

Je tiens à vous présenter les observations qui suivent suite à la brillante investigation publiée dans la *Revue Médicale de Bruxelles* par Lou Richelle et Michael Hogge en avril dernier¹.

Les éléments de la base de données FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System data base*) de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de la littérature médicale montrent qu'une dépression respiratoire peut survenir lorsque les gabapentinoïdes sont administrés en association avec des opioïdes ou d'autres dépresseurs du système nerveux central, chez des patients souffrant d'une insuffisance respiratoire sous-jacente ou chez des patients âgés. Un petit nombre de rapports concernent des patients sous gabapentinoïdes uniquement. La recherche du FDA entre le 1^{er} janvier 2012 et le 26 octobre 2017 a permis d'identifier 49 cas de dépression respiratoire avec des gabapentinoïdes. Quinze cas ont été rapportés avec la gabapentine et 34 avec la prégabaline. Quatre-vingt-douze pour cent des cas ont signalé soit un facteur de risque respiratoire, l'utilisation d'un dépresseur du SNC ou l'âge par lui-même. Vingt-quatre pour cent des cas se sont soldés par un décès.

Plusieurs petits essais randomisés sur des volontaires sains ont montré que les gabapentinoïdes, seuls ou en association avec des opioïdes, dépriment la fonction respiratoire. Myhre *et al.*² ont mené un petit essai croisé randomisé, à double insu et contrôlé par placebo auprès de 12 volontaires sains exposés à un placebo, à la prégabaline seule, à l'opioïde rémifentanil seul ou à une combinaison de prégabaline et de rémifentanil. Le CO₂ en fin d'expiration a augmenté lors de l'exposition à l'ensemble des médicaments de manière additive. Piovezan et ses collègues³ ont réalisé un petit essai croisé randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, sur huit volontaires sains. Les sujets étaient des hommes âgés, non obèses, ne souffrant pas de troubles du sommeil ni d'apnée du sommeil. Ils ont reçu une dose unique de gabapentine ou de placebo, suivie d'une étude du sommeil. Après une période d'élimination, les sujets ont à nouveau reçu une dose unique de traitement, suivie d'une autre étude du sommeil. Le nombre d'épisodes apnéiques pendant l'exposition à la gabapentine était supérieur à celui de l'exposition au placebo.

Des études observationnelles suggèrent que les patients exposés à des gabapentinoïdes en préopératoire présentent un risque accru de dépression respiratoire postopératoire par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à des gabapentinoïdes en préopératoire. Un groupe de recherche de la Mayo Clinic⁴ a publié une étude cas-témoins décrivant la relation entre l'exposition préopératoire à la gabapentine et le risque de dépression respiratoire postopératoire chez plus de 11.000 patients ayant subi une arthroplastie. Ils ont défini la dépression respiratoire comme une apnée, une hypopnée, une désaturation de l'oxyhémoglobine ou un épisode de douleur intense malgré une sédation modérée à profonde (c'est-à-dire un décalage entre la douleur et la sédation) pendant la récupération dans l'unité de soins post-anesthésiques. Par rapport aux patients non exposés à la gabapentine en préopératoire, le risque de dépression respiratoire a augmenté de 60 % pour les patients utilisant l'anesthésie régionale (*odds ratio* [OR] 1,60, intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,27-2,02) et de 47 % pour ceux utilisant l'anesthésie générale (OR 1,47, IC 95 % 1,26-1,70) lorsque le régime d'anesthésie préopératoire comprenait des doses de gabapentine supérieures à 300 mg.

BIBLIOGRAPHIE

1. Richelle L et Hogge M. Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain. *Rev Med Brux.* 2023;44:96-105
2. Myhre M, Diep LM, Stubhaug A. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanil. *Anesthesiology.* 2016;124(1):141-9.
3. Piovezan RD, Kase C, Moizinho R, Tufik S, Poyares D. Gabapentin acutely increases the apnea-hypopnea index in older men: data from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sleep Res.* 2017;26(2):166-70.
4. Weingarten TN, Jacob AK, Njathi CW, Wilson GA, Sprung J. Multimodal Analgesic Protocol and Postanesthesia Respiratory Depression During Phase I Recovery After Total Joint Arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):330-6.

Dr L. KARHAUSEN