Folia Pharmacotherapeutica février 2020

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Gabapentine et prégabaline: des abus et des effets indésirables graves ont été signalés

- L'usage abusif de la gabapentine et de la prégabaline suscite de plus en plus d'inquiétudes.
- Des effets indésirables potentiellement graves ont été signalés, tels que dépression respiratoire et fibrillation auriculaire.
- Une étude à grande échelle, non randomisée, suggère que la prégabaline, mais pas la gabapentine, est associée à un risque accru de suicide et d'autres comportements à risque.
- Il convient de faire preuve de prudence en prescrivant la gabapentine et la prégabaline, en particulier chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie. L'efficacité de ces médicaments dans les douleurs chroniques non neuropathiques n'a pas été prouvée.

- La gabapentine et la prégabaline, des antiépileptiques, sont autorisés pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques; dans le RCP de la prégabaline, le trouble anxieux généralisé figure également parmi les indications. Ces deux médicaments sont **de plus en plus souvent utilisés *off-label*** dans les douleurs chroniques non neuropathiques (notamment lombalgies, sciatique, syndrome du canal carpien et prophylaxie de la migraine), bien que l'efficacité dans ces indications ne soit pas prouvée[1-4] (voir aussi Folia de février 2018).
- Vous trouverez dans le Répertoire du CBIP des informations sur les effets indésirables, les interactions et les précautions particulières liés à l'utilisation de la prégabaline et de la gabapentine.
- Le nombre croissant de prescriptions va de pair avec un nombre croissant de notifications d'abus, et des effets indésirables graves ont été signalés. D'où le présent article.

Abus

- Le nombre de notifications d'**abus** avec les antiépileptiques prégabaline et gabapentine a fortement augmenté[5,6]. C'est particulièrement le cas aux États-Unis (qui sont confrontés depuis des années déjà à un problème de dépendance aux opioïdes), en France et au Royaume-Uni.
- De toutes les notifications spontanées d'abus de médicaments entre 2004 et 2015 dans *Eudravigilance*, la base de données de l'Agence européenne des médicaments, 6,6% concernaient la prégabaline et 4,8% la gabapentine[7,8]. En 2016, l'agence de pharmacovigilance française (ANSM) mettait en garde contre le danger d'abus lié à la prescription de prégabaline, en particulier chez les personnes ayant des antécédents de toxicomanie[9]. Au Royaume-Uni, la prégabaline et la gabapentine figurent depuis avril 2019 parmi les "*controlled drugs*" (médicaments dont la production, la délivrance, le stockage et la prescription sont strictement réglementés par les autorités). Actuellement aux États-Unis, seule la prégabaline est classée comme "*controlled drug*" au niveau fédéral, bien que certains États incluent également la gabapentine[2,10,11].
- Les abus concernent aussi bien des cas de comportement autodestructeur ("*intentional selfharm*") que des usages à des fins récréatives (pour l'effet euphorisant et calmant)[6,7,12-17]. La prégabaline étant plus rapidement absorbée (elle atteint sa concentration plasmatique maximale dans l'heure) et ayant une puissance (effet par mg) et une biodisponibilité plus élevées que la gabapentine, le risque d'abus est plus grand lorsqu'elle est consommée à des doses élevées[6].
- Lorsque la gabapentine ou la prégabaline sont mentionnées comme cause de décès, elles ont généralement été utilisées simultanément avec des opioïdes[2,4,5,12,18,19].

Autres effets indésirables potentiellement graves

- Les autorités de divers pays et l'Agence européenne des médicaments EMA mettent en garde contre le risque d'une **dépression respiratoire sévère** suite à l'utilisation de gabapentine et de prégabaline[10,19-22]. Ce risque augmente chez les patients atteints d'une maladie respiratoire ou

neurologique, en cas d'insuffisance rénale, en cas d'utilisation simultanée d'autres produits ayant un effet dépresseur respiratoire (principalement les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool), ainsi que chez les personnes âgées. Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire chez ces patients[19,20,22].
- Des données de pharmacovigilance européennes rapportent des cas de **fibrillation auriculaire** avec la gabapentine et la prégabaline, et des cas de **syndromes parkinsoniens** avec la prégabaline[23,24].

Comportements suicidaires

- En 2008, la FDA avertissait que tous les antiépileptiques en utilisation prolongée peuvent provoquer des idées et des comportements suicidaires. Dans une méta-analyse de plusieurs RCT contrôlées par placebo, le risque s'avérait deux fois plus élevé avec les antiépileptiques (0,43%) qu'avec le placebo (0,22 %)[25-27].
- Une **étude de cohorte** suédoise menée à grande échelle, publiée dans le BMJ d'avril 2019[28], a évalué s'il existait un lien entre la prescription des antiépileptiques gabapentine et prégabaline ("gabapentinoïdes") et certains comportements à risque. Les patients étaient leur propre témoin: des périodes avec prescription ont été comparées à des périodes sans prescription. Durant les périodes de prescription, les auteurs ont constaté une augmentation des comportements suicidaires ou des cas de décès par suicide, des surdoses non intentionnelles, des blessures et des accidents de la route et condamnations pour infractions routières. Le risque était le plus prononcé chez les adolescents et les jeunes adultes et était absent chez les personnes âgées. Dans une analyse selon le type de médicament, seule la prégabaline était associée à un risque accru[28-31]. Par contre, chez les personnes épileptiques et chez les personnes atteintes d'un trouble psychiatrique, le risque de comportement à risque était *moins élevé* pendant les périodes de prescription d'un gabapentinoïde. À l'exception du critère d'évaluation "comportement suicidaire et décès par suicide" chez les personnes épileptiques, où le risque était aussi élevé durant les périodes médicamenteuses que dans les périodes non médicamenteuses.

- Étude de cohorte en Suède; données de 191.973 personnes (âge ≥ 15 ans) ayant retiré à la pharmacie au moins 2 prescriptions successives de prégabaline (n = 120.664) et/ou de gabapentine (n = 85.360) entre 2006 et 2013 (14.051 personnes avaient une prescription pour les deux produits).
- Parmi les personnes ayant une prescription pour la prégabaline, 5,4% étaient épileptiques, 40,9% présentaient un trouble psychiatrique et 46,2% un trouble musculo-squelettique. Avec la gabapentine, c'était le cas de respectivement 6,4%, 20% et 52,1% des personnes.
- Les personnes étaient leur propre témoin: les périodes avec une prescription pour la prégabaline ou la gabapentine ont été comparées à des périodes sans prescription.
- Durant la période étudiée, on comptait 5,2% de cas de traitement pour comportements suicidaires ou de décès par suicide, 8,9% de cas de surdose non intentionnelle, 6,3% de cas d'accidents de la route ou de condamnations pour infraction routière, 36,7% de cas de blessure grave ou mortelle (à la tête), et 4,1% de cas d'arrestation pour agression violente.
- La prescription de gabapentine ou de prégabaline allait de pair avec un risque accru de comportements suicidaires ou de décès par suicide (*rapport de hasards* RH 1,26, IC à 95% 1,20 à 1,32), de surdose non intentionnelle (RH 1,24; IC à 95% 1,19 à 1,28), de blessure grave ou mortelle (à la tête) (RH 1,22; IC à 95% 1,19 à 1,25), d'accidents de la route ou de condamnations pour infraction routière (RH 1,13; IC à 95% 1,06 à 1,20). Pour le critère d'évaluation "arrestation pour agression violente", on n'a pas trouvé de risque accru (RH 1,04; IC à 95% 0,98 à 1,11).
- Le risque de comportement suicidaire ou de décès par suicide était le plus élevé dans le groupe des adolescents et des jeunes adultes (RH 1,67; IC à 95% 1,52 à 1,84), diminuait avec l'âge et était absent chez les personnes âgées de plus de 55 ans.
- Avec la prégabaline, le risque était accru pour tous les critères d'évaluation et certaines données suggéraient une relation dose-réponse. La gabapentine a seulement pu être associée à un risque accru de blessures.
- Analyse en sous-groupes selon la comorbidité:
  - Chez les patients épileptiques, le risque était réduit durant les périodes médicamenteuses sur tous les critères d'évaluation, sauf sur le critère "comportement suicidaire et décès par suicide" (RH 0,96; IC à 95% 0,83 à 1,11)
  - Chez les patients présentant une comorbidité psychiatrique, le risque était réduit durant les périodes médicamenteuses sur tous les critères d'évaluation, donc également sur le critère "comportement suicidaire et décès par suicide" (RH 0,92; IC à 95% 0,87 à 0,98).

- Comme pour toute étude épidémiologique, il n'est **pas possible d'établir avec certitude une relation causale** à partir des résultats. Un risque de "biais d'indication" (l'affection pour laquelle le médicament est prescrit influence elle-même le risque) est toujours possible, la gravité de l'affection pouvant varier au fil du temps. De plus, l'étude ne tient pas compte de l'utilisation simultanée d'autres médicaments, un important facteur de confusion[31].
- Un article de *La Revue Prescrire* de décembre 2019 commente toutes les **notifications** de **comportements suicidaires liés à la prégabaline** réunies ces 30 dernières années par *Eudravigilance* et dans la Base Nationale de Pharmacovigilance en France[32,33]. Au total, 1.616 notifications ont été enregistrées (1.593 concernant l'Europe et 23 la France) et la prégabaline était généralement le seul médicament suspecté (n = 1.408). Parmi les notifications, 10% concernaient une tentative de suicide et 8% un suicide violent. Les problèmes apparaissaient environ un mois après le début du traitement par prégabaline et dans environ 30% des cas, ils disparaissaient après l'arrêt du traitement. Chez environ la moitié des patients, la prégabaline avait été prescrite pour des douleurs neuropathiques. La dose quotidienne prescrite était de 150 mg en moyenne, ce qui est plutôt faible. Chez plus d'un patient sur trois, une dépression ou un autre trouble psychiatrique était mentionné comme facteur de risque supplémentaire.
- Dans la littérature internationale, la gabapentine et la prégabaline sont souvent regroupées sous le nom de "**gabapentinoïdes**" et considérées comme interchangeables[2]. Leur mécanisme d'action présente des points communs et leur demi-vie (environ 6 h) est comparable. Toutes deux sont souvent accompagnées des effets dose-dépendants suivants: vertiges, somnolence et troubles de

l'équilibre. Les différences entre la prégabaline et la gabapentine en ce qui concerne le suicide et les autres comportements à risque peuvent s'expliquer par les différences connues en matière de pharmacodynamie et de pharmacocinétique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

- Les médecins peuvent signaler tout abus de prégabaline ou de gabapentine à l'AFMPS sur www.notifieruneffetindesirable.be (pas besoin de login).

Références

1 Tracy DK. Gabapentinoids linked to new risks, including suicidal behaviour. BMJ 2019;365:l4021. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189536.

2 Goodman CW, Brett AS. A clinical overview of off-label use of gabapentinoid drugs. JAMA internal medicine 2019. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30907944.

3 Feron J. Wat zijn de effectiviteit en de veiligheid van gabapentine voor de behandeling van chronische neuropathische pijn bij volwassenen? Minerva 2019;17:117-20.

4 Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, et al. Update on medical overuse. JAMA Internal Medicine 2018;179:240-6. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498374.

5 Goodman C, Brett A. Gabapentin and pregabalin for pain — Is increased prescribing a cause for concern? New England Journal of Medicine 2017;377:411-4. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767350.

6 Anonymous. Potential for abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. Drug and Therapeutics Bulletin 2017;55:26.

7 Wells C, Adcock L. Abuse and misuse of gabapentin: clinical evidence, safety, and guidelines. CADTH Rapid Response Report 2018, October 19, 2017.

8 Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS drugs 2016;30:647-54. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312320.

9 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information. ANSM 2016, 30/06/2016. url: https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information.

10 Therapeutics Initiative. Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified? Therapeutics Letter 2019;117, January. url: https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2019/02/117.pdf.

11 Davies K. Handling of gabapentin and pregabalin as Schedule 3 Controlled Drugs in health and justice commissioned services: letter from Kate Davies. NHS England 2019, January 2019. url: https://www.england.nhs.uk/publication/handling-of-gabapentin-and-pregabalin-as-schedule-3-controlled-drugs-in-health-and-justice-commissioned-services/.

12 Anonymous. Review of Gabapentin. Worst Pills Best Pills 2018, 16-3-2018.

13 Anonymous. Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin. NHS 2014, December 2014.

14 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. La Revue Prescrire;32:116-8.

15 Spence D. Bad medicine: gabapentin and pregabalin. BMJ 2013;347:f6747. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24212252.

16 Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, et al. Substance misuse of gabapentin. Br J Gen Pract 2012;62:406-7. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22867659.

17 Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. Addiction 2016;111:1160-74, 2016/01/01/. url: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265421.

18 Young K. Greater risk for opioid-related death in patients coprescribed pregabalin. Physician's First Watch 2018, August 21. url: https://www.jwatch.org/fw114494/2018/08/21/greater-risk-opioid-related-death-patients-coprescribed.

19 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : des morts notifiées. La Revue Prescrire 2018;38:830.

20 Anonymous. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. Drug and Therapeutics Bulletin 2018;56:3-4, 2018/01/01/. url: http://dtb.bmj.com/content/dtb/56/1/3.2.full.pdf.

21 EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) - Minutes of meeting on 14-17 January 2019. European Medicines Agency 2019, 14 February 2019. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf.

22 EMA. PRAC recommendations on signals - Adopted at the 6-9 June 2017 PRAC meeting. European Medicines Agency 2017, 22 June 2017. url: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-6-9-june-2017-prac-meeting_en.pdf.

23 Rédaction Prescrire. Gabapentine, prégabaline : fibrillations auriculaires ? La Revue Prescrire 2019;39:107.

24 Rédaction Prescrire. Prégabaline : syndromes parkinsoniens? La Revue Prescrire 2018;38:264.
25 Bijl D. Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit. Geneesmiddelenbulletin 2015;49:64-70.
26 Rédaction Prescrire. Gabapentine : risque suicidaire ? La Revue Prescrire 2005;25:589.
27 Bijl D. Anti-epileptica en het risico op suïcide, suïcidepoging en gewelddadige dood. Geneesmiddelenbulletin 2010;44:82-3.
28 Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ 2019;365:l2147. url: https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l2147.full.pdf.
29 Roy-Byrne P. Gabapentinoid medications might not be as benign as you think. NEJM Journal Watch 2019, July 2. url: https://www.jwatch.org/na49346/2019/07/02/gabapentinoid-medications-might-not-be-benign-you-think.
30 Elia J. Pregabalin associated with suicidality, other adverse outcomes, among the young. Physicians First Watch 2019, June 13. url: https://www.jwatch.org/fw115513/2019/06/13/pregabalin-associated-with-suicidality-other-adverse.
31 NICE. Gabapentin and pregabalin associated with increased risks of suicidal behaviour, injuries, unintentional overdose, and road traffic incidents. NICE Medicines Evidence Commentary 2019, October.
32 Rédaction Prescrire. Prégabaline : suicides. La Revue Prescrire 2019;39:911.
33 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807. ANSM 2018, 16 Octobre 2018.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.