

Projet d'érudition

Le gabapentin pour le traitement des bouffées de chaleur en lien avec la ménopause

2 juin 2023

Par My-Chi Nguyen
CUMF Notre-Dame
Supervisé par Dr Philippe Karazivan

Conflit d'intérêt

AUCUN

Introduction

- Définition de bouffée de chaleur par l’OMS:

«une sensation soudaine de chaleur dans le visage, le cou et la poitrine, souvent accompagnée de rougeurs de la peau, de transpiration, de palpitations et de sensations aiguës d’inconfort physique pouvant durer plusieurs minutes¹»

Introduction

- **80%** des femmes vont avoir des bouffées de chaleur lors de la ménopause
- **50%** des femmes ménopausées vont avoir des bouffées de chaleur entre **6 mois et 5 ans**
- Les bouffées de chaleur peuvent persister jusqu'à **15 ans** après la ménopause chez **10%** des femmes

Introduction

- Lignes directrices pour le traitement des bouffées de chaleur:
 - Hormonal: le plus efficace, mais multiples contre-indications et limité dans le temps!
 - Non-hormonal: lequel choisir?
 - ISRS, ISRN
 - clonidine
 - **gabapentin**, prégabaline

Question PICO

Est-ce que le gabapentin est un traitement efficace contre les bouffées de chaleur en lien avec la ménopause?

P: femmes ménopausées (péri-ménopause, post-ménopause)

I: Gabapentin

C: Placebo ou hormonothérapie

O: Diminution de la fréquence et de l'intensité des épisodes de bouffée de chaleur

Méthodologie

1re recherche Pubmed **MESH** avec aide de bibliothécaire Denis Arvais:
(((**"Menopause"**[Mesh]) OR **"Postmenopause"**[Mesh]) AND **"Gabapentin"**[Mesh]) AND **"Hot Flashes"**[Mesh]



57 articles



29 ECR, 8 revues
systématiques, 5
méta-analyse

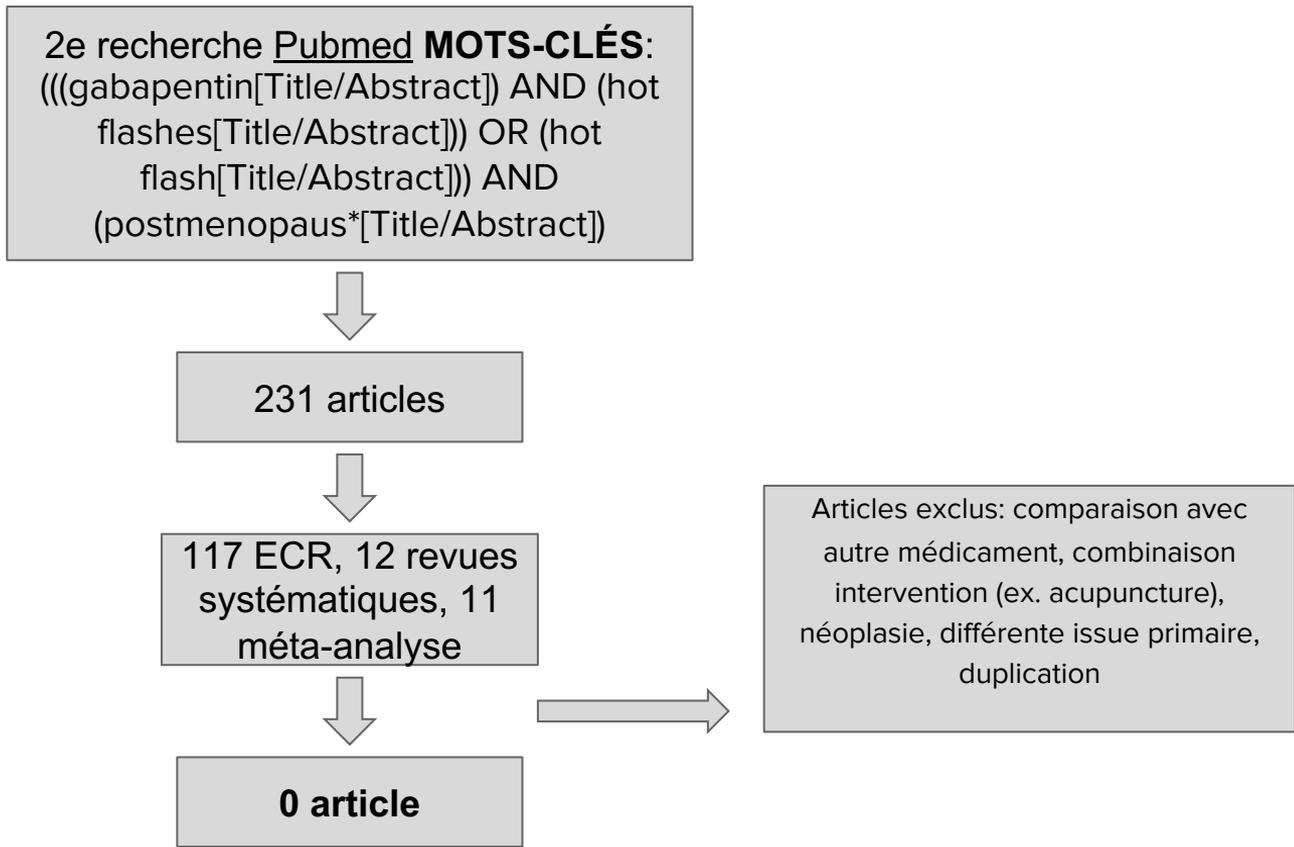


4 articles

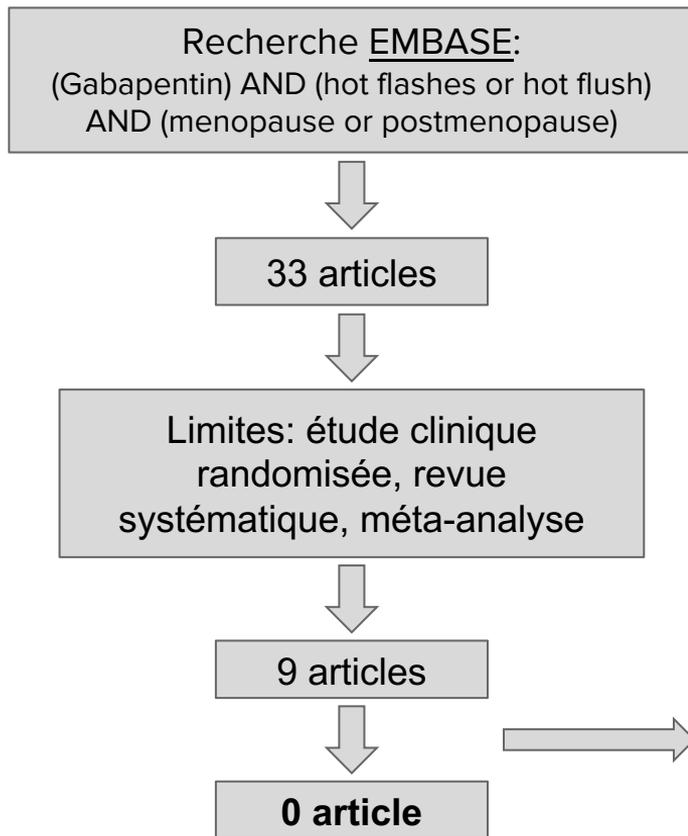
Critères de sélection:

- Études ayant le plus haut niveau de preuve (étude clinique randomisée, revue systématique, méta-analyse)
- Comparaison gabapentin VS placebo ou vs hormonothérapie
- Femmes en péri-ménopause, ménopause, post-ménopause naturelle
- Issue primaire: amélioration de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur

Méthodologie



Méthodologie



Articles exclus: comparaison avec
autre médicament, combinaison
intervention (ex. acupuncture),
néoplasie,, différente issue primaire,
duplication

Article 1. DEBRA ET AL (2008)

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Vol. 15, No. 2, pp. 310-318

DOI: 10.1097/gme.0b013e3180dca175

© 2008 by The North American Menopause Society

Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial

Debra A. Butt, MSc, MD, CCFP,¹ Michael Lock, MD, CCFP, FRCPC,²

Jacqueline E. Lewis, MD, MSc, FCFP,³ Sue Ross, BSc, MPhil, PhD, MBA,⁴ and Rahim Moineddin, PhD⁵

Article 1. DEBRA ET AL (2008)

Type d'étude	Étude contrôlée randomisée à double insu
Lieu	Centres communautaires associés avec <i>North Toronto Primary Care Research Network</i> , Toronto
Population	Femmes âgées entre 45 et 65 ans, ménopausées depuis 1 ans minimum, ayant au moins 14 bouffées de chaleur / semaine
Échantillon	N = 197, 193 analyse en intention de traiter
Intervention	Gabapentin 300mg PO TID x 4 semaines
Contrôle	Placebo
Issues	Primaire: changement du score de bouffée de chaleur <u>quotidien</u> Secondaire: changement du score <u>hebdomadaire</u> et de la fréquence des bouffées de chaleur, des effets secondaires en lien avec l'intervention et de la qualité de vie
Analyse	En intention de traiter

Article 1. DEBRA ET AL (2008)

Résultats

Issue	Gabapentin	Placebo	Résultats
Primaire: Δ du score de bouffée de chaleur <u>quotidien</u>	↓ 51 %	↓ 26 %	P < 0.001
Secondaire: Δ du score de bouffée de chaleur <u>hebdomadaire</u>	↓ 10.6 %	↓ 5 %	P < 0.001
Secondaire: Δ de la fréquence des bouffées de chaleur	↓ 4.1 %	↓ 2.1%	P < 0.001

Score de bouffée de chaleur: fréquence x intensité de la bouffée de chaleur

Article 1. DEBRA ET AL (2008)

Résultats

Issue	Gabapentin	Placebo	Résultats
Secondaire: qualité de vie, section vasomoteur selon le score de MENQOL	↓1.7	↓ 0.5	P < 0.001
Secondaire: effets secondaires	étourdissement, instabilité, somnolence: amélioration à semaine 2	somnolence, parasthésie, nausée, étourdissement, rash, changement visuel	

MENQOL: Questionnaire sur l'impact des symptômes en lien avec la ménopause sur la qualité de vie en lien: 4 sections: vasomoteur, psychosocial, physique, sexuel. Score maximal 8.

Article 1. DEBRA ET AL (2008)

Forces	devis, double insu, analyse intention de traiter
Limites	<ul style="list-style-type: none">● pas de données sur les effets secondaires et les bénéfices à long terme● population caucasienne avec niveau d'éducation élevé
Conclusion	Le gabapentin est efficace pour réduire la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur sur une courte durée de temps chez les femmes ayant une ménopause naturelle

Article 2. SIREESHA ET AL. (2006)

Gabapentin, Estrogen, and Placebo for Treating Hot Flashes

A Randomized Controlled Trial

Sireesha Y. Reddy, MD, Hiral Warner, MD, Thomas Guttuso Jr, MD, Susan Messing, MS, William DiGrazio, MS, Lorelei Thornburg, MD, and David S. Guzick, MD, PhD

Article 2. SIREESHA ET AL. (2006)

Type d'étude	Étude contrôlée randomisée à double insu
Lieu	General Clinic Research Center of the University of Rochester School of Medicine and Dentistry, New York
Population	femmes 35-60 ans, au moins 50 bouffées de chaleur / sem x 2 mois, aménorrhée > 6 mois ou salpingo-ovariectomie bilat > 12 mois ou FSH > 30mU/mL
Échantillon	N = 60, 53 ayant complétées l'étude
Intervention	Gabapentin 2400mg PO DIE x 12 semaines
Contrôle	Placebo et oestrogène 0.625mg
Issues	Primaire: changement du score de bouffée de chaleur <u>hebdomadaire</u> Secondaire: différence de score pré et post traitement par rapport à la <u>dépression</u> et <u>autres symptômes</u> en lien avec la ménopause
Analyse	En intention de traiter

Article 2. SIREESHA ET AL. (2006)

Résultats

Issue	ANOVA		Wilcoxon	
Primaire: Δ du score hebdomadaire des bouffées de chaleur	Résultat		Résultat	Interprétation
Gabapentin VS placebo	↓ 71%	P = 0.04	P = 0.079	
Oestrogène VS placebo	↓ 72%	P = 0.016	P = 0.19	
Gabapentin VS oestrogène	P = 0.63		–	–

ANOVA: analyse de la variance avec 2 facteurs (la semaine de l'étude et le traitement)

Wilcoxon: en raison du faible échantillon

Article 2. SIREESHA ET AL. (2006)

Résultats

Issue	Gabapentin VS placebo	Gabapentin VS oestrogène
Secondaire: différence de score pré et post traitement par rapport à la dépression	résultat non significatif	résultat non significatif
Secondaire: différence de score pré et post traitement par rapport aux autres symptômes en lien avec la ménopause	somatique: ↓2.056 (P = 0.004) (céphalée, étourdissement, désorientation)	somatique: ↓1.982 (P = 0.008)

Article 2. SIREESHA ET AL. (2006)

Forces	devis, double insu, analyse en intention de traiter
Limites	<ul style="list-style-type: none">● nbr de bouffées de chaleur sévères à la base: 7 «gabapentin» VS 3 «placebo»● score de bouffée de chaleur à la base: 246 «oestrogènes» VS 193 «placebo»● petits groupes de 20
Conclusion	<ul style="list-style-type: none">● pas de résultat statistiquement significatif pour prouver l'efficacité du gabapentin dans le traitement des bouffées de chaleur● gabapentin serait une alternative efficace de l'hormonothérapie

Article 3. GUTTUSO ET AL. (2003)

Gabapentin's Effects on Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial

Thomas Guttuso, Jr, MD, Roger Kurlan, MD, Michael P. McDermott, PhD, and Karl Kieburtz, MD

Article 3. GUTTUSO ET AL. (2003)

Type d'étude	Étude contrôlée randomisée à double insu
Lieu	General Clinical Research Center at Strong Memorial Hospital, Rochester, New York
Population	femmes aménorrhée > 12 mois OU depuis 6-12 mois avec FSH > 40 mIU/mL et oestrogènes < 20 pg/mL OU s/p ovariectomie bilatérale ≥ 2 mois, ≥ 7 bouffées de chaleur par jour
Échantillon	N = 59, 54 ayant complétées l'étude
Intervention	Gabapentin 300 mg PO TID x 12 semaines , puis auto-titrage ad 2700 mg die x 5 semaines
Contrôle	Placebo
Issues	Primaire: changement de la <u>fréquence</u> de bouffée de chaleur Secondaire: changement du <u>score</u> de bouffée de chaleur, de <i>the Patient Global Impression of Change Scale</i> , de <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> , de <i>Profile of Mood States total and subscale</i> et de <i>Short Form-36 Health Survey subscale</i>
Analyse	En intention de traiter

Article 3. GUTTUSO ET AL. (2003)

Résultats

Issue	Gabapentin N = 30	Placebo N = 29	Résultats
Primaire: Δ de la fréquence des bouffées de chaleur	↓ 44.6 %	↓ 28.9 %	P = 0.02
Secondaire: Δ du score des bouffées de chaleur	↓ 53.5 %	↓ 31.4 %	P = 0.01
Changement du score de <i>the Patient Global Impression of Change Scale</i> , de <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> , de <i>Profile of Mood States total and subscale</i> et de <i>Short Form-36 Health Survey subscale</i>	pas de résultat significatif	pas de résultat significatif	non significatif

Article 3. GUTTUSO ET AL. (2003)

Résultats

44 des 54 participantes ont désiré poursuivre le gabapentin suite à la période d'auto-titrage

Dose quotidienne de gabapentin (mg)	Nombre de participantes (%)
≤ 900	25.0
900 - 1800	61.4
1800 - 2700	13.6

Article 3. GUTTUSO ET AL. (2003)

Forces	<ul style="list-style-type: none">● devis, double insu, analyse intention de traiter
Limites	<ul style="list-style-type: none">● nbr de mois depuis début des bouffées de chaleur: 63 «gabapentin» VS 36 «placebo»● petit échantillon● conflit d'intérêt: l'auteur principal détient le brevet pour l'utilisation du gabapentin dans le traitement des bouffées de chaleur
Conclusion	<ul style="list-style-type: none">● Gabapentin est efficace pour diminuer la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur● une dose jusqu'à 1800 mg die de gabapentin serait efficace

Article 4. SHAN ET AL. (2020)

Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis

Dan Shan, MD; Li Zou, MD; Xijiao Liu, MD; Yongchun Shen, MD; Yitong Cai; Jing Zhang, MD

Article 4. SHAN ET AL. (2020)

Type d'étude	Revue systématique et méta-analyse
Sources	10 base de données (6 anglaises et 4 chinoises) + le registre des études cliniques de l'OMS
Études	<p>19 études cliniques randomisées et 2 études croisées randomisées</p> <ul style="list-style-type: none">● 9 ECR: gabapentin VS placebo <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">● ménopause naturelle / iatrogénique● études comparent efficacité du gabapentin ou prégabaline VS placebo, Ca, vitamines, hormonothérapie, médicaments à base d'herbe médicinale, isoflavone, clonidine, antidépresseur <p>(Guttuso 2003)</p>
Issues	<ul style="list-style-type: none">● Primaire: réduction de la fréquence, sévérité et durée des bouffées de chaleur● Secondaire: effets secondaires du gabapentin et de la prégabaline

Article 4. SHAN ET AL. (2020)

Issue primaire	Gabapentin VS placebo
Fréquence	↓ à 4, 12 et 24 semaines
Durée	pas de différence significative
Sévérité	↓ à 4 et 12 semaines
Issue secondaire: effets secondaires	étourdissement, somnolence, céphalée

Article 4. SHAN ET AL. (2020)

Forces	<p>Rigueur méthodologique</p> <ul style="list-style-type: none">● hétérogénéité statistique évaluée par I^2● qualité des preuves évaluée par <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach</i>● risque de biais évalué par <i>Cochrane Collaboration risk-of-bias tool</i>● ECR
Limites	<ul style="list-style-type: none">● qualité des preuves modérée à très faible● nombre limité d'études dans une sous-analyse pour comparaison● hétérogénéité de la sévérité des bouffées de chaleur à la base
Conclusion	<ul style="list-style-type: none">● Gabapentin est efficace pour réduire la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur● Les effets secondaires les plus communs du gabapentin sont: étourdissement, céphalée et somnolence

Synthèse

Article	Gabapentin	Durée	Résultats
#1. Debra et al. ECR	300 mg TID	x 4 semaines	Gabapentin est efficace pour le traitement des bouffées de chaleur
#2. Sireesha et al. ECR	2400 mg die	x 12 semaines	Gabapentin serait une alternative efficace à l'HT
#3. Guttuso et al. ECR	300 mg TID	x 12 semaines	Gabapentin est efficace pour le traitement des bouffées de chaleur
#4. Shan et al. Revue systématique Méta-analyse	300 à 2400 mg die	4 à 24 semaines	Gabapentin est efficace pour le traitement des bouffées de chaleur

Conclusion

- Gabapentin serait une option non-hormonale efficace pour diminuer l'intensité et la fréquence des bouffées de chaleur
- Il n'y a pas de dose efficace déterminée: aller par titrage!
- Effets secondaires fréquents du gabapentin: étourdissement, céphalée, somnolence

Références

- Butt, D. A., Lock, M., Lewis, J. E., Ross, S., & Moineddin, R. (2008). Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes : A randomized controlled trial. *Menopause*, *15*(2), 310-318. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180dca175>
- Guttuso, T., Kurlan, R., McDermott, M. P., & Kiebertz, K. (2003). Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women : A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, *101*(2), 337-345. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02712-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02712-6)
- *Ménopause*. (s. d.). Consulté 7 avril 2023, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
- Reddy, S. Y., Warner, H., Guttuso, T., Messing, S., DiGrazio, W., Thornburg, L., & Guzick, D. S. (2006). Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes : A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, *108*(1), 41-48. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed>
- Shan, D., Zou, L., Liu, X., Shen, Y., Cai, Y., & Zhang, J. (2020). Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms : A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *222*(6), 564-579.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.011>

Merci

