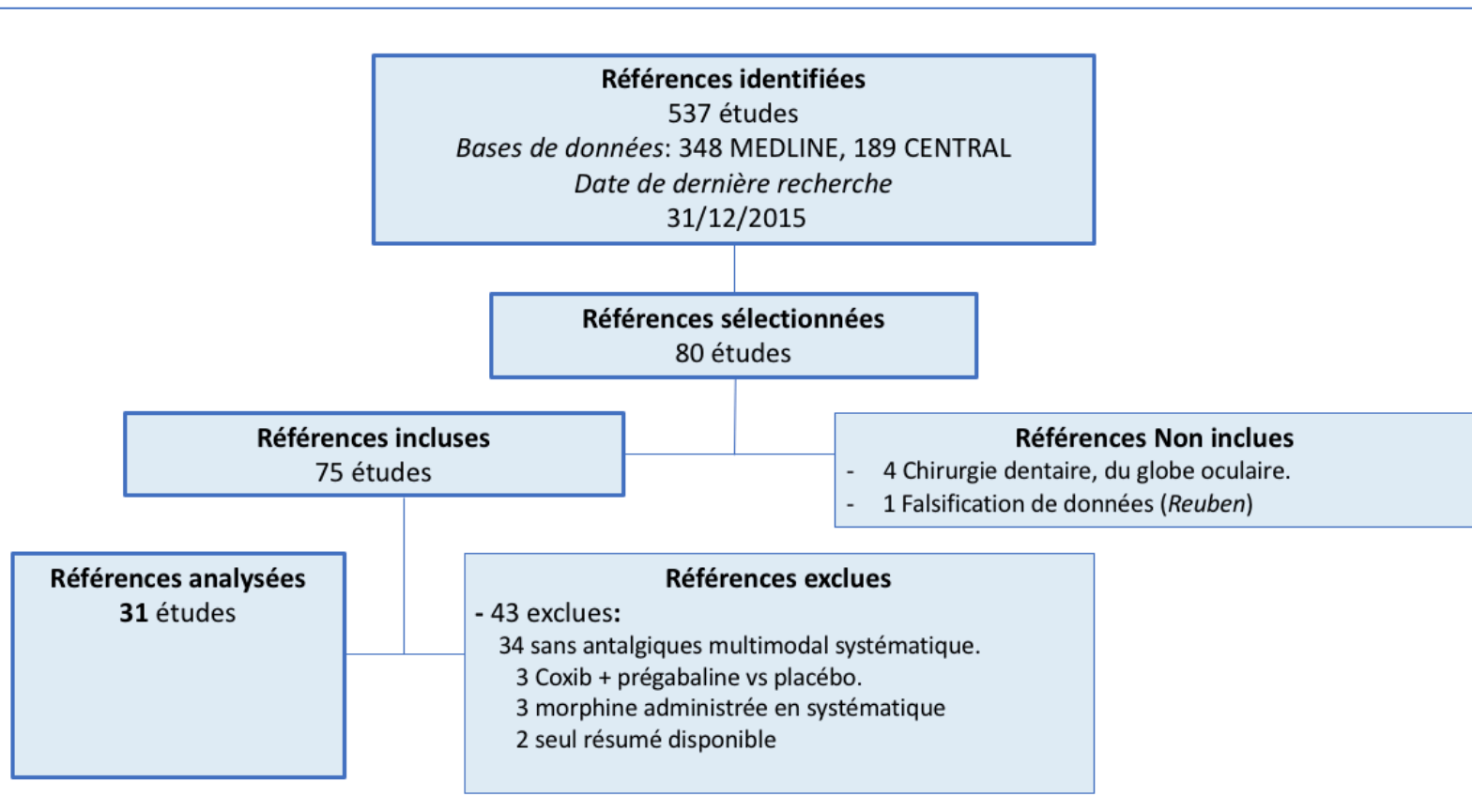
C h o t t o n 3 8 .	Inde	Hystérectomie voie haute	1h pré op 150mg	1g paracetamol 15 min après incision	paracétamol 1 G X 3j J,et ketorolac sb	Douleur au repos, Cs antalgiques	Diminu ée Diminu ée
P e s o n e n 3 9	Finlande	Pontage coronarien sous CEC	1h avant 150 mg puis 75mg /12h de J1 à J5	Fentanyl 0.075 µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-</sup>	1g paracetamol et .05 mg kg <sup>-1</sup> Oxycodone sspi	Douleur au repos, Cs antalgiques	Diminu ée Diminu ée
K h u r a n a 4 0	Inde	Chirurgie rachidienne	1h pré op 75 mg	75 mg of diclofenac fentanyl 2 à 4 mg/kg	tramadol 1- 2mg/kg iv diclofenac	Douleur au repos, Cs antalgiques	Diminu ée
S i n g l a 4 1	Australie Canada, India, Suisse, USA	Hernie inguinale	12h, et 1h pré op 150 mg	Fentanyl ou sufentanyl si nécessaire	naproxen 500 mg, 2x j	Douleur au repos Douleur au mouvement Cs antalgiques	Non Signific atif Non Signific atif Diminu ée
K i m 4 2	Corée du sud	Mastectomie	1h avant puis 12h après 75mg	Kétorolac 30 mg iv	acéclofénac 100mg x2/j (po)	Douleur au repos Douleur au mouvement Recours aux antalgiques	Diminu ée Diminu ée NS (tenda nce)
K i m	Corée du sud	Thyroidectomie assistée par robotique	1h avant et 12 h après 150 mg	Kétorolac 30 mg iv	acéclofénac 100mg x2/j (po)	Douleur au repos Recours aux antalgiques	Diminu ée

4 3							Diminu ée
K i m 4 4	Corée du sud	Septoplastie	1h avant puis 12h après 150mg	Protocole non précisé.	acetaminop hen 650 X3 pethidine (50 µg IV) sb.	Douleur au repos	Diminu ée

Légende : « fenta » : Fentanyl, « dxm » : Dexaméthasone, « bupi » : Bupivacaïne, « paracet » : Paracétamol, « sb » : Si besoin, « pdt » : Pendant, « sspi » : Salle surveillance post-interventionnelle, « RA » : Rachianesthésie, « min » : Minutes, « pse » : Pousse seringue électrique, « inject » : Injection, « IV » : Intraveineux, « Art. » : Articulaire, « préop » : Pré-opératoire, « perop » : Per-opératoire, « postop » : Post-opératoire, « cs » : Consommation.

# FIGURES

Figure 1. (Flow chart)



**Figure 2.** Analyse des scores d'intensité de douleur à 24 heures post opératoire.

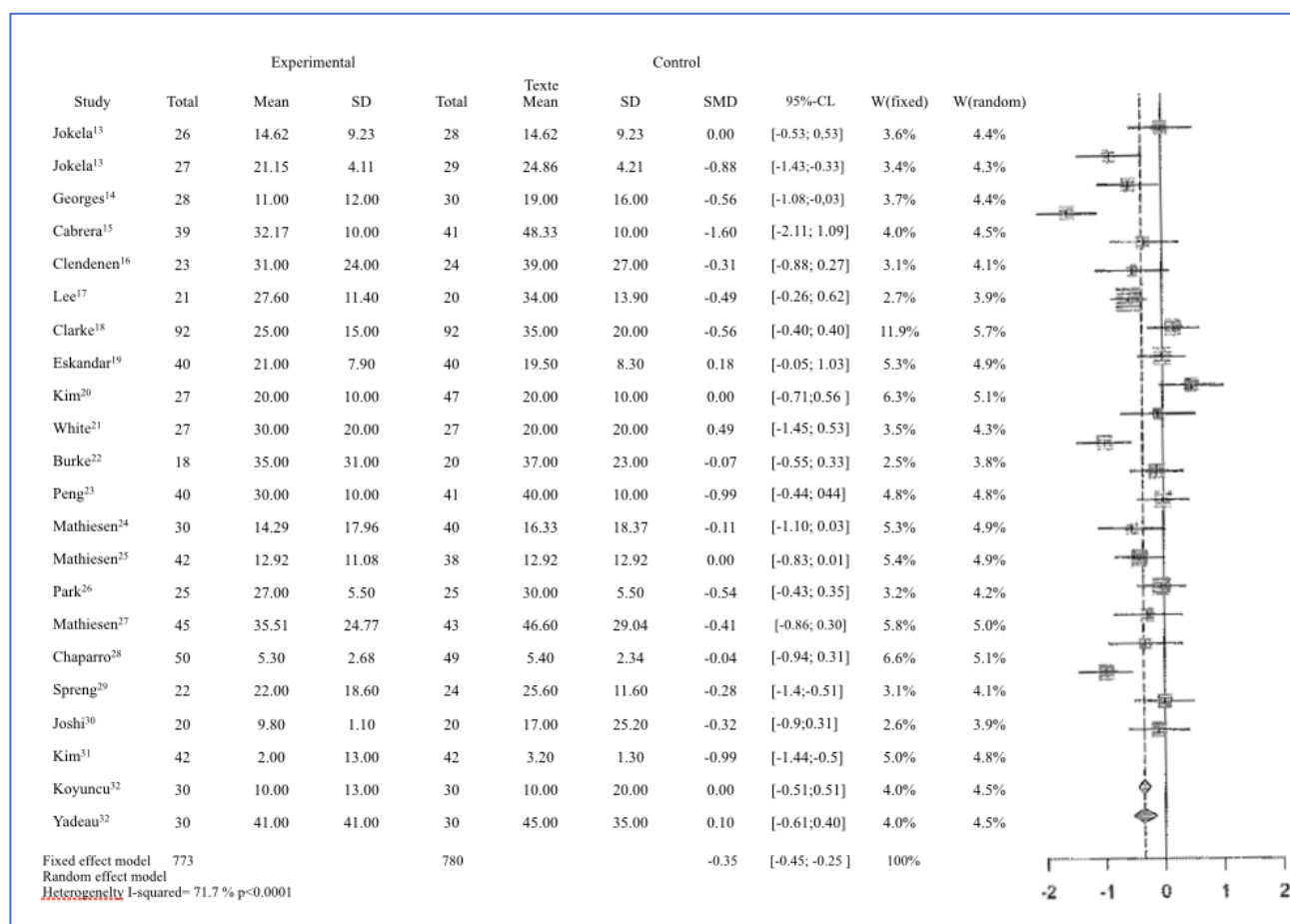
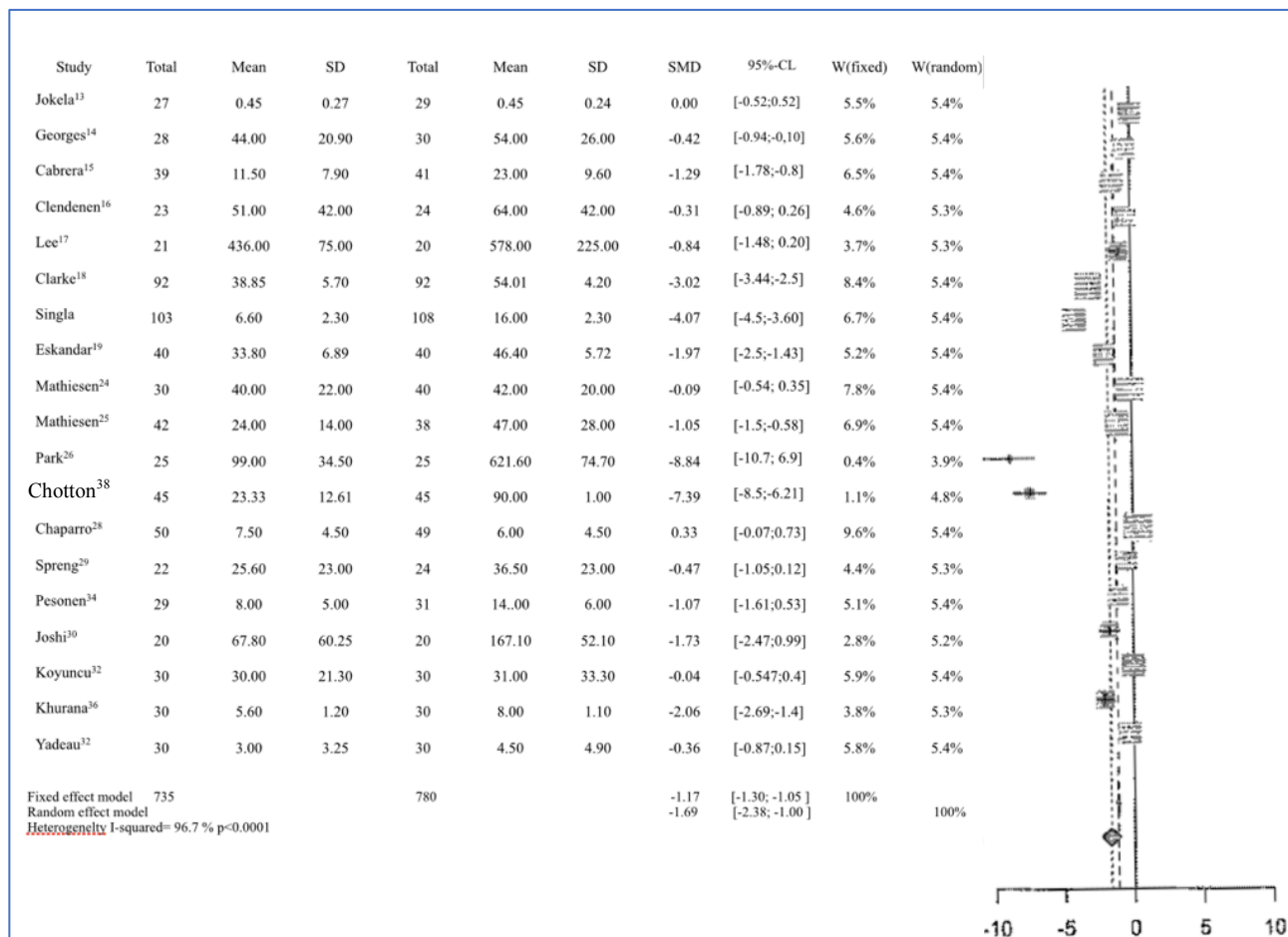




Figure 3. Analyse de la consommation d'antalgique à 24 heures post opératoire



Vu, le Directeur de Thèse

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

## **RÉSUMÉ**

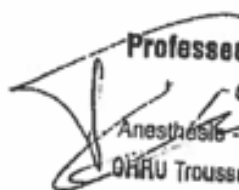
**Introduction :** dans plusieurs études, la prégabaline diminuait la douleur post-opératoire, la consommation d'antalgique de rattrapage, les nausées et vomissements (NVPO), mais induisait une somnolence et des troubles visuels post-opératoires. Néanmoins, dans ces études, le protocole antalgique utilisait de la morphine exclusivement, ce qui est contraire aux recommandations et à la pratique clinique. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la prégabaline, associée à une analgésie non morphinique systématique, pour l'analgésie post-opératoire.

**Méthodes :** méta-analyse des essais cliniques randomisés publiés sur *MEDLINE* et *Cochrane* entre 2000 et 2015 comportant au moins une administration préopératoire de prégabaline, associée à au moins un antalgique non morphinique en post-opératoire. Les critères d'évaluation étaient le score de douleur à H24, estimé par échelle visuelle analogique ou échelle numérique, la consommation d'antalgique de rattrapage et les effets secondaires durant les 24 premières heures post-opératoires. Les résultats étaient exprimés en différence moyenne standardisée (DMS), ou en risque relatif (RR) avec intervalle de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>). Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.5

**Résultats :** 348 études ont été sélectionnées sur leur titre. Finalement, 31 études ont été incluses, comprenant 2404 patients : 1203 avaient reçu de la prégabaline, et 1201 le placebo. En association au paracétamol et/ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), la prégabaline diminuait l'intensité douloureuse à H24 et la consommation d'antalgiques de rattrapage (DMS de respectivement -0,35 [-0,25 ; -0,45] et -1,04 [-1,16 ; -0,93]). La prégabaline ne diminuait pas l'incidence des NVPO et du prurit, mais augmentait celle des étourdissements [RR = 1,28 ; IC<sub>95%</sub> (1,06 ; 1,54)], des troubles visuels [RR = 2,60 ; IC<sub>95%</sub> (1,36 ; 4,98)] et de la somnolence sévère [RR = 1,22 ; IC<sub>95%</sub> (1,03 ; 1,44)].

**Conclusion :** en association au paracétamol et/ou aux AINS, la prégabaline améliore l'analgésie post-opératoire, sans diminuer les NVPO, au prix de nombreux effets secondaires neurosensoriels.

**Mots clés :** *prégabaline, analgésie post-opératoire multimodale, effets secondaires, nausées vomissements post-opératoires, paracétamol, anti inflammatoire non stéroïdien.*

**Professeur Francis REMERAND**  
Chef de service  
Anesthésie - Réanimation Chirurgicale 2  
CHRU Trousseau - 37044 TOURS CEDEX 9