

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 131

**LA GABAPENTINE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT :
INTERETS ET RECOMMANDATIONS POUR SON
UTILISATION.**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LENNE--LACOMBE Ysaline

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 131

**LA GABAPENTINE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT :
INTERETS ET RECOMMANDATIONS POUR SON
UTILISATION.**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

LENNE--LACOMBE Ysaline

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr ABITBOL	Marie	Professeur
Dr ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr BECKER	Claire	Professeur
Dr BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr BENOIT	Etienne	Professeur
Pr BERNY	Philippe	Professeur
Pr BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr BUFF	Samuel	Professeur
Pr BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr CHABANNE	Luc	Professeur
Pr CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr KODJO	Angeli	Professeur
Dr KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr MOUNIER	Luc	Professeur
Dr PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr PIN	Didier	Professeur
Pr PONCE	Frédérique	Professeur
Pr PORTIER	Karine	Professeur
Pr POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Madame la Professeure Claire HAEGELEN,

Professeure à l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon Est,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Pour son intérêt porté à ce sujet,
Mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Philippe BERNY,

Professeur à VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'encadrer et de corriger mon travail,
Pour sa bienveillance et ses encouragements,
Merci beaucoup.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc CADORE,

Professeur à VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter de porter un regard critique sur mon travail,
Pour sa disponibilité et sa bienveillance,
Sincères remerciements.



Table des matières

Table des annexes	11
Table des figures	13
Table des tableaux	15
Liste des abréviations.....	17
Introduction	19
I. Etude rapprochée de la gabapentine	21
A. Données pharmacologiques	21
1. Formule et structure chimiques.....	21
2. Propriétés pharmacocinétiques.....	21
a) <i>Absorption</i>	22
(i) Etude de l'absorption chez le chien.....	22
(ii) Etude de l'absorption chez le chat.....	23
(iii) Comparaison avec l'absorption chez l'homme	24
b) <i>Distribution</i>	25
c) <i>Biotransformation</i>	26
d) <i>Excrétion</i>	26
e) <i>Bilan des données pharmacocinétiques</i>	28
(i) Synthèse des données pharmacocinétiques.....	28
(ii) Schéma posologique recommandé sur la base des études pharmacocinétiques.....	29
B. Propriétés pharmacodynamiques	30
1. Mécanisme d'action.....	30
2. Effets connexes rapportés ou non démontrés.....	30
a) <i>Absence de modification significative des paramètres oculaires</i>	30
b) <i>Absence de modification significative des paramètres cardiovasculaires chez les chats</i> 32	
c) <i>Impact sur la concentration alvéolaire minimale en isoflurane</i>	35
d) <i>Bilan sur les effets connexes rapportés</i>	37
C. Précautions et contre-indications d'utilisation.....	38

1. Cas de la maladie rénale chronique	38
2. Cas particulier des solutions orales contenant du xylitol	40
3. Interactions médicamenteuses rapportées	41
4. Arrêt brutal du traitement	41
5. Cas de la gestation et l'allaitement	42
6. Effets indésirables	42
a) <i>Troubles nerveux chez les petits animaux</i>	43
b) <i>Troubles digestifs</i>	44
c) <i>Données de sécurité préclinique</i>	44
d) <i>Toxicité</i>	45
e) <i>Bilan sur les effets indésirables possibles de la gabapentine</i>	46
D. Développement de l'utilisation de la gabapentine en médecine humaine puis vétérinaire	47
1. Utilisation en médecine humaine	47
a) <i>Indications d'utilisation en médecine humaine</i>	47
b) <i>Formes pharmaceutiques disponibles</i>	47
c) <i>Dérives d'utilisation</i>	48
2. Utilisation en médecine vétérinaire chez les espèces canine et féline	49
a) <i>Débuts de son utilisation chez le chien et le chat</i>	49
b) <i>Aspect législatif et réglementaire d'utilisation de la gabapentine en médecine vétérinaire</i>	50
(i) <i>Définitions</i>	50
(ii) <i>Contexte de prescription</i>	51
(iii) <i>Modalités de prescription et de délivrance</i>	52
(1) <i>Modalités de prescription</i>	52
(2) <i>Cas particulier des préparations extemporanées</i>	53
(3) <i>Modalités de délivrance</i>	53
(4) <i>Cas particulier de l'usage professionnel</i>	53
II. Place actuelle de la gabapentine en médecine vétérinaire : une revue bibliographique	55
A. Utilisation dans le cadre du traitement des crises d'épilepsie réfractaires .	55
1. Pathogénie des crises d'épilepsie	56
2. Niveau de preuve actuel	56

3.	Bilan : conditions d'application de l'utilisation de la gabapentine chez le chien et le chat dans le cas de l'épilepsie.....	57
B.	Analgésie.....	58
1.	Rappel sur les différents types de douleur	58
2.	Effet analgésique de la gabapentine	62
3.	Données actuelles de la littérature chez au sujet de l'efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique.....	63
	a) <i>Contexte post-opératoire</i>	63
	(i) Connaissances actuelles dans l'espèce canine.....	63
	(ii) Connaissances actuelles dans l'espèce féline	66
	(iii) Bilan	70
	b) <i>Prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux</i>	71
	c) <i>Prise en charge de l'arthrose chez les chats</i>	79
	d) <i>Syndrome d'hyperesthésie féline</i>	82
	e) <i>Effet sur le seuil thermique nociceptif</i>	82
4.	Bilan du niveau de preuve associé à l'utilisation de la gabapentine en tant qu'analgésique	83
5.	Conduite thérapeutique recommandée en cas de prescription de gabapentine dans un contexte de prise en charge de la douleur	85
C.	Exploitation des effets anxiolytiques de la gabapentine.....	87
1.	Effets anxiolytiques chez le chien	87
	a) <i>La gabapentine comme composante de la thérapie de la phobie des orages</i>	88
	b) <i>Réduction du stress associé à une visite vétérinaire</i>	89
2.	Réduction des réactions de peur et de l'anxiété chez le chat.....	90
	a) <i>Evaluation des effets de la gabapentine sur les réponses comportementales de chats initialement non coopératifs, au cours d'une consultation vétérinaire classique</i>	91
	b) <i>Evaluation des effets de la gabapentine sur les réponses comportementales au cours d'examen complémentaires</i>	94
	c) <i>Evaluation des effets de la gabapentine sur la cortisolémie et la glycémie</i>	96
	d) <i>Importance de l'administration de gabapentine comme accompagnement d'une thérapie comportementale</i>	96
3.	Bilan du niveau de preuve associé à l'utilisation de la gabapentine en tant qu'anxiolytique chez le chien et le chat	97
D.	Utilisation de la gabapentine pour favoriser la prise alimentaire dans un contexte post-opératoire	101

E. Bilan sur les indications actuelles d'administration de gabapentine chez le chien et le chat, le niveau de preuve associé et les schémas posologiques recommandés	102
Conclusion	107
Bibliographie	109
Annexes	117

Table des annexes

Annexe 1 : Liste des variables mesurées ou calculées en lien avec la fonction cardio-vasculaire parmi les études de Allen et al. (2021), Veronezi et al. (2022) et Ruviano Tuleski et al. (2022).	117
---	-----

Table des figures

Figure 1 : Structure chimique de la gabapentine. D'après Cheng, Chiou, 2006.	21
Figure 2 : Illustration schématique de la douleur adaptative. D'après Adrian et al., 2017.	59
Figure 3 : Illustration schématique de la douleur inadaptée. D'après Adrian et al., 2017.	60
Figure 4 : Lignes directrices recommandées pour le traitement par la gabapentine. D'après Grubb, 2018.	86

Table des tableaux

Tableau I : Synthèse des paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration de gabapentine chez le chien, le chat et l'Homme.....	28
Tableau II : Recommandations empiriques de schémas posologiques de la gabapentine en cas de maladie rénale chronique, en fonction de la créatinémie et du stade IRIS.....	39
Tableau III : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte post-opératoire chez le chien et le chat.....	70
Tableau IV : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte de prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux chez le chien et le chat.....	77
Tableau V : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte d'arthrose chez le chat.....	81
Tableau VI : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine comme anxiolytique chez le chien.....	97
Tableau VII : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine comme anxiolytique chez le chat.....	99
Tableau VIII : Résultats obtenus par Fantinati et al. (2020).....	101
Tableau IX : Indications d'utilisation de la gabapentine étudiées chez le chien et le chat, niveau de preuve associé et schéma posologique conseillé au regard des études menées ayant révélé une efficacité.....	102

Liste des abréviations

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

CAM_{ISO} = concentration alvéolaire minimale en isoflurane

CBPI = Canine Brief Pain Inventory

C_{max} = concentration sérique maximale

CMPS-SF / rCMPS-F= Glasgow composite measure pain scale

CSOM = Client Specific Outcome Measures

DP : Diamètre Pupillaire

FDA = Food and Drug Administration

IV = par voie intraveineuse

MCPS = UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale

PIO = Pression Intra-Oculaire

PO = *per os*

T_{max} = temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale

Vd = volume de distribution

Introduction

D'après une enquête menée en 2021 auprès de 834 vétérinaires français pratiquant en canine, 40,9 % des praticiens interrogés déclaraient prescrire de la gabapentine fréquemment, l'établissant comme la molécule issue de la pharmacie humaine prescrite fréquemment la plus citée par les répondants. De plus, lorsque l'on se concentrait sur les domaines de la neurologie et du comportement, la gabapentine était le médicament humain auquel avaient le plus recours les vétérinaires interrogés (84,3 % d'entre eux). Dans ces domaines, la gabapentine précédait ainsi le diazépam, la fluoxétine et la mirtazapine par exemple (Evrard 2021). Cette importance de la prescription de la gabapentine en médecine vétérinaire semble également observée chez les vétérinaires exerçant aux Etats-Unis et au Canada. En effet, 69 % des 718 praticiens répondant à une enquête menée en 2020 déclaraient prescrire de la gabapentine en tant qu'analgésique de manière quotidienne ou hebdomadaire. Sa prescription pour cette indication semblait alors principalement liée à une contre-indication à administrer un anti-inflammatoire stéroïdien (Reader, Olaitan, McCobb 2021).

Dans ce contexte, il semble alors nécessaire d'appliquer une démarche d'*evidence-based medicine* et d'évaluer le niveau de preuve associé aux différents contextes cliniques qui poussent les vétérinaires praticiens à prescrire de la gabapentine hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). La confrontation de l'utilisation actuelle de la gabapentine en médecine vétérinaire aux effets thérapeutiques associés qui ont été démontrés ou non permettra alors d'estimer si l'usage que l'on en fait est pertinent ou non. Cette démarche correspond au travail mené au cours de cette thèse, où nous avons essayé d'apporter un regard critique sur la littérature scientifique disponible fin septembre 2023 au sujet de l'utilisation de la gabapentine comme médicament chez le chien et le chat. Le second objectif de ce travail est de clarifier les indications thérapeutiques pour lesquelles l'utilisation de la gabapentine présente un intérêt et d'apporter des recommandations pour son utilisation.

La première partie de ce travail resitue la gabapentine dans l'arsenal thérapeutique disponible en médecine vétérinaire. L'étude de ses propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de ses effets secondaires permet notamment une première approche des bonnes pratiques de prescription la concernant. La seconde partie de ce travail se consacre à une revue bibliographique des différentes indications thérapeutiques dans lesquelles un effet de la gabapentine a été évalué, ainsi qu'à la proposition de recommandations pour son utilisation comme médicament chez le chien et le chat.

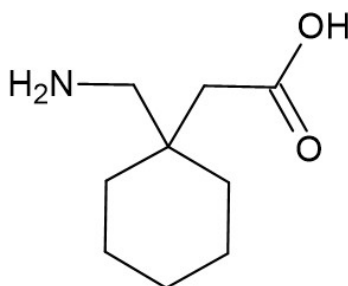
I. Etude rapprochée de la gabapentine

A. Données pharmacologiques

1. Formule et structure chimiques

La gabapentine est un analogue structurel du neurotransmetteur inhibiteur qu'est l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Elle n'en constitue cependant ni un agoniste, ni un antagoniste (Papich 2020). Elle est fréquemment utilisée en médecine humaine pour le traitement de douleurs neuropathiques, telles que, par exemple, les neuropathies diabétiques ou les névralgies post-zostériennes. On retrouve également son utilisation comme traitement d'appoint dans le cas de crises d'épilepsie réfractaire.

La formule chimique de la gabapentine est la suivante : acide 1-(aminométhyl) cyclohexane acétique ($C_9H_{17}NO_2$), représentée par la structure chimique en Figure 1 (Vidal 2023). Elle se présente sous la forme d'un solide cristallin blanc à blanc cassé, faiblement soluble dans l'eau. Son pK_{a1} est de 3,7 et son pK_{a2} de 10,7. (VetMedux™ 2023)



Gabapentine

Figure 1 : Structure chimique de la gabapentine. D'après Cheng, Chiou, 2006.

2. Propriétés pharmacocinétiques

On dispose dans la littérature actuelle de huit études présentant des données pharmacocinétiques vétérinaires relatives à la gabapentine, quatre chez le chien et quatre chez le chat. Les populations d'étude correspondent à des effectifs réduits : de cinq à huit chats et d'un à six chiens. Les études pharmacocinétiques disponibles se concentrent principalement sur une administration par voie orale et par voie intraveineuse chez le chat et le chien. L'une d'entre elles porte également sur la comparaison entre l'administration d'une forme orale à libération prolongée ou à libération immédiate chez le chien (Rhee et al. 2008). La pharmacocinétique de la gabapentine à la suite d'une

administration transdermique chez le chat fait l'objet de deux autres (Adrian et al. 2018; Slovak, Costa 2021). Une synthèse des propriétés pharmacocinétiques de la gabapentine chez le chien, le chat et l'Homme est proposée dans le Tableau I.

En raison de l'impossibilité d'accéder à la première étude pharmacocinétique menée chez le chien (Vollmer, von Hodenberg, Kölle 1986), cette partie ne présentera que ses résultats exposés dans son résumé disponible sur le moteur de recherche de données bibliographiques PubMed (PubMed 2023).

a) Absorption

Chez l'Homme, l'absorption de la gabapentine repose sur un mécanisme de transport saturable des acides aminés dans le tractus gastro-intestinal supérieur. La gabapentine étant un composé présentant des terminaisons amine et acide, en imitant un α -aminoacide, elle est alors sensible au transporteur d'acides aminés de type-L. Ce transporteur est également désigné par l'abréviation LAT, se référant à sa dénomination anglaise « Large Amino Acid Transporter ». Ce dernier, responsable de l'entrée des acides α -aminés dans les cellules et de leur absorption intestinale, permet alors l'absorption de la gabapentine. La gabapentine présente un coefficient de partage octanol / eau de seulement 1,10 et un coefficient de partage à pH 6-8,5 de seulement 1,44, associant à la gabapentine un caractère peu lipophile. Cette faible lipophilie étant peu favorable à une diffusion passive transmembranaire, ce transporteur joue un rôle important pour son transport actif à travers la barrière hémato-encéphalique et la barrière intestinale, aux niveaux desquelles il est exprimé (Papich, Riviere 2018; Cheng, Chiou 2006; Dewey 2006; Sills 2006). Ce transporteur étant saturable, la concentration sérique de gabapentine n'augmente alors pas de façon linéaire lorsque la dose de gabapentine augmente (KuKanich 2013).

(i) Etude de l'absorption chez le chien

Chez les chiens, la gabapentine est rapidement et largement absorbée, sa biodisponibilité étant estimée à 80 % lors d'administration de 50 mg/kg de gabapentine *per os* (PO). Cette estimation est basée sur le suivi de l'excrétion urinaire de la molécule et de ses métabolites chez un unique chien (Radulovic et al. 1995). Peu de données liées à cette biodisponibilité sont disponibles dans la littérature, seule une biodisponibilité relative ayant été estimée depuis, égale à 1,13 pour une administration de 10 mg/kg PO en comparaison à une administration de 20 mg/kg PO. Elle semble alors indiquer une meilleure absorption à faible dose, compatible avec un mécanisme de transport saturable (KuKanich, Cohen 2011).

La concentration plasmatique maximale en gabapentine est atteinte entre une et deux heures après une administration PO pour des doses allant de 10 à 60 mg/kg et sa présence est détectée dans le plasma dès 30 minutes après une administration PO de 60 mg/kg (Vollmer, von Hodenberg, Kölle 1986; Radulovic et al. 1995; Rhee et al. 2008; KuKanich, Cohen 2011). De plus, la valeur du temps nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) ne semble pas dépendre de la formulation utilisée dans les expériences (gélule ou comprimé) et sa valeur ne semble pas proportionnelle à la dose administrée.

Par ailleurs, on observe une concentration sérique maximale (C_{max}) en gabapentine variant entre 8,5 µg/mL en moyenne suite à l'administration de 10 mg/kg de gabapentine PO et 56,3 µg/mL suite à l'administration de 50 mg/kg PO. La C_{max} ne semble pas proportionnelle à la dose administrée lorsque l'on compare une administration de 10 et de 20 mg/kg PO sur les mêmes sujets, ou lorsqu'on compare les C_{max} entre les différentes études (Radulovic et al. 1995; KuKanich, Cohen 2011; Rhee et al. 2008). De même, l'administration répétée par rapport à une dose unique ne semble pas influencer de manière significative la pharmacocinétique de la gabapentine chez le chien (Radulovic et al. 1995).

(ii) Etude de l'absorption chez le chat

Chez les chats, on estime la biodisponibilité de la gabapentine par voie orale entre 89 % et 95 % en moyenne pour une dose administrée de 10 mg/kg PO (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010; Adrian et al. 2018). Il semble important de noter cependant que malgré une haute biodisponibilité apparente, une variabilité individuelle importante est observée, variant entre 50 et 120 %, et le nombre de chats inclus dans les études reste peu élevé (entre cinq et huit).

La C_{max} est alors atteinte entre 63 et 100 minutes après une administration orale unique de gabapentine à des doses variant entre 10 et 20 mg/kg (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010; Adrian et al. 2018; Quimby et al. 2022). Dans l'étude menée par Siao et al. (2010), on observe de fortes variations individuelles (t_{max} variant entre 58 et 175 minutes) pouvant être liées à l'absence d'administration orale d'eau à la suite de celle de gabapentine. L'absorption d'eau permettrait de standardiser le temps de transit dans l'œsophage. Un accès à la nourriture *ad libitum* dans cette étude est également suspecté d'influencer le temps de transit gastro-intestinal et d'absorption de la gabapentine, mais peu probable au regard de son absence d'influence chez l'espèce canine et humaine, décrite plus tard. Lorsque l'on élimine ces biais potentiels, en étudiant la pharmacocinétique de la gabapentine chez les animaux à jeun au moins 12h avant administration, et recevant un bolus oral de cinq millilitres d'eau après administration, on observe pour cette même dose de 10 mg/kg administrée PO des variabilités de

biodisponibilité de la gabapentine et du t_{\max} plus restreintes (diminution jusqu'à seulement 82 % de la biodisponibilité et t_{\max} variant entre 45 et 127 minutes). T_{\max} est légèrement réduit lorsque les administrations sont répétées deux fois par jour, atteignant alors plutôt 46 minutes en médiane (Adrian et al. 2018).

Les concentrations maximales sériques atteintes quant à elles varient entre 5 et 15 $\mu\text{g/mL}$ pour des doses administrées variant entre 10 et 20 mg/kg PO, et sont estimées à 48 $\mu\text{g/mL}$ à la suite d'une administration de 4 mg/kg par voie intraveineuse (IV).

Concernant l'absorption transdermique de gabapentine chez les chats, à une dose initialement ciblée de 10 mg/kg elle a premièrement été considérée comme erratique et faible par Adrian et al. (2018). En effet, 61 % des échantillons sanguins prélevés présentaient une concentration plasmatique de gabapentine inférieure à la limite de quantification (0,05 $\mu\text{g/mL}$) ou à la limite de détection (0,01 $\mu\text{g/mL}$), et ce malgré des doses administrées probablement plus élevées que celle initialement prévue. Ces résultats peuvent être entre autres liés à une absence d'homogénéisation suffisante des préparations transdermiques et à l'unicité de l'administration par voie transdermique (Adrian et al. 2018). Une étude plus récente menée par Slovak et Costa (2021), a porté sur l'absorption transdermique de gabapentine à la suite d'une administration de cinq ou 10 mg/kg de gabapentine toutes les huit heures au niveau du pavillon auriculaire ou de la peau en région cervicale. On obtenait alors des concentrations sériques en gabapentine variant entre 0,11 et 5,4 $\mu\text{g/mL}$ parmi les mesures réalisées le premier ou le cinquième jour suivant l'administration de gabapentine (Slovak, Costa 2021). Ces données suggèrent une absorption transdermique de la gabapentine, il reste cependant difficile de relier la concentration sérique en gabapentine à la dose administrée par voie transdermique, une ingestion de la pommade ne pouvant être exclue, et l'observance des propriétaires pour la réalisation du traitement ne pouvant être évaluée. De nouvelles études pharmacocinétiques à ce sujet sont donc nécessaires pour attester d'une réelle absorption transdermique de la gabapentine, en éliminant ces derniers biais.

(iii) Comparaison avec l'absorption chez l'homme

En comparaison, on observe chez l'homme une diminution de la biodisponibilité de la gabapentine lorsque les doses administrées augmentent, celle-ci pouvant varier de 60 % à 27 % pour des doses respectives de 900 mg/jour et 4 800 mg/jour. Ce phénomène est suspecté d'être observé également chez le chien (VetMedux™ 2023; KuKanich, Cohen 2011). La biodisponibilité chez le chat semble donc plus élevée que chez le chien, elle-même plus élevée que chez l'Homme.

De plus, les concentrations plasmatiques de gabapentine atteignent leur pic de trois heures à une heure et demi et varient entre quatre et neuf $\mu\text{g/mL}$ pour des administrations respectives de 900 mg/jour et 2 400 mg/jour (*Résumé des*

caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023). Le t_{max} est donc atteint légèrement plus tard que chez le chien et le chat, l'ordre de grandeur restant cependant similaire.

Enfin, les paramètres pharmacocinétiques liés à l'administration de gabapentine ne semblent pas affectés par l'administration concomitante de nourriture chez l'Homme, tandis qu'un apport en monosaccharides est suspecté d'avoir augmenté les concentrations plasmatiques en gabapentine chez trois chiens par augmentation de son absorption passive, mais n'a pas été à nouveau étudié depuis (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*; Stevenson et al. 1997).

b) *Distribution*

Bien qu'une variabilité modérée soit à noter entre les différentes études, la gabapentine présente un volume de distribution (V_d) faible en comparaison à celui d'autres anticonvulsivants. En effet, Radulovic et al. (1995) décrivaient un V_d de 0,158 L/kg chez un chien à la suite de l'administration de 50 mg/kg de gabapentine par voie intraveineuse, tandis que Kukanich et Cohen (2011) obtenaient des valeurs de 0,983 et 1,170 L/kg pour des administrations respectives de 10 et 20 mg/kg PO à six chiens. (Radulovic et al. 1995; KuKanich, Cohen 2011). En raison des effectifs de chaque étude, il demeure plus prudent d'envisager un V_d avoisinant un L/kg chez le chien.

Chez le chat, on retrouvait également un volume de distribution relativement faible, estimé à 0,650 L/kg et 0,795 L/kg en moyenne suite à des administrations respectives de 4 mg/kg IV et 10 mg/kg PO chez six chats (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010). Des données similaires étaient rapportées avec un V_d estimé à 0,805 L/kg suite à l'administration d'un bolus de 5 mg/kg IV de gabapentine à huit chats. Ces résultats suggèrent ainsi une diffusion faible de la gabapentine vers les tissus chez ces deux espèces. En comparaison, ce volume est estimé à 57,7 L chez l'homme, soit environ 0,8 L/kg (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*; Bockbrader et al. 2010).

La distribution de la gabapentine est décrite par différents modèles selon les études menées et l'espèce étudiée. Chez le chien, Radulovic et al. (1995) décrivaient un modèle à deux compartiments à la suite d'une administration PO ou IV tandis que Rhee et al. (2008) et Kukanich et Cohen (2011) présentaient uniquement des analyses pharmacocinétiques non compartimentales pour la voie orale (Radulovic et al. 1995; KuKanich, Cohen 2011; Rhee et al. 2008).

Chez le chat, à la suite d'une administration par voie intraveineuse, les modèles à deux ou trois compartiments sont considérés comme plus pertinents. Cependant, à la suite d'une administration par voie orale, indépendamment du nombre d'administrations,

un modèle à un compartiment avec un temps de latence semble mieux décrire la situation. Ce temps de latence diffère cependant, selon que l'administration orale est unique ou multiple. Par ailleurs, dans l'étude menée par Quimby et al. (2022), une étude non compartimentale a été menée (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010; Adrian et al. 2018; Quimby et al. 2022).

La gabapentine présente une liaison aux protéines plasmatiques négligeable (< 3 %) chez le rat, le singe et chez l'Homme (Radulovic et al. 1995) mais n'a pas été étudiée chez le chien et le chat. On peut cependant supposer qu'il en est de même pour ces deux espèces.

c) *Biotransformation*

Une étude réalisée sur deux chiens rapportait une biotransformation hépatique de la gabapentine en N-méthylgabapentine, estimée entre 32 et 36 % de la dose administrée, et ce indépendamment de la voie d'administration (PO ou IV). On retrouvait également deux autres métabolites dans les urines de ces chiens, dont la concentration était inférieure à 5% chacun. Ce métabolisme n'a pas été à nouveau étudié dans cette espèce, les cytochromes impliqués n'ont pas été déterminés mais le cytochrome P450 ne semblait pas en faire partie (Radulovic et al. 1995). Un tel métabolisme n'est pas rapporté chez le chat et est considéré comme absent chez l'Homme (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*).

d) *Excrétion*

Chez l'Homme, la gabapentine est presque exclusivement excrétée sous forme inchangée par voie rénale (VetMedux™ 2023). En 1995, Radulovic et al. (1995) décrivaient chez un chien une excrétion principalement urinaire, bien qu'une excrétion fécale de 1 % et de 21 % soit rapportée à la suite d'administrations respectives de 25 mg/kg IV quotidiennement pendant 14 jours et 100 mg/kg PO une seule fois de gabapentine. La clairance de la gabapentine était évaluée à 2,27 mL/kg/min chez le chien pour une administration de 50 mg/kg IV (Radulovic et al. 1995). Une clairance relative à la dose absorbée avait également été estimée par Kukanich et Cohen (2011) entre 3,5 et 4 mL/kg/min pour des doses administrées respectives de 10 et 20 mg/kg PO (Kukanich, Cohen 2011). La clairance systémique de la gabapentine chez le chien présente des valeurs similaires à celles de la clairance rénale (2-3 mL/kg/min), laissant supposer que la gabapentine est éliminée par voie rénale et que son élimination est principalement non liée aux mécanismes de biotransformation hépatique présents dans cette espèce (Papich,

Riviere 2018). Dans l'espèce féline cependant, la voie d'élimination de la gabapentine reste inconnue, mais on suppose qu'elle est principalement rénale. La clairance dans cette espèce est estimée entre 2,7 et 3 mL/kg/min (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010; Adrian et al. 2018).

Par conséquent, une atteinte rénale chez un chien et/ou une atteinte hépatique chez le chat et le chien peuvent diminuer la clairance de la gabapentine, et entraîner alors une accumulation plus rapide de la substance, et donc une apparition plus rapide d'effets indésirables. Aucun phénomène d'accumulation n'a été observé lors d'administrations répétées de gabapentine par voie orale ou intraveineuse chez des chiens sains (Radulovic et al. 1995) et il semble très faible chez le chat (Adrian et al. 2018). Dans des situations d'atteinte hépatique et/ou rénale, une dose initiale plus faible et une augmentation plus lente de la dose sont donc recommandées (cf. I.C.1 « Cas de la maladie rénale chronique »).

La demi-vie de la gabapentine est estimée entre deux et quatre heures dans l'espèce canine (Radulovic et al. 1995; KuKanich, Cohen 2011; Rhee et al. 2008) et entre trois et quatre heures dans l'espèce féline indépendamment de la voie d'administration et de la multiplication ou non des administrations PO (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010; Adrian et al. 2018; Quimby et al. 2022). Chez l'Homme, indépendamment de la dose elle est estimée entre cinq et sept heures (VetMedux™ 2023). On observe donc une demi-vie de la gabapentine d'ordre similaire chez le chien et le chat, mais plus élevée chez l'Homme. Par conséquent, une administration plus fréquente de gabapentine pourrait être nécessaire dans les espèce canine et féline par rapport à l'espèce humaine.

Notons également que l'utilisation d'une formulation à libération prolongée (différentes de celles disponibles actuellement en médecine humaine) révélait des paramètres pharmacocinétiques similaires à l'administration d'une formulation à libération immédiate lorsqu'elle était administrée à six chiens beagle. Des études supplémentaires à ce sujet restent nécessaires, cette similarité pouvant avoir été engendrée par la taille du comprimé formulé, probablement de trop grande taille et dont la rétention gastrique aurait alors été prolongée. (Rhee et al. 2008).

e) Bilan des données pharmacocinétiques

(i) Synthèse des données pharmacocinétiques

Tableau I : Synthèse des paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration de gabapentine chez le chien, le chat et l'Homme.

Paramètre pharmacocinétique	Chien	Chat	Homme
Biodisponibilité	80 % PO	89-95 % PO Erratique par voie transdermique	60 – 27 % PO ¹
T _{max} (h)	1-2	1h à 1h40	3 – 1,6 ²
C _{max} (µg/mL)	8,5 – 56,3	5 - 15	4 – 9 ¹
Volume de distribution (L/kg)	Environ 1 (0,983 – 1,170)	Environ 0,7 (0,650 – 0,805)	57,7 L = 0,8 L/kg
	Diffusion tissulaire faible		
Biotransformation	32 à 36 % de biotransformation hépatique en N-méthylgabapentine	Non rapportée	Considérée comme absente
Liaison aux protéines plasmatiques	Non étudiée. Supposée négligeable.		Absente
T _{1/2} (h)	2 à 4	3 à 4	5 à 7
Clairance (mL/kg/min)	2,27	2,7 – 3	Diminuée en cas de maladie rénale
Voie d'élimination	Principalement urinaire	Inconnue, supposée urinaire	Rénale
Administration répétée	Sans influence	Légère diminution de t _{max} (46 minutes)	/

T_{max} = temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique

C_{max} = concentration plasmatique au pic

T_{1/2} = Demi-vie d'élimination

¹ Valeurs obtenues pour des doses administrées respectives de 900 et 4 800 mg par jour

² Valeurs obtenues pour des doses administrées respectives de 300 et 800 mg toutes les huit heures

(ii) Schéma posologique recommandé sur la base des études pharmacocinétiques

Les modèles utilisés dans les études pharmacocinétiques menées permettent d'estimer les doses nécessaires à administrer et leur fréquence pour qu'une concentration efficace soit maintenue. Ces données ne sont pas confrontées à des essais thérapeutiques et ne sont qu'une étape préalable à la réalisation d'études prospectives permettant de juger d'un schéma posologique réellement efficace pour le traitement des différentes maladies. L'analyse de ces études fera l'objet de la partie « II. Place actuelle de la gabapentine en médecine vétérinaire : une revue bibliographique ».

Il est admis chez l'Homme qu'un effet analgésique dans le cadre de douleurs neuropathiques est obtenu pour des doses correspondant à 1 800 mg par jour de gabapentine et qu'une réduction de la fréquence des crises d'épilepsie est observée à des concentrations sériques de gabapentine supérieures à 2 µg/mL (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010). C'est principalement sur cette concentration de 2 µg/mL que les études pharmacocinétiques se basent chez le chien et le chat pour établir des recommandations de schémas posologiques, sans qu'il soit démontré que cette extrapolation soit adéquate chez ces espèces, et alors que l'on dispose de peu d'informations sur la pharmacocinétique de la gabapentine chez ces dernières après des doses répétées. La demi-vie de la gabapentine étant plus courte chez les chiens et les chats que chez l'Homme, une administration plus fréquente du médicament est alors recommandée.

Ainsi, chez le chien, Kukanich et Cohen (2011) considèrent que l'administration de 10 à 20 mg/kg de gabapentine toutes les huit heures devrait pouvoir maintenir la concentration sérique en gabapentine égale à 2 µg/mL, tout en précisant que l'effectif étudié est trop réduit pour pouvoir mener une étude statistique au sujet de la proportionnalité entre la concentration et la dose.

Siao et al. (2010) proposent un schéma posologique de 8 mg/kg toutes les six heures chez le chat permettant d'atteindre des concentrations similaires à l'administration de 1 800 mg par jour chez l'homme (effet antihyperalgésique), ou de 3 mg/kg PO toutes les six heures pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques de deux µg/mL (diminution de la fréquence des crises d'épilepsie) (Siao, Pypendop, Ilkiw 2010).

Adrian et al. (2018) se basent quant à eux sur une concentration minimale de 5,4 µg/mL suggérant alors une administration nécessaire d'environ 8 mg/kg toutes les six heures pour le traitement des douleurs neuropathiques. Il semble important de souligner que ces préconisations relatives au schéma posologique impliqueraient cependant une disponibilité importante du propriétaire de l'animal et risqueraient alors d'entraîner une mauvaise observance du traitement.

B. Propriétés pharmacodynamiques

1. Mécanisme d'action

Le mode d'action exact de la gabapentine n'est pas entièrement connu. Elle agit en inhibant la sous-unité alpha-2-delta-1 ($\alpha 2\delta 1$) des canaux calciques voltage-dépendants de type N, présents sur les neurones présynaptiques. Ces canaux sont constitués de 4 sous-unités régulatrices dont fait partie la sous-unité $\alpha 2\delta$. La sous-unité $\alpha 2\delta 1$ fait partie des 4 isoformes de la sous-unité $\alpha 2\delta$, et est largement exprimée dans tout l'organisme. En s'y liant, la gabapentine inactiverait les canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques, entraînant une diminution de l'entrée de calcium dans le neurone. Cela réduirait la libération de neurotransmetteurs excitateurs (substance P, glutamate, noradrénaline, etc.) dans certaines régions du système nerveux central, dont la corne postérieure de la moelle épinière (VetMedux™ 2023; Monteiro et al. 2023; Sills 2006). En cas de forte stimulation nerveuse, comme c'est le cas dans un contexte d'épilepsie ou de douleur neuropathique, ces canaux sont surexprimés. Ainsi, leur blocage présente peu d'effet sur les neurones normaux, mais pourrait diminuer l'excitabilité des neurones impliqués dans les crises d'épilepsie ou la douleur (Papich, Riviere 2018). Les conséquences de cette liaison entre la gabapentine et la sous-unité $\alpha 2\delta 1$ ont cependant été remises en question récemment, les preuves d'un effet de la gabapentine sur les courants calciques restant faibles. Des éléments supplémentaires sont donc nécessaires pour affirmer un lien entre cette liaison et une réduction importante de la libération de neurotransmetteurs excitateurs (Sills, Rogawski 2020).

Bien que la gabapentine soit structurellement apparentée à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), elle n'en constitue pas un agoniste, n'interagit pas avec les récepteurs GABA_A et GABA_B et ne semble modifier ni sa liaison, ni son absorption ou sa dégradation. Contrairement à d'autres anticonvulsivants tels que la phénytoïne ou la carbamazépine, la gabapentine n'interagit pas avec les canaux dépendant du sodium. Par ailleurs, aucune affinité pour des récepteurs de neurotransmetteurs comme ceux des benzodiazépines, de la dopamine, du glutamate ou du NDMA n'est rapportée (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments* 2023).

2. Effets connexes rapportés ou non démontrés

a) Absence de modification significative des paramètres oculaires

Peu d'études ont investigué l'effet de l'administration de gabapentine sur les variables oculaires dans les espèces canine et féline. Cependant, il semblerait qu'administrée à neuf jeunes chiens beagles, selon un schéma posologique de 10 mg/kg

PO trois fois par jour pendant trois jours sous forme liquide, elle n'affecte pas négativement la production de larmes, la pression intra-oculaire (PIO), le diamètre pupillaire (DP), la stabilité du film lacrymal ou la sensibilité cornéenne chez les chiens en bonne santé de telle manière à favoriser ou aggraver des affections oculaires préexistantes. En effet, les trois premiers jours d'administration de gabapentine, Shukla et al. (2020) observaient uniquement une diminution significative de la PIO moyenne, d'environ 0,45 mmHg. Précisons cependant que cette diminution reste cliniquement peu remarquable, que son évaluation a été menée en utilisant la première valeur obtenue sans message d'erreur pour la pression intra-oculaire, et que la réalisation d'une moyenne sur trois de ces valeurs aurait pu permettre l'obtention de données plus fiables (Shukla et al. 2020). En effet, lorsqu'ils comparaient la PIO entre sa valeur de base et sa valeur deux heures après une administration d'environ 30 mg/kg de gabapentine PO chez 12 chiens sains, Violette et al. (2022) n'observaient pas de modification significative de la PIO (Violette et al. 2022). On retrouve cependant une possibilité d'influence de la gabapentine sur la PIO au cours de l'anesthésie dans une étude réalisée précédemment. En effet, l'administration de 50 mg/kg de gabapentine PO deux heures avant induction de l'anesthésie préviendrait l'augmentation de la PIO à la suite de l'induction de l'anesthésie avec 6 mg/kg de propofol, en particulier au cours des 10 premières minutes suivant l'intubation trachéale. Il semble important de noter que cette même étude ne présentait pas de différence significative de PIO avant induction entre les chiens ayant reçu de la gabapentine et ceux ayant reçu un placebo deux heures auparavant (Trbolova, Ghaffari, Capik 2017).

Par ailleurs, les autres paramètres oculaires mesurés (quantité de larmes produites, temps de rupture du film lacrymal, sensibilité cornéenne et diamètre pupillaire) ne semblent pas avoir été affectés par l'administration de gabapentine. En ce qui concerne l'absence de modification du diamètre pupillaire, l'observation semble valable à la fois pour une administration unique de gabapentine à 30 mg/kg PO et pour un schéma posologique de 10 mg/kg PO toutes les huit heures. Elle reste cependant à nuancer, une période d'acclimatation étant absente dans le premier cas et une de sept jours préalables à la période sous traitement étant probablement de trop courte durée dans le second. En effet, cette période, si elle est trop courte, peut être corrélée à un stress augmenté, une augmentation du tonus sympathique et en conséquent une mydriase. Les valeurs de référence du diamètre pupillaire considérées dans les études de Shukla et al. (2020) et de Violette et al. (2022) peuvent ainsi être considérées comme imprécises. Enfin, l'absence de modification de la sensibilité cornéenne directement liée à l'administration de gabapentine laisse supposer une absence d'effet analgésique significative sur la cornée de celle-ci (Shukla et al. 2020).

Ces différents paramètres n'ont pas été étudiés sur une durée de traitement plus prolongée que trois jours et d'autres études seraient nécessaires pour évaluer un effet

chez les chiens qui en reçoivent sur un plus long terme. De plus, il serait nécessaire d'étudier à nouveau ces effets à la suite d'une administration d'une dose plus importante de gabapentine, en particulier pour les paramètres autres que la PIO et le diamètre pupillaire. Par ailleurs, une modification plus marquée des paramètres oculaires pourrait être observée en prenant également en compte des animaux présentant des atteintes oculaires déjà existantes ou faisant partie de races prédisposées à des maladies oculaires spécifiques (glaucome, kératite ulcéraire, etc.).

Enfin, tandis que des troubles visuels et de la fonction rétinienne ont été rapportés chez des humains recevant de la gabapentine dans le cadre du traitement de l'épilepsie, la réalisation d'un électrorétinogramme ne révèle pas de modifications significatives deux heures après l'administration de 30 mg/kg PO de gabapentine à des chiens sains (Violette et al. 2022).

En ce qui concerne l'espèce féline, une seule étude a investigué l'effet de l'administration de gabapentine par voie orale sur les paramètres oculaires. Elle ne révèle pas de modification significative de la PIO, du diamètre pupillaire ou de la sécrétion lacrymale à la suite d'une administration d'environ 20 mg/kg PO de gabapentine chez 10 chats. Il n'est cependant pas exclu qu'une augmentation de l'effectif de cette étude révèle une diminution significative de la PIO à ces mêmes doses (Crowe et al. 2022).

b) Absence de modification significative des paramètres cardiovasculaires chez les chats

Les effets de l'administration de gabapentine sur les paramètres échocardiographiques ont été étudiés uniquement chez des chats sains. Les doses administrées variaient entre 100 et 150 mg/kg PO par chat, soit une dose moyenne variant entre 20 et 31 mg/kg. Seuls les paramètres observés comme modifiés seront décrits ici, mais la liste des paramètres mesurés dans les différentes études citées sont disponibles dans l'*Annexe 1 : Liste des variables mesurées ou calculées en lien avec la fonction cardio-vasculaire parmi les études de Allen et al. (2021), Veronezi et al. (2022) et Ruviano Tuleski et al. (2022)*.

Ainsi, pour une administration unique de 28 mg/kg PO en moyenne de gabapentine, Allen et al. (2021) rapportaient une réduction modeste de la fonction systolique deux heures après administration. Elle était mise en évidence par une diminution significative de la fraction de raccourcissement en mode 2D en comparaison avec sa valeur initiale et au groupe témoin. Une augmentation significative du diamètre interne du ventricule gauche en systole en mode temps-mouvement était également observée, en comparaison au groupe témoin seulement. Cependant, tous les paramètres mesurés restaient compris dans les valeurs de référence. Il n'est pas exclu pour autant

que la faible taille de l'échantillon d'étude (10 chats) n'ait pas permis de révéler certaines modifications qui auraient pu se révéler significatives sur un plus grand échantillon (Allen, LeBlanc, Scollan 2021).

Sur un échantillon de taille plus importante (20 chats), Veronezi et al. (2022) ont répété ces mesures 101 minutes en moyenne après administration de 100 mg PO de gabapentine par chat (soit une dose moyenne de 31 mg/kg) ou d'un placebo. Aucune modification des paramètres échocardiographiques n'était alors rapportée entre le groupe traité et le groupe témoin. Cependant, lorsqu'ils étudiaient la fusion des ondes de remplissage ventriculaire au moment de l'acquisition des valeurs basales (T1) et après administration de l'une des deux gélules (T2), ils observaient des divergences. En effet, la proportion de chats ayant reçu de la gabapentine et dont les ondes étaient fusionnées à T1 mais pas à T2 était significativement plus élevée (45 %) que celle retrouvée dans le groupe témoin (15 %). Cette fusion peut être observée lorsque la fréquence cardiaque dépasse 170 battements par minute. L'augmentation significative de la dissociation des ondes à T2 chez les chats recevant de la gabapentine pouvait ainsi être reliée à un effet anxiolytique de la gabapentine chez le chat (cf. II.C.2 « Réduction des réactions de peur et de l'anxiété chez le chat »). Cela suggère que l'administration de gabapentine permettrait d'améliorer l'évaluation échocardiographique de la fonction diastolique du ventricule gauche, lorsque administrée environ 100 minutes avant l'examen. A nouveau, cette étude présente une faible puissance statistique et ne permet pas d'exclure toute modification des paramètres mesurés à la suite de l'administration de 100 mg PO de gabapentine à un chat sain. (Veronezi et al. 2022)

Par ailleurs, Ruviano Tuleski et al. (2022) ont mesuré des paramètres similaires chez 25 chats ayant reçu 100 mg PO de gabapentine (soit 20 mg/kg en médiane), 60 minutes avant la réalisation d'un électroencéphalogramme et d'une mesure de pression artérielle systolique, et 70 minutes avant une échocardiographie. Ils décrivent des modifications minimales de certains paramètres en comparaison avec leur valeur de base : une augmentation de l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole, une augmentation de la vitesse maximale de l'onde E et une diminution de la vitesse diastolique maximale mesurée au niveau de la partie septale de l'anneau mitral. Contrairement aux observations notées par Allen et al. (2021), aucun de ces paramètres n'est directement lié à la fonction systolique. De plus, leurs modifications ne semblent pas se révéler déterminantes pour interpréter un examen échocardiographique. Par ailleurs, la comparaison de l'électroencéphalogramme avant administration de gabapentine à celui réalisé 70 minutes après administration ne montre pas de différence majeure (Ruviano Tuleski et al. 2022).

Enfin, De Lombaert et al. (2023) ont souhaité étudier plus précisément les effets de l'administration de gabapentine sur la pression artérielle des chats. En effet, les chats présentés en consultation peuvent présenter une hypertension situationnelle liée à une

augmentation de la pression artérielle systémique, en raison du stress généré par la visite. Cela peut limiter le diagnostic d'hypertension artérielle systémique dans cette espèce, mettant en évidence la nécessité d'options thérapeutiques permettant de réduire leur stress et limiter l'hypertension situationnelle. Dans ce contexte, De Lombaert et al. (2023) ont étudié les effets de l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de gabapentine sur la pression artérielle de cinq chats, dans leur environnement domestique et en consultation vétérinaire, au moyen d'une étude prospective, randomisée, masquée, croisée et contrôlée par placebo. Les chats inclus dans cette étude étaient équipés de cathéters téléométriques de mesure de pression artérielle, qui leur avaient été implantés chirurgicalement dans l'artère fémorale, permettant une mesure directe continue de la pression artérielle. Dans un premier temps, la pression artérielle directe était enregistrée en continu pendant 24 heures précédant et quatre heures suivant l'administration du médicament étudié, pour chaque traitement. Dans un second temps, la gabapentine était administrée 90 minutes avant le transport vers la clinique vétérinaire où se déroulait ensuite une consultation au cours de laquelle la pression artérielle était mesurée en continu, toujours par le biais du dispositif.

Aucune différence significative n'était observée entre les chats traités par placebo et ceux ayant reçu de la gabapentine : tous présentaient une augmentation de leur pression artérielle systolique en clinique, par rapport à sa valeur de base dans leur environnement domestique. De plus, indépendamment du traitement reçu, aucune variation significative de pression artérielle n'était objectivée lorsque les chats n'étaient pas perturbés. La gabapentine ne semble donc pas affecter la pression artérielle chez des chats sains. Cependant, l'effectif d'étude restait très réduit et une importante variabilité interindividuelle était notée, limitant l'exploitation possible de ces résultats. De plus, ces résultats ne permettent pas de connaître l'effet de la gabapentine chez les chats atteints d'hypertension artérielle systémique pathologique.

En revanche, la fréquence cardiaque était significativement diminuée de 12 battements par minute au cours des quatre heures suivant l'administration de gabapentine lorsque les chats n'étaient pas perturbés (De Lombaert et al. 2023).

Ces quatre études ne révèlent donc pas de modification significative de la pression artérielle systolique mesurée au Doppler à la suite d'une administration de gabapentine PO chez des chats sains. Toutes ces données suggèrent ainsi que la gabapentine semble un médicament adapté lorsqu'il est nécessaire de maintenir une fonction cardiovasculaire et hémodynamique normale et qu'une sédation légère est nécessaire. Il convient toutefois de rester prudent lors de son utilisation chez des chats qui présentent une maladie cardiaque, toutes ces études ayant porté uniquement sur des chats sains.

c) *Impact sur la concentration alvéolaire minimale en isoflurane*

On sait que chez les chats, l'utilisation de concentrations importantes d'agents anesthésiques volatils, dont fait partie l'isoflurane, peut entraîner des effets indésirables au niveau pulmonaire et cardiovasculaire. En diminuant ces concentrations tout en conservant une anesthésie assez profonde, ces effets indésirables pourraient potentiellement se voir être diminués. Dans ce contexte, il est intéressant de déterminer la concentration alvéolaire minimale nécessaire en agent anesthésique volatil et les facteurs qui peuvent l'influencer. La concentration alvéolaire minimale en isoflurane (CAM_{ISO}) correspond à la concentration alvéolaire minimale nécessaire à l'isoflurane pour supprimer chez la moitié des sujets une réponse intentionnelle aux stimuli douloureux (Johnson et al. 2019).

L'impact de l'administration de gabapentine sur la CAM_{ISO} a fait l'objet d'une étude dans l'espèce canine et de deux études dans l'espèce féline. Parmi ces dernières, l'une s'intéresse à l'administration de gabapentine par voie intraveineuse, l'autre à une administration par voie orale.

Chez le chien, l'évolution de la CAM_{ISO} a été étudiée chez six chiens en bonne santé à la suite d'une administration de 20 mg/kg PO de gabapentine en moyenne, deux heures avant induction de l'anesthésie avec 6 mg/kg de propofol. L'anesthésie était ensuite entretenue avec de l'isoflurane dans de l'oxygène, à la suite d'une intubation endotrachéale des animaux. L'évaluation de la CAM_{ISO} était alors débutée après stabilisation de la concentration d'isoflurane de fin d'expiration, au moins trois heures après administration de la gabapentine ou du placebo, soit après t_{max} . Il était alors observé une diminution significative de la CAM_{ISO} d'environ 20 % chez les chiens ayant reçu de la gabapentine, en comparaison à ceux ayant reçu un placebo. De plus, le temps écoulé entre l'arrêt d'apport d'isoflurane et l'extubation était significativement plus faible lorsque les chiens ont reçu de la gabapentine. La CAM_{ISO} n'a pas été évaluée pour une administration de gabapentine par une autre voie ou à une autre dose chez cette espèce (Johnson et al. 2019).

Chez le chat, on retrouvait les mêmes observations de modification de la CAM_{ISO} à la suite d'une administration de 100 mg de gabapentine PO (soit 30 mg/kg en moyenne) chez six chats. Lorsque la gabapentine ou le placebo sont administrés 30 minutes avant induction de l'anesthésie, soit deux heures avant le début de la détermination de la CAM_{ISO} , cette dernière est réduite d'environ 30 % en comparaison au groupe témoin. Le temps d'extubation n'est en revanche pas significativement différent entre les deux groupes (Chen et al. 2023).

Au contraire, lors d'une administration de gabapentine par voie intraveineuse chez six chats en bonne santé, la CAM_{ISO} ne semble pas significativement modifiée. En effet, indépendamment de la concentration sérique en gabapentine atteinte (entre 1 et 20

$\mu\text{g/mL}$), aucune différence significative n'est observée avec la CAM_{ISO} déterminée en l'absence d'administration de gabapentine. Certaines de ces concentrations sont pourtant associées à un effet thérapeutique chez l'Homme (cf. I.A.2.e)(ii) « Schéma posologique recommandé sur la base des études pharmacocinétiques ») (Reid, Pypendop, Ilkiw 2010). La raison de cette différence d'évolution de la CAM_{ISO} selon la voie d'administration de la gabapentine n'est pas élucidée. De plus, il n'est pas possible de comparer ces concentrations sériques en gabapentine à celles correspondantes aux CAM_{ISO} déterminées dans les études menées par Johnson et al. (2019) et Chen et al. (2023), car elles n'ont pas été mesurées dans ces dernières.

Ainsi, la gabapentine lorsqu'elle est administrée par voie orale à des doses de 20 et 30 mg/kg respectivement chez le chien et le chat semble réduire la CAM_{ISO} . Cette observation ne semble pas vérifiée lorsque la gabapentine est administrée par voie intraveineuse chez le chat. La réalisation d'études supplémentaires, en administrant des doses de gabapentine plus élevées par voie intraveineuse est nécessaire pour confirmer ces données et éventuellement observer un effet dose-dépendant. En effet, chez le rat, seules des doses importantes de gabapentine administrées par voie intrapéritonéale avaient révélé une réduction significative de la CAM_{ISO} (Chen et al. 2023).

Paramètres oculaires

- Chez les chiens sains, l'administration de gabapentine par voie orale à des doses comprises entre 10 et 30 mg/kg ne semble pas modifier significativement les paramètres oculaires (production de larmes, PIO, DP, stabilité du film lacrymal, sensibilité cornéenne, électrorétinogramme).
L'administration de 50 mg/kg PO de gabapentine deux heures avant l'induction semble prévenir l'augmentation de la PIO des chiens sains au cours d'une anesthésie, pendant les 10 minutes suivant l'intubation trachéale.
- Chez les chats sains, l'administration de 20 mg/kg PO de gabapentine ne semble également pas modifier significativement la PIO, le DP ou la sécrétion lacrymale.

Paramètres cardiovasculaires :

Chez des chats sains, l'administration de 20 mg/kg PO de gabapentine ne semble pas modifier les paramètres échocardiographiques de manière à altérer l'interprétation de l'examen échocardiographique.

L'administration de 100 mg de gabapentine deux heures avant une consultation ne semble pas prévenir l'hypertension situationnelle chez ces individus.

Influence sur la concentration minimale en isoflurane :

- Chez les chiens, l'administration de 20 mg/kg PO gabapentine deux heures avant induction permet une réduction d'environ 20 % de la CAM_{ISO} et diminue le temps d'extubation.
- Chez les chats, on observe des résultats similaires avec une réduction d'environ 30 % de la CAM_{ISO} deux heures après une administration de 100 mg PO de gabapentine, mais pas à la suite d'une administration IV. De plus, le temps d'extubation n'était en revanche pas modifié dans cette espèce.

C. Précautions et contre-indications d'utilisation

Aucune contre-indication n'est établie chez les animaux concernant l'utilisation de la gabapentine, mis à part dans le cas d'hypersensibilité rapportée à la substance active ou à l'un des excipients chez le patient (notamment le lactose chez l'Homme). Cependant, ce produit pharmaceutique n'étant autorisé que chez l'Homme, les données à ce sujet chez l'animal restent très restreintes (VetMedux™ 2023).

En médecine humaine, la gabapentine est également contre-indiquée dans le cas de patients âgés de moins de six ans, ou dans des cas de pancréatite aiguë développée sous traitement par la gabapentine. L'utilisation de gabapentine est par ailleurs déconseillée en cours de grossesse, mis à part si le bénéfice potentiel pour la mère est clairement prépondérant sur le risque potentiel encouru par le fœtus (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments* 2023). Il convient cependant de prendre quelques précautions lors de son utilisation chez le chien et le chat, notamment dans certaines situations développées ci-après.

1. Cas de la maladie rénale chronique

La gabapentine étant éliminée principalement par voie urinaire chez le chien, et son excrétion étant supposée rénale chez le chat, il est nécessaire de faire preuve de prudence lorsqu'elle est administrée à des patients présentant une maladie rénale chronique. Chez l'Homme, on sait que la présence d'une maladie rénale augmente significativement les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , T_{max} , demi-vie) de la gabapentine et diminue d'environ 60 à 85 % sa clairance en cas de dysfonctionnement rénal respectivement modéré et sévère. Il est alors nécessaire de diminuer la dose administrée de moitié pour prévenir une toxicité, pouvant se manifester principalement par des troubles nerveux (Quimby et al. 2022).

Chez des chats présentant une maladie rénale de stade IRIS II à III, en comparaison à des chats sains, était observée une concentration sérique en gabapentine normalisée en fonction de la dose significativement plus élevée chez les chats atteints de maladie rénale chronique (pour une dose administrée de 10 mg/kg) que chez les chats sains (à la fois pour une dose de 10 mg/kg et pour une dose de 20 mg/kg). Cette élévation était constatée à la fois trois heures et huit heures après administration par voie orale et la majorité des chats présentant une maladie rénale chronique (92 %) présentaient une concentration sérique en gabapentine normalisée supérieure à la valeur maximale relevée chez les chats sains ayant reçu 20 mg/kg.

Par ailleurs, cette concentration semblait significativement corrélée avec la créatinine sérique et la SDMA, étant en augmentation lorsque ces paramètres

augmentaient. De plus, la dose de 10 mg/kg chez des chats présentant une maladie rénale chronique de stade IRIS II ou III stable ne semblait pas entraîner de sédation trop importante (Quimby et al. 2022).

Des études supplémentaires comparant des chats atteints de maladie rénale chronique et des chats sains de même âge médian pourraient se révéler nécessaires, notamment en l'absence d'informations quant à l'effet de l'âge sur la clairance rénale chez le chat (non modifiée chez l'Homme). De plus, l'étude des paramètres pharmacocinétiques lors d'une administration répétée de gabapentine chez des chats présentant une maladie rénale chronique serait intéressante.

On retrouve, par extrapolation des données humaines, des recommandations empiriques d'ajustement du schéma posologique de la gabapentine chez le chat, rassemblées dans le Tableau II ci-dessous (Trepanier 2013) :

Tableau II : Recommandations empiriques de schémas posologiques de la gabapentine en cas de maladie rénale chronique, en fonction de la créatinémie et du stade IRIS.

Clairance de la créatinine	0.4-0.7 mL/kg/min	0.15 – 0.4 mL/kg/min	< 0.15 mL/kg/min
Concentration sérique en créatinine équivalente chez le chat	202 - 352 µmol/L	431 – 484 µmol/L	748 µmol/L
Stade IRIS équivalent	Stade II à III	Stade III à IV	Stade IV
Posologie recommandée	6 mg/kg q12h	6 mg/kg q24h	3-4 mg/kg q24h

Q12h = toutes les 12 heures ; q24h = toutes les 24 heures.

Notons cependant qu'il est nécessaire de confronter à l'état clinique des animaux le suivi de tels schémas posologiques, qui n'ont pas fait l'objet d'études supplémentaires.

Chez le chien, 32 à 36% de la gabapentine administrée est métabolisée en N-méthylgabapentine. Ainsi, il peut ne pas être nécessaire d'ajuster le schéma posologique si l'animal présente un dysfonctionnement rénal léger à modéré (VetMedux™ 2023). Cependant, aucune étude n'a étudié les concentrations sériques de gabapentine chez des chiens atteints de maladie rénale chronique.

Par ailleurs, il convient d'être vigilant lors de l'évaluation de la protéinurie chez des animaux recevant de la gabapentine. En effet, on a rapporté chez l'Homme des résultats faussement positifs au cours de l'évaluation semi-quantitative des protéines urinaires totales à l'aide d'une bandelette réactive. Il est ainsi conseillé de réévaluer cette protéinurie à l'aide d'une méthode qui repose sur un autre principe d'analyse.

2. Cas particulier des solutions orales contenant du xylitol

Il existe deux solutions buvables de gabapentine disposant d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) en France : le GABALIQUID GERIASAN® 50 mg/mL et le NEURONTIN® 250 mg/5mL. Ces deux médicaments sont disponibles uniquement dans les pharmacies hospitalières. Le NEURONTIN® 250 mg/mL contient du xylitol, un édulcorant artificiel. Les principaux signes cliniques associés à l'ingestion de xylitol apparaissent généralement 30 à 60 minutes après ingestion, et correspondent principalement à des vomissements et de la léthargie, mais peuvent progresser rapidement vers une ataxie et des convulsions, voire la mort en cas d'intoxication sévère. Ils apparaissent anecdotiquement pour des doses ingérées inférieures à 100 mg/kg. Le xylitol peut se révéler toxique chez les chiens, provoquant une hypoglycémie et des lésions hépatiques à des doses dépassant respectivement 100 mg/kg et 500 mg/kg. L'insulinémie augmente en 20 à 40 minutes, entraînant une diminution de la glycémie dès 30 à 60 minutes après ingestion. Parmi les autres anomalies biochimiques observées, on note une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une élévation des acides biliaires et des enzymes liées à la fonction hépatique, telles que l'alanine aminotransférase (ALT), la gamma-glutamyl transférase (GGT), la phosphatase alcaline (ALKP) et la glutamate déshydrogénase (GLDH). Ce seuil de toxicité n'est pas atteint lorsque des doses standard sont utilisées, cependant il convient de rester prudent lors de l'administration concomitante à l'animal d'autres médicaments pouvant également contenir du xylitol. (Papich 2020; Jerzsele et al. 2018).

Chez les chats l'ingestion de xylitol ne semble pas toxique, même à des doses atteignant 1 g/kg, qui ne provoquent pas de modifications significatives de la glycémie qui reste dans des valeurs physiologiques. A ces mêmes doses, aucun signe clinique particulier n'est observé, mise à part une possible hypersalivation modérée transitoire et une possible diarrhée, dont l'apparition ne semble pas liée à la dose administrée. De même, pour des doses identiques et des doses inférieures, on note une persistance dans les valeurs physiologiques de la kaliémie, la natrémie, la phosphatémie et des paramètres biochimiques liés à la fonction rénale ou hépatique. Il convient cependant de rester prudent si l'on est amené à administrer une telle solution buvable à un chat, les effets secondaires de l'ingestion de xylitol par les chats n'ayant pas été étudiés sur le long terme (Jerzsele et al. 2018).

3. Interactions médicamenteuses rapportées

Des interactions médicamenteuses ont été rapportées chez l'Homme. Bien que non documentées chez l'animal, il convient de suivre quelques recommandations lors de la prescription de médicaments en association avec celle de gabapentine.

Ainsi, l'administration de gabapentine par voie orale doit être séparée d'au moins deux heures de celle d'anti-acides contenant du magnésium ou de l'aluminium. En effet, leur administration par voie orale trop rapprochée peut entraîner une diminution de 24 % de la biodisponibilité orale de la gabapentine. De plus, une administration IV ou par voie épidurale de doses importantes de magnésium peut accroître le degré de sédation engendré par l'administration de gabapentine.

Enfin, l'administration simultanée de dépresseurs du système nerveux central (agents sédatifs ou tranquillisants, benzodiazépines, opioïdes etc.) peut également augmenter le risque de sédation de manière importante. En particulier, l'administration conjointe d'hydrocodone ou de morphine avec la gabapentine est susceptible d'augmenter l'aire sous la courbe de la gabapentine, et ainsi d'accroître son efficacité ou ses effets secondaires. Inversement, la gabapentine est susceptible de réduire l'efficacité de l'hydrocodone. L'ajustement des doses administrées ainsi qu'une évaluation préalable du rapport bénéfice / risque de leur administration conjointe doit donc être envisagé dans ces situations. Une surveillance renforcée du patient sera alors également nécessaire.

En 2019, un rapport de la *Food and Drug Administration* alertait quant aux difficultés respiratoires majeures pouvant survenir à la suite de l'administration de gabapentine chez les patients présentant des facteurs de risque respiratoires. Parmi ces facteurs de risques figuraient notamment l'utilisation conjointe de médicaments dépresseurs du système nerveux central et les affections réduisant la fonction pulmonaire. Des cas de dépression respiratoire et de décès liés à une administration concomitante de gabapentine et de dépresseur du système nerveux central ont été signalés. Ce choix doit donc relever d'une très grande vigilance, notamment chez les patients les plus fragiles. (VetMedux™ 2023; Papich 2020; *Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*; U.S. Food And Drug Administration 2019).

4. Arrêt brutal du traitement

Dans le cas d'un arrêt brutal du traitement chez l'Homme dans un contexte d'usage aigü (durée et dose non précisées) et chronique de la gabapentine, des symptômes liés au sevrage ont été décrits : crises d'épilepsie d'apparition précoce, douleurs, hyperhidrose, nausées, etc. Dans ce contexte, il est recommandé de réaliser un

sevrage progressif de gabapentine chez l'Homme comme chez l'animal. Une diminution progressive de la dose sur au moins une semaine, quelle que l'indication, est ainsi préconisée chez l'Homme. Ces symptômes de sevrage apparaissent généralement dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement. Cet effet n'a pas été rapporté chez l'animal (VetMedux™ 2023; *Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*).

5. Cas de la gestation et l'allaitement

La gabapentine doit être utilisée avec précautions au cours de la gestation et de l'allaitement. En effet, on sait actuellement que la gabapentine traverse la barrière placentaire (Radulovic et al. 1995). De plus, la gabapentine est également retrouvée dans le lait des individus qui en reçoivent. Chez les vaches Holstein-Friesian ayant reçu une dose orale de 10 ou 20 mg/kg de gabapentine, que la gabapentine était retrouvée dans le lait maternel, avec un rapport moyen lait / plasma de 0.23. Cela correspondrait chez un enfant humain allaité à une exposition à une dose maximale de 1 mg/kg/jour.

De plus, chez le rat, les souris et les lapins, à des doses égales ou supérieures aux doses maximales utilisées chez l'humain, on observe divers effets fœtotoxiques et tératogènes (par exemple : perte fœtale, hydronéphrose, ossification retardée, etc.). Ainsi, il n'est pas recommandé d'utiliser la gabapentine chez la femme enceinte, et donc par extension chez la chienne et la chatte gestantes, mis à part si un bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le potentiel risque encouru par le fœtus (VetMedux™ 2023; *Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*).

6. Effets indésirables

Chez l'Homme, on retrouve parmi les effets indésirables très fréquents (plus d'un cas sur 10) associés à l'administration de gabapentine :

- une ataxie ;
- une somnolence ;
- des étourdissements ;
- une sensation de vertige ;
- une apparition de fièvre et/ou d'une infection virale

(*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023; Vidal 2023*).

En médecine vétérinaire, ces effets indésirables sont principalement rapportés aux cours des différentes études cliniques, et ne sont généralement pas étudiés sur le long terme.

a) *Troubles nerveux chez les petits animaux*

Comme nous venons de le voir, la sédation et l'ataxie figurent parmi les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés à la suite de l'administration de gabapentine chez les espèces canine ou féline. Ainsi selon les études menées, une sédation est notée chez 70 % des chats et 64 % des chiens suite à l'administration de gabapentine PO à des doses respectives de 100 mg/chat et 50 mg/kg (Allen, LeBlanc, Scollan 2021; Stollar et al. 2022). Une ataxie est relevée chez 70% des chats et 17% des chiens après des doses respectives administrées PO de 100 mg/chat et 25 à 30 mg/kg (Allen, LeBlanc, Scollan 2021; Bleuer-Elsner, Medam, Masson 2021). Notons cependant que ces effets secondaires nerveux à la suite d'une administration de gabapentine à des doses similaires dans l'espèce féline ne sont pas toujours rapportés (Pankratz et al. 2018). De plus, bien que Haaften et al. (2017) aient observé une augmentation de la sévérité de la sédation chez les chats ayant reçu les doses de gabapentine les plus importantes (soit plus de 25 mg/kg chez 15 % des chats inclus dans l'étude), De Azevedo et al. (2023) et Allen et al. (2021) n'ont pas établi de corrélation entre l'intensité des effets secondaires rencontrés et la dose administrée suite à l'administration de 100 mg PO de gabapentine par chat (van Haaften et al. 2017; de Azevedo et al. 2023; Allen, LeBlanc, Scollan 2021). Si l'on observe un effet sédatif, bien que la dose administrée soit réduite, on peut généralement éviter cet effet en augmentant progressivement la dose sur quelques semaines jusqu'à atteindre celle nécessaire pour observer un effet thérapeutique. Cet effet est notamment plus souvent rencontré chez les patients recevant d'autres sédatifs (tramadol, phénobarbital par exemple (Platt et al. 2006)). Si ces effets persistent, il peut alors se révéler nécessaire de réduire de moitié la dose administrée ou d'envisager une autre alternative thérapeutique (VetMedux™ 2023; Papich 2020). Cependant, ils se résolvent généralement spontanément après deux à 10 heures (Pankratz et al. 2018; Kruszka et al. 2021).

De Azevedo et al. (2023) rapportent une modification significative de certaines composantes de l'examen neurologique chez des chats en bonne santé après administration de 100 mg de gabapentine. En effet, parmi les chats ayant reçu de la gabapentine, certains présentent des modifications de leur démarche ou une altération significative de leurs réactions posturales. Ainsi 24 % présentent une ataxie, 77 % présentent un déficit de leur placer tactile et 29 % un déficit neurologique lors de sautellement et de marche en brouette. Par ailleurs, 91 % des chats ayant reçu de la gabapentine présentent un déficit neurologique sur au moins un membre lors de la réalisation des placers proprioceptifs, contre 25 % des chats ayant reçu un placebo. Cette différence n'est cependant pas significative mais pourrait se révéler l'être en prenant un plus gros effectif d'étude (les placers proprioceptifs ayant pu être réalisés seulement chez quatre chats ayant reçu le placebo). De même, une diminution non significative du clignement à la menace et une apparition de somnolence ont été rapportés chez

respectivement 18 % et 12 % des chats. Ces diminutions pourraient cependant se révéler significatives sur un plus grand échantillon d'étude. L'examen des autres nerfs crâniens, des réflexes médullaires ou encore la coopération des chats ne semblaient pas significativement affectés par l'administration de gabapentine en comparaison à celle du placebo.

Ainsi, il est recommandé de répéter l'examen neurologique des animaux recevant de la gabapentine, au moins huit heures après la dernière administration pour pouvoir l'interpréter convenablement. De plus, l'influence de l'administration de gabapentine sur l'examen neurologique reste à évaluer en ce qui concerne d'autres situations (administration répétée, doses administrées plus élevées, chats présentant déjà des troubles nerveux) (de Azevedo et al. 2023).

Enfin, on retrouve de manière anecdotique l'apparition de fasciculations mineures et d'une proci-dence de la troisième paupière (van Haaften et al. 2017; Guedes et al. 2018; Kruszka et al. 2021).

b) Troubles digestifs

Des troubles digestifs peuvent également être rapportés à la suite de l'administration de gabapentine par voie orale. Ainsi, on observe des vomissements chez 10 % des chats et 9 % des chiens, ainsi qu'une hypersalivation chez 6 % des chats et 11 % des chiens. Ces effets secondaires n'ont cependant pas été soumis à des analyses statistiques et l'hypersalivation est aussi généralement retrouvée chez les animaux ayant reçu un placebo. Elle se résolvait dans la plupart des cas entre deux et huit heures suivant l'administration de gabapentine (van Haaften et al. 2017; Stollar et al. 2022; Pankratz et al. 2018; Bleuer-Elsner, Medam, Masson 2021). L'apparition de diarrhée chez ces deux espèces a par ailleurs été rapportée mais aucun lien n'a clairement été établi entre l'administration de la gabapentine et son apparition (KuKanich, Cohen 2011; Guedes et al. 2018).

c) Données de sécurité préclinique

Après administration par voie orale de gabapentine à des souris à des doses de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans, on note une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pancréatiques acineuses, uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte, soit 2000 mg/kg. Cela correspond à des concentrations plasmatiques maximales 10 fois plus élevées que celles retrouvées chez les sujets traités par 3600 mg/jour (dose maximale conseillée en médecine humaine). Ces tumeurs correspon-daient à des tumeurs malignes de faible grade, n'affectant pas la survie des animaux, sans métastases ou atteinte des tissus adjacents.

A ce jour, et selon les expérimentations animales, la gabapentine ne comporterait aucun effet indésirable sur la fertilité, ni de potentiel génotoxique. Le risque tératogène induit par l'administration de gabapentine PO reste quant à lui imprécis. Seul un retard de développement foetal ayant été rapporté au cours des études pré-cliniques. On observe ainsi un retard d'ossification chez les rongeurs, et une augmentation de l'apparition d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose suite à l'administration de doses équivalentes de une à cinq fois la dose humaine de 3600 mg, exprimée en mg/m² (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*).

Le risque chez l'Homme associé à ces données n'est pas connu.

d) Toxicité

La dose létale médiane chez le rat est supérieure à 8 g/kg. Chez l'Homme, l'ingestion de 49 grammes de gabapentine n'a pas entraîné de toxicité aiguë menaçant le pronostic vital. Les effets secondaires à un surdosage sont les suivants : somnolence, léthargie, étourdissements, diplopie, trouble de l'élocution et/ou diarrhée légère. De plus, l'administration concomitante de gabapentine avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central est susceptible d'engendrer un coma. Chez l'Homme, un traitement de soutien permet une récupération complète par la suite (*Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments 2023*).

Entre 2009 et 2013, 565 absorptions accidentelles de gabapentine ont été rapportées au Centre Antipoison Animal de l'ASPCA. Parmi les 462 cas renseignés chez les chiens, 90 présentaient des symptômes d'intoxication clinique, correspondant à de l'ataxie (24 %), la léthargie (22 %) et des vomissements (16 %). Parmi les 103 chats concernés, on retrouvait de la léthargie, de la sédation et de l'ataxie. Aucun décès n'était rapporté parmi ces cas. (Masson et al. 2023; Crowell-Davis, Irimajiri, de Souza Dantas 2019).

e) *Bilan sur les effets indésirables possibles de la gabapentine*

- Une réduction de la dose administrée est nécessaire en cas de maladie rénale chronique.
- Certaines solutions buvables de gabapentine contiennent du xylitol, toxique chez le chien à des doses dépassant 100 mg/kg.
Le seuil de toxicité n'est pas atteint lorsque des schémas posologiques standard sont utilisées, mais il convient de rester prudent si le chien traité reçoit également d'autres médicaments pouvant contenir du xylitol.
Le xylitol ne semble pas toxique chez les chats, du moins à court terme.
- L'administration de gabapentine par voie orale doit être séparée d'au moins deux heures de celle d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, au risque d'observer une diminution de sa biodisponibilité.
- En cas d'association de la gabapentine avec des dépresseurs du système nerveux central, une sédation excessive peut être observée. Des cas de dépression respiratoire liés à une telle association ont également été rapportés en médecine humaine.
- La gabapentine traverse la barrière placentaire. Son utilisation n'est pas recommandée chez la chienne et la chatte gestantes au risque d'engendrer des effets tératogènes et fœtotoxiques.
- Les principaux effets indésirables associés à l'administration de gabapentine sont des troubles nerveux (ataxie et sédation), digestifs (vomissements et hypersalivation).
 - L'apparition et l'intensité des troubles nerveux sont très variables selon les individus. Si leur intensité est trop importante, une diminution de la dose administrée permet généralement leur atténuation.
Ils se résolvent spontanément en deux à 10 heures.
 - Chez des chats sains, la gabapentine peut modifier significativement les résultats d'un examen neurologique à la suite d'une administration de 100 mg de gabapentine.
- La dose létale médiane chez le rat est supérieure à 8 g/kg.

D. Développement de l'utilisation de la gabapentine en médecine humaine puis vétérinaire

1. Utilisation en médecine humaine

a) *Indications d'utilisation en médecine humaine*

L'utilisation médicale de la gabapentine a été autorisée pour la première fois aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en 1993, comme traitement d'appoint des crises d'épilepsie focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes (Radulovic et al. 1995). En France, la première autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique à base de gabapentine a été délivrée le 12 octobre 1994 pour des gélules de 100, 300 et 400 mg de Neurontin, au laboratoire Viatris Up. Ces spécialités ont ensuite été commercialisées à partir du 19 septembre 1995. En 2011, une spécialité à base d'une prodrogue de la gabapentine (HORIZANT[®], gabapentine enacarbil) est autorisée par la FDA aux Etats-Unis, permettant une libération prolongée de gabapentine. Elle rend possible une administration quotidienne chez l'Homme de la spécialité pour certaines indications thérapeutiques (U.S. Food And Drug Administration 2020).

En France, les spécialités pharmaceutiques à base de gabapentine disposent d'une autorisation de mise sur le marché pour les indications suivantes :

- Traitement des douleurs neuropathiques périphériques : neuropathie diabétique, névralgie post-zostérienne chez l'adulte ;
- Traitement d'appoint de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 6 ans ;
- Traitement en monothérapie de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans.

b) *Formes pharmaceutiques disponibles*

Aucune forme pharmaceutique de la gabapentine n'est disponible en médecine vétérinaire.

En pharmacie humaine, la gabapentine est disponible en gélules de 100, 300, 400 mg, et en comprimés sécables de 600 et 800 mg. Il existe deux solutions buvables de gabapentine disposant d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) en France : le GABALIQUID GERIASAN[®] 50 mg/mL et le NEURONTIN[®] 250 mg/5mL. Un comprimé gastrorésistant (GRALISE[®]) est disponible et commercialisé aux Etats-Unis. La C_{max} alors est atteinte au bout de huit heures chez l'homme, permettant alors une administration une fois par jour pour certaines indications thérapeutiques. Un comprimé à libération

prolongée à base d'une prodrogue de la gabapentine, la gabapentine enacarbil (HORIZANT[®]) est également commercialisé aux Etats-Unis, permettant d'atteindre la C_{max} au bout de cinq à sept heures. Ces deux spécialités ne sont pas disponibles en France et leur efficacité n'a pas été évaluée chez le chien ou le chat. (Vidal 2023; U.S. Food And Drug Administration 2023; 2020)

Le prix public toutes taxes comprises fixé par le comité économique des produits de santé (CEPS) varie entre sept et 22 € pour une boîte de 90 gélules de respectivement 100 mg et 400 mg. En ce qui concerne les boîtes de 90 comprimés de 600 mg et 800 mg, il s'élève à environ 27 €. Ce prix ne tient pas compte des horaires de dispensation des pharmaciens (VIDAL 2023).

Les gélules et les comprimés disponibles en France se conservent entre deux et trois ans et à une température inférieure à 25 ou 30 °C, selon les spécialités pharmaceutiques. De plus, dans certains cas, en cas de présentation dans un flacon en polyéthylène haute densité, il n'est possible de les conserver que 12 mois après ouverture, dans le conditionnement d'origine.

c) Dériver d'utilisation

Au cours des dernières années, la gabapentine compte parmi les 10 médicaments les plus prescrits aux Etats-Unis. De plus, le nombre de patients humains en recevant, a triplé entre 2002 et 2015 et 80 % des ordonnances de gabapentine sont relatives à un usage hors AMM. Cette utilisation hors AMM est associée à un accroissement des effets indésirables et à une augmentation du potentiel de détournement et d'abus de la gabapentine.

Ce potentiel d'abus était évalué comme faible par les vétérinaires interrogés (exerçant aux Etats-Unis et au Canada) par Reader et al. (2021) au travers d'un questionnaire anonyme en ligne. Pourtant, on observe une réelle existence d'abus ou de détournement de son usage dans le monde. Bien que leur prévalence soit estimée comme faible, leur importance est augmentée entre 40 et 65 % chez les individus qui disposent d'une ordonnance de gabapentine destinée à un usage humain. Cette augmentation peut, entre autres être liée à l'importante utilisation hors AMM de la gabapentine, son faible coût et la facilité d'obtenir une ordonnance pour des quantités importantes. Peu de vétérinaires semblent conscients de ce risque d'abus associé. Parmi ceux interrogés par Reader et al. (2021), la majorité autorisaient des demandes de renouvellement pour des quantités importantes sans mise en place de mesures associées. Bien qu'un phénomène de dépendance semble peu probable dans les espèces canine et féline, ces pratiques sont susceptibles de participer à un détournement récréatif de ce médicament (Reader, Olaitan, McCobb 2021).

En France, le mésusage des gabapentinoïdes est en augmentation très importante pour la prégabaline et plus discrète en ce qui concerne la gabapentine dont le t_{max} est plus tardif. En effet, d'après l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), la gabapentine a fait l'objet de seulement 11 citations, contre 429 citations pour la prégabaline qui constitue le premier produit cité en ce qui concerne les ordonnances falsifiées en 2019. Il n'est cependant pas exclu que le renforcement des conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline en vigueur depuis le 24 mai 2021 favorise un report de ces dérives sur la gabapentine. Depuis la commercialisation de la gabapentine, 10 notifications d'addictovigilance ont été rapportées en France. La première notification remonte à 2007, et 5 notifications ont eu lieu en 2018. Ces cas correspondent à des abus, un mésusage ou des cas de dépendance associés ou non à un nomadisme médical, pharmaceutique et à des falsifications d'ordonnance. Ces notifications n'incluent pas les mésusages correspondant à une utilisation hors AMM. Entre autres, un cas d'usage récréatif en association avec des drogues a été rapporté au cours du premier confinement ainsi que deux comportements de recherche spécifique de gabapentine (ANSM 2021).

En raison de l'importance croissante de la gabapentine dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire, une sensibilisation des vétérinaires au risque concernant la gabapentine pourrait ainsi se révéler intéressante. Même si le nombre de notifications d'addictovigilance liées à la gabapentine reste assez réduit, un suivi régulier de celles-ci est nécessaire en vue d'éventuellement faire évoluer les pratiques de sa prescription³.

2. Utilisation en médecine vétérinaire chez les espèces canine et féline

a) Début de son utilisation chez le chien et le chat

A partir de 2005, différentes indications thérapeutiques potentielles ont été testées dans les espèces canine et féline. La pertinence de l'utilisation de la gabapentine comme :

- Traitement d'appoint des crises d'épilepsie réfractaires chez le chien (Govendir et al. 2005 et Platt et al. 2006) ;
- Traitement de douleurs neuropathiques et/ou post-opératoire chez le chien (Cashmore et al. 2009, Wolfe et Poma 2010, Wagner et al. 2010, Aghighi et al. 2012, etc.) ;
- Antinociceptif thermique et analgésique chez le chat (Pypendop et al. 2010, Vettorato and Corletto, 2011, Lorenz et al. 2013, etc.)

³ Un avis relatif à l'application à la gabapentine des conditions de prescriptions appliquées à la prégabaline avait été donné au cours de la réunion du 4 février 2021 réunissant le comité scientifique permanent psychotropes, stupéfiants et addiction. Il n'était pas revenu favorable à celle-ci.

- Anxiolytique chez le chat (Haafte et al. 2017, Pankratz et al. 2018, Hudec et Griffin 2020, etc.)
- Orexigène chez le chat (Fantinati et al. 2020)
- Anxiolytique chez le chien (Bleuer-Elsner et al. 2021, Stollar et al. 2022)

a alors été évaluée.

Les résultats des différentes études menées seront décrits dans la deuxième partie de ce travail (II. Place actuelle de la gabapentine en médecine vétérinaire : une revue bibliographique).

b) Aspect législatif et réglementaire d'utilisation de la gabapentine en médecine vétérinaire

(i) Définitions

Aucun médicament vétérinaire à base de gabapentine n'étant commercialisé en Europe, un recours à des médicaments à usage humain est alors nécessaire lorsque son utilisation chez les animaux est souhaitée.

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique définit un « médicament humain » comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Les formes pharmaceutiques de gabapentine disponibles en France sont incluses dans la liste I, comprenant selon l'article L. 5132-6 du Code de la Santé Publique « *les substances ou préparations, et les médicaments à usage humain et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé* ». Les substances inscrites sur la liste I font partie de la liste des substances dites « vénéneuses », selon l'article L. 5132-1 du Code de la Santé Publique.

Sous certaines conditions détaillées par la suite (I.D.2.b)(ii) Contexte de prescription), la gabapentine peut être administrée sous forme de préparation extemporanée vétérinaire, notamment en préparation magistrale vétérinaire. Cette dernière est définie par le paragraphe 6 de l'article 2 du règlement (UE) 2019/6 du 11 décembre 2018 comme les « *médicaments vétérinaires préparés en pharmacie ou par une personne autorisée à le faire en vertu du droit national, conformément à une ordonnance vétérinaire pour un animal déterminé ou un petit groupe d'animaux* ».

(ii) Contexte de prescription

Les articles R. 242-43 et R. 242-44 du code de déontologie vétérinaire établi par l'Ordre National des Vétérinaires déterminent les principes à suivre en termes de prescription et de délivrance de médicaments. Ainsi, toute prescription de médicament à base de gabapentine doit suivre l'établissement d'un diagnostic vétérinaire, à la suite d'une consultation comportant notamment l'examen clinique de l'animal.

Le contexte de prescription de la gabapentine en médecine vétérinaire découle du principe de la cascade, déterminé par l'article 112 du Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. Il permet l'utilisation, chez des espèces animales non productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans l'Etat membre de l'UE pour une indication donnée, le vétérinaire responsable peut alors, à titre exceptionnel, traiter l'animal avec :

1. Un médicament vétérinaire autorisé dans un Etat membre de la communauté européenne sans restriction d'indication ou d'espèce (peu importe l'indication ou l'espèce pour lesquelles il est impliqué dans cet autre Etat).
2. A défaut d'un médicament tel que décrit au point 1., un médicament à usage humain autorisé en médecine vétérinaire (par exclusion des antibiotiques critiques à usage humain ou des médicaments à prescription restreinte ne figurant pas sur la liste positive de l'arrêté du 29 octobre 2009)
3. A défaut d'un médicament tel que décrit aux points précédents, un médicament vétérinaire en préparation extemporanée magistrale conformes aux termes d'une ordonnance vétérinaire.
4. Si aucun médicament correspondant à ces catégories n'est possible et s'il ne s'agit pas d'un produit immunologique, il est possible d'utiliser un médicament issu d'un pays hors UE à condition qu'il soit pour la même espèce et même indication. Dans ce cas, une autorisation d'importation du médicament est nécessaire.

(iii) Modalités de prescription et de délivrance

(1) Modalités de prescription

L'ordonnance permettant la délivrance de gabapentine à usage vétérinaire doit indiquer lisiblement les différents éléments cités à l'article R. 5141-111 du Code de la Santé Publique :

1° L'identité du vétérinaire prescripteur (nom, prénom et adresse) son numéro national d'inscription au tableau de l'ordre lorsqu'il est tenu de s'y inscrire et sa signature ;

2° L'identité du détenteur de l'animal (nom, prénom ou la raison sociale et l'adresse) ;

3° La date de la prescription et, le cas échéant, la date de la dernière visite lorsqu'elles sont différentes ;

4° L'identification de l'animal (espèce, âge, sexe, nom ou numéro d'identification de l'animal) ;

5° Le nom du médicament prescrit, y compris ses substances actives ;

6° La posologie, la quantité prescrite (ou le nombre d'emballages, y compris leur taille) et la durée du traitement ;

7° La voie d'administration

8° La mention « usage hors AMM ».

Le vétérinaire prescripteur doit alors apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié.

Ces dispositions s'appliquent également lorsque le vétérinaire administre lui-même le médicament à l'animal.

La gabapentine figurant sur la liste I, une prescription ne peut être faite pour une durée de traitement supérieure à 12 mois, durée maximale de validité d'une ordonnance vétérinaire (articles R5132-21 et R5141-111 du Code de la Santé Publique).

(2) Cas particulier des préparations extemporanées

Dans le cas de la prescription d'une préparation extemporanée, quelques éléments doivent être ajoutés à l'ordonnance :

- 1° La composition complète, la quantité de chaque constituant réunis par un trait vertical ;
- 2° La précision éventuelle de la taille des unités prises.

Seules des unités du système international devront être utilisées.

(3) Modalités de délivrance

Le Code de déontologie vétérinaire (article R. 242-33, section XVII) rappelle qu'il est interdit au vétérinaire de délivrer des médicaments à l'intention des humains, même sur prescription d'un médecin.

Le propriétaire de l'animal doit alors se rendre en pharmacie où le pharmacien qui délivre le médicament devra signaler sur l'emballage que le médicament devient un produit vétérinaire, et rendre inutilisables les vignettes qui peuvent accompagner ce médicament. Le pharmacien pourra réaliser une première délivrance uniquement sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois (article R. 5132-22 du Code de la Santé Publique).

Par ailleurs, le Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 interdit implicitement tout renouvellement. La quantité maximale possible que le pharmacien peut délivrer correspond à la quantité prescrite par le vétérinaire pour toute la durée du traitement, et peut être remise en plusieurs fois au propriétaire de l'animal. On parle alors de délivrance fractionnée.

(4) Cas particulier de l'usage professionnel

D'après l'article R. 5141-111 du Code de la Santé Publique, dans le cadre d'une commande à usage professionnel de gabapentine, l'ordonnance rédigée doit indiquer lisiblement :

- « 1° Le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'ordre du vétérinaire lorsqu'il est tenu de s'y inscrire, son adresse et sa signature, ainsi que la date de la commande ;
- 2° La dénomination du médicament et la quantité commandée ;
- 3° La mention " Usage professionnel " »
- 4° La signature du vétérinaire de la même manière qu'énoncé précédemment

II. Place actuelle de la gabapentine en médecine vétérinaire : une revue bibliographique

Au cours des dernières années, l'utilisation de la gabapentine en médecine vétérinaire a considérablement augmenté comme traitement de différentes maladies. Cependant, le nombre d'études menées sur l'efficacité thérapeutique chez les animaux reste limité. Cette partie a pour objectif de faire un état des lieux des indications thérapeutiques pour lesquelles une efficacité de la gabapentine a été démontrée ou non.

D'après une enquête réalisée en 2021 auprès de 834 vétérinaires français, la gabapentine était la molécule issue de la pharmacie humaine la plus prescrite fréquemment par les praticiens interrogés (40,9 %). C'était également la molécule à laquelle les répondants avaient le plus recours dans les domaines de la neurologie et du comportement (84,3 %) (Evrard 2021).

Par ailleurs, Reader et al. (2021) ont observé une multiplication des prescriptions de gabapentine dans leur entourage vétérinaire, et ce en dépit du faible niveau de preuves thérapeutiques associé aux indications ayant motivé sa prescription. Ils notent également des tendances similaires en ce qui concerne la prescription de gabapentinoïdes hors AMM en médecine humaine. A l'aide d'un sondage anonyme en ligne réalisé auprès de 718 vétérinaires exerçant aux Etats-Unis et au Canada, ils ont alors tenté de mieux comprendre leurs pratiques de prescription de la gabapentine comme analgésique ainsi que leur connaissance de ce médicament. Plus de 97 % de ces vétérinaires déclaraient prescrire de la gabapentine, 47 % depuis plus de cinq ans et 69 % l'utilisaient de quotidiennement à hebdomadairement. L'utilisation de la gabapentine était plus fréquente par les vétérinaires spécialistes en chirurgie et les vétérinaires généralistes, en comparaison aux autres (spécialistes en anesthésie, urgence et soins intensifs ou médecine interne). La raison la plus courante pour sa prescription était l'évitement ou l'incapacité d'administrer un anti-inflammatoire non stéroïdien. De plus, seulement 44 % des 718 vétérinaires interrogés connaissaient le mécanisme d'action de la gabapentine, avec une large prédominance des spécialistes en anesthésie. Également, on notait de réelles différences de pratiques de prescription entre les anesthésistes et les autres vétérinaires (Reader, Olaitan, McCobb 2021).

A. Utilisation dans le cadre du traitement des crises d'épilepsie réfractaires

La gabapentine a initialement été développée en médecine humaine comme anticonvulsivant. Pour autant, elle est rarement utilisée en tant que tel chez les animaux et l'est principalement en tant que traitement adjuvant. De plus, lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'appoint, elle n'est pas considérée comme aussi efficace que le

zonisamide ou le lévétiracetam (Papich, Riviere 2018). Aucune étude dans laquelle la gabapentine a été utilisée en monothérapie n'est rapportée, on dispose alors de peu de preuve de son efficacité chez les espèces féline et canine. Ainsi, la gabapentine n'est même pas incluse dans les médicaments recommandés dans le consensus de *l'American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) au sujet de la prise en charge des crises convulsives chez le chien, publié en 2016.

1. Pathogénie des crises d'épilepsie

Les connaissances au sujet des mécanismes sous-jacents de l'épilepsie restent à ce jour partielles. Les différentes manifestations épileptiques reposent sur une excitabilité neuronale accrue et une décharge excessive, synchronisée et prolongée d'un groupe de neurones. L'activité électrique dans le système nerveux est contrôlée par des gradients chimiques et électriques. Si leur équilibre est perturbé, une activité électrique anormale peut alors survenir. Parmi les facteurs pouvant perturber leur équilibre, on retrouve des mécanismes sous-jacents neurochimiques (implication de neurotransmetteurs : GABA, glutamate, etc.) et inflammatoires (Risio, Platt 2014).

Comme décrit précédemment, la gabapentine interagit avec les canaux calciques voltage-dépendants. Pour autant, leur rôle dans l'effet anticonvulsivant de la gabapentine reste incertain.

2. Niveau de preuve actuel

Aucune étude n'a étudié l'efficacité de la gabapentine en monothérapie comme traitement anticonvulsivant chez le chien.

On dispose cependant de deux études qui ont tenté d'évaluer l'efficacité de la gabapentine en tant que traitement adjuvant des crises d'épilepsies réfractaires dans cette espèce. Platt et al. (2006) ont ainsi mené un essai clinique chez 11 chiens diagnostiqués avec une épilepsie idiopathique réfractaire à un traitement associant du phénobarbital et du bromure de potassium. Ces chiens présentaient des crises tonico-cloniques généralisées, avaient présenté au moins deux crises par mois et au moins six crises au cours des six derniers mois. Ainsi, ils ont observé au bout des trois mois suivant l'ajout d'en moyenne 10,9 mg/kg de gabapentine PO toutes les huit heures, une diminution significative de moitié de la fréquence des crises chez 55 % des chiens traités. Cette diminution était particulièrement flagrante chez deux de ces chiens. Par exemple, l'un d'eux présentant une survenue moyenne de 35 crises par semaine a présenté six crises groupées la première semaine d'ajout de la gabapentine, puis plus aucune crise. En écartant ces deux cas pour l'analyse statistique, le nombre de crises présentées par

semaine restait significativement réduit, mais pas le nombre de jours de la semaine au cours desquels elles survenaient. La gabapentine pourrait ainsi éventuellement jouer un rôle en tant que traitement adjuvant pour les crises d'épilepsies réfractaires, telles que décrites par Platt et al. (2006). De la sédation et une ataxie étaient rapportés chez 55 % des chiens, mais étaient principalement considérés comme une amplification des effets secondaires rapportés lorsque les chiens recevaient leur traitement initial, non associé à la gabapentine (Platt et al. 2006).

Cet effet semble plus mitigé dans l'étude menée par Govendir et al. (2005), évaluant la gabapentine comme traitement d'appoint chez des chiens présentant des crises d'épilepsie réfractaires (au moins une crise d'épilepsie généralisée par quinzaine de jours). La persistance de ces crises était observée malgré la mise en place d'un traitement associant du phénobarbital et du bromure de potassium à des concentrations sériques atteignant les valeurs de référence thérapeutiques, et ce depuis une durée minimale de deux mois. À la suite de l'ajout de gabapentine à une dose variant entre 35 et 50 mg/kg/jour PO⁴, administrée en deux ou trois prises, aucune diminution significative de la fréquence globale des crises n'était observée sur une période d'évaluation de quatre mois. Pour autant, trois chiens sur 17 (soit 18 %) ne présentaient pas de crises pendant cette période, quatre autres présentaient une diminution d'au moins 50 % de la fréquence de leurs crises, et chez 65 % des chiens était observé un espacement des crises significativement plus élevé. En ce qui concerne la réponse des chiens sur le long terme, 29 % d'entre eux n'avaient plus besoin de recevoir du phénobarbital, et parmi ces chiens, 80 % ne présentaient plus que de très rares crises. Il reste cependant difficile d'interpréter ces résultats, de nombreux biais étant présents. En effet, les doses administrées de gabapentine restent assez variables entre les chiens, la dose de phénobarbital a été diminuée progressivement au cours des quatre premiers mois d'étude chez trois chiens, un chien ne recevait plus de bromure de potassium, etc. De plus, aucun examen d'imagerie permettant d'obtenir des images en coupe n'a été réalisé chez les chiens intégrés dans l'étude (mis à part pour l'un deux), ne pouvant mener à un diagnostic d'épilepsie idiopathique par exclusion.

Chez le chat, aucune étude n'a étudié l'efficacité de la gabapentine en monothérapie ou en traitement adjuvant comme traitement anticonvulsivant.

3. Bilan : conditions d'application de l'utilisation de la gabapentine chez le chien et le chat dans le cas de l'épilepsie

Le niveau de preuve associé à l'efficacité de la gabapentine en tant qu'anticonvulsivant chez le chien et le chat dans un contexte de crises d'épilepsie réfractaires reste donc respectivement assez faible à absent. Si son utilisation est

⁴ A l'exception d'un chien recevant 17 mg/kg/jour.

envisagée comme traitement dans ce contexte-là, elle semble alors indiquée en traitement adjuvant, considérée comme peu efficace en monothérapie. Elle n'est alors conseillée qu'après un échec thérapeutique à la suite d'une bithérapie avec des médicaments de la liste suivante : phénobarbital, bromure de potassium, lévétiracétam, zonisamide. Dans ce cas-là, il est envisageable d'ajouter au choix du topiramate, de la prégabaline ou de la gabapentine selon le schéma posologique de 10 à 20 mg/kg PO toutes les six ou huit heures (Greatting, Clinician's Brief 2023).

Une nouvelle réévaluation de l'efficacité de la gabapentine en tant qu'anticonvulsivant dans le cadre de crises d'épilepsie réfractaires chez le chien semble donc nécessaire pour confirmer les résultats avancés par Platt et al. (2006). Des conditions similaires semblent pertinentes pour la réalisation d'une nouvelle étude, notamment un diagnostic d'épilepsie idiopathique par exclusion et des doses de médicament administrées stables au cours de l'étude. De telles investigations chez le chat semblent également pertinentes afin d'éventuellement élargir l'arsenal thérapeutique disponible dans cette espèce pour le traitement de l'épilepsie.

B. Analgésie

1. Rappel sur les différents types de douleur

L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (*International Association for the Study of Pain, IASP*) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Chez les animaux, ce sont principalement les signes comportementaux qui permettent de reconnaître et d'évaluer la douleur. Les changements de comportement associés à une douleur chronique pouvant se développer progressivement et rester discrets, il demeure ainsi difficile d'évaluer plus particulièrement ce type de douleur et l'efficacité des analgésiques permettant de la soulager.

Le passage d'une douleur dite « aiguë » à une « chronique » restant difficile à fixer, on préfère établir une dichotomie entre deux grands types de douleur, selon qu'elle présente une valeur adaptative ou non (respectivement illustrés dans les Figure 2 et Figure 3). Ainsi, la douleur à valeur adaptative ou « protectrice », bien que le plus souvent associée à une douleur aiguë, rassemble à la fois la douleur nociceptive (provoquée par des stimuli nocifs, y compris ceux entraînant des lésions tissulaires) et la douleur inflammatoire (survenant à la suite d'une lésion tissulaire, et associée à une augmentation de la sensibilité des tissus et à une réponse inflammatoire). La douleur inflammatoire peut cependant être également présente dans un contexte de douleur chronique. L'objectif de la douleur à valeur adaptative est de détecter ou d'empêcher des lésions tissulaires réelles ou éventuelles, et sa cause est le plus souvent facilement identifiable et réversible (Adrian et al. 2017; Monteiro et al. 2023).

Douleur à valeur adaptative

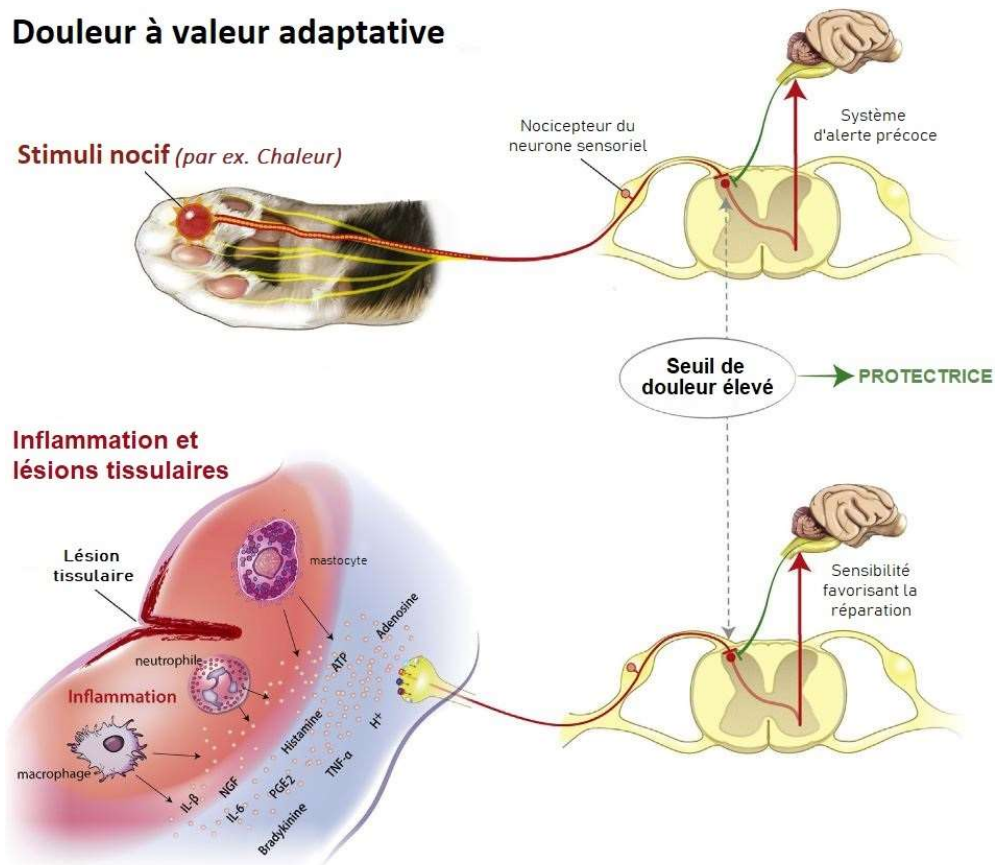


Figure 2 : Illustration schématique de la douleur adaptative. D'après Adrian et al., 2017. Les lignes rouges et jaunes correspondent à la propagation des signaux nociceptifs par les neurones sensoriels afférents primaires. La flèche rouge traduit la transmission du signal afférent au cerveau. La ligne verte représente les contrôles inhibiteurs descendants.

Dans le cas de la douleur nociceptive, à la suite d'un stimulus nocif (étoile rouge, Figure 2), les neurones sensoriels afférents primaires percevant les stimuli de seuil élevé sont activés (lignes rouge / jaune, Figure 2). Leurs corps cellulaires se trouvent dans le ganglion de la racine dorsale et leur terminaison se situe dans la corne dorsale. Le signal afférent est alors transmis par un mécanisme mono- ou polysynaptique dans la corne dorsale de la moelle épinière, puis est transmis au cerveau par des voies ascendantes dans celle-ci (flèche rouge, Figure 2). Le signal est alors traduit comme avertissement d'une potentielle ou réelle lésion tissulaire. Simultanément, le signal nociceptif peut être atténué par des signaux inhibiteurs (ligne verte, Figure 2) provenant du système nerveux central, également désignés sous les termes de « contrôles inhibiteurs descendants ».

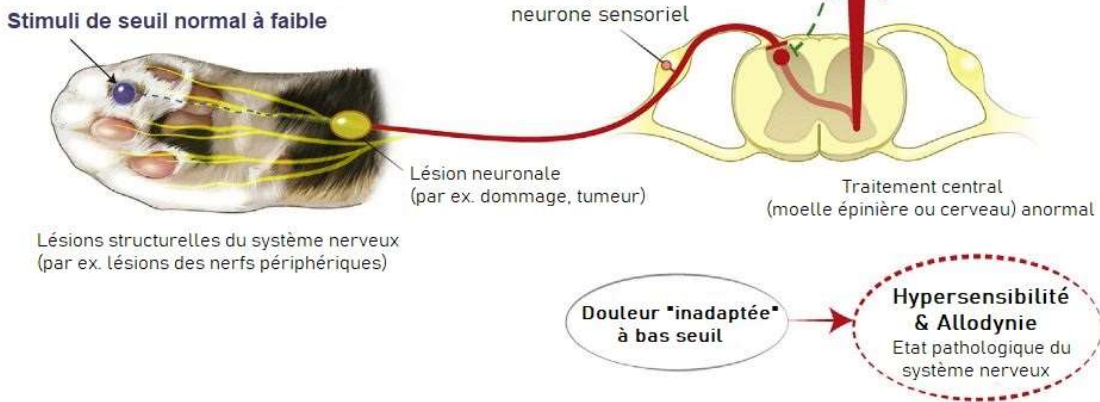
En cas de lésion tissulaire, des médiateurs inflammatoires sont libérés, permettant le recrutement de cellules inflammatoires et d'autres médiateurs. Ils entraînent la sensibilisation des nerfs sensoriels ou leur stimulation, provoquant une diminution des seuils nociceptifs dans ces nerfs associés à l'émission d'un signal nociceptif. Des potentiels

d'action sont alors générés, et les signaux nociceptifs sont propagés par des neurones afférents (ligne rouge, Figure 2), situés également dans le ganglion de la racine dorsale et dans la corne dorsale. L'influx nociceptif est ensuite transmis comme évoqué précédemment. La protection de la zone atteinte par la lésion tissulaire est favorisée par la sensibilité périphérique associée à la douleur inflammatoire, permettant une guérison.

Par opposition, on retrouve la douleur sans valeur adaptative, qui résulte généralement de remaniements du système de traitement de la douleur, et ne revêt pas de fonction protectrice. Elle comprend la douleur fonctionnelle, liée à un dysfonctionnement du système nociceptif, et la douleur neuropathique.

Douleur sans valeur adaptative

Douleur neuropathique



Douleur fonctionnelle

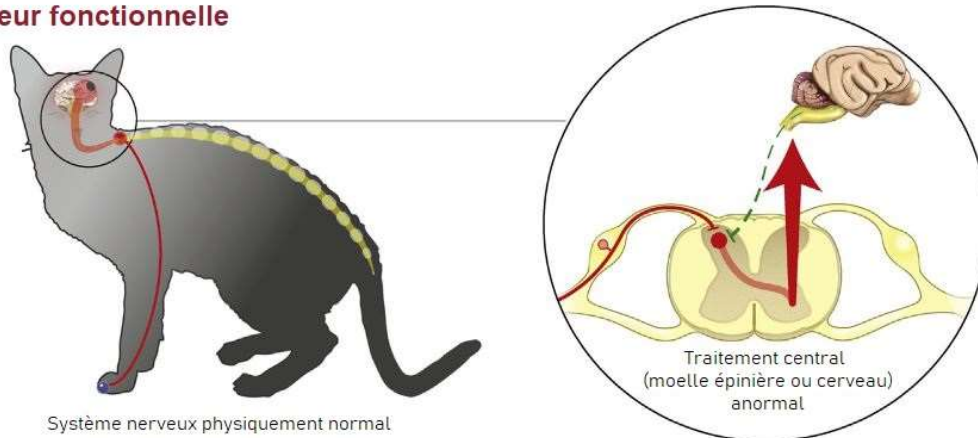


Figure 3 : Illustration schématique de la douleur inadaptée. D'après Adrian et al., 2017. Les lignes rouges et jaunes correspondent à la propagation des signaux nociceptifs par les neurones sensoriels afférents primaires. La flèche rouge traduit la transmission du signal afférent au cerveau. La ligne verte pointillée représente les contrôles inhibiteurs descendants défectueux.

La douleur fonctionnelle (ou nociplastique) intervient dans un contexte de système nerveux intact d'un point de vue physique, mais anormal d'un point de vue fonctionnel. Le traitement central anormal des signaux entraîne de nombreux remaniements du système nerveux, et alors une amplification et une facilitation du transport de l'information nociceptive. On observe alors l'activation de nocicepteurs physiquement normaux par des stimuli de faible intensité, mais le mauvais traitement du signal conduit à l'interprétation du stimulus comme douloureux. On peut également observer une inhibition descendante défectueuse dans ce contexte (ligne verte pointillée, Figure 3).

En ce qui concerne la douleur neuropathique, elle est engendrée par une lésion primaire ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou du système nerveux central. On retrouve classiquement parmi ses causes, des lésions grossières de la moelle épinière et des nerfs périphériques, des traumatismes chirurgicaux ou encore des processus tumoraux (cercle jaune, Figure 3). Dans le cas de douleurs neuropathiques, on observe des remaniements du système nerveux, les nerfs atteints présentant alors une activité spontanée, et augmentée vis-à-vis des stimuli inflammatoires et des stimuli normalement inoffensifs (cercle bleu, Figure 3). On observe notamment des modifications des propriétés fonctionnelles des nocicepteurs périphériques, une amplification des signaux et une facilitation de leur transmission. De plus, les signaux inhibiteurs des signaux nociceptifs sont moins efficaces (ligne verte pointillée, Figure 3), facilitant la transmission des signaux nociceptifs entre la périphérie et les centres supérieurs. L'individu perçoit alors une sensation de douleur importante, et ce même après l'arrêt du stimulus initial, à la suite d'un stimulus ne provoquant normalement pas de douleur (allodynie) ou présente une réponse exagérée à un stimulus douloureux (hypersensibilité). Dans ce contexte, on observe un réel dysfonctionnement de mécanismes de la douleur, où cette dernière ne sert aucun objectif physiologique et peut constituer la maladie principale. Ainsi, ce type de douleur est associé à une atteinte de plusieurs dimensions : sensorielle, affective, cognitive et comportementale. Tandis qu'on retrouve chez l'Homme classiquement les exemples de la douleur du membre fantôme à la suite d'une amputation, ou de la névralgie post-zostérienne, les douleurs neuropathiques sont peu décrites dans la littérature vétérinaire. Cela peut découler d'un diagnostic chez l'Homme reposant principalement sur la description des caractéristiques de cette douleur, qui peut alors se révéler plus complexe chez les animaux. Pour évaluer la possibilité de douleur neuropathique, on se base alors sur le contexte clinique, les caractéristiques de survenue (composante continue associée à des épisodes spontanés de fulgurance, décrits par le propriétaire comme des décharges électriques, des piqûres, ...), un intervalle libre entre des crises non liées à des stimuli, une topographie des douleurs en lien avec le territoire innervé par la zone lésée et un échec thérapeutique avec des analgésiques conventionnels (Adrian et al. 2017; Monteiro et al. 2023; *Episode 2 - La Gabapentine Pharmacologie de la douleur : de la molécule aux cas cliniques* 2020).

Généralement, la composante non adaptative des états douloureux répond mal aux traitements avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'utilisation au long terme de ces derniers suscite des inquiétudes par rapport aux effets secondaires pouvant survenir. Ainsi, plusieurs médicaments ont récemment vu leur utilisation suggérée dans le cadre du traitement de la douleur inadaptée : la gabapentine, le tramadol, l'amantadine, etc., bien qu'un niveau de preuve élevé ne soit pas toujours associé à leur utilisation (Adrian et al. 2017; Monteiro et al. 2023)

2. Effet analgésique de la gabapentine

Le mécanisme d'action permettant de traiter la douleur neuropathique semble directement lié à l'action de la gabapentine sur les canaux calciques voltage-dépendants mais reste cependant très imprécis (Papich, Riviere 2018). Une augmentation du nombre de sous-unités $\alpha 2\delta$ -1 dans les ganglions de la racine dorsale et dans les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière a été mise en évidence dans des modèles de douleur neuropathique sensible à la gabapentine (Adrian et al. 2017). Une surexpression des canaux voltage-dépendants est également rapportée dans le cadre de douleurs chroniques. L'hypothèse principalement retenue concernant l'action de la gabapentine est la diminution de l'excitabilité des neurones de la corne dorsale à la suite d'interactions entre la gabapentine et les sous-unités $\alpha 2\delta$ -1 des canaux calciques voltage-dépendants, dont les courants ioniques pourraient être inhibés. Ainsi, la libération des neurotransmetteurs comme le glutamate, la noradrénaline, la substance P, etc. est modifiée. Par ailleurs, les gabapentinoïdes pourraient favoriser l'augmentation des voies descendantes inhibitrices noradrénergiques responsables de la transmission des signaux nociceptifs dans la corne dorsale de la moelle épinière. Enfin, une récente étude a suggéré une diminution de la libération synaptique spontanée de neurotransmetteurs par les gabapentinoïdes par un moyen impliquant les récepteurs NMDA présynaptiques et d'autres protéines interagissant également avec la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 (neurexine-1a, thrombospondines) mais les données à ce sujet restent limitées (Sills 2006; Taylor, Harris 2020; *Episode 2 - La Gabapentine Pharmacologie de la douleur : de la molécule aux cas cliniques* 2020).

3. Données actuelles de la littérature chez au sujet de l'efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique

D'après une enquête réalisée par le réseau CapDouleur en 2020 auprès de vétérinaires praticiens, environ 54 % des 198 vétérinaires ayant répondu déclaraient ne prescrire de la gabapentine que rarement (une ou deux fois par mois) et environ 30 % déclaraient en prescrire souvent (deux ou trois fois par semaine) chez le chien et le chat. La fréquence de prescription de la gabapentine était suspectée d'être en réalité encore plus faible, les vétérinaires n'utilisant pas cette molécule étant moins susceptibles de répondre à l'enquête. Les principales indications à la prescription de gabapentine chez le chien et le chat par les vétérinaires répondants étaient les douleurs neuropathiques. Chez le chien, on retrouvait ensuite respectivement les douleurs cancéreuses et les douleurs inflammatoires en deuxième et troisième position. La majorité des vétérinaires (65 à 75 %) jugeaient l'effet analgésique de la molécule efficace à très efficace chez le chien et le chat, même si la moitié des répondants avaient déjà constaté une disparité d'efficacité entre les individus traités. Cette dernière peut potentiellement être expliquée par une utilisation de la gabapentine dans un cadre thérapeutique non approprié (SurveyMonkey 2020).

A ce jour, cet effet analgésique de la gabapentine est surtout rapporté sous forme de séries de cas, souvent en association à d'autres analgésiques.

L'objectif de cette partie est donc d'évaluer le niveau de preuve associé à un effet analgésique de la gabapentine chez les espèces féline et canine, et de le confronter à son utilisation actuelle par les vétérinaires praticiens. En raison de la difficulté à isoler des cas ou des études portant sur un type de douleur particulier (nociceptive, inflammatoire, neuropathique, fonctionnelle), on raisonnera plutôt par contextes dans lesquels l'efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique a été évaluée. En effet, ces différents contextes mêlent pour la plupart, plusieurs de ces types de douleur. Une synthèse du niveau de preuve actuel pour chacun des contextes majeurs est proposée dans les tableaux Tableau III à Tableau V.

a) Contexte post-opératoire

La douleur post-opératoire est généralement associée à un mélange de douleur nociceptive, de douleur inflammatoire et de douleur neuropathique transitoire.

(i) Connaissances actuelles dans l'espèce canine

La première étude contrôlée et randomisée évaluant l'efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique chez les chiens a été publiée en 2010. Au moment de la réalisation de cette étude, la gabapentine était pourtant fréquemment recommandée comme un

moyen de gérer partiellement la douleur chronique (par exemple des douleurs cancéreuses ou l'arthrose). L'efficacité de l'administration périopératoire de gabapentine comme traitement d'appoint a alors été évaluée chez 15 chiens, en comparaison à 14 chiens recevant à la place un placebo, dans un contexte d'amputation d'un membre thoracique. L'amputation était liée à la présence d'un ostéosarcome dans la majorité des cas. Les chiens recevant de la gabapentine recevaient 10 mg/kg PO une fois la veille de l'amputation puis 5 mg/kg PO toutes les 12h pendant trois jours supplémentaires. Conjointement, chacun des 29 chiens recevait différents médicaments analgésiques de référence : méthadone, fentanyl (bolus IV et perfusion à débit constant) et bupivacaïne. Par ailleurs, d'autres médicaments analgésiques ou sédatifs pouvaient être administrés. La douleur ressentie par les chiens était alors évaluée au moyen de quatre méthodes d'évaluation (échelles de douleur ou test de sensibilité), et une évaluation de la qualité de vie était réalisée par le propriétaire. Dans ces conditions, on n'observait alors aucune différence significative de scores de douleur, d'appétit ou d'activité entre les chiens recevant un placebo et ceux recevant de la gabapentine, que ce soit au cours de l'hospitalisation ou dans les trois premiers jours suivant leur retour à domicile. Ces résultats étaient observés alors qu'aucune différence significative n'était rapportée entre les deux groupes au sujet des médicaments analgésiques administrés au cours de l'hospitalisation ou après leur sortie. Il reste important de noter que l'ajout périopératoire de gabapentine intervenait dans un contexte de protocole analgésique déjà robuste où la multiplicité des médicaments employés pour assurer l'analgésie peut avoir limité la possibilité de détecter un effet de la gabapentine. Une absence d'effet analgésique significatif de la gabapentine dans cette étude peut également être liée à l'administration d'une faible dose de gabapentine et à la courte durée de traitement (Wagner et al. 2010).

On retrouve les mêmes biais dans l'étude prospective randomisée et contrôlée par placebo menée par Aghighi et al. (2012) analysant les effets de la gabapentine comme traitement d'appoint de la douleur post-opératoire après une chirurgie du disque intervertébral chez 63 chiens. A nouveau, on n'observait pas de diminution significative de comportements traduisant une douleur (sur la base de la réalisation répétée de scores de Glasgow et de score de douleur visuels) à la suite de l'administration de 10 mg/kg PO de gabapentine deux fois par jour (31 chiens concernés) en comparaison au placebo (32 chiens concernés), bien qu'une tendance à la diminution du score de Glasgow chez les chiens recevant de la gabapentine soit observée. De même, aucune différence significative de pression artérielle, fréquences cardiaque ou respiratoire ou de température rectale n'était rapportée entre les deux groupes. Enfin, les examens neurologiques réalisés quotidiennement au cours des cinq jours suivant la chirurgie ne révélaient pas de différence significative entre les deux groupes lorsque l'on s'intéressait à la sensation de douleur profonde, aux mouvements volontaires, au tonus musculaire, au réflexe de flexion, à la proprioception et à la fonction vésicale.

L'absence de mise en évidence d'analgésie supplémentaire significative procurée par l'administration de gabapentine peut être reliée aux biais évoqués précédemment (fréquence d'administration et dose administrée probablement trop faibles, effectif d'étude trop faible pour révéler une différence significative légère sur la base des calculs de puissance, possibilité de mise en place d'un protocole analgésique « de secours », différences de médicaments administrés antérieurement (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens)). Par ailleurs, la douleur neuropathique étant plutôt réfractaire à un traitement à base d'opioïdes, son traitement par un médicament au mécanisme d'action différent, comme c'est le cas pour la gabapentine, aurait alors pu être plus facile à observer. Cependant, il est possible que les douleurs nociceptive et inflammatoire prédominent sur la douleur neuropathique dans le contexte de chirurgie du disque intervertébral, rendant alors cet aspect minime. Ainsi, on observait des scores de Glasgow faibles même dans le groupe témoin, même en l'absence d'administration de gabapentine, ne facilitant pas la détection d'une éventuelle analgésie supplémentaire procurée par la gabapentine. Les valeurs peu élevées de ces scores dans tous les groupes peuvent s'expliquer par la présence d'un protocole d'analgésie de fond efficace (Aghighi et al. 2012).

On dispose dans l'espèce canine d'une dernière étude prospective, randomisée et contrôlée par placebo menée par Crociolli et al. (2015), dont les résultats nuancent légèrement les précédents. Elle porte sur l'évaluation de la gabapentine comme traitement d'appoint de la prise en charge de la douleur post-opératoire chez 10 chiennes ayant subi une mastectomie d'au moins 4 glandes mammaires. Ainsi, on observe que les scores de douleur médians ne sont pas significativement différents entre les chiens recevant de la gabapentine (10 mg/kg toutes les 12 heures) et ceux recevant un placebo. Cependant, malgré des scores de douleur médians similaires, on observe une diminution significative du nombre de doses de secours de morphine nécessaires (d'environ 44 %) dans le cas d'une administration péri-opératoire de gabapentine. Il semble important de noter que, bien que les auteurs n'en donnent pas le détail, les groupes de traitement n'étaient pas complètement homogènes, notamment en ce qui concerne le type de néoplasie présentée. De plus, on retrouvait à nouveau un effectif d'étude faible (10 chiennes dans le groupe recevant de la gabapentine et 10 autres constituant le groupe témoin) et aucun calcul de puissance statistique n'était présenté pour ce nombre de sujets étudiés (Crociolli et al. 2015).

A la lumière des différentes études menées, il semblerait donc intéressant d'évaluer l'effet analgésique de la gabapentine à des doses supérieures à 10 mg/kg et à une fréquence d'administration plus élevée que toutes les 12 heures. Également, un temps de traitement plus long pourrait être pertinent à étudier pour confirmer ou infirmer les premiers résultats obtenus.

En effet, il n'est pas démontré d'efficacité significative de la gabapentine chez les chiens comme analgésique dans un contexte post-opératoire d'amputation ou de chirurgie du disque intervertébral, et il est difficile de conclure dans un contexte de mastectomie. Cependant, parmi les différentes limites des études présentées précédemment on retiendra principalement la difficulté à isoler un effet de la gabapentine du fait qu'elle soit étudiée uniquement comme traitement dans un contexte d'analgésie multimodale. En effet, il ne peut être envisagé, pour des raisons de bien-être animal, de ne pas avoir recours à l'utilisation d'opioïdes ou d'autres analgésiques, ou de réduire leurs doses jusqu'à observer des signes d'analgésie insuffisante, dans des contextes post-opératoires associés à une douleur très importante. Ces raisons mènent également à une difficulté à se tenir à un protocole analgésique standardisé, des molécules analgésiques pouvant être ajoutées au besoin afin d'assurer le bien-être des animaux. De plus, la difficulté à évaluer la prévalence de la douleur neuropathique dans ces contextes reste très importante à prendre en compte.

(ii) [Connaissances actuelles dans l'espèce féline](#)

Dans l'espèce féline, l'efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique a fait l'objet d'une étude prospective uniquement dans un contexte d'ovario-hystérectomie. On dispose par ailleurs de rapports de cas anecdotiques mentionnant son utilisation dans des contextes de lésions traumatiques aiguës liées à des accidents de la voie publique. La prise en charge des animaux comportait alors également une composante chirurgicale.

Dans une étude prospective randomisée, contrôlée par placebo, en aveugle, Steagall et al. (2018) ont comparé les effets analgésiques de la gabapentine et du meloxicam comme traitements associés à de la buprénorphine chez 52 chattes dans un contexte d'ovariohystérectomie. L'évaluation de la douleur ressentie par les chattes était réalisée à l'aide de deux scores de douleur : le rCMPS-F (*Glasgow composite measure pain scale*) et le MCPS (*UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale*, en français). Ce dernier est considéré comme un outil fiable et adapté pour évaluer la douleur post-opératoire dans un contexte d'ovario-hystérectomie, et correspond à la seule échelle de douleur dont la fiabilité, la validité et la sensibilité ont été étudiées chez les chats. Pour cette raison, et compte-tenu du fait qu'il était formulé dans la langue maternelle de l'observateur, la prise de décision quant à l'ajout d'un analgésique de secours était basée sur le MCPS⁵. Les chattes étaient alors réparties en trois groupes, associés chacun à un traitement différent. Chaque animal recevait 20 µg/kg d'acépromazine et 20 µg/kg de buprénorphine en prémédication, par voie intramusculaire. Le premier groupe (BG) constituant le groupe témoin ne recevait pas d'analgésique à la suite de la chirurgie et le

⁵ L'analgésique de secours différait selon les groupes : 0,02 mg/kg de meloxicam par voie sous-cutanée dans les groupes BG et GBG et 20 µg/kg IV de buprénorphine dans tous les groupes.

second (MBG) recevait 0,2 mg/kg de meloxicam par voie sous-cutanée immédiatement après induction de l'anesthésie. Le dernier groupe (GBG) recevait 50 mg PO (soit 17 mg/kg en moyenne) de gabapentine 12 heures avant la chirurgie, et 50 mg PO à nouveau une heure avant la chirurgie. Les deux premiers groupes (BG et MBG) recevaient un placebo lorsque les chats du groupe GBG recevaient une gélule de gabapentine. La douleur ressentie par les animaux était alors évaluée au cours des huit heures suivant l'extubation.

En se basant sur le score MCPS, lorsqu'on s'intéressait à la prévalence d'analgésie de secours nécessaire, on n'observait alors pas de différence significative entre les différents groupes de traitement. Cependant, en se basant sur le rCMPS-F, cette prévalence devenait significativement différente entre les différents groupes, étant plus élevée dans le groupe BG (le groupe contrôle), que dans les groupes GBG et MBG. Toutefois, on ne peut exclure une erreur statistique de type II qui résulterait d'un effectif d'étude de taille réduite et aurait masqué une éventuelle différence significative en se basant sur le score MCPS. Pour autant, le rCMPS-F présentant une sensibilité modérée, et n'étant pas formulé dans la langue maternelle de l'observateur qui évaluait la douleur, l'évaluation de la douleur par son moyen a pu être biaisée : il reste donc délicat de conclure à ce sujet en tenant compte de ces derniers points.

En ce qui concerne les scores de douleur, aucune différence significative entre les groupes de traitement n'était rapportée pour chaque évaluation, et ce avec les deux échelles. Cependant, selon l'échelle utilisée, on observait parfois dans certains groupes uniquement, des scores de douleur significativement augmentés par rapport à leur valeur de base, établie une heure avant la chirurgie. C'était notamment le cas pour les groupes GBG et BG seulement, une et deux heures après extubation, en utilisant l'échelle MCPS. On retrouvait un tel résultat pour le groupe GBG seulement, 30 minutes et une heure suivant l'extubation, en utilisant l'échelle rCMPS-F. Ainsi, bien qu'aucune différence statistique n'ait été observée entre les groupes, on pourrait alors supposer une efficacité analgésique per-opératoire moindre de la gabapentine en comparaison au meloxicam, lorsqu'ils sont associés à la buprénorphine. Cependant, cette même absence de différence significative entre les différents groupes pourrait également laisser supposer que la gabapentine constitue une alternative intéressante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans ce contexte. En effet, cette absence de différence significative entre les groupes, alors que l'on s'attendrait à observer une différence significative au moins entre les chats recevant un placebo (BG) et ceux recevant du meloxicam (MBG) rend difficile une conclusion sur l'effet analgésique de la gabapentine. Elle pourrait nous orienter vers une inefficacité de la gabapentine, mais donc également du meloxicam, ce qui serait surprenant, ou vers une efficacité à la fois de la gabapentine et du meloxicam. Une autre possibilité réside dans le fait que la buprénorphine seule apporte une analgésie suffisante, masquant des potentiels effets du meloxicam et de la gabapentine lorsqu'ils y sont associés. De nouvelles études sont nécessaires pour interpréter ces résultats, un

effet analgésique significatif de la gabapentine ayant également pu être masqué par une puissance statistique potentiellement faible. De plus, l'étude statistique ayant été restreinte aux deux heures suivant l'extubation, en raison de l'exclusion progressive des chats ayant reçu une analgésie de secours, une étude permettant une analyse statistique sur une plus longue durée serait pertinente. Ce retrait de l'analyse statistique après l'analgésie de secours peut également avoir entraîné un défaut de détection de différences significatives entre les traitements (Steagall et al. 2018).

On retrouve par ailleurs quelques rapports de cas détaillant l'utilisation de la gabapentine chez des chats victimes d'accidents de la voie publique, ayant également subi une prise en charge chirurgicale. Ainsi, Vettorato et Corletto (2011) déclarent observer une diminution du score de douleur chez deux chats ayant subi des opérations chirurgicales visant à prendre en charge de multiples fractures lors de l'administration de 10 mg/kg de gabapentine PO toutes les huit heures. Cependant dans les deux cas l'utilisation de la gabapentine s'inscrit dans un contexte d'analgésie multimodale. Dans le premier cas, la diminution du score de douleur apparaît plus conjointement lors du remplacement de la méthadone par de la buprénorphine plutôt que lors de l'ajout de gabapentine, même si l'administration de buprénorphine ne devient rapidement plus nécessaire. Dans le deuxième cas, on observe effectivement une nette réduction du score de douleur lors de l'ajout de la gabapentine 24h après la chirurgie. Cependant, il reste difficile d'affirmer qu'elle est liée à cet ajout, n'étant pas dans le cadre d'une étude contrôlée. On pourrait par exemple supposer que cette diminution soit en partie liée à une diminution au cours du temps de la composante nociceptive de la douleur ressentie. De plus, ces rapports de cas ne fournissent aucune donnée au sujet du nombre de personnes ayant réalisé les scores de douleur ou de leur information au sujet des traitements reçus par l'animal (Vettorato, Corletto 2011).

Lorenz et al. (2013) rapportent également des utilisations isolées de la gabapentine chez trois chats, deux d'entre eux ayant été également victime d'accidents de la voie publique. Bien qu'une amélioration de l'état clinique de ces deux chats à la suite de l'administration de 6,5 mg/kg de gabapentine toutes les 12 heures soit notée, son appréciation reste très subjective. En effet, aucun score de douleur n'est rapporté pour objectiver cette dernière, et les délais d'amélioration clinique supposée suite à l'administration de gabapentine ne sont pas toujours précisés, en particulier dans un des cas détaillés (Lorenz, Comerford, Iff 2013). Il reste donc nécessaire de manier ces rapports de cas individuels non contrôlés avec la plus grande précaution, premièrement en raison de l'approche analgésique multimodale généralement adoptée, mais également en raison d'un effet placebo élevé des soignants qui a été observé lors de l'évaluation des scores de douleur chez des chats présentant de l'arthrose et que l'on pourrait également retrouver dans ce contexte (Gruen, Dorman, Lascelles 2017).

Chez l'Homme l'efficacité analgésique périopératoire de la gabapentine reste controversée, et une méta-analyse publiée en 2016 révélait un défaut de preuves solides quant à l'utilité de la gabapentine dans ce contexte. Chez le chat, il n'est donc à ce jour pas possible de conclure à ce sujet (Steagall et al. 2018).

Tableau III : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte post-opératoire chez le chien et le chat.

Auteur(s) et date de publication	Espèce Schéma posologique utilisé	Contexte clinique résumé	Résultat global obtenu
Wagner et al. (2010)	15 chiens 10 mg/kg PO SID puis 5 mg/kg PO BID pendant 3 jours	Amputation d'un membre thoracique Protocole d'analgésie multimodale	Pas de différence significative de scores de douleur en comparaison au groupe recevant un placebo.
Aghighi et al. (2012)	31 chiens 10 mg/kg PO BID	Chirurgie du disque intervertébral Protocole d'analgésie multimodale	Absence de mise en évidence d'analgésie supplémentaire significative procurée par l'administration de gabapentine.
Crociolli et al. (2015)	10 chiennes 10 mg/kg PO BID	Mastectomie d'au moins 4 glandes mammaires Administration péri- opératoire de meloxicam chez toutes les chiennes	Absence de différence significative des scores de douleur entre le groupe recevant de la gabapentine et le groupe témoin. Diminution significative du nombre de doses de secours de morphine chez le groupe recevant de la gabapentine.
Steagall et al. (2018)	52 chattes 19 recevant de la gabapentine 17 mg/kg PO 12h et 1h avant la chirurgie	Ovario-hystérectomie Toujours associée à la buprénorphine, parfois au meloxicam	Résultats ne permettant pas de conclure.
Vettorato et Corletto (2011)	2 chats 10 mg/kg PO TID	Douleur traumatique et orthopédique à la suite d'un accident de la voie publique Prise en charge chirurgicale	Premier cas : amélioration ne semblant pas liée directement à l'administration de gabapentine Second cas : nette réduction du score de douleur 24 heures après ajout de gabapentine
Lorenz et al. (2013)	2 chats 6,5 mg/kg PO BID		Amélioration clinique, mais beaucoup d'informations nécessaires manquantes.

SID = une seule fois par jour. BID = toutes les 12 heures. TID = toutes les huit heures.

- Aucune efficacité analgésique significative de la gabapentine n'a été démontrée chez les chiens dans un contexte post-opératoire d'amputation ou de chirurgie du disque intervertébral.
- Il reste difficile de conclure sur son efficacité dans un contexte post-opératoire de mastectomie chez les chiennes et d'ovario-hystérectomie chez les chattes.
- La gabapentine semblait présenter un effet analgésique chez trois chats victimes d'accidents de la voie publique.
Cependant ces résultats n'ont pas pu être contrôlés par placebo, et les conditions de suivi et de l'amélioration de la douleur des chats restent peu précises.
- L'étude de l'effet analgésique de la gabapentine dans ce contexte est principalement difficile, étant étudié uniquement dans un contexte d'analgésie multimodale déjà robuste, et sa prévalence étant difficile à évaluer.

b) Prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux

L'utilisation de la gabapentine dans un contexte de prise en charge exclusivement médicale de la douleur neuropathique a été étudié chez le chien dans différents contextes non associés à une prise en charge chirurgicale : syringomyélie, sténose lombosacrée dégénérative, spondylomyélopathie, atteinte de disque intervertébral, etc.

Le premier rapport de cas disponible au sujet de la prise en charge d'une douleur neuropathique d'étiologie connue et gérée exclusivement médicalement a été publié en 2009. Ainsi, Cashmore et al. (2009) ont présenté le cas d'une chienne Jack Russel Terrier de cinq ans, initialement présentée pour boiterie sans appui du membre thoracique droit, sans appui. L'examen clinique et les différents examens complémentaires réalisés (radiographies de l'ensemble du membre, imagerie par résonance magnétique des segments C6 à T2 de la moelle épinière et des segments C1 à T4, prélèvements articulaires, examen orthopédique, analyse du liquide cérébro-spinal) n'avaient pas révélé d'anomalie significative. La mise en place d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (carprofène) ou d'un traitement avec de l'amitriptyline (10 mg/kg PO deux fois par jour pendant un mois) n'avaient pas permis d'amélioration clinique. L'examen neurologique et l'examen électromyographique laissaient suspecter des lésions des nerfs ulnaire et médian. L'ensemble de ces informations laissait donc fortement supposer une douleur neuropathique causée par une avulsion partielle des racines des nerfs ulnaire et

médian. C'est uniquement suite à la mise en place d'un traitement d'environ 14 mg/kg PO deux fois par jour de gabapentine qu'une amélioration de la boiterie avait été observée sur un mois, jusqu'à résolution complète au bout de trois mois de traitement (Cashmore et al. 2009).

La pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans le cas de syringomyélie a été étudiée par Wolfe et Poma (2010) et Plessas et al. (2015). La syringomyélie correspond au développement de cavités liquidiennes dans le parenchyme de la moelle épinière. Elles s'expliquent par un écoulement anormal du liquide cérébro-spinal au travers du foramen magnum. Leur étiologie et leur pathogénie exactes ne sont pas connues, bien que la syringomyélie accompagne généralement une malformation qui ressemble à la malformation de Chiari de type I chez l'Homme. Elle est principalement associée chez l'animal à une réduction du volume de la fosse caudale et une compression de l'espace sous-arachnoïdien en raison d'un os occipital trop petit. Le signe clinique le plus fréquemment associé à la syringomyélie est la présence d'une douleur en région spinale cervicale. Certains propriétaires rapportent également des vocalisations soudaines après un saut, un comportement de prurit « fantôme » et plus globalement des comportements pouvant traduire une allodynie ou une dysesthésie. Ces manifestations comportementales peuvent corroborer l'hypothèse d'une composante neuropathique importante dans la douleur ressentie en cas de syringomyélie.

Dans ce contexte, quelques rapports de cas cliniques présentent la gabapentine comme l'un des agents thérapeutiques à considérer dans le traitement de la syringomyélie. Wolfe et Poma (2010) présentent les cas de deux chiens Cavalier King Charles présentant une syringomyélie. Chacun d'entre eux a reçu de la gabapentine à 10 mg/kg PO deux à trois fois par jour, en association avec de la prednisolone à 0,5 mg/kg PO deux fois par jour. Chez le premier chien, au bout d'un mois et de trois mois, l'hyperesthésie cervicale s'était améliorée de manière importante et les épisodes de prurit intense en région de la tête et du cou avaient cessé. Chez le second chien, au bout de trois mois, les auteurs notaient une amélioration de l'ataxie du membre pelvien initialement présentée. Cependant, l'animal restait monoparésique du membre thoracique droit et modérément douloureux (Wolfe, Poma 2010).

Par la suite, Plessas et al. (2015) ont mené un essai clinique croisé prospectif, en aveugle, randomisé chez 33 chiens Cavaliers King Charles présentant une syringomyélie dans un contexte de malformation de Chiari. L'effet sur la qualité de vie de l'ajout de 11,5 mg/kg PO toutes les huit heures de gabapentine à un traitement de fond de 2,2 mg/kg PO une fois par jour de carprofène était étudié et la qualité de vie était évaluée par les propriétaires des chiens à l'aide d'une échelle visuelle analogique. On observait alors une amélioration significative de la qualité de vie des chiens lorsqu'ils recevaient une association de carprofène et de gabapentine, en comparaison à une absence de traitement ou à un traitement avec seulement du carprofène. Notons cependant qu'un effet placebo lors de l'évaluation de la qualité de vie ne pouvait être écarté, d'autant plus

qu'il restait possible d'identifier les gélules de gabapentine en lisant les inscriptions qu'elles revêtaient. Cependant, en raison du type de maladie présentée par ces animaux, il reste délicat de constituer un réel groupe témoin recevant un placebo pour évaluer cet effet sans se heurter à des problématiques éthiques. Enfin, les résultats présentés doivent être considérés avec prudence, les différences observées étant inférieures à 10 % et les évaluations menées par les propriétaires étant d'une extrême variabilité (Plessas et al. 2015).

Le niveau de preuve associé à la pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans un contexte de syringomyélie reste donc faible. La multiplication des moyens d'évaluation de la douleur ressentie par les animaux présentant cette maladie pourrait se révéler intéressante si une nouvelle étude à ce sujet était menée afin de réduire la variabilité des évaluations, et un effectif d'étude plus grand pourrait révéler plus facilement un effet analgésique de la gabapentine dans ce contexte-là.

Giudice et al. (2019) se sont intéressés à l'effet de l'administration de 10 mg/kg PO toutes les huit heures de gabapentine chez cinq chiens présentant une sténose lombosacrée dégénérative. L'administration de gabapentine était couplée à une corticothérapie à base de 0,5 mg/kg/j de prednisolone, chez des chiens n'ayant pas répondu au bout d'une semaine (T1) à un traitement combinant cette même dose de prednisolone et 3 mg/kg PO toutes les huit heures de tramadol. Les chiens répondant à ce dernier traitement ne voyaient pas leur plan thérapeutique modifié (cela concernait les cinq autres chiens inclus dans l'étude). Les scores de douleur étaient réévalués une semaine et trois semaines plus tard, respectivement à T2 et T4. La corticothérapie était diminuée à 0,5 mg/kg un jour sur deux la quatrième semaine de traitement chez tous les chiens. On observait ainsi une diminution significative du score de douleur chez les cinq chiens au bout d'une semaine de traitement associant prednisolone et gabapentine (T2), en comparaison au score de douleur de ces cinq mêmes chiens au bout d'une semaine de traitement associant prednisolone et tramadol (T1). Le score de douleur était établi sur la base d'une version simplifiée du score de Glasgow. Cependant, en comparant les scores de douleur des deux groupes de cinq chiens (ceux ayant répondu à une semaine de traitement associant tramadol et prednisolone et les autres recevant alors un traitement associant gabapentine et prednisolone), aucune différence significative n'était relevée entre les deux groupes à la fois à T2 et à T4. Par ailleurs, un effet significatif du temps sur le score de douleur était rapporté dans les deux groupes. Il reste ainsi difficile de conclure à une réelle efficacité analgésique de la gabapentine et du tramadol dans un contexte de sténose lombosacrée dégénérative. En ce qui concerne le tramadol, son efficacité clinique chez les chiens par exemple reste très discutée, et cette étude comporte de nombreuses limites rendant l'interprétation de ses résultats plus délicate en ce qui concerne la gabapentine. Tout d'abord, aucune comparaison à un groupe de chiens qui auraient reçu un placebo en complément de la corticothérapie ou de la prednisolone

seule n'a été réalisée, principalement pour des raisons éthiques. De plus, l'effectif d'étude reste très faible, l'étude n'était pas randomisée et aucun suivi des animaux n'a été réalisé après quatre semaines. D'autres études doivent donc être menées pour permettre de conclure à un réel effet de la gabapentine comme analgésique dans ces conditions qui sont associées à une importante douleur à composante neuropathique (Giudice et al. 2019).

Ruel et al. (2020) ont étudié la charge douloureuse, le profil sensoriel et les cytokines inflammatoires chez 29 chiens présentant une douleur neuropathique, dans le cadre d'un essai clinique croisé, prospectif, randomisé et partiellement masqué. Ces chiens présentaient des lésions visibles à l'imagerie par résonance magnétique compatibles avec les affections suivantes : spondylomyélopathie, atteinte d'un disque intervertébral, atteinte lombo-sacrée, malformation de Chiari, malformation vertébrale congénitale et tumeur des méninges ou de la gaine nerveuse. Ils recevaient trois traitements différents : un placebo, de la gabapentine (10 mg/kg PO toutes les huit heures) ou une association de gabapentine (même schéma posologique) et de meloxicam (0,2 mg/kg PO une fois puis 0,1 mg/kg toutes les 24 heures), chacun pendant sept jours. Au bout de sept jours de chaque traitement étaient évalués les scores de douleur et les seuils nociceptifs mécaniques et électriques, et une évaluation des contrôles inhibiteurs descendants de la douleur était réalisée. Les scores de douleur étaient attribués en suivant les grilles *Client Specific Outcome Measures* (CSOM), la version française du *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) et la *Glasgow Composite Measure Pain Scale* (CMPS-SF). Le CSOM évaluait le degré de difficulté à réaliser trois activités impactées par la douleur de l'animal, le CBPI évaluait la sévérité de la douleur, son impact sur la locomotion du chien et sur la qualité de vie de son animal selon son propriétaire. Le CMPS-SF était rempli par le vétérinaire. Les valeurs initiales des différents paramètres chez les chiens malades étaient comparées à celles obtenues chez 16 chiens témoins sains.

Ainsi, on observait une proportion de chiens présentant un profil sensoriel dit « facilitateur » significativement plus élevée chez les chiens présentant une douleur neuropathique, en comparaison aux chiens sains. Ce profil « facilitateur » traduisait une déficience des mécanismes inhibiteurs de la douleur chez les chiens malades, renforçant l'idée de la nécessité d'un traitement de fond ayant une action sur la modulation centrale de la douleur. Après l'administration de gabapentine seule, mais non en association avec le meloxicam, on observait un pourcentage de chiens présentant un profil facilitateur comparable à celui des témoins sains. Cependant, aucune différence significative n'était observée chez les chiens malades entre les différentes périodes de traitements, placebo inclus, en ce qui concerne l'évaluation des mécanismes inhibiteurs de la douleur. On n'observait par ailleurs aucune différence significative des seuils nociceptifs mécanique et électrique entre le groupe de chiens malades et celui de chiens sains. Aucune différence

significative de ces mêmes paramètres n'était observée chez les chiens malades après les différents traitements en comparaison à leur valeur lors de la présentation initiale.

En se basant sur les scores de douleur CBPI, CSOM et CMPS-SF, la charge douloureuse était significativement réduite lorsque les chiens recevaient de la gabapentine, seule ou associée au meloxicam, en comparaison à sa valeur lors de la présentation initiale des chiens. Cependant, aucune différence significative n'était observée que les chiens reçoivent de la gabapentine seule ou un placebo. On peut donc relier ces résultats à un effet placebo du soignant. La seule différence significative observée en ce qui concerne les scores de douleur était le score CMPS-SF après un traitement combinant gabapentine et méloxicam, en comparaison au placebo et à sa valeur initiale chez les chiens malades.

Pour autant, tandis qu'au moins 50 % des chiens étaient classés avec une qualité de vie « médiocre » ou « moyenne » après l'administration d'un placebo, cette proportion était de moins d'un tiers après administration de gabapentine associée ou non avec du meloxicam.

Enfin, on n'observait pas de concentration de cytokines différentes entre les différents groupes de traitement, mais une corrélation significative entre les concentrations de MCP-1 et l'impression générale des propriétaires sur la qualité de vie de leur animal était notée. En effet, une augmentation de la concentration de MCP-1 était associée à une qualité de vie jugée moins bonne par les propriétaires, ce qui corroborerait les résultats obtenus précédemment en médecine humaine.

Ainsi, les effets analgésiques de la gabapentine associée ou non au meloxicam restent discutables, étant donné une absence de différence significative avec le groupe de contrôle par placebo. Cependant, un effet placebo du soignant pourrait avoir influencé l'évaluation des soignants lors de la phase d'administration du placebo, et entraver ainsi la démonstration d'une efficacité de la gabapentine en tant qu'analgésique. Enfin, l'amélioration clinique malgré l'absence de différences significatives entre les groupes de traitement avec de la gabapentine associée ou non avec du meloxicam et le placebo peuvent être également reliées à un repos recommandé, qui aurait pu de manière générale permettre un soulagement de la douleur des chiens (Ruel et al. 2020).

Enfin, Monteiro et al. (2018) rapportent l'utilisation de la gabapentine dans le cadre d'un protocole analgésique multimodal progressif dans un contexte de soins palliatifs chez des chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire. On estime que la douleur ressentie dans ce contexte-là comporte une composante nociceptive et une composante neuropathique. Ainsi, dans le cadre d'un essai clinique ouvert prospectif, la douleur de 13 chiens atteints d'ostéosarcome appendiculaire était évaluée par le biais de tests sensoriels quantitatifs (seuil tactile et seuils mécaniques), d'un index d'asymétrie posturale, de l'évaluation du niveau d'activité et des troubles du sommeil et de scores d'évaluation de la douleur et de la qualité de vie. Une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 était utilisée par le vétérinaire et par le propriétaire pour évaluer la douleur des

chiens. Un questionnaire formulé spécialement pour l'étude permettait aux propriétaires d'évaluer la qualité de vie de leur chien, et portait sur trois principaux sujets : la gaieté (selon l'entrain au jeu, la qualité des interactions avec les propriétaires, etc.), l'activité physique et la qualité de vie de l'animal. Le niveau d'activité était évalué grâce à un capteur d'activité fixé au collier des chiens. Les résultats de ces évaluations étaient confrontés au traitement reçu par ces chiens malades. Le traitement analgésique était progressif, composé de différentes phases. A chaque réévaluation des chiens le protocole analgésique était renforcé si l'analgésie prodiguée était considérée comme insatisfaisante, ce qui a concerné l'ensemble des chiens inclus, qui ont tous reçu les différents traitements possibles. Les chiens recevaient initialement 2 mg/kg PO toutes les 24h de cimicoxib (anti-inflammatoire non stéroïdien) puis s'ajoutaient successivement les traitements suivants respectivement aux jours 14 et 21 (respectivement J14 et J21) : 1 à 1,5 mg/kg PO toutes les 24h d'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) et 8 à 10 mg/kg PO toutes les huit heures de gabapentine.

On observait alors une sensibilité somatosensorielle exagérée chez les chiens malades, ainsi qu'un déficit de la modulation nociceptive inhibitrice descendante, en comparaison à sept chiens sains. De plus, les chiens malades présentaient un indice d'asymétrie significativement présent en comparaison aux chiens sains. L'actimétrie au cours des phases d'activité était également plus élevée à J14, J21, J28 par rapport à sa valeur initiale. De plus, l'actimétrie au cours des phases de repos était significativement diminuée à J14, J21 et J28 par rapport à sa valeur de base, indiquant une diminution de l'agitation nocturne. Cependant, mis à part le seuil tactile primaire et l'actimétrie au cours des phases de repos, tous les paramètres évalués s'étaient aggravés à la suite de l'ajout de la gabapentine. Enfin, les scores de douleur attribués par l'oncologue ou le propriétaire, ainsi que la qualité de vie évaluée par le propriétaire n'étaient pas modifiés de manière significative malgré les différents traitements mis en place. Toutefois, aucune étude statistique permettant de comparer les différentes phases de traitement entre elles n'était réalisée et seules des tendances d'évolution pouvaient être observées.

Ainsi, l'ajout d'amitriptyline et de gabapentine aux doses évoquées précédemment ne semblait pas apporter d'analgésie supplémentaire et serait même suspecté d'avoir entraîné une aggravation de la douleur chez les chiens. Cependant, les valeurs des différents paramètres ont été comparées uniquement avec leurs valeurs de base, il n'est donc pas possible de dire si l'aggravation observée à la suite de l'ajout de gabapentine est statistiquement significative. De plus, aucune comparaison avec un groupe témoin ne permet d'exclure un effet placebo. Enfin, il reste également possible que le dosage et la durée de traitement n'aient pas été adaptés à la mise en évidence d'un effet clinique remarquable dans ce contexte clinique (Monteiro et al. 2018).

On ne dispose donc à ce jour d'aucune étude bien contrôlée ayant démontré un soulagement efficace de la douleur neuropathique chez le chien. Cela est principalement lié à la difficulté à évaluer la douleur neuropathique chez les animaux de compagnie, mais également aux raisons éthiques qui limitent l'utilisation de placebo et ne permettent donc généralement une évaluation de l'effet de la gabapentine que comme composante d'un protocole analgésique multimodal. Par ailleurs, les faibles effectifs d'étude peuvent également limiter la mise en évidence d'un effet analgésique de la gabapentine si celui-ci se révèle peu important.

Tableau IV : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte de prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux chez le chien et le chat.

Auteur(s) et date de publication	Espèce Schéma posologique utilisé	Contexte clinique résumé	Résultat global obtenu
Cashmore et al. (2009)	1 chienne 14 mg/kg PO BID	Avulsion partielle des racines des nerfs ulnaire et médian Boiterie réfractaire à un traitement avec un AINS ou de l'amitriptyline	Amélioration clinique progressive sur un mois, résolution complète au bout de trois mois
Wolfe et Poma (2010)	2 chiens Cavalier King Charles 10 mg/kg PO BID à TID	Syringomyélie Association à 0,5 mg/kg PO BID de prednisolone	Premier chien : amélioration importante des signes cliniques de douleur neuropathique Second chien : Amélioration de l'ataxie, mais monoparésie persistante
Plessas et al. (2015)	33 chiens Cavalier King Charles 11,5 mg/kg PO TID	Syringomyélie Association à 2,2 mg/kg PO SID d'un AINS (carprofène)	Amélioration de la qualité de vie lorsque les chiens recevaient de la gabapentine en plus du carprofène, en comparaison à une administration de carprofène seul. Effet placebo non écarté.

Giudice et al. (2019)	5 chiens 10 mg/kg PO TID	Sténose lombo-sacrée dégénérative Association à 0,5 mg/kg/j de prednisolone Absence de réponse à cette dose de prednisolone associée à 3 mg/kg PO TID de tramadol	Diminution du score de douleur prioritairement relié à un effet temps.
Ruel et al. (2020)	29 chiens 10 mg/kg PO TID	Affections multiples Parfois associée à 0,1-0,2 mg/kg PO SID de meloxicam	Absence de différence significative des scores de douleur avec le groupe témoin* Qualité de vie semblant être améliorée
Monteiro et al. (2018)	13 chiens 8-10 mg/kg PO TID	Soins palliatifs dans un contexte d'ostéosarcome appendiculaire Protocole analgésique multimodal progressif : Cimicoxib : 2 mg/kg PO SID Amitriptyline : 1-1,5 mg/kg Gabapentine	Aggravation de tous les paramètres évalués (hors seuil tactile et agitation nocturne) à la suite de l'ajout de gabapentine. Absence de modification significative des scores de douleur et de la qualité de vie en comparaison à leurs valeurs de base

*AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien, SID = une seule fois par jour. BID = toutes les 12 heures.
TID = toutes les huit heures.*

** Excepté le score CMPS-SF après un traitement associant gabapentine et meloxicam*

- La gabapentine a semblé montrer un intérêt chez une chienne présentant très probablement une douleur neuropathique causée par une avulsion partielle des racines des nerfs ulnaire et médian.
- L'utilisation de la gabapentine en association au carprofène chez des chiens atteints de syringomyélie pourrait permettre une amélioration de leur qualité de vie, sans qu'un effet placebo puisse être écarté.
- Il reste difficile de conclure à une réelle efficacité analgésique de la gabapentine dans un contexte de sténose lombo-sacrée dégénérative.
- Des chiens présentant une douleur neuropathique associée à des lésions du système nerveux visibles à l'imagerie par résonance magnétique présentaient un profil sensoriel dit « facilitateur » dans une proportion significativement plus élevée chez des chiens sains, traduisant une déficience des mécanismes inhibiteurs de la douleur. Les effets analgésiques de la gabapentine associée ou non au meloxicam restent discutables chez ces derniers :
 - Bien que la charge douloureuse soit significativement réduite en comparaison avec sa valeur avant initiation du traitement, aucune différence significative n'est observée lorsque les chiens reçoivent un placebo.
 - La qualité de vie des chiens semblait être améliorée lorsque les chiens recevaient de la gabapentine, en comparaison au placebo.

La douleur neuropathique reste difficile à évaluer et la majorité des études portant sur la prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux ne sont pas contrôlées par placebo, principalement pour des raisons éthiques. Cela limite de manière importante l'interprétation de leurs résultats.

c) Prise en charge de l'arthrose chez les chats

La pertinence de l'utilisation de la gabapentine comme analgésique dans un contexte d'arthrose chez les chats a tout d'abord fait l'objet d'un premier rapport de cas en 2013, puis a été évalué au cours d'une étude prospective, randomisée, en aveugle et contrôlée par placebo.

Ainsi, Lorenz et al. (2013) ont présenté les résultats obtenus à la suite de l'administration de 6,5 mg/kg PO toutes les 12h de gabapentine chez un chat de neuf ans présentant une arthrose de l'articulation carpienne gauche, non améliorée par l'administration de meloxicam. Après quatre semaines de traitement avec de la

gabapentine, les propriétaires observaient une diminution des signes cliniques de boiterie. 24 mois après sa sortie, après poursuite du traitement pendant quatre à six semaines puis selon les besoins en cas de nouveaux épisodes de boiterie, le chat ne présentait plus de boiterie et l'administration de gabapentine n'était plus nécessaire (Lorenz, Comerford, Iff 2013). Ces données en elles-mêmes ne permettent pas d'attester une efficacité analgésique de la gabapentine dans un contexte d'arthrose, un effet placebo ne pouvant être écarté et la douleur du chat n'ayant pas fait l'objet d'un suivi précis. Cependant, elles constituent un point de départ intéressant pour la conception d'études évaluant l'efficacité de la gabapentine dans ce contexte clinique.

Ainsi, Guedes et al. (2019) ont étudié les effets de la gabapentine sur le niveau d'activité et sur l'altération de la mobilité et la qualité de vie perçue par les propriétaires de 18 chats présentant de l'arthrose. L'arthrose semble impliquer un mélange complexe de douleur de différentes composantes : nociceptive, inflammatoire et neuropathique, et certains des signes de douleur associés à cette affection semblent ne pas être résolus par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques. C'est dans ce contexte que l'efficacité de la gabapentine, reconnue dans le traitement de la douleur neuropathique en médecine humaine, a été étudiée dans la prise en charge de l'arthrose chez les chats. Cette étude était réalisée en aveugle, contrôlée par placebo et la répartition au sein des différents groupes de traitement était randomisée. Les chats, âgés de plus de 10 ans, recevaient alors 10 mg/kg PO de gabapentine toutes les 12h pendant deux semaines puis un placebo à la même fréquence, ou dans l'ordre inverse dans le second groupe. Un accéléromètre présent sur le collier des chats permettait d'évaluer leur activité, tandis que leur qualité de vie était évaluée par leur propriétaires (aggravée, identique ou améliorée). Les propriétaires remplissaient également un questionnaire (*Client Specific Outcome Measure, CSOM*) permettant de déterminer l'évolution de la capacité de leurs chats à réaliser des activités dans lesquelles ils avaient une mobilité réduite.

On observait ainsi que l'administration de gabapentine était significativement associée à une activité plus faible en comparaison à l'administration d'un placebo. Cette différence peut s'expliquer par une sédation observée chez environ 40 % des chats lorsqu'ils recevaient de la gabapentine. En ce qui concerne les scores moyens associés au CSOM, aucune différence significative n'était observée entre la période où les chats recevaient de la gabapentine et celle où ils recevaient un placebo. Cependant, lorsqu'on simplifiait les résultats du questionnaire en deux catégories : amélioration ou non amélioration ; la proportion d'évaluations dont le résultat correspondait à une amélioration était significativement plus élevée lorsque les chats recevaient de la gabapentine. Enfin, 89 % des propriétaires des chats ayant reçu initialement de la gabapentine notaient une diminution de la qualité de vie de leur animal lorsqu'il recevait un placebo, en comparaison à lorsqu'il recevait de la gabapentine. Dans le cas inverse, cette diminution de la qualité de vie était estimée présente par 56 % des propriétaires. Or

parmi les neuf chats ayant reçu la gabapentine au cours de la seconde phase, trois (soit 33 %) avaient développé des effets secondaires, ce qui peut expliquer en partie une telle évaluation d'une diminution de la qualité de vie pour ce cas de transition. De plus, si l'on reprenait les scores obtenus avec le CSOM en tenant compte d'un seuil d'une diminution d'au moins deux points entre les deux phases de traitement (donc une dégradation de la capacité à réaliser les activités retenues par les propriétaires), on observait une différence significative entre les deux groupes. En effet, 44 % des chats ayant reçu le placebo au cours de la seconde phase présentaient des scores plus bas d'au moins deux points durant cette seconde phase, en comparaison à la première. En comparaison, une telle diminution n'était observée chez aucun des chats qui avaient reçu la gabapentine au cours de la deuxième phase.

La gabapentine semble donc être un analgésique pertinent pour soulager les chats atteints d'arthrose. L'administration d'une dose de gabapentine plus faible que celle utilisée par Guedes et al. (2019) pour commencer un tel traitement pourrait permettre de limiter des effets indésirables pouvant survenir, notamment la sédation. Une augmentation progressive serait alors envisageable jusqu'à obtenir un équilibre satisfaisant entre l'efficacité recherchée et des effets secondaires acceptables (Guedes et al. 2018).

Tableau V : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine dans un contexte d'arthrose chez le chat.

Auteur(s) et date de publication	Effectif d'étude Schéma posologique utilisé	Résultat global obtenu
Lorenz et al. (2013)	1 chat 6,5 mg/kg PO BID pendant 8 à 10 semaines puis au besoin	Diminution des signes cliniques de boiterie au bout d'un mois. Absence d'épisodes de boiterie 2 ans plus tard. Effet placebo non exclu. Absence de suivi précis d'une méthode permettant d'évaluer la douleur.
Guedes et al. (2019)	18 chats 10 mg/kg PO BID	Amélioration clinique significativement plus élevée en comparaison au placebo si l'on regarde l'évolution du score de douleur. Absence de différence significative du score de douleur médian en comparaison au placebo sinon. Globale amélioration de la qualité de vie, mais effets secondaires chez certains chats.

SID = une seule fois par jour. BID = toutes les 12 heures. TID = toutes les huit heures.

d) *Syndrome d'hyperesthésie féline*

Une utilisation plus anecdotique de la gabapentine chez des chats atteints du syndrome d'hyperesthésie féline est également rapportée. Ce syndrome est caractérisé par des ondulations de la peau en région dorso-lombaire, d'une poursuite de sa queue associée à une automutilation, d'épisodes de course et de sauts et d'une vocalisation excessive. Son diagnostic reste très délicat et n'est souvent pas un diagnostic de certitude, y compris dans le cas des chats inclus dans l'étude décrite juste après.

Ainsi, Amengual Batle et al. (2019) rapportaient dans une étude rétrospective une amélioration clinique chez six chats sur sept à la suite de l'administration de gabapentine. Une rémission clinique complète était observée chez deux chats avec la gabapentine seule et chez trois autres chats en association avec d'autres traitements (ciclosporine, amitriptyline, prednisolone, phénobarbital, topiramate et/ou meloxicam). Cependant, les circonstances particulières d'amélioration clinique et le traitement associé (schéma posologique, temps de traitement avec chaque molécule avant amélioration, etc.) restent très peu documentées. Le rapport de ces cas pourrait donc motiver la réalisation d'une étude prospective, randomisée et contrôlée par placebo afin de déterminer la pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans un tel contexte clinique. Rappelons cependant que dans cette étude, le diagnostic d'hyperesthésie féline ne pouvait être établi avec certitude (forme d'épilepsie idiopathique et causes comportementales et dermatologiques non exclues par des spécialistes par exemple). De telles difficultés pourraient très probablement être rencontrées lors de la réalisation d'une nouvelle étude, rendant l'efficacité de la gabapentine difficile à évaluer (Amengual Batle et al. 2019).

e) *Effet sur le seuil thermique nociceptif*

L'effet de l'administration de gabapentine sur le seuil thermique nociceptif a également été évalué dans le cadre d'une étude prospective, en aveugle, contrôlée par placebo, menée par Pypendop et al. (2010). Dans cette dernière, six chattes adultes stérilisées ont reçu trois doses de gabapentine (5, 10 ou 30 mg/kg) ou un placebo par voie orale. L'ordre d'administration des quatre traitements était attribué aléatoirement et chaque traitement était administré au moins deux semaines après le précédent. Ainsi, malgré des concentrations plasmatiques maximales variant entre 6,3 et 25,5 µg/mL pour des doses respectives de gabapentine administrées de 5 et 30 mg/kg, aucun effet significatif n'était rapporté. En effet, aucune différence significative du seuil nociceptif thermique mesuré n'était observée à la suite de l'administration de différentes doses de gabapentine ou d'un placebo. Bien qu'un possible effet antinociceptif thermique à des doses plus élevées reste possible, l'absence d'effet significatif observé dans cette étude n'est pas surprenante. En effet, le mécanisme d'action de la gabapentine laisse supposer que son effet analgésique serait plus attribuable à un effet antihyperalgésique qu'à un effet direct sur la nociception dans des conditions normales (Pypendop, Siao, Ilkiw 2010).

4. Bilan du niveau de preuve associé à l'utilisation de la gabapentine en tant qu'analgésique

Jusqu'à présent, on ne dispose donc que de preuves mitigées du bénéfice apporté par l'administration de gabapentine aux chiens et aux chats dans le cadre de la prise en charge de la douleur.

En effet, dans le cadre de la prise en charge d'une douleur plutôt aiguë comme c'est le cas dans un contexte post-opératoire, il n'a pas été démontré de bénéfice significatif à administrer de la gabapentine. On ne peut pour autant exclure un effet analgésique significatif de la gabapentine qui aurait pu être masqué par les protocoles d'analgésie multimodaux qui ont été employés. Notons également que dans l'étude menée par Crociolli et al. (2015), l'administration de gabapentine était associée à une diminution significative du nombre de doses d'analgésie de secours nécessaires. Dans cette dernière étude en raison du type de chirurgie pratiquée, le seul analgésique associé à la gabapentine était le meloxicam, et un groupe témoin a pu être constitué. Cela laissait alors la possibilité de mettre plus facilement en évidence un effet analgésique de la gabapentine.

En s'appuyant sur les études pharmacocinétiques décrites dans la première partie de ce travail, la dose de 10 mg/kg semble adaptée pour obtenir une efficacité clinique. Pour autant, le renouvellement d'études prospectives contrôlées avec une administration plus fréquente pourrait être pertinent, la demi-vie de la gabapentine étant comprise entre deux et quatre heures dans les espèces canine et féline. Il est important de garder à l'esprit qu'un effet analgésique de la gabapentine dans un contexte post-opératoire restera difficile à mettre en évidence dans le cadre d'actes chirurgicaux associés à un niveau de douleur très élevé. En effet, il n'est alors pas possible pour des raisons éthiques de constituer des groupes témoins pertinents, c'est-à-dire n'associant pas un nombre trop conséquent de médicaments analgésiques.

Enfin, on peut supposer que dans un contexte post-opératoire les douleurs nociceptive et inflammatoire prédominent sur la douleur neuropathique, limitant la pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans cette situation. Par ailleurs, lorsqu'on évalue l'effet de l'administration de gabapentine sur la perception d'un stimulus thermique, aucune différence de seuil nociceptif thermique n'est objectivée. Cela soutient l'idée que la gabapentine semble plutôt présenter un effet analgésique notable dans des conditions d'hyperalgésie plutôt que dans des conditions normales.

En ce qui concerne la prise en charge de douleurs de type plutôt « chronique », pouvant être retrouvées dans différentes affections comme la syringomyélie, la sténose lombosacrée dégénérative, etc. une amélioration clinique à la suite de l'administration de gabapentine n'est rapportée qu'au travers de cas isolés, ou au travers d'une étude non contrôlée par placebo. Aucune efficacité dans un contexte de sténose lombo-sacrée

dégénérative n'a été démontrée, mais une amélioration de la qualité de vie semble toutefois possible. Le niveau de preuve associé à un bénéfice de l'utilisation de la gabapentine dans ce contexte-là reste donc très faible.

Le seul cas dans lequel l'utilisation de la gabapentine semble avoir présenté un bénéfice significatif concerne les chats présentant de l'arthrose. En effet, même si les scores de douleur moyens n'étaient pas significativement différents, que les chats reçoivent de la gabapentine ou un placebo, on observait une amélioration clinique significativement plus élevée lorsque les chats recevaient de la gabapentine, en comparaison au placebo. La qualité de vie des chats semblait également être améliorée par le traitement, si l'on mettait de côté les éventuels effets secondaires pouvant survenir. Il serait donc intéressant d'évaluer si cette qualité de vie est toujours améliorée lorsqu'un ajustement de la dose permet de réduire ces effets secondaires (Guedes et al. 2018). Malgré le fait que cet effet significatif n'ait été mis en évidence qu'en 2018, la gabapentine faisait déjà largement partie des médicaments utilisés dans la prise en charge des douleurs musculo-squelettiques chroniques chez les chats. En effet, parmi les 1056 vétérinaires répondant à un questionnaire soumis par Adrian et al. en 2017, 71 % prescrivaient de la gabapentine dans ce contexte clinique, la plaçant en tête des médicaments ou compléments alimentaires prescrits par les répondants. De plus, la plupart des répondants prescrivaient de la gabapentine chez 26 à 50 % des chats présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques. Parmi les autres traitements prescrits par ces derniers, exerçant majoritairement aux Etats-Unis et au Canada, on retrouvait ensuite des compléments alimentaires spécifiquement formulés pour les troubles articulaires (68 %), du meloxicam (64 %), des opioïdes (63 %), de l'huile de poisson (62 %), des glycosaminoglycanes polysulfatés (62 %), etc. Ainsi, on observait un réel décalage entre l'utilisation de la gabapentine et le niveau de preuve associé dans la littérature (Adrian et al. 2019).

On retrouve actuellement des données similaires en France. En effet, d'après une enquête réalisée en 2021 auprès de 834 vétérinaires français, la gabapentine était la molécule issue de la pharmacie humaine la plus prescrite fréquemment par les praticiens interrogés (40,9 %). On retrouvait également la gabapentine en tête du classement des molécules issues de la pharmacie humaine utilisées dans le domaine de la neurologie ou du comportement (84,3 %), ou plus particulièrement en tant qu'analgésique (80 %), prescription et usage professionnel confondus (Evrard 2021). Ce décalage entre le niveau de preuve disponible et l'utilisation qu'il est fait de la gabapentine en médecine vétérinaire pourrait alors résulter d'une persistance de la douleur chez les animaux de compagnie notamment en raison d'un traitement inefficace. Cette mauvaise prise en charge de cette douleur serait alors renforcée par la difficulté à la détecter, en particulier chez les chats, associée à l'existence d'un effet placebo important des soignants. Ce type d'effet placebo se rapporte à l'évaluation d'une amélioration de l'état clinique de l'animal

par le soignant par le biais d'un outil subjectif. Cette évaluation peut être influencée par l'empathie et l'optimisme du soignant ainsi que par sa volonté à observer une amélioration clinique de l'animal.

Au vu de l'utilisation faite de la gabapentine en tant qu'analgésique, il semble donc vraiment pertinent de questionner nos pratiques d'utilisation de cette molécule dans le cadre de la prise en charge de la douleur, ainsi que de poursuivre les recherches concernant son efficacité clinique. La douleur neuropathique a été étudiée dans certains contextes cliniques précis, mais une douleur sans valeur adaptative pourrait très probablement être également retrouvée associée à d'autres maladies, comme les gingivostomatites, certains troubles du tractus urinaire, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, etc. (Epstein 2020).

5. Conduite thérapeutique recommandée en cas de prescription de gabapentine dans un contexte de prise en charge de la douleur

En supposant qu'un effet analgésique significatif n'ait pu être clairement mis en évidence par les études précédentes dans la majorité des contextes cliniques testés du fait d'un schéma posologique inadapté, une conduite thérapeutique à tenir a tout de même été proposée pour espérer obtenir un effet thérapeutique. À la suite de nos observations précédentes, on pourrait par exemple appliquer la conduite telle que décrite dans la Figure 4 suivante pour prescrire de la gabapentine à des chats présentant de l'arthrose :

Lignes directrices recommandées pour le traitement par la gabapentine

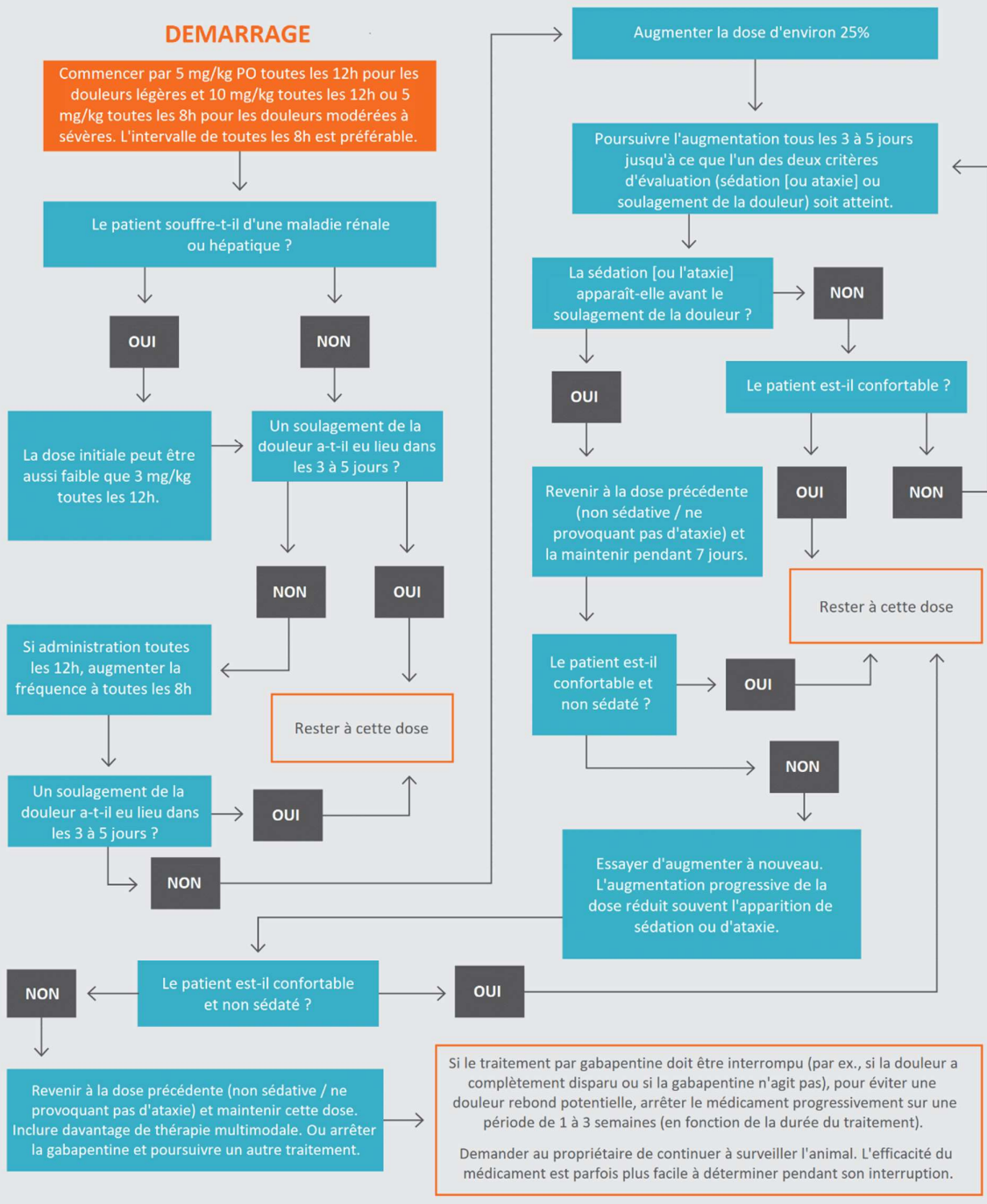


Figure 4 : Lignes directrices recommandées pour le traitement par la gabapentine. D'après Grubb, 2018.

C. Exploitation des effets anxiolytiques de la gabapentine

En cas de présentation d'un événement dangereux, la peur est un mécanisme d'adaptation supposé permettre la survie de l'individu qui y fait face. Les mécanismes biochimiques reliés à la peur dépendent de plusieurs médiateurs :

- La voie sympathique-adrénergique-médullaire : elle correspond à la voie la plus réactive, par l'activation des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. L'activation du système nerveux sympathique est associée à la libération de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) qui permettent divers changements physiologiques : la stimulation de la glycogénolyse, l'augmentation de la fréquence cardiaque, la vasodilatation des vaisseaux sanguins présents dans les muscles squelettiques et le foie, etc.
- La voie hypothalamo-hypophyso-surrénalienne : elle intervient si le stimulus persiste. Son activation permet indirectement la synthèse et la libération de glucocorticoïdes (cortisol par exemple), stimulant ainsi la néoglucogénèse, la protéolyse et la lipolyse.

En cas de stimulus imprévisible, irrégulier et de forte intensité, comme c'est le cas des orages par exemple, ces deux voies sont plus susceptibles d'être activées de manière importante.

L'amygdale présente également un rôle majeur dans la réaction de peur, en recevant des afférences sensorielles issues des cortex somatosensoriel et auditif et des afférences provenant de l'hippocampe, qui intervient dans la fonction de mémorisation. A la suite du traitement de ces informations, l'amygdale renvoie des informations à différentes parties du cerveau, permettant la régulation des émotions et induisant des réactions comportementales reliées à la peur (fuite, attaque, inhibition complète ou agitation). Tous ces mécanismes permettent une réponse dite de « combat-fuite » permettant à l'individu de réagir rapidement et efficacement face à un danger. (Bleuer-Elsner, Medam, Masson 2021).

1. Effets anxiolytiques chez le chien

Un événement peut être perçu comme dangereux tout en ne constituant pas une réelle menace. Ainsi, des chiens exposés régulièrement à des bruits prévisibles et de faible intensité devraient progressivement apprendre à ne plus y réagir. Pourtant, on peut observer chez les chiens une réaction de peur non adaptative, avec un comportement inadapté au réel niveau de menace associé au stimulus. Ainsi, la peur du bruit est une réaction très courante dans cette espèce, atteignant jusqu'à 49 % des individus.

Lorsque l'individu ne parvient pas rapidement à retrouver un équilibre émotionnel, on considère cet état de peur comme une phobie. Les états phobiques peuvent être associés à des conséquences prolongées, certains chiens pouvant présenter des troubles du comportement, y compris plusieurs semaines après l'événement traumatisant. Ces derniers peuvent porter préjudice au bien-être de l'animal et également affecter sa santé. En médecine vétérinaire, la prise en charge des phobies s'appuie principalement sur la désensibilisation au stimulus phobique. Des psychotropes peuvent alors compléter la prise en charge, permettant à l'animal d'affronter la source de sa peur et favorisant un soutien des modifications comportementales sur le long terme.

Actuellement, deux médicaments disposent d'une autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne et sont commercialisés en France pour la prise en charge de la phobie des bruits chez les chiens :

- Sileo®, un gel oromucosal de dexmédétomidine ;
- Pexion®, des comprimés d'imépitoïne dont l'administration est associée à des effets indésirables fréquents et correspond à un coût de traitement important.

On retrouve dans la littérature la recommandation d'autres médicaments, comme les benzodiazépines, mais ils sont associés à une grande variabilité d'effet thérapeutique et d'effets indésirables d'un chien à l'autre (Bleuer-Elsner, Medam, Masson 2021).

a) La gabapentine comme composante de la thérapie de la phobie des orages

Bleuer-Elsner et al. (2021) ont étudié l'effet d'une dose orale unique de gabapentine sur la phobie de l'orage chez le chien, au moyen d'un essai clinique croisé en double aveugle, contrôlé par placebo. Ainsi, un placebo ou de la gabapentine à une dose variant entre 25 et 30 mg/kg étaient administrés 90 minutes avant exposition à un orage, à 18 chiens présentant une phobie des orages. Les propriétaires des chiens évaluaient alors le comportement de leur animal une fois pour chaque traitement administré, par le biais d'un questionnaire. Ce dernier était composé de trois parties : l'évaluation de huit signes comportementaux de peur (score de peur), l'impression générale du propriétaire sur la peur ressentie par son animal (score général), et l'évaluation de cinq effets secondaires potentiels pouvant survenir (score des effets indésirables).

On observait alors une réduction significative à la fois du score de peur et du score général lorsque les chiens avaient reçu de la gabapentine, en comparaison au placebo. La tendance inverse pour le score de peur et le score général était observée chez respectivement 17 % et 11 % des chiens. On peut relier les cas de ces chiens avec une absence de réponse à la gabapentine, une dose administrée insuffisante pour atteindre le seuil de réponse chez ces individus, ou tout simplement une intensité supérieure de

l'orage lorsque la gabapentine a été administrée. Le renouvellement de l'expérience avec un nombre d'événements orageux plus nombreux pour chaque chien pourrait être pertinent pour valider cette dernière hypothèse. Enfin, bien que peu d'effets indésirables aient été rapportés, les plus fréquents étant survenus uniquement à la suite de l'administration de gabapentine étaient une ataxie (17 % des chiens) puis une hypersalivation (11 % des cas). Aucune analyse statistique des effets indésirables n'était possible, en raison de la faible survenue de ceux-ci. Les résultats observés n'étaient pas liés à l'ordre dans lequel les différents types de gélules avaient été administrés (Bleuer-Elsner, Medam, Masson 2021).

Ces résultats ne permettent pas pour autant d'affirmer que la gabapentine empêche un processus de sensibilisation aux orages ou permet de réduire le temps nécessaire à une thérapie de désensibilisation ou de contre-conditionnement. Cependant, il est nécessaire de pouvoir dans un premier temps diminuer le niveau de peur associés aux événements orageux pour pouvoir travailler sur leur phobie. La gabapentine semble alors un traitement adéquat pour atteindre ce but chez les chiens.

b) Réduction du stress associé à une visite vétérinaire

Le stress engendré par une visite vétérinaire, notamment sur la table d'examen a été noté chez presque 80 % des chiens. Ce stress est d'une part, associé à une diminution du bien-être des animaux, mais peut également altérer les examens cliniques ou complémentaires menés par le praticien et influencer la mise en place d'un traitement et sa nature d'autre part. De plus, la génération de stress par une visite vétérinaire peut entraîner des propriétaires à ne pas amener leur animal ayant besoin de soins en consultation, et un réel impact sur la santé de celui-ci peut alors être observé. En complément de nombreuses mesures de gestion de l'environnement, une approche médicamenteuse est alors couramment utilisée (benzodiazépines, agents sympatholytiques, anticonvulsivants, etc.).

Stollar et al. (2022) ont étudié les effets de l'administration d'une dose orale unique de gabapentine chez des chiens sur le stress ressenti au cours d'une visite vétérinaire. L'étude menée était une étude croisée réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Ainsi, 22 chiens recevaient une dose de 50 mg/kg de gabapentine ou un placebo par voie orale deux heures avant chaque visite vétérinaire. Les réponses comportementales des chiens étaient alors évaluées au moyen de vidéos réalisées pendant un examen clinique standardisé de cinq minutes, ainsi que juste avant et juste après celui-ci. Le comportement de salutation des chiens ainsi que des variables physiologiques (température de la surface de l'œil (significativement corrélée à la

température rectale), concentrations salivaires de cortisol) étaient également mesurés ou évalués à la fin des périodes précédant ou suivant l'examen clinique des chiens.

Ainsi, on n'observait pas de différence significative du comportement de salutation ou des différents paramètres mesurés selon le traitement administré. En ce qui concerne les réponses comportementales, la fréquence du léchage des babines était significativement diminuée lorsque les chiens avaient reçu de la gabapentine, que ce soit au cours de l'examen clinique ou dans les périodes l'encadrant. Les autres manifestations comportementales d'anxiété ne présentaient pas de différence significative de fréquence entre les deux groupes de traitement. En ce qui concerne la durée et la fréquence de l'emplacement des chiens dans la salle d'attente ou leur posture, aucune différence statistiquement et cliniquement significative n'était rapportée. Au sujet des effets secondaires rapportés, respectivement 32 % des chiens et un chien présentaient une légère sédation et une légère ataxie après administration de gabapentine (Stollar et al. 2022).

Il convient donc de rester prudent lorsque l'on souhaite appliquer les résultats de cette étude à une pratique clinique de l'utilisation de la gabapentine comme anxiolytique dans ce contexte. En effet, mise-à-part la fréquence de léchage des babines, aucune autre réponse comportementale au stress n'a été significativement modifiée. Notons cependant que cet essai clinique n'était pas spécifiquement mené chez des chiens présentant un stress particulier associé à une visite vétérinaire. Des études complémentaires chez des chiens dans ce cas, et associant ou non un stimulus plus intense (examen clinique plus long, absence du propriétaire par exemple) seraient pertinentes et susceptibles de révéler de manière plus évidente une utilité de l'administration de gabapentine dans ce cas. Le suivi d'autres variables physiologiques au cours de nouvelles études, comme la fréquence cardiaque et sa variabilité, la fréquence respiratoire, etc. pourrait être intéressant, reflétant l'activation de la voie sympatho-adrénergique-médullaire, plus rapidement modifiée.

2. Réduction des réactions de peur et de l'anxiété chez le chat

Il est reconnu que la perception par les propriétaires d'un stress ressenti par leur chat au cours du transport chez le vétérinaire ou pendant la consultation en elle-même, est un frein à l'administration de soins préventifs à leur animal. Pourtant, un manque de soins préventifs peut porter préjudice à la santé ou au bien-être des chats, empêchant la prévention de certaines maladies ou leur détection et leur traitement précoce. De plus, dans une étude menée en 2010 sur 100 chats, le comportement de 24 % d'entre eux ne permettait pas la réalisation correcte ou entière d'un examen clinique. Les comportements d'agression présentés par les chats lors de consultations vétérinaires peuvent résulter d'expériences antérieures négatives ou d'un état phobique préalable à

toute visite. Dans ce contexte, il est pertinent de pouvoir mettre en place des stratégies pour réduire le stress des chats lorsqu'ils sont amenés chez le vétérinaire. C'est dans cet objectif qu'ont été mises en place des méthodes de manipulation douces et des thérapies comportementales, associées ou non à l'administration d'agents anxiolytiques ou sédatifs. Parmi ces derniers, on retrouve en vente libre les phéromones synthétiques (FELIWAY®) et l'alpha-casozépine (ZYLKENE®), qui permettent une atténuation des signes de stress pendant un transport et une consultation, mais dont les effets bénéfiques sur la coopération des chats pendant les examens ne semblent pas décrits. L'utilisation de médicaments psychotropes est également rapportée mais il peut être difficile d'en faire l'usage. En effet, la trazodone n'est pas commercialisée actuellement en France ; Sileo®, un gel oromucosal de dexmédétomidine ne dispose pas d'AMM chez le chat, et les benzodiazépines (diazépam par exemple) ou les neuroleptiques (acépromazine par exemple) peuvent entraîner des effets secondaires non négligeables (hypotension, insuffisance hépatique aiguë) (Kruszka et al. 2021; van Haaften et al. 2017; Pankratz et al. 2018).

C'est dans ce contexte que très récemment, en 2017, la pertinence de l'utilisation de la gabapentine en tant qu'anxiolytique chez le chat a commencé à être évaluée. On dispose désormais de huit études étudiant l'effet anxiolytique mais également sédatif de la gabapentine, principalement dans un contexte de réalisation d'examen clinique ou d'examens complémentaires vétérinaires chez le chat. Les populations étudiées s'étendent de chats de particuliers chez lesquels aucun comportement craintif particulier n'est rapporté à des chats harets capturés dans le cadre de campagnes de stérilisation. Un bilan de ces études est proposé dans le Tableau VII.

a) Evaluation des effets de la gabapentine sur les réponses comportementales de chats initialement non coopératifs, au cours d'une consultation vétérinaire classique

C'est van Haaften et al. (2017) qui ont étudié pour la première fois les effets de l'administration de gabapentine sur le comportement des chats. L'essai clinique était randomisé, croisé, mené en aveugle et contrôlé par placebo, et incluait 20 chats ayant déjà manifesté un comportement craintif ou des signes de stress au cours d'un examen vétérinaire ou du transport. Ils recevaient alors une dose unique de 100 mg de gabapentine (la dose médiane étant de 20 mg/kg) ou un placebo par voie orale, puis le traitement inverse la semaine suivante, 90 minutes avant d'être placés dans leur cage de transport puis emmenés chez le vétérinaire. Ce dernier réalisait un examen clinique standardisé et des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Un score de stress au cours du transport et de l'examen était attribué au chat par son propriétaire, et le vétérinaire attribuait un score de coopération au cours de la visite. Les

scores étaient ensuite comparés entre les différentes phases de traitement. Les examens étaient filmés, permettant ainsi l'attribution d'un score de stress, un score de coopération, un score d'agressivité et un score de sédation aux chats par des spécialistes.

Ainsi, on observait que lorsque les chats avaient reçu de la gabapentine, ils présentaient de manière significative une diminution du stress, une plus grande coopération et une plus faible agressivité, en comparaison à quand ils avaient reçu un placebo. La sédation était en revanche significativement augmentée lorsque les chats avaient reçu de la gabapentine, en comparaison au placebo. En effet, l'administration de gabapentine était fréquemment reliée à l'apparition de sédation (60 % des chats, dont 15 % présentant une sédation marquée), et parfois à l'apparition d'ataxie (30 %), d'hypersalivation ou de vomissements. La sédation et l'ataxie étaient d'autant plus marquées que la dose de gabapentine administrée relative au poids était élevée.

Il semble important de rappeler que les méthodes d'évaluation utilisées pour évaluer le niveau de stress et les degrés de coopération et de sédation restent subjectives. Cela est notamment mis en valeur par l'observation d'une différence significative entre les deux groupes de traitement, beaucoup plus marquée chez les propriétaires et les vétérinaires que chez les spécialistes réalisant une évaluation de ces scores au travers d'une vidéo. Cependant, les propriétaires sont plus sensibles aux changements subtils de comportement de leur animal, et le vétérinaire dispose d'un contact direct avec l'animal qui permet probablement plus facilement une évaluation de la coopération de l'animal qu'en vidéo (van Haaften et al. 2017).

Kruszka et al. (2021) ont mené une étude similaire, au moyen d'un essai clinique croisé, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo. Ils évaluaient ainsi les effets de l'administration par voie orale d'une dose unique de gabapentine sur les comportements d'agression liés à la peur au cours d'une visite vétérinaire, chez 26 chats ayant déjà présenté de tels comportements. Ces derniers recevaient 100 ou 200 mg de gabapentine par chat (selon le poids de l'animal) soit 24 mg/kg en moyenne, ou un placebo, deux heures avant la première visite. Ils recevaient ensuite le traitement alternatif deux heures avant la seconde visite. A chaque visite, un examen clinique standardisé était réalisé, et la coopération de l'animal était évaluée, selon l'étendue de l'examen clinique réalisable.

Ils observaient alors que les chats ayant déjà présenté des comportements agressifs étaient significativement plus coopératifs lorsqu'ils avaient reçu de la gabapentine, en comparaison à lorsqu'ils avaient reçu un placebo. Cependant, l'amélioration notée à la suite de l'administration de gabapentine était très variable d'un chat à l'autre, certains ne présentant aucune amélioration, et d'autres présentant l'amélioration maximale possible. Pour autant, aucun chat ne présentait de dégradation de sa coopération après avoir reçu de la gabapentine, en comparaison au placebo.

La réponse comportementale à une visite vétérinaire à la suite de l'administration de gabapentine est également susceptible d'être liée au degré de sensibilisation de

chaque chat à cette visite et au niveau de stress initial associé. Des chats témoins non traités suivaient également la même procédure d'examen clinique standardisé pour vérifier que ces manipulations étaient facilement réalisables sur des chats normaux. Aucune différence significative de coopération n'était observée entre les chats témoins n'ayant pas reçu de traitement et les chats malades ayant reçu de la gabapentine. En ce qui concerne la manifestation d'effets secondaires à la suite de l'administration de gabapentine, 35 % des chats présentaient une sédation, et 12 % une ataxie (Kruszka et al. 2021).

Une dernière étude évalue les réponses comportementales associées à de la peur au cours de manipulations limitées. Pankratz et al. (2018) ont évalué ces réponses chez 53 chats harets à la suite d'une administration unique de gabapentine par voie orale. L'étude était menée en double aveugle et contrôlée par placebo. Les chats étaient répartis au sein de différents groupes selon le traitement administré : un placebo ou de la gabapentine à faible dose (50 mg soit 16 mg/kg en moyenne) ou à forte dose (100 mg soit 35 mg/kg en moyenne). Les signes de peur ainsi que les scores de sédation étaient évalués au travers des cages trappe au début de l'étude puis une, deux, trois et 12 h après administration du traitement.

On observait alors des scores de stress significativement plus faibles chez les chats ayant reçu de la gabapentine, indépendamment de la dose (faible ou forte) reçue, en comparaison à ceux ayant reçu un placebo. Cette réduction était maximale deux heures après administration, mais aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes recevant de la gabapentine, probablement en raison d'un chevauchement des doses reçues relatives au poids. Les scores de sédation n'étaient pas significativement différents, mais les conditions d'observation ne se prêtaient pas à une évaluation optimale de celle-ci. Au bout de 12h suivant l'administration, le score de stress était revenu à son niveau initial, suggérant une nécessité d'administration au moins toutes les 12h dans le cadre de la prise en charge de l'anxiété chez les chats. Une évaluation plus continue des scores de stress entre trois et 12h aurait permis une connaissance plus précise de la fréquence d'administration nécessaire (Pankratz et al. 2018).

L'administration de gabapentine à une dose d'environ 20 à 25 mg/kg deux heures avant une consultation semble donc permettre une réduction significative du stress et de l'agressivité des chats ainsi qu'une augmentation de leur coopération au cours de celle-ci, ainsi qu'une augmentation de leur coopération. Le stress ressenti au cours du transport semble également réduit par l'administration de gabapentine. Cependant, on note une importante variation individuelle de réponse à ce traitement : alors que certains chats tolèrent très bien des doses atteignant 48 mg/kg, au-delà d'une dose équivalente à 25 mg/kg, d'autres individus présentent une sédation marquée. Inversement, une dose de 16 mg/kg peut être insuffisante chez des chats présentant une peur extrême dans ces conditions alors qu'elle peut être suffisante chez d'autres individus. Un ajustement individuel de la dose administrée peut donc être nécessaire pour observer les effets recherchés, sans engendrer une sédation trop importante. Par ailleurs, une administration *a minima* biquotidienne semble nécessaire. Également, il est important de rester conscients que selon l'importance de la sédation engendrée, des signes de douleur peuvent ne pas être relevés à l'examen clinique (van Haaften et al. 2017 ; Pankratz et al. 2018).

b) Évaluation des effets de la gabapentine sur les réponses comportementales au cours d'examens complémentaires

L'évaluation des effets de la gabapentine sur les manifestations comportementales d'un stress chez des chats a également été évaluée à la suite ou au cours d'examens complémentaires nécessitant des manipulations plus importantes : examen ophtalmologique, examen cardiologique, mesure de pression artérielle, prise de sang, etc.

Crowe et al. (2022) ont étudié l'impact de l'administration d'une dose orale unique de 100 mg de gabapentine (soit 20,5 mg/kg en moyenne) chez 10 chats ne présentant initialement pas particulièrement de comportement agressif, à la suite d'examens ophtalmologiques répétés. L'étude était menée en aveugle, randomisée, croisée et contrôlée par placebo. Les chats étaient présentés à deux reprises en consultation. Au cours de la première visite, ils recevaient une gélule de 100 mg de gabapentine ou un placebo. Ils recevaient le traitement inverse lors de la seconde visite.

On observait alors que 1,5 h et trois heures après administration de la gabapentine, leur fréquence respiratoire était significativement diminuée et leur sédation significativement augmentée, en comparaison à lorsqu'ils avaient reçu un placebo. Le stress était significativement réduit uniquement 1,5 h après administration de gabapentine. Aucune différence significative concernant leur fréquence cardiaque ou leur coopération n'était rapportée (Crowe et al. 2022).

Ruviaro Tuleski et al. (2022) ont étudié les effets anxiolytiques de l'administration d'une dose orale unique de 100 mg gabapentine (soit une dose médiane de 20 mg/kg), une heure avant un examen cardiologique (électrocardiogramme, mesure de pression artérielle, échocardiographie). L'essai clinique était randomisé, mené en double aveugle et contrôlé par placebo auprès de 75 chats en bonne santé, dont 25 recevaient de la gabapentine, 25 un placebo, et 25 de la mélatonine. Un score de coopération et de sédation était établi chez chaque chat.

L'administration de gabapentine était associée à une coopération significativement augmentée. 28 % des chats ayant reçu de la gabapentine présentaient une légère sédation, ce qui était significativement augmenté en comparaison aux autres groupes de traitement (Ruviaro Tuleski et al. 2022).

Enfin, Gurney et Gower (2022) ont étudié l'effet anxiolytique de l'administration par voie orale d'une dose unique de gabapentine chez 47 chats hyperthyroïdiens au cours d'un essai clinique randomisé contrôlé par placebo, en double aveugle. Les chats étaient présentés une première fois en consultation, au cours de laquelle leurs propriétaires leur attribuaient un score de coopération et un score de stress de transport. Ils étaient ensuite présentés une nouvelle fois en visite, en ayant reçu soit de la gabapentine à 20 mg/kg PO (22 chats concernés) soit un placebo, une heure avant le départ de leur domicile. Un nouveau score de stress lié au transport était alors établi par les propriétaires, ainsi qu'un score de coopération par des infirmières vétérinaires. Ces dernières étaient également aveugles au traitement et réalisaient divers examens non invasifs sur les chats.

Ainsi, malgré l'absence de différence significative de score de transport de base entre les deux groupes, ce score était significativement diminué lors de la deuxième visite chez les chats ayant reçu de la gabapentine, en comparaison à ceux ayant reçu un placebo. Les scores de coopération pendant les manipulations étaient également significativement diminués chez les chats ayant reçu de la gabapentine, traduisant une plus forte coopération de ceux-ci en comparaison aux chats ayant reçu un placebo (Gurney, Gower 2022).

L'administration de 20 mg/kg gabapentine une heure à une heure et demi avant la réalisation d'examen complémentaires semble donc permettre une réduction significative du stress ainsi qu'une augmentation de la coopération au cours de ceux-ci.

Pour autant, les chats inclus dans ces études étaient initialement déjà coopératifs. Il conviendrait donc de réitérer ces essais cliniques chez des chats présentant initialement des comportements d'agression afin de déterminer si l'administration d'une telle dose de gabapentine permet d'obtenir des résultats similaires chez une telle population.

c) Evaluation des effets de la gabapentine sur la cortisolémie et la glycémie

Les études précédentes se sont intéressées aux effets anxiolytiques de la gabapentine au moyen d'échelles dont les résultats peuvent modérément différer d'un individu à l'autre, selon la perception et la sensibilité de chacun. L'évaluation du stress peut également avoir lieu via la mesure de la concentration de cortisol sérique ou de la glycémie. En effet, on peut observer en cas de stress une augmentation de la cortisolémie et de la glycémie chez les chats.

Hudec et Griffin (2020) ont étudié l'évolution du cortisol et du glucose sanguins avant et au cours d'un test intradermique d'allergie à la suite de l'administration unique de gabapentine avant une visite vétérinaire. Cet essai clinique randomisé mené en simple aveugle et croisé incluait 16 chats de particuliers qui recevaient alors soit aucun traitement, soit de la gabapentine (entre 25 et 30 mg/kg) par voie orale deux heures en amont de la première visite, et inversement en amont de la seconde. Des prélèvements sanguins étaient alors réalisés juste après l'examen clinique de chaque chat, puis après leur sédation et enfin 10 minutes encore après. Un test intradermique d'allergie était mené entre les deux derniers prélèvements.

Aucune diminution significative de la concentration sanguine en cortisol n'était rapportée et la glycémie était significativement augmentée lorsque les chats avaient reçu de la gabapentine. Pour autant, 87 % des chats étaient estimés moins stressés par leurs propriétaires (non aveugles) et le vétérinaire (aveugle) lorsqu'ils avaient reçu de la gabapentine (Hudec, Griffin 2020).

Ainsi, la diminution par la gabapentine des manifestations comportementales associées au stress est suspectée d'être liée à un effet sédatif plutôt qu'à un réel effet anxiolytique. Un effet sédatif excessif était notamment rapporté chez deux chats ayant reçu 30 mg/kg de gabapentine.

d) Importance de l'administration de gabapentine comme accompagnement d'une thérapie comportementale

Eagan et al. (2023) ont étudié l'effet de l'administration biquotidienne de gabapentine à des chats de refuge craintifs issus d'*animal hoarding*, correspondant à une accumulation compulsive d'animaux, également connue sous le terme de « syndrome de Noé ». L'essai clinique était randomisé, mené en double aveugle et contrôlé par placebo. Les 32 chats recevaient un traitement toutes les 12 heures : 10 mg/kg PO de gabapentine dans le premier groupe, un placebo dans le second. Conjointement, des exercices de thérapie comportementale (désensibilisation, contre-conditionnement) étaient réalisés auprès des chats une à quatre fois par jour. Des mesures quotidiennes de différents paramètres associés au stress ressenti étaient alors réalisées (score de stress, temps pour sortie de sa cachette, etc.).

Ils observaient alors qu'en comparaison au placebo, l'administration de gabapentine était associée à une diminution du score de stress des chats, du temps nécessaire pour qu'ils sortent de leur cachette, et limitait la réduction de l'émission d'urine. De plus, lorsque l'on considérait uniquement les chats ayant reçu au moins 75 % de la dose visée, on observait une progression plus rapide dans les exercices de thérapie comportementale, de difficulté croissante, dans le groupe ayant reçu de la gabapentine en comparaison au groupe témoin (en particulier à partir du moment où un contact physique léger était toléré). Le temps médian avant que le dernier stade de difficulté de ces exercices soit atteint était réduit de moitié lorsque les chats avaient reçu de la gabapentine, en comparaison au groupe témoin. Cependant, une dose supérieure à 7,5 mg/kg semblait nécessaire pour obtenir une réduction significative du temps de thérapie comportementale et limiter la rétention d'urine. Enfin, aucune différence significative du niveau de sédation n'était observée entre les deux groupes (Eagan, van Haften, Protopopova 2023).

L'utilisation de la gabapentine selon un schéma posologique de 10 mg/kg PO deux fois par jour semble donc intéressante à considérer en association à une thérapie comportementale pour prendre en charge une crainte excessive ou une sous-socialisation chez les chats.

3. Bilan du niveau de preuve associé à l'utilisation de la gabapentine en tant qu'anxiolytique chez le chien et le chat

Tableau VI : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine comme anxiolytique chez le chien.

Auteur(s) et date de publication	Nombre de chiens Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Bleuer-Elsner et al. (2021)	18 chiens présentant une phobie des orages 25 – 30 mg/kg PO 90 minutes avant un orage	Orage	Réduction significative du score de peur et du score de comportement général 17 % de chiens ataxiques.
Stollar et al. (2022)	22 chiens 50 mg/kg PO 2h avant une visite vétérinaire	Consultation	Diminution du léchage des babines. Absence d'autre effet significatif. 32 % des chiens légèrement sédatisés

Chez le chien, l'administration de gabapentine semble donc indiquée chez les chiens présentant une phobie des orages. L'administration d'une dose comprise entre 25 et 30 mg/kg 90 minutes avant l'orage permet une réduction significative du stress manifesté par les chiens, mais peut entraîner une ataxie chez certains individus qui peut motiver l'administration d'une dose plus faible.

En ce qui concerne la réduction du stress associé à une visite vétérinaire chez le chien, le niveau de preuve reste beaucoup plus faible. Le renouvellement d'études à ce sujet chez des individus présentant initialement du stress lors de consultations pourrait mettre en évidence plus clairement une pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans ce contexte.

Tableau VII : Bilan des connaissances actuelles au sujet de l'efficacité de la gabapentine comme anxiolytique chez le chat.

Auteur(s) et date de publication	Nombre de chats Schéma posologique utilisé	Contexte clinique de l'administration	Résultat global obtenu
Van Haaften et al. (2017)	20 chats ayant déjà manifesté un comportement craintif ou du stress dans la situation étudiée. 100 mg/chat PO (20 mg/kg en médiane) 90 minutes avant le transport	Transport et examen clinique	Réduction du stress et de l'agressivité. Amélioration de la coopération. 60 % des chats sédatisés
Pankratz et al. (2018)	53 chats harets tous groupes confondus 50 ou 100 mg par chat (16 - 35 mg/kg en moyenne) PO une seule fois	Dans une cage trappe pendant 12h	Réduction du stress. Modification du degré de sédation difficile à évaluer. Ne semblant pas modifié.
Hudec et Griffin (2020)	16 chats de particuliers 25-30 mg/kg PO 2h avant la visite	Examen clinique préalable à un test intradermique d'allergie	Cortisolémie non modifiée. Glycémie augmentée. 87 % des chats jugés moins stressés.
Kruszka et al. (2021)	26 chats ayant déjà manifesté des comportements d'agression 24 mg/kg en moyenne PO 2h avant la visite	Examen clinique	Amélioration significative de la coopération, mais très variable d'un chat à un autre. Coopération similaire à celle de chats initialement coopératifs, non traités. 35 % des chat sédatisés
Crowe et al. (2022)	10 chats Pas de comportement agressif rapporté 100 mg/chat PO (20 mg/kg en moyenne)	Examen ophtalmologique	Réduction du stress et augmentation de la sédation 1,5h après administration. Coopération non modifiée.
Gurney et Gower (2022)	22 chats hyperthyroïdiens 20 mg/kg PO 1h avant le départ du domicile (groupe traité)	Examens complémentaires non invasifs (Pression artérielle, prise de sang, etc.)	Diminution du score de stress lié au transport. Coopération plus importante pendant les examens.

Ruviaro Tuleski et al. (2022)	25 chats en bonne santé 100 mg/chat (20 mg/kg en médiane) PO 1h avant l'examen	Examen cardiologique	Amélioration de la coopération. 28 % des chats légèrement sédatés.
Eagan et al. (2023)	32 chats de refuge craintifs (placebo + gabapentine) 10 mg/kg PO deux fois par jour	Exercices de thérapie comportementale 1 à 4 fois par jour	Réduction du stress. Amélioration de l'efficacité de la thérapie comportementale.

Chez le chat, la pertinence de l'utilisation de la gabapentine dans le cadre de la prise en charge de l'anxiété au cours du transport vers la clinique vétérinaire, d'examens cliniques ou d'examens complémentaires semble unanimement acceptée. En effet, l'amélioration de la coopération et la réduction du stress des chats est observée, que les chats aient déjà manifesté des comportements d'agression ou non.

Cependant, il demeure difficile de déterminer la part d'importance de la sédation engendrée dans l'observation de ces effets. Allen et al. (2021) rapportaient une sédation légère chez 70 % des chats deux heures après administration d'une dose de 28 mg/kg PO de gabapentine en moyenne. Le degré de sédation ne semblait pas corrélé significativement à la dose relative reçue (Allen, LeBlanc, Scollan 2021). Un effet sédatif de la gabapentine plutôt que réellement anxiolytique ne peut être écarté.

Enfin, l'utilisation de la gabapentine conjointement à des exercices de thérapie comportementale présente un réel intérêt pour mener plus rapidement cette dernière à terme.

Chez le chien et le chat, un ajustement individuel de la dose est primordial, certains individus présentant des effets secondaires à la suite de l'administration de doses plus faibles que d'autres. De même, le niveau de stress initial associé à chaque contexte et le degré de sensibilisation de chaque individu sont susceptibles de créer une des réponses comportementales hétérogènes pour une même dose de gabapentine administrée.

D. Utilisation de la gabapentine pour favoriser la prise alimentaire dans un contexte post-opératoire

Fantinati et al. (2020) ont étudié l'effet orexigène de la gabapentine après une ovariectomie chez 20 chattes sur les 60 incluses dans l'étude, en comparaison à celui d'un placebo ou de la mirtazapine. L'étude prospective était menée en double aveugle et contrôlée par placebo. Parmi les 60 chattes incluses dans l'étude, 20 recevaient 5 mg/kg de gabapentine, 21 recevaient 1,9 mg par chat de mirtazapine et 19 recevaient un placebo, juste avant l'opération ainsi que six heures après celle-ci. Tous les traitements étaient administrés par voie orale. Après l'opération, de la nourriture était proposée toutes les deux heures jusqu'à huit heures post-opératoires, et la prise alimentaire était mesurée à chaque fois. La douleur était évaluée avant la deuxième administration de gabapentine, ou l'administration d'un placebo dans le cas contraire.

Ils observaient alors que la prise alimentaire était significativement augmentée deux heures après extubation, en comparaison au groupe témoin, lorsque les chats avaient reçu de la gabapentine ou de la mirtazapine. Aucune différence significative n'était alors constatée entre ces deux groupes de traitements.

Le Tableau VIII ci-dessous résume les résultats alors observés, avec une quantité de nourriture proposée à chaque repas égale à 50 grammes d'aliment humide :

Tableau VIII : Résultats obtenus par Fantinati et al. (2020)

	Gabapentine	Mirtazapine	Témoin
Individus ayant ingéré l'intégralité de la nourriture proposée 2h après extubation (%)	35	24	0
Individus ayant ingéré l'intégralité de la nourriture proposée 8h après extubation (%)	85	86	42
Individus ayant couvert leurs besoins énergétiques au repos sur la période de l'étude (%)	30	38	0
Individus ayant mangé plus que nécessaire pour couvrir leurs besoins énergétiques au repos (%)	35	38	0

Aucune différence statistiquement significative des scores de douleur n'était observée entre les groupes ne mettant pas en évidence un effet analgésique qui aurait pu favoriser la reprise de l'alimentation dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

La gabapentine semble donc être pertinente pour favoriser la prise alimentaire dans les premières heures suivant une chirurgie d'ovario-hystérectomie chez des chattes. Cependant, il semble important de préciser que la dose de 5 mg/kg de gabapentine à

administrer pour observer un tel effet, a été obtenue par dilution d'une gélule de 100 mg de gabapentine dans de l'eau puis prélèvement du volume théorique correspondant à cette dose. Il est à noter toutefois que la gabapentine est faiblement soluble dans l'eau, ce qui a pu mener à des imprécisions concernant les doses réellement administrées.

E. Bilan sur les indications actuelles d'administration de gabapentine chez le chien et le chat, le niveau de preuve associé et les schémas posologiques recommandés

La pertinence de l'utilisation de la gabapentine a donc été évaluée au sujet de nombreuses indications. Le Tableau IX propose un bilan des différentes indications abordées précédemment, le niveau de preuve actuel associé à chacune et un schéma posologique conseillé lorsque la gabapentine semble pertinente à utiliser dans ce contexte. Les recommandations de schémas posologiques renseignés se basent sur celles employées dans les études ayant démontré une efficacité. Notons que pour les chats et les chiens de petit format les gélules commercialisées en pharmacie peuvent souvent ne pas être adaptées, et un reconditionnement peut être nécessaire.

Tableau IX : Indications d'utilisation de la gabapentine étudiées chez le chien et le chat, niveau de preuve associé et schéma posologique conseillé au regard des études menées ayant révélé une efficacité.

Indication d'utilisation	Niveau de preuve associé à une pertinence de l'utilisation de la gabapentine	Schéma posologique conseillé (Usage hors AMM)
Prise en charge de l'épilepsie (+)	<p>Assez faible à absent :</p> <ul style="list-style-type: none"> Jamais étudiée en monothérapie En traitement adjuvant, a permis une diminution de la fréquence des crises chez certains chiens dans une étude, mais pas dans la seule autre étude disponible. Études non standardisées en raison de la polythérapie Jamais étudiée chez le chat <p>Utilisation possible en traitement adjuvant</p>	<p>Comme traitement adjuvant, après échec thérapeutique à la suite d'une bithérapie (phénobarbital, bromure de potassium, lévétiracétam, zonisamide) :</p> <p><u>Chez le chien</u> : 10-20 mg/kg PO BID à TID</p> <p><u>Chez le chat</u> : absence de preuves d'efficacité</p>

Prise en charge de la douleur	Post-opératoire (+)	<u>Chiens</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'effet analgésique démontré après une amputation ou une chirurgie du disque intervertébral • Diminution des doses d'analgésiques nécessaires après une mastectomie <u>Chats</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Difficile de conclure à la suite d'une ovario-hystérectomie • Effet à investiguer chez les chats victimes d'AVP <p>Étude particulièrement difficile, souvent dans un contexte d'analgésie multimodale.</p>	<u>Chiens</u> : en association avec d'autres analgésiques (buprénorphine, meloxicam) : 10 mg/kg PO BID <u>Chats</u> : 6,5-17 mg/kg PO BID à TID
	Prise en charge exclusivement médicale d'une atteinte du système nerveux (+)	Uniquement étudiée chez le chien. Niveau de preuve faible. <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la qualité de vie dans les cas de syringomyélie possible, mais à confirmer par des études contrôlées par placebo • Amélioration clinique dans un cas d'avulsion partielle des racines des nerfs ulnaire et médian • Difficile de conclure dans les cas de sténose lombo-sacrée dégénérative • Semble améliorer la qualité de vie des chiens présentant une douleur neuropathique • Semble inefficace dans la prise en charge des ostéosarcomes appendiculaires, mais pas d'étude contrôlée. <p>Difficulté à évaluer la douleur neuropathique.</p>	Chiens : 10-15 mg/kg PO BID à TID
	Arthrose (++)	Étudiée uniquement chez les chats. <ul style="list-style-type: none"> • Absence de différence significative de score de douleur médian avec un placebo • Mais amélioration clinique significative (évolution du score de douleur) • Amélioration de la qualité de vie, en mettant de côté les effets secondaires modulables par une adaptation du schéma posologique 	10 mg/kg PO BID

	Péri-opératoire	<p>Réduction de la MAC_{iso} :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20 % chez les chiens • 30 % chez les chats <p>Réduction du temps d'extubation chez les chiens</p>	<p><u>Chiens</u> : 20 mg/kg 2h avant l'induction</p> <p><u>Chats</u> : 100 mg/chat 2h avant induction</p>
Anxiolytique	Consultation vétérinaire et transport (Chiens : +) (Chats : ++)	<p><u>Chiens</u> :</p> <p>Réduction du stress pendant la consultation à confirmer</p> <p><u>Chats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction du stress et de l'agressivité • Amélioration de la coopération • Augmentation de la sédation <p>Absence d'augmentation de la cortisolémie y compris en cas d'hyperglycémie associée : parts respectives des effets anxiolytique et sédatif difficiles à évaluer</p>	<p><u>Chiens</u> :</p> <p>50 mg/kg PO 2h avant la consultation</p> <p><u>Chats</u> :</p> <p>100 mg/chat ou 20 à 30 mg/kg 90 minutes avant le transport ou 2 heures avant la visite</p>
	Examens complémentaires (Chats : ++)	<p><u>Chats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du stress • Amélioration de la coopération • Absence de modifications des paramètres échocardiographiques pouvant altérer l'interprétation de l'examen • Absence de prévention de l'hypertension situationnelle <p><u>Chiens et chats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de modification des paramètres oculaires 	<p><u>Chats</u> :</p> <p>100 mg/chat ou 20 à 30 mg/kg 90 minutes ou 2 heures avant la visite</p> <p>Doses associées à l'observation des résultats concernant les paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - oculaires : 10 à 30 mg/kg PO (Chiens) et 20 mg/kg PO (Chats) - cardiovasculaires : 20 mg/kg ou 100 mg/chat PO
	Phobie des orages (+++)	<p><u>Chiens</u> :</p> <p>Réduction significative du stress manifesté</p>	25-30 mg/kg PO 90 minutes avant l'orage
	Accompagnement d'une thérapie comportementale (+++)	<p><u>Chats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction du stress • Amélioration de l'efficacité de la thérapie comportementale 	10 mg/kg PO BID
	Reprise de l'alimentation post-opératoire (++)	<p><u>Chats</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la prise alimentaire après une ovariectomie 	5 mg/kg PO en pré-opératoire immédiat, puis 6h en post-opératoire

BID = deux fois par jour / TID = trois fois par jour / AVP = Accident de la Voie Publique

Niveau de preuve associé : Absent (0) / Faible (+) / Modéré (++) / Important (+++)

NB : d'après les études pharmacocinétiques, une administration trois fois au lieu de deux fois par jour pourrait permettre une efficacité plus importante de la gabapentine.

Conclusion

Dès 1986, les propriétés pharmacocinétiques de la gabapentine ont été étudiées chez le chien et le chat, permettant une meilleure appréciation des doses à associer à son utilisation thérapeutique. L'efficacité de la gabapentine dans ces deux espèces a ensuite principalement été étudiée en tant que traitement d'appoint des crises d'épilepsie réfractaires chez le chien (dès 2005) et en tant qu'analgésique (dès 2009). Ce n'est que très récemment que ses propriétés anxiolytiques ont commencé à faire l'objet d'études, d'abord chez le chat puis chez le chien, respectivement en 2017 et 2022. Ce sont toutefois ces dernières propriétés qui sont associées au niveau de preuve le plus élevé actuellement quant à une utilisation pertinente de la gabapentine, bien qu'il soit encore difficile de déterminer l'importance relative de l'effet sédatif de la gabapentine dans les résultats observés. En effet, la démonstration d'un effet analgésique de la gabapentine est particulièrement difficile pour des raisons éthiques : la constitution de groupes témoins négatifs dans les études ne peut être associée à une absence d'analgésie suffisante chez ceux-ci, notamment dans un contexte post-opératoire. Ainsi, l'effet analgésique de la gabapentine est presque exclusivement étudié dans un contexte d'analgésie multimodale souvent déjà robuste, limitant sa mise en évidence. Une autre difficulté rencontrée est la complexité à objectiver la douleur ressentie par les chiens et les chats, en particulier la douleur neuropathique, principal type de douleur associé à l'utilisation de la gabapentine en médecine humaine. Enfin, l'utilisation de la gabapentine en traitement adjuvant des crises d'épilepsies ne semble présenter qu'une importance anecdotique.

L'absence de la gabapentine de l'arsenal thérapeutique vétérinaire ne constitue donc pas un frein à son utilisation hors AMM chez le chien et le chat malgré un niveau de preuve peu élevé pour certaines utilisations dont elle fait l'objet. Une attitude raisonnée concernant la prescription de la gabapentine comme analgésique semble donc être de mise dans l'attente de nouvelles études portant par exemple sur des effectifs plus importants, utilisant des doses plus importantes, qui pourraient alors éventuellement permettre de clarifier ses indications de prescription. Ce travail permet donc de mettre en évidence la nécessité de poursuivre les études portant sur l'utilisation de la gabapentine en médecine vétérinaire, en particulier comme analgésique.

Bibliographie

- ADRIAN, Derek E., RISHNIW, Mark, SCHERK, Margie et LASCELLES, B. Duncan X., 2019. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2019. Vol. 21, n° 6, pp. 495-506. DOI 10.1177/1098612X18787910.
- ADRIAN, Derek, PAPICH, Mark, BAYNES, Ron, MURRELL, Jo et LASCELLES, B. Duncan X., 2017. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *The Veterinary Journal*. 1 décembre 2017. Vol. 230, pp. 52-61. DOI 10.1016/j.tvjl.2017.08.006.
- ADRIAN, Derek, PAPICH, Mark G., BAYNES, Ronald, STAFFORD, Emma et LASCELLES, B. Duncan X., 2018. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 1996-2002. DOI 10.1111/jvim.15313.
- AGHIGHI, Sonja A., TIPOLD, Andrea, PIECHOTTA, Marion, LEWCZUK, Piotr et KÄSTNER, Sabine B. R., 2012. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 novembre 2012. Vol. 39, n° 6, pp. 636-646. DOI 10.1111/j.1467-2995.2012.00769.x.
- ALLEN, Meghan E., LEBLANC, Nicole L. et SCOLLAN, Katherine F., 2021. Hemodynamic, Echocardiographic, and Sedative Effects of Oral Gabapentin in Healthy Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 novembre 2021. Vol. 57, n° 6, pp. 278-284. DOI 10.5326/JAAHA-MS-7081.
- AMENGUAL BATLE, Pablo, RUSBRIDGE, Clare, NUTTALL, Tim, HEATH, Sarah et MARIONI-HENRY, Katia, 2019. Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2019. Vol. 21, n° 2, pp. 178-185. DOI 10.1177/1098612X18764246.
- ANSM, (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), 2021. *Compte-rendu de la réunion du 4 février 2021 du Comité Scientifique Permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions N°5* [en ligne]. 28 avril 2021. [Consulté le 10 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/04/cr-csp-psa-2021-02-04.pdf>
- BLEUER-ELSNER, Stephane, MEDAM, Tiphaine et MASSON, Sylvia, 2021. Effects of a single oral dose of gabapentin on storm phobia in dogs: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Veterinary Record*. 2021. Vol. 189, n° 7, pp. e453. DOI 10.1002/vetr.453.
- BOCKBRADER, Howard N., WESCHE, David, MILLER, Raymond, CHAPEL, Sunny, JANICZEK, Nancy et BURGER, Paula, 2010. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics*. 1 octobre 2010. Vol. 49, n° 10, pp. 661-669. DOI 10.2165/11536200-000000000-00000.
- CASHMORE, Rg, HARCOURT-BROWN, Tr, FREEMAN, Pm, JEFFERY, Nd et GRANGER, N, 2009. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Australian Veterinary Journal*. 2009. Vol. 87, n° 1-2, pp. 45-50. DOI 10.1111/j.1751-0813.2008.00379.x.
- CHEN, Hangbin, YANG, Huan, LI, Mengqing, PENG, Haojie, GUO, Weibin et LI, Meng, 2023. Effect of oral administration of gabapentin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats.

Frontiers in Veterinary Science. 14 février 2023. Vol. 10, pp. 1117313. DOI 10.3389/fvets.2023.1117313.

CHENG, Jen-Kun et CHIOU, Lih-Chu, 2006. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2006. Vol. 100, n° 5, pp. 471-486. DOI 10.1254/jphs.cr0050020.

CROCIOLLI, Giulianne Carla, CASSU, Renata Navarro, BARBERO, Rafael Cabral, ROCHA, Thalita Leone A, GOMES, Denis Robson et NICÁCIO, Gabriel Montoro, 2015. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *The Journal of Veterinary Medical Science*. août 2015. Vol. 77, n° 8, pp. 1011-1015. DOI 10.1292/jvms.14-0602.

CROWE, Yvette C., GROTH, Allyson D., BILLSON, Francis M., WHITE, Joanna, COALL, Sarah M., YATES, Kelly L. et PREMONT, Johana E., 2022. Gabapentin reduces stress and does not affect ocular parameters in clinically normal cats. *Veterinary Ophthalmology*. novembre 2022. Vol. 25, n° 6, pp. 493-498. DOI 10.1111/vop.13018.

CROWELL-DAVIS, Sharon L., IRIMAJIRI, Mami et DE SOUZA DANTAS, Leticia Mattos, 2019. Anticonvulsants and Mood Stabilizers. In : *Veterinary Psychopharmacology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 147-156. [Consulté le 18 janvier 2023]. ISBN 978-1-119-22625-3. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119226253.ch10>

DE LOMBAERT, Mélissa Cm, LOURENÇO, Bianca N., COLEMAN, Amanda E., ARNE, Allison M., BERGHAUS, Roy D. et SCHMIEDT, Chad W., 2023. Effect of gabapentin on ambulatory, direct, systemic arterial blood pressure in apparently healthy cats in the at-home and in-clinic environments. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2023. Vol. 25, n° 8, pp. 1098612X231188770. DOI 10.1177/1098612X231188770.

DE AZEVEDO, André F., VERONEZI, Tayná M., ZARDO, Izadora L., FERRONATTO, João Vb, FRANCK, Kirian R., SPIERING, Adriana G., NUNES, Luciana N. et DA COSTA, Fernanda Va, 2023. Does preappointment gabapentin affect neurological examination findings? A prospective, randomized and blinded study in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2023. Vol. 25, n° 2, pp. 1098612X221149384. DOI 10.1177/1098612X221149384.

DEWEY, Curtis W., 2006. Anticonvulsant Therapy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. septembre 2006. Vol. 36, n° 5, pp. 1107-1127. DOI 10.1016/j.cvsm.2006.05.005.

EAGAN, Bailey H., VAN HAAFTEN, Karen et PROTOPOPOVA, Alexandra, 2023. Daily gabapentin improved behavior modification progress and decreased stress in shelter cats from hoarding environments in a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2023. Vol. 261, n° 9, pp. 1305-1315. DOI 10.2460/javma.23.01.0044.

Episode 2 - La Gabapentine Pharmacologie de la douleur : de la molécule aux cas cliniques, 2020. [en ligne]. [Consulté le 29 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=Sjsx52jLrDE>

EPSTEIN, Mark E., 2020. Feline Neuropathic Pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 juillet 2020. Vol. 50, n° 4, pp. 789-809. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.02.004.

EVARD, L, 2021. *Actualités sur l'usage des médicaments humains en médecine vétérinaire des animaux de compagnie : enquête auprès de 834 vétérinaires* [en ligne]. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. [Consulté le 11 janvier 2023]. Disponible à l'adresse : https://doc-veto.oniris-nantes.fr/GED_CHN/197275791545/na_21_074.pdfN°074

GIUDICE, Elisabetta, CRINÒ, Chiara, BARILLARO, Giuseppe, CRUPI, Rosalia, MACRÌ, Francesco, VIGANÒ, Fabio et DI PIETRO, Simona, 2019. Clinical findings in degenerative lumbosacral stenosis in ten dogs—A pilot study on the analgesic activity of tramadol and gabapentin. *Journal of Veterinary Behavior*. 1 septembre 2019. Vol. 33, pp. 7-15. DOI 10.1016/j.jveb.2019.05.004.

GREATTING, Hillary Haydon et CLINICIAN'S BRIEF, 2023. Refractory Seizures - Plumb's Algorithm. [en ligne]. 2023. [Consulté le 17 janvier 2023]. Disponible à l'adresse : <https://academic-plumbs-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/api/v1/contents/pdf/OTMxMmQzZmQtY2FhMy00ODk0LTkwODQtZTY4NDgwZDYyNjg0/39137KC6XW7FD4pVsphIFP.pdf/>

GRUEN, M. E., DORMAN, D. C. et LASCELLES, B. D. X., 2017. Caregiver placebo effect in analgesic clinical trials for cats with naturally occurring degenerative joint disease-associated pain. *Veterinary Record*. mai 2017. Vol. 180, n° 19, pp. 473-473. DOI 10.1136/vr.104168.

GUEDES, Alonso G. P., MEADOWS, Julie M., PYPENDOP, Bruno H., JOHNSON, Eric G. et ZAFFARANO, Bianca, 2018. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2018. Vol. 253, n° 5, pp. 579-585. DOI 10.2460/javma.253.5.579.

GURNEY, Matthew et GOWER, Lou, 2022. Randomised clinical trial evaluating the effect of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2022. Vol. 24, n° 6, pp. e85-e89. DOI 10.1177/1098612X221091736.

HUDEK, Christopher P. et GRIFFIN, Craig E., 2020. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of pre-appointment gabapentin. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2020. Vol. 22, n° 2, pp. 138-145. DOI 10.1177/1098612X19830501.

JERZSELE, Á., KARANCSI, Z., PÁSZTI-GERE, E., STERCZER, Á., BERSÉNYI, A., FODOR, K., SZABÓ, D. et VAJDOVICH, P., 2018. Effects of p.o. administered xylitol in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2018. Vol. 41, n° 3, pp. 409-414. DOI 10.1111/jvp.12479.

JOHNSON, Brittney A., AARNES, Turi K., WANSTRATH, Audrey W., RICCO PEREIRA, Carolina H., BEDNARSKI, Richard M., LERCHE, Phillip et MCLOUGHLIN, Mary A., 2019. Effect of oral administration of gabapentin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. novembre 2019. Vol. 80, n° 11, pp. 1007-1009. DOI 10.2460/ajvr.80.11.1007.

KRUSZKA, Marie, GRAFF, Edith, MEDAM, Tiphaine et MASSON, Sylvia, 2021. Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 2021. Vol. 259, n° 11, pp. 1285-1291. DOI 10.2460/javma.20.06.0307.

KUKANICH, Butch, 2013. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Evidence-based Approach. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 septembre 2013. Vol. 43, n° 5, pp. 1109-1125. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.04.007.

KUKANICH, Butch et COHEN, Rachael L., 2011. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *The Veterinary Journal*. 1 janvier 2011. Vol. 187, n° 1, pp. 133-135. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.09.022.

LORENZ, Nina D., COMERFORD, Eithne J. et IFF, Isabelle, 2013. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2013. Vol. 15, n° 6, pp. 507-512. DOI 10.1177/1098612X12470828.

MASSON, Sylvia, BLEUER-ELSNER, Stephane, MULLER, Gérard et MEDAM, Tiphaine, 2023. Les antiépileptiques. In : *Psychiatrie vétérinaire du chien*. Voreppe : No ledge éditions. pp. 613-615. ISBN 978-2-491-51501-0. 636.089 689

MONTEIRO, B. P., LASCELLES, B. D. X., MURRELL, J., ROBERTSON, S., STEAGALL, P. V. M. et WRIGHT, B., 2023. 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice* [en ligne]. 2023. Vol. n/a, n° n/a. [Consulté le 20 février 2023]. DOI 10.1111/jsap.13566. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jsap.13566>

MONTEIRO, Beatriz P., DE LORIMIER, Louis-Philippe, MOREAU, Maxim, BEAUCHAMP, Guy, BLAIR, Jeffrey, LUSSIER, Bertrand, PELLETIER, Jean-Pierre et TRONCY, Eric, 2018. Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial. *PloS One*. 2018. Vol. 13, n° 12, pp. e0207200. DOI 10.1371/journal.pone.0207200.

PANKRATZ, Katherine E., FERRIS, Kelli K., GRIFFITH, Emily H. et SHERMAN, Barbara L., 2018. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2018. Vol. 20, n° 6, pp. 535-543. DOI 10.1177/1098612X17719399.

PAPICH, Mark G., 2020. Gabapentin. In : PAPICH, Mark G. (éd.), *Papich Handbook of Veterinary Drugs (Fifth Edition)* [en ligne]. St. Louis (MO) : W.B. Saunders. pp. 398-400. [Consulté le 18 janvier 2023]. ISBN 978-0-323-70957-6. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323709576002338>

PAPICH, Mark G. et RIVIERE, Jim E., 2018. Anticonvulsant Drugs. In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 10th Edition* [en ligne]. Wiley-Blackwell. pp. 395-415. ISBN 978-1-118-85588-1. Disponible à l'adresse : <https://www.wiley.com/en-us/Veterinary+Pharmacology+and+Therapeutics%2C+10th+Edition-p-9781118855881>

PLATT, S. R., ADAMS, V., GAROSI, L. S., ABRAMSON, C. J., PENDERIS, J., DE STEFANI, A. et MATIASEK, L., 2006. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*. 2006. Vol. 159, n° 26, pp. 881-884. DOI 10.1136/vr.159.26.881.

PLESSAS, I. N., VOLK, H. A., RUSBRIDGE, C., VANHAESEBROUCK, A. E. et JEFFERY, N. D., 2015. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like

malformation and syringomyelia. *Veterinary Record*. 2015. Vol.177, n° 11, pp.288-288. DOI 10.1136/vr.103234.

PubMed, 2023. *PubMed* [en ligne]. [Consulté le 9 janvier 2023]. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

PYPENDOP, Bruno H., SIAO, Kristine T. et ILKIW, Jan E., 2010. Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1 septembre 2010. Vol. 71, n° 9, pp. 1027-1032. DOI 10.2460/ajvr.71.9.1027.

QUIMBY, Jessica M, LORBACH, Sarah K, SAFFIRE, Ashlie, KENNEDY, Amanda, WITTENBURG, Luke A, AARNES, Turi K, CREIGHTON, Karina J, JONES, Sarah E, PASCHALL, Rene E, KING, Emily M, BRUNER, Clara E, WALLINGER, Jessica N et VAN HAAFTEN, Karen A, 2022. Serum concentrations of gabapentin in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2022. Vol. 24, n° 12, pp. 1260-1266. DOI 10.1177/1098612X221077017.

RADULOVIC, L. L., TÜRCK, D., VON HODENBERG, A., VOLLMER, K. O., MCNALLY, W. P., DEHART, P. D., HANSON, B. J., BOCKBRADER, H. N. et CHANG, T., 1995. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. avril 1995. Vol. 23, n° 4, pp. 441-448.

READER, Rebecca, OLAITAN, Oladapo et MCCOBB, Emily, 2021. Evaluation of prescribing practices for gabapentin as an analgesic among veterinary professionals. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. septembre 2021. Vol. 48, n° 5, pp. 775-781. DOI 10.1016/j.vaa.2021.06.007.

REID, Patrick, PYPENDOP, Bruno H. et ILKIW, Jan E., 2010. The Effects of Intravenous Gabapentin Administration on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats. *Anesthesia & Analgesia*. septembre 2010. Vol. 111, n° 3, pp. 633-637. DOI 10.1213/ANE.0b013e3181e51245.

Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments, 2023. *Base de données publique des médicaments* [en ligne]. [Consulté le 18 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67298504&typedoc=R>

RHEE, Yun-Seok, PARK, Seok, LEE, Tae-Won, PARK, Chun-Woong, NAM, Tae-Young, OH, Tack-Oon, JEON, Ji-Woong, HAN, Sang Beom, LEE, Dong-Soo et PARK, Eun-Seok, 2008. In Vitro/in Vivo relationship of gabapentin from a sustained-release tablet formulation: A pharmacokinetic study in the beagle dog. *Archives of Pharmacal Research*. juillet 2008. Vol. 31, n° 7, pp. 911-917. DOI 10.1007/s12272-001-1246-x.

RISIO, Luisa de et PLATT, Simon, 2014. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. CABI. ISBN 978-1-78064-109-6.

RUEL, Hélène L. M., WATANABE, Ryota, EVANGELISTA, Marina C., BEAUCHAMP, Guy, AUGER, Jean-Philippe, SEGURA, Mariela et STEAGALL, Paulo V., 2020. Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam. *PLoS One*. 2020. Vol. 15, n° 11, pp. e0237121. DOI 10.1371/journal.pone.0237121.

RUVIARO TULESKI, Giovana Lais, SILVEIRA, Matheus Folgearini, BASTOS, Rodrigo Franco, PSCHEIDT, Maria Jose Garcia Ribeiro, PRIETO, William da Silva et SOUSA, Marlos G, 2022.

Behavioral and cardiovascular effects of a single dose of gabapentin or melatonin in cats: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 décembre 2022. Vol. 24, n° 12, pp. e524-e534. DOI 10.1177/1098612X221124359.

SHUKLA, Angelie K., PINARD, Chantale L., FLYNN, Bret L. et BAUMAN, Cathy A., 2020. Effects of orally administered gabapentin, tramadol, and meloxicam on ocular variables in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1 décembre 2020. Vol. 81, n° 12, pp. 973-984. DOI 10.2460/ajvr.81.12.973.

SIAO, Kristine T., PYPENDOP, Bruno H. et ILKIW, Jan E., 2010. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1 juillet 2010. Vol. 71, n° 7, pp. 817-821. DOI 10.2460/ajvr.71.7.817.

SILLS, Graeme J, 2006. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology*. 1 février 2006. Vol. 6, n° 1, pp. 108-113. DOI 10.1016/j.coph.2005.11.003.

SILLS, Graeme J. et ROGAWSKI, Michael A., 2020. Mechanisms of action of currently used antiepileptic drugs. *Neuropharmacology*. mai 2020. Vol. 168, pp. 107966. DOI 10.1016/j.neuropharm.2020.107966.

SLOVAK, Jennifer E. et COSTA, Ana P., 2021. A pilot study of transdermal gabapentin in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021. Vol. 35, n° 4, pp. 1981-1987. DOI 10.1111/jvim.16137.

STEAGALL, Paulo V., BENITO, Javier, MONTEIRO, Beatriz P., DOODNAUGHT, Graeme M., BEAUCHAMP, Guy et EVANGELISTA, Marina C., 2018. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2018. Vol. 20, n° 8, pp. 741-748. DOI 10.1177/1098612X17730173.

STEVENSON, Cheryl M., RADULOVIC, Louis L., BOCKBRADER, Howard N. et FLEISHER, David, 1997. Contrasting Nutrient Effects on the Plasma Levels of an Amino Acid-Like Antiepileptic Agent from Jejunal Administration in Dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. août 1997. Vol. 86, n° 8, pp. 953-957. DOI 10.1021/js9603360.

STOLLAR, Ori O., MOORE, George E., MUKHOPADHYAY, Abhijit, GWIN, Wilson et OGATA, Niwako, 2022. Effects of a single dose of orally administered gabapentin in dogs during a veterinary visit: a double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 30 mars 2022. Vol. 260, n° 9, pp. 1031-1040. DOI 10.2460/javma.21.03.0167.

SURVEYMONKEY, (pour CAPDouleur), 2020. Enquête de pratiques de prescription Gabapentine 2020. *CAPDouleur* [en ligne]. 8 juillet 2020. [Consulté le 5 septembre 2023]. Disponible à l'adresse : <https://fr.surveymonkey.com/stories/SM-XMRXWVCD/>

TAYLOR, Charles P. et HARRIS, Eric W., 2020. Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve N -Methyl-d-Aspartate Receptors, Neurexins, and Thrombospondins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. juillet 2020. Vol. 374, n° 1, pp. 161-174. DOI 10.1124/jpet.120.266056.

TRBOLOVA, Alexandra, GHAFARI, Masoud Selk et CAPIK, Igor, 2017. Effects of premedication with oral gabapentin on intraocular pressure changes following tracheal intubation in clinically

normal dogs. *BMC Veterinary Research*. 19 septembre 2017. Vol. 13, pp. 288. DOI 10.1186/s12917-017-1206-1.

TREPANIER, Lauren A., 2013. Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 septembre 2013. Vol. 43, n° 5, pp. 1013-1026. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.04.002.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019. Neurontin, Gralise, Horizant (gabapentin) and Lyrica, Lyrica CR (pregabalin): Drug Safety Communication - Serious Breathing Problems. *FDA* [en ligne]. 19 décembre 2019. [Consulté le 9 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/neurontin-gralise-horizant-gabapentin-and-lyrica-lyrica-cr-pregabalin-drug-safety-communication>

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020. HORIZANT Medication Guide. *U.S. Food and Drug Administration* [en ligne]. avril 2020. [Consulté le 9 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022399s010lbl.pdf#page=27

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2023. GRALISE Medication Guide. *U.S. Food and Drug Administration* [en ligne]. avril 2023. [Consulté le 9 août 2023]. Disponible à l'adresse : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022544s029lbl.pdf#page=21

VAN HAAFTEN, Karen A., FORSYTHE, Lauren R. Eichstadt, STELOW, Elizabeth A. et BAIN, Melissa J., 2017. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 2017. Vol. 251, n° 10, pp. 1175-1181. DOI 10.2460/javma.251.10.1175.

VERONEZI, Tayná M., LOPES, Daniela J., ZARDO, Izadora L., FERRONATTO, João Vb, TROJAN, Marcelo M., FRANCK, Kirian R., DE AZEVEDO, André F., SPIERING, Adriana G., NUNES, Luciana N., FADEL, Leandro et DA COSTA, Fernanda Va, 2022. Evaluation of the effects of gabapentin on the physiologic and echocardiographic variables of healthy cats: a prospective, randomized and blinded study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2022. Vol. 24, n° 12, pp. e498-e504. DOI 10.1177/1098612X221131270.

VETMEDUX™, 2023. Drug monograph of gabapentin - Plumb's Veterinary Drugs. [en ligne]. avril 2023. [Consulté le 17 janvier 2023]. Disponible à l'adresse : <https://academic-plumbs-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/drug-monograph/CSJtfv8dnfPROD?source=search&searchQuery=gabapentin>

VETTORATO, Enzo et CORLETTO, Federico, 2011. Gabapentin as part of multi-modal analgesia in two cats suffering multiple injuries. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 1 septembre 2011. Vol. 38, n° 5, pp. 518-520. DOI 10.1111/j.1467-2995.2011.00638.x.

VIDAL, 2023. Gabapentine : substance active à effet thérapeutique. *VIDAL* [en ligne]. 20 juin 2023. [Consulté le 31 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gabapentine-7048.html>

VIDAL, 2023. Gamme de médicaments gabapentine Biogaran. *VIDAL* [en ligne]. 18 juillet 2023. [Consulté le 9 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gabapentine-biogaran-26549.html>

VIOLETTE, Nathaniel P., NEWBOLD, Georgina M., CHEN, Chiaming, MILLER, Eric J. et GEMENSKY-METZLER, Anne J., 2022. Effects of gabapentin and trazodone on electroretinographic responses in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* [en ligne]. 1 août 2022. Vol. 83, n° 8. [Consulté le 13 janvier 2023]. DOI 10.2460/ajvr.22.03.0047. Disponible à l'adresse : <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/83/8/ajvr.22.03.0047.xml>

VOLLMER, K. O., VON HODENBERG, A. et KÖLLE, E. U., 1986. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittel-Forschung*. mai 1986. Vol. 36, n° 5, pp. 830-839.

WAGNER, Ann E., MICH, Patrice M., UHRIG, Samantha R. et HELLYER, Peter W., 2010. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 2010. Vol. 236, n° 7, pp. 751-756. DOI 10.2460/javma.236.7.751.

WOLFE, Katheryn C. et POMA, Roberto, 2010. Syringomyelia in the Cavalier King Charles spaniel (CKCS) dog. *The Canadian Veterinary Journal*. janvier 2010. Vol. 51, n° 1, pp. 95-102.

Annexes

Annexe 1 : Liste des variables mesurées ou calculées en lien avec la fonction cardiovasculaire parmi les études de Allen et al. (2021), Veronezi et al. (2022) et Ruviaro Tuleski et al. (2022).

	Allen et al. (2021)	Ruviaro Tuleski et al. (2022)	Veronezi et al. (2022)
Fréquence cardiaque	X	X	X
Variables liées à l'électrocardiogramme :		X	
➤ Axe			
➤ Temps entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T			
Pression artérielle Doppler	X	X	X
Rapport des diamètres de l'atrium gauche / de l'aorte en diastole	X	X	
Volume de l'atrium gauche en vue apicale gauche en diastole	X		
Épaisseur de la paroi septale interventriculaire	Pendant la diastole	Fin de diastole + fin de systole	
Taille du ventricule gauche en diastole	X	X	X
Taille du ventricule gauche en systole	X	X	X
Épaisseur diastolique de la paroi postérieure (ou bord libre) du ventricule gauche	En diastole	Fin de diastole + fin de systole	
Fraction de raccourcissement du ventricule gauche	X	X	X
Fraction d'éjection du ventricule gauche		X	X
Vitesse maximale du flux du tronc pulmonaire	X	X	
Vitesse maximale du flux aortique	X	X	
Temps d'accélération du flux du tronc pulmonaire	X		
Rapport entre le temps d'accélération et le temps d'éjection à travers la valve pulmonaire	X		
Vitesse maximale de l'onde E, ou précoce du flux transmitral	X	X	X
Vitesse maximale de l'onde A, ou tardive du flux transmitral	X	X	X
Rapport E/A	X	X	X
Temps de décélération de l'onde E	X		X
Vitesse maximale de la fusion des deux ondes E et A et gradient de pression associé			X
Temps de relaxation isovolumétrique	X	X	X
Vitesse protodiastolique maximale mesurée au niveau	X	X	

de la partie latérale de l'anneau mitral (Ea)			
Vitesse protodiastolique maximale mesurée au niveau de la partie septale de l'anneau mitral		X	
Vitesse télédiastolique maximale mesurée au niveau de la partie latérale de l'anneau mitral (Aa)	X	X	
Vitesse télédiastolique maximale mesurée au niveau de la partie septale de l'anneau mitral		X	
Rapport Ea/Aa	X		
Rapport E/Ea	X		
Vitesse systolique maximale mesurée au niveau de l'anneau mitral (parties septale et latérale)		X	
Excursion systolique de l'anneau mitral (au niveau septal et latéral) (MAPSE)		X	
Excursion systolique de l'anneau tricuspide vers l'apex (TAPSE)		X	
Axe longitudinal (coupes apicales 2 cavités, 4 cavités, total)		X	
TMAD (Tissue Motion Annular Displacement) d'un point médian entre le bord libre et le septum interventriculaire, vers l'apex du ventricule gauche.		X	
Pourcentage de déplacement associé, en comparaison avec la longueur totale du ventricule gauche (coupe 2 et 4 cavités, total).			

LA GABAPENTINE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT : INTERETS ET RECOMMANDATIONS POUR SON UTILISATION.

Auteur

LENNE—LACOMBE Ysaline

Résumé

Malgré une absence de l'arsenal thérapeutique vétérinaire, la gabapentine est aujourd'hui largement utilisée par les vétérinaires praticiens, principalement canins. Ce travail propose une étude rapprochée de la gabapentine, puis présente une étude bibliographique évaluant l'efficacité de cette molécule dans diverses situations correspondant à son utilisation actuelle. On observe alors que son usage hors AMM est associé à des niveaux de preuve hétérogènes selon les indications thérapeutiques actuelles. Bien que la gabapentine semble réellement indiquée dans la prise en charge de l'anxiété chez le chien et le chat, la pertinence de son utilisation comme analgésique reste plus discutable. Par ailleurs, elle semble occuper une place anecdotique dans la prise en charge de l'épilepsie. Une poursuite des études de la pertinence de son utilisation comme analgésique semble donc nécessaire.

Mots-clés

Gabapentine, Chien, Chat, Anticonvulsivant, Anxiolytique, Douleur neuropathique

Jury

Président du jury : Pr HAEGELEN Claire
Directeur de thèse : Pr BERNY Philippe
2ème assesseur : Pr CADORE Jean-Luc