

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE DEPARTEMENT DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2123

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Anaïs CARAÑANA

**ÉTUDE DESCRIPTIVE DES EFFETS INDESIRABLES DES
GABAPENTINOIDES DANS LA BASE NATIONALE DE
PHARMACOVIGILANCE UTILISÉS HORS AMM CHEZ L'ENFANT
DANS LES DOULEURS NEUROPATHIQUES**

14 décembre 2023

Directrice de thèse : Dr Claire DE CANECAUDE

JURY

Présidente : Pr Anne ROUSSIN
1er assesseur : Dr Claire DE CANECAUDE
2ème assesseur : Dr Emilie JOUANJUS
3ème assesseur : Dr Marie-Anne GALY GASPARROU

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique Toxicologie -
Mme BOUTET E.	Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie Chimie Thérapeutique
Mme DERA EVE C.	Pharmacognosie
M. FABRE N.	Pharmacie Galénique
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacologie
M. GUIARD B.	Chimie pharmaceutique
M. LETISSE F.	Toxicologie -
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Sémiologie
Mme REYBIER-VUATToux K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

À la présidente du jury,

Madame le Professeur Anne ROUSSIN, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Recevez ma profonde considération.

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Claire DE CANECAUDE, tu m'as beaucoup appris lors de mon stage de 5^{ème} année dans le service de pharmacovigilance puis lors de l'écriture de ma thèse. Merci pour ta pédagogie et ta réactivité durant toute l'élaboration de ce travail, ton aide m'a été précieuse. J'en suis très reconnaissante.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Emilie JOUANJUS, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience et vos connaissances à la critique de cette thèse en y siégeant. Recevez mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Marie-Anne GALY-GASPARROU, je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre gentillesse, vos conseils et votre écoute, c'est un plaisir d'apprendre le métier de pharmacienne à vos côtés aujourd'hui.

Aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail,

À Marianne LEPETIT, statisticienne en recherche clinique, merci pour ton aide dans l'extraction de mes données.

Aux équipes officinales avec qui j'ai pu travailler,

Particulièrement à la grande équipe de la **pharmacie SAINTO**, aux préparateurs et apprentis, aux pharmaciens et étudiants et à l'équipe de parapharmacie. Merci de m'avoir accompagnée depuis la 4^{ème} année et de continuer à le faire dans cette super ambiance de travail.

Anne PELISSIER, merci de m'avoir aidée à m'affirmer en tant que pharmacienne et de me partager votre passion pour ce métier.

À mes copains de pharma,

Merci aux bons moments partagés durant ces 6 années, à la fac et en dehors.

Claire ma binôme, merci de m'avoir accompagnée depuis le début. Tes conseils et ton humour ont été très importants pour moi. Nos suppos en TP de galénique n'étaient pas les plus réussis, mais qu'est-ce qu'on a pu rire !

Emma ma « yovo », on a appris à se connaître durant cet inoubliable voyage au Togo. On a découvert que c'était sportif, mais possible de tenir à trois sur une moto et qu'au final, qu'il n'était pas si dur de se laver avec un bol d'eau.

A toutes les 2, merci pour ces multiples fous-rires et pour votre bienveillance. Ces longues années d'études ont été plus douces à vos côtés.

Yancel et Thibault, merci pour votre humour et votre bonne humeur communicative, vous êtes de vrais rayons de soleil ! Je vous souhaite le meilleur pour votre avenir professionnel et personnel.

Jibril, j'ai été heureuse de travailler avec toi. Merci pour tes encouragements lors de ces derniers mois, bientôt ton tour ! J'espère que nos chemins se croiseront à nouveau.

Inès, merci de m'avoir accompagnée durant ces interminables journées de révisions, quand les fous-rires devenaient crises de larmes et que les repas carottes rappées/chocolat noir étaient notre seule motivation. Mais merci surtout, d'être là dans les bons moments, de toujours avoir le mot pour rire et de me faire partager ton amour de la fête !

Même lorsqu'on se voit moins souvent, je sais que tu n'es jamais loin. Je suis admirative de la femme que tu es devenue, merci pour ton amitié qui est si enrichissante.

À ma famille,

Maman, tu partages mes réussites et tu as toujours les mots justes pour me remonter le moral. Malgré les épreuves de la vie, tu as su nous donner, à Marine et moi, la force nécessaire pour nous épanouir. Merci de m'avoir accompagnée durant ces longues études et de m'avoir fait confiance. Je t'aime.

Marine, j'espère te rendre fière. Tu es pour moi l'exemple de la persévérance que ce soit dans les études ou dans le sport. Merci d'être mon meilleur public et de toujours rire à ma bêtise, mais aussi de savoir faire preuve de patience et de douceur envers moi. Ton accompagnement lors de cette thèse a été précieux. Je suis heureuse de te voir accomplir tes projets, et j'ai hâte que l'on en crée de nouveaux ensemble. Je ne peux pas espérer une meilleure grande sœur.

Jean-Marc, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce tu fais pour nous.

La petite Anaïs que tu venais chercher au Corail a bien grandi... Tu es quelqu'un de très inspirant, j'aime apprendre et partager avec toi. Nous avons beaucoup de chance de t'avoir.

Nina et Olivier, merci pour tous ces souvenirs d'enfance.

Maxime, bienvenu dans la famille Carañana. Je sais que ce n'est pas toujours facile de supporter ta belle-sœur, merci pour ta patience et ta générosité sans faille.

Mamie Danielle et papi Adrien, j'ai eu beaucoup de chance d'avoir des grands-parents aussi présents. Merci pour ces mois d'été à la mer, remplis d'insouciance, à sauter dans les vagues, manger des glaces et faire du vélo. Et tant d'autres souvenirs...

Mamie, à ces heures à discuter ensemble, merci pour tout ce que tu m'as transmis.

Mamie Jeanine et papi Fernand, vous m'avez partagé vos passions ; papi ton amour de la nature et du jardin et mamie tes talents de cuisinière, vous m'avez donné le goût des bonnes choses.

Merci à tous les quatre pour votre amour.

Tatie, parrain, tonton, Marie-Carmen, merci pour votre soutien et votre présence à chaque étape importante de ma vie. Je suis reconnaissante d'avoir une famille si unie et aimante.

Nicolas, Sébastien et Bastien, merci mes cousins pour tous ces souvenirs. Nos retrouvailles, même si elles sont de plus en plus rares, sont précieuses.

Papa, je ne sais pas si ce sont les études que tu avais imaginées pour moi mais je me laisse à penser que tu serais très fier. Merci pour l'amour et les souvenirs que tu nous as laissés.

À mes amis,

Rozenn, à notre si belle amitié qui se renforce chaque jour.

Tu es une amie inspirante, toujours à l'écoute et généreuse. Merci de m'avoir encouragée durant la PACES et mes années de pharmacie.

Quel plaisir de partager l'expérience de la coloc toutes les 2 ! Avec toi on ne s'ennuie jamais, je suis impatiente de rajouter des aventures à notre longue liste de nos souvenirs ensemble.

C'est rare d'avoir un ami qui nous connaît si bien, j'ai de la chance de t'avoir.

Merci pour tout.

Anthony, malgré nos différents parcours, c'est toujours un plaisir lorsqu'on se revoit. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir.

Les « loulous », depuis l'époque du collègue à aujourd'hui, il y en a eu des aventures.

Angélique, nos retrouvailles sont rares, mais je suis ravie de te savoir épanouie dans ta nouvelle vie.

Claire, je suis si heureuse de te voir plus souvent ces derniers temps. Merci pour ton coaching en escalade et pour ton oreille toujours attentive. Je te souhaite de continuer à t'épanouir.

Brice, tu es resté la même belle personne depuis toutes ces années, drôle et généreux. Je suis heureuse que tu suives tes rêves, je te souhaite une bonne aventure à Tahiti !

Clément, bravo pour ton parcours, je suis contente pour toi. J'admire ta maturité d'esprit, et s'il te plaît, garde ton humour qui me fait toujours autant rire.

Thomas B., j'espère que tu reviennes un jour vivre à Toulouse pour que l'on puisse profiter ensemble plus souvent. Je ne me lasse pas d'écouter tes anecdotes ! Merci d'être toi.

Tanguy, merci de ta bienveillance et de tes encouragements lors l'écriture de cette thèse, tu as su me changer les idées. A nos futurs projets de voyage ! Je te souhaite beaucoup de bonheur.

La « bande des amis », aux parents **Nathalie, Daniel, Nelly, Philippe, Sabine** et **Guy**, et aux enfants, devenus grands, **Célia, Lola, Théo** et **Raphaël**. Il est loin le temps des week-ends à Couret et des Nouvel an tous ensemble, mais les souvenirs sont encore présents !

Je vous rassure, maman n'a plus besoin d'insister pour que je finisse mon assiette...

Merci d'être toujours là aujourd'hui pour partager les bons moments.

Laura, merci d'être à mes côtés depuis que nous sommes petites. La liste des souvenirs est déjà longue, mais je continue de chérir les moments que l'on passe ensemble.

Ta douceur et ta gentillesse me sont si précieuses. Tu peux compter sur mon amitié éternelle.

Léa, félicitations pour toutes les belles choses qui t'arrivent, dans la vie personnelle et professionnelle, tu le mérites. Bienvenu à ton petit chien, j'espère avoir l'occasion de le rencontrer ! Je suis reconnaissante de te compter parmi mes amis.

Thomas R., merci pour tous ces souvenirs. Qu'est-ce qu'on a pu rire lors de nos voyages tous les trois avec Marine, j'espère qu'il y en aura d'autres. Je sais que je peux compter sur ton amitié. Je te souhaite plein de bonheur.

Samy, on s'est connus autour du sport, mais il faut dire que nos sorties sont plutôt épicuriennes maintenant ! Les concerts, les cinés, les visites culturelles et les bonnes bouffes... C'est agréable de partager autant de points communs avec toi, je suis reconnaissante de t'avoir rencontré.

Thomas D., merci pour ta présence ces derniers mois. Ton soutien a été précieux. Tu es une très belle rencontre, j'ai hâte que l'on puisse continuer à profiter et partager ensemble !

PLAN GENERAL

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	12
LISTE DES ANNEXES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
AVANT-PROPOS	16
I- INTRODUCTION	17
A. Douleurs neuropathiques	17
1. Sémiologie de la douleur	17
2. Les douleurs neuropathiques	21
3. Les échelles d'évaluation de la douleur	22
4. La spécificité de la douleur chez l'enfant	24
B. Principes du traitement	27
1. Recommandations disponibles chez l'adulte et l'enfant	27
a) Adulte	27
b) Enfants	31
2. Prise en charge pharmacologique chez l'enfant	34
a) Amitriptyline	34
b) Gabapentine et Prégabaline	36
c) Morphine et Tramadol	39
d) Formes locales ou transcutanées	41
3. Prise en charge non pharmacologique	43
II- METHODE	44
A. La Pharmacovigilance	44
1. Historique	44
2. Missions	46
3. Organisation en France	47
B. La Base nationale de pharmacovigilance	49
C. Objectifs	52
D. Schéma de l'étude et source de données	52
E. Identification et analyse des cas	53
1. Extraction des cas	53

2.	Critères d'exclusion des cas	53
3.	Analyses descriptives	53
III-	RESULTATS	54
A.	Présentation générale des cas	54
1.	Sélection des observations.....	54
2.	Caractéristiques de la population.....	56
3.	Caractéristiques des effets	56
a)	Type de déclarant.....	56
b)	Gravité	56
c)	Evolution	57
d)	Antécédents	58
e)	Période de déclaration des effets indésirables	58
B.	Présentation qualitative des cas	59
1.	Effets indésirables.....	59
2.	Médicaments.....	63
C.	Analyse détaillée.....	64
1.	Affections du système nerveux.....	65
2.	Affections psychiatriques	72
3.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	77
4.	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	81
5.	Affections gastro-intestinales	82
6.	Affections hématologiques et du système lymphatique	86
7.	Affections cardiaques	91
8.	Affections oculaires	93
9.	SOC moins fréquents non détaillés	96
IV-	DISCUSSION.....	98
A.	Résumé des résultats.....	98
B.	Effets indésirables et données de la littérature	107
C.	Limites et forces de l'étude	110
V-	CONCLUSION	113
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115
	ANNEXES	121
	SERMENT DE GALIEN	130

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Questionnaire DN4	22
Figure 2 : Neuropathic Pain Symptom Inventory.....	23
Figure 3 : Questionnaire DN4P	26
Figure 4 : Logigramme de sélection des informations	55
Figure 5 : Type d'exercice.....	56
Figure 6 : Gravité des cas	57
Figure 7 : Evolution des effets indésirables	57
Figure 8 : Répartition des déclarations d'effets indésirables en fonction du temps.....	58
Figure 9 : Répartition des cas par SOC	59
Figure 10 : Risques relatifs (IC à 99 %) d'événements indésirables (n = 39) éligibles pour l'évaluation de l'association avec le traitement par la prégabaline.	108
Tableau 1 : Les différents types de douleur.....	18
Tableau 2 : Résumé des recommandations de la prise en charge	33
Tableau 3 : Indications des différentes spécialités contenant du tramadol.....	40
Tableau 4 : Présentation de l'ensemble des cas notifiés sur la période.....	55
Tableau 5 : Gravité des cas.....	59
Tableau 6 : Exhaustivité des cas par effets SOC/HLT/PT	60
Tableau 7 : EI attendus et inattendus (LLT)	61
Tableau 8 : Médicaments suspects	63
Tableau 9 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections du système nerveux »	66
Tableau 10 : Imputabilité des médicaments	66
Tableau 11 : Imputabilité des médicaments.....	68
Tableau 12 : Imputabilité des médicaments	71
Tableau 13 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections psychiatriques ».....	72
Tableau 14 : Imputabilité des médicaments	74
Tableau 15 : Imputabilité des médicaments	76
Tableau 16 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ».....	77
Tableau 17 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ».....	81
Tableau 18 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections gastro-intestinales »	82
Tableau 19 : Imputabilité des médicaments	83
Tableau 20 : Imputabilité des médicaments	85
Tableau 21 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique ».....	86
Tableau 22 : Imputabilité des médicaments	87
Tableau 23 : Imputabilité des médicaments	88
Tableau 24 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections cardiaques »	91
Tableau 25 : Imputabilité des médicaments	92
Tableau 26 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections oculaires ».....	93
Tableau 27 : Imputabilité des médicaments	94
Tableau 28 : Résumé des SOC moins fréquents.....	96
Tableau 29 : EI inattendus (LLT)	98

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1 : Méthode française d'imputabilité réactualisée
- Annexe 2 : Formulaire de déclaration d'un effet indésirable-médicament
- Annexe 3 : Effets indésirables déclarés dans l'étude en termes HLT/PT
- Annexe 4 : Médicaments suspects ou concomitants de l'étude
- Annexe 5 : RCP Gabapentine et Prégabaline

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APNET : Association Nationale Pédagogique des Enseignants en Thérapeutique

ATC : Antidépresseur tricyclique

BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIH : Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

CNPV : Centre National de PharmacoVigilance

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DN : Douleurs Neuropathiques

DN4 : Douleur Neuropathique en quatre questions

DN4P : Douleur Neuropathique en quatre questions Pédiatrique

DRESS syndrom : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

ECR : Essai clinique randomisé

EFNS : *European Federation of Neurological Societies*

EI : Effet indésirable

EMA : *European Medicines Agency*

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

GRADE : (System) *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*

HAS : Haute Autorité de Santé

HLGT : *High Level Group Term*

HLT : *High Level Term*

IASP : *International Association for the Study of Pain*

IH : Insuffisant Hépatique

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IR : Insuffisant Rénal
IRSNA : (Antidépresseurs) Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
LLT : *Lowest Level Term*
MedDRA : *Medical Dictionary for Regulator Activities*
NA : Noradrénaline
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique ou Syndrome de Lyell
NPSI : *Neuropathic Pain Symptom Inventory*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCA : *Patient Controlled Analgesia*
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PT : *Preferred Term*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SDC : Structure Douleur Chronique
SDRC : Syndrome Douloureux Régional Complexe
SFCE : Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SFETD : Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur
SFN : Société Française de Neurologie
SN : Système Nerveux
SNC : Système Nerveux Central
SSJ : Syndrome de Stevens-Johnson
SOC : *System Organ Class*
TCC : Thérapie Cognitivo-comportementale
TENS : *Transcutaneous Electrical Nerve Stimu- lator*
UE : Union Européenne

AVANT-PROPOS

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques liées à une atteinte du système nerveux dont l'incidence est souvent sous-estimée par manque de connaissance sur leur existence et par le diagnostic qui est souvent difficile à établir.

Elles touchent près de 7% des adultes en France mais leur prévalence chez les enfants n'est pas disponible dans la littérature.

Seuls neuf médicaments sont indiqués chez l'adulte dans la prise en charge de ces douleurs, mais aucun médicament en France ne possède l'AMM pour les douleurs neuropathiques chez l'enfant.

Bien que la littérature soit peu documentée, des recommandations de prise en charge de la douleur neuropathique chez l'enfant ont été publiées en 2010, et 4 médicaments sont communément recommandés par voie orale : gabapentine et amitriptyline en 1^{ère} intention ; tramadol et morphine en 2^{ème} intention. [1]

Les rares études concernant les douleurs neuropathiques chez l'enfant disponibles dans la littérature évoquent très succinctement les effets indésirables retrouvés dans cette tranche d'âge avec les différents médicaments utilisés. Aucune étude ne détaille les effets indésirables de la gabapentine et de la prégabaline dans cette indication, aussi, il nous a semblé intéressant de décrire les effets indésirables déclarés en France chez les enfants afin de caractériser le profil de ces effets par rapport à ce qui est attendu chez l'adulte.

I- INTRODUCTION

A. Douleurs neuropathiques

1. Sémiologie de la douleur

Selon la définition officielle de l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». (IASP, 1979, mis à jour en 2019)

Cette définition est complétée de 6 points clés :

- la douleur est une expérience personnelle qui est influencée à différents degrés par des facteurs biologiques, psychologiques et/ou sociaux ;
- la douleur n'est pas synonyme de nociception. Elle ne peut pas se réduire à une activité de neurones nociceptifs ou sensoriels ;
- au cours de leurs expériences de vie, les individus vont apprendre le concept de douleur ;
- bien que la douleur ait un rôle adaptatif, elle peut avoir des conséquences néfastes du point de vue fonctionnel, du bien-être psychologique ou social ;
- l'expression verbale est un des moyens d'exprimer la douleur mais pas le seul. L'impossibilité de communiquer verbalement n'exclut pas la possibilité d'une douleur.
- les douleurs sont classifiées selon leur nature et leur durée.

La douleur est un modèle biopsychosocial qui nécessite une approche multidimensionnelle.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (structure de santé publique regroupée avec d'autres commissions au sein de la HAS) a publié en 1999 « l'Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire », mettant en évidence les composantes fondamentales de la douleur [2] :

- Sensori-discriminative : liée aux mécanismes neurophysiologiques de la douleur : qualité (torsion, brûlure, décharge électrique...), intensité, durée, évolution, localisation du message nociceptif
- Emotionnelle : liée à la perception affective de la douleur
- Cognitive : liée aux processus mentaux permettant d'adapter la réponse à la douleur

- Comportementale : liée aux manifestations verbales et non verbales

La douleur peut être aiguë ou chronique.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui permet à l'organisme de réagir face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique.

Les récepteurs à la douleur se trouvent à différents endroits du corps et permettent de transmettre les différentes sensations : piqure, brûlure, température, pression...

Ces nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses qui transforment les informations reçues en impulsions électriques grâce à des canaux ioniques présents tout le long des fibres.

L'information chemine ainsi vers la moelle épinière puis jusqu'au cerveau, là où le signal est identifié puis perçu comme douloureux.

Un arc réflexe situé au sein de la moelle épinière permet de réagir précocement à la douleur.

En cas de fortes douleurs aiguës, d'autres signes peuvent être associés comme de la tachycardie, de l'hypertension, de la fièvre ou des nausées.

Tableau 1 : Les différents types de douleur

	Douleur aiguë	Douleur chronique
Caractéristiques	Signal d'alarme, douleur utile et protectrice	Douleur inutile, impact physique, psychologique et social
Aspect évolutif	Transitoire	Permanente, récurrente ou répétitive
Réaction	Réactionnelle	Entretien
Objectif thérapeutique	Curatif	Pluridimensionnel

La douleur aiguë peut évoluer vers une **douleur chronique** si elle devient continue ou intermittente répétée, au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée (le plus souvent trois mois), ou lorsqu'elle répond mal au traitement et qu'elle induit une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles.

La définition de la douleur chronique est variable.

La classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (ICD-11, OMS, 2019), a introduit une définition de la douleur chronique qui ne figurait pas dans la version précédente : "La douleur chronique est une douleur qui persiste ou réapparaît pendant plus de 3 mois. La douleur chronique est multifactorielle : des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux contribuent au syndrome de la douleur." [3]

La définition de l'IASP précise que "cette douleur devient souvent le seul problème clinique ou le problème clinique prédominant chez certains patients. À ce titre, elle peut justifier une évaluation diagnostique, une thérapie et une rééducation spécifiques. La douleur chronique est une affection fréquente, qui touche environ 20 % de la population mondiale". [4]

Selon les recommandations de l'ANAES de février 1999, elle est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne ». (1)

Enfin, selon le consensus formalisé de synthèse des recommandations professionnelles de la Haute autorité de santé (HAS) de décembre 2008, « Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, évaluer et orienter le patient » ; elle est définie comme "La douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient" [5]

Il y a alors une perte du système d'alarme, l'algie n'est plus considérée comme un symptôme mais comme une maladie.

D'après les chiffres de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), les douleurs chroniques affectent 30% de la population adulte en France, avec une prévalence augmentée avec l'âge. Les douleurs sont de modérées à sévères et impactent plus souvent les femmes et les catégories socio-professionnelles moins favorisées.

Les douleurs les plus répertoriées sont les céphalées primaires/migraines (environ 15% des femmes et 7% des hommes), lombalgies, lomboradiculalgie, douleurs neuropathiques, arthrosiques et musculo-squelettiques.

Pour les douleurs chroniques, il existe 3 grands types de douleur définis par des mécanismes physiopathologiques différents ;

- Les douleurs **par excès de nociception / douleurs nociceptives** : il s'agit de lésions des tissus périphériques provoquant un excès d'influx douloureux par activation des nocicepteurs présents dans la peau, les organes, les muscles ou les tissus conjonctifs.

Il s'agit de lésions inflammatoires ou mécaniques, comme l'arthrose, les douleurs cancéreuses ou la polyarthrite rhumatoïde.

- Les douleurs **neuropathiques ou neurogènes** : il s'agit de lésions du système nerveux, central ou périphérique, donnant lieu à une hyperactivité des voies de la douleur, sans stimulation des récepteurs nociceptifs.
- Les douleurs **psychogènes ou idiopathiques** : il s'agit des douleurs iatrogéniques, non liées à une atteinte du système nerveux ou à une stimulation des récepteurs à la douleur.

Certaines douleurs peuvent être **mixtes**.

Nous l'avons vu avec sa définition, la douleur est multidimensionnelle. De par ses caractéristiques (nature, intensité, durée, localisation...) mais aussi par la variabilité de sa perception. Le concept de « modèle biopsychosocial » a été développé afin de mettre en avant les facteurs environnementaux (familiaux, socioprofessionnels et culturels) de la douleur. [6]

La douleur est personnelle et subjective. Seul le patient est capable d'exprimer ce qu'il ressent et donc d'évaluer l'intensité de ses douleurs et l'efficacité des traitements. Différents questionnaires et échelles de douleur (notamment l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique (EN) ou l'échelle verbale simple (EVS)) permettent de la décrire et d'en mesurer l'intensité et donc l'impact sur la qualité de vie.

2. Les douleurs neuropathiques

Notre étude portera plus spécifiquement sur les douleurs chroniques neurogènes.

La douleur neurogène ou neuropathique (DN) résulte d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. La définition de la douleur neuropathique a été précisée par l'IASP en 2009, la caractérisant comme une « douleur secondaire à une lésion ou maladie affectant le système somato-sensoriel ». Elle concerne près de 7% des Français (notamment des sujets âgés de 50 à 64 ans) d'après les chiffres de 2021 de l'INSERM. [7]

Son diagnostic peut être fait lorsque la douleur est disproportionnée par rapport à l'atteinte tissulaire. Lorsqu'il existe une dysesthésie et/ou des signes de lésion nerveuse. Cela se traduit par des douleurs permanentes ; brûlure ou, plus rarement, froid douloureux, fourmillements, déchirement, picotements, prurit, engourdissement, ou bien par des douleurs paroxystiques à type d'éclairs ou de décharges électriques.

Les douleurs peuvent être localisées ou généralisées, intermittentes ou constantes, et peuvent varier en intensité de légère à sévère, avec des paroxysmes. [8]

Les douleurs neuropathiques peuvent survenir quelques jours à plusieurs mois, voire plusieurs années après la lésion initiale.

Les étiologies fréquentes chez l'adulte (neuropathie diabétique, douleur post-zostérienne, névralgie du trijumeau) n'existent pas chez l'enfant.

Les retentissements des douleurs neuropathiques sont nombreux :

- Un retentissement psychologique ; bien que la douleur ne semble pas directement à l'origine de dépression ou d'anxiété, l'incidence semble plus élevée chez les patients souffrants de douleurs par rapport aux autres maladies chroniques. [9]
- Un retentissement fonctionnel ; avec des troubles du sommeil entraînant une asthénie et des troubles de la concentration, des possibles modifications de l'appétit, des loisirs.
- Un retentissement socio-familial ; l'apparition des douleurs peut modifier les relations et interactions avec l'environnement.
- Un retentissement économique ; les patients voient leur activité professionnelle modifiée (diminution du temps de travail, chômage, retraite anticipée ou invalidité).

Afin de bien prendre en charge le patient, il est important de considérer les mécanismes physiopathologiques et les facteurs psychosociaux.

3. Les échelles d'évaluation de la douleur

Il existe de très nombreuses échelles pour mesurer la douleur, mais nous allons seulement aborder ici les outils utiles pour l'évaluation plus spécifique des douleurs neuropathiques.

Parmi les outils d'aide au diagnostic pour la DN de l'adulte [10] :

- Le **questionnaire DN4** (douleur neuropathique en quatre questions)

Il comporte un interrogatoire visant à rechercher certains symptômes spécifiques. Si le score est égal ou supérieur à 4, le test est positif.

Questionnaire DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point NON = 0 point Score du Patient : 1/10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

D'après Bouhassira D et al. Pain 2004 ; 108 (3) : 248-57

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-obsteur.fr

Figure 1 : Questionnaire DN4

- Le **Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)**

Le questionnaire NPSI permet d'évaluer la présence et l'intensité de la DN mais aussi de suivre l'évolution des symptômes ainsi que l'efficacité des traitements sur cette dernière. Il ne permet pas de faire de diagnostic. [8]

Basé sur l'interrogatoire, le questionnaire est composé de 12 questions (10 questions descriptives des symptômes et 2 permettant d'évaluer la fréquence et la durée de la douleur).

NPSI

Neuropathic Pain Symptom Inventory

Q1/ Votre douleur est-elle comme une brûlure ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q2/ Votre douleur est-elle comme un étouffement ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q3/ est-elle comme une compression ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q4/ **Au cours des dernières 24 heures**, vos douleurs spontanées ont été présentes :

En permanence/jour <input type="checkbox"/>	Entre 8 et 12 heures/jour <input type="checkbox"/>
Entre 4 et 7 heures/jour <input type="checkbox"/>	Entre 1 et 3 heures/jour <input type="checkbox"/>
Moins de 1heure/jour <input type="checkbox"/>	

Q5/ Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q6/ Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q7/ **Au cours des dernières 24 heures**, combien de crises douloureuses avez-vous présentées ?

Plus de 20 <input type="checkbox"/>	Entre 11 et 20 <input type="checkbox"/>
Entre 6 et 10 <input type="checkbox"/>	Entre 1 et 5 <input type="checkbox"/>
Pas de crise douloureuse <input type="checkbox"/>	

Q8/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q9/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q10/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q11/ Avez-vous des picotements ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Q12/ Avez-vous des fourmillements ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur max

Echelle téléchargée sur le site www.sfeto.fr

Figure 2 : Neuropathic Pain Symptom Inventory

4. La spécificité de la douleur chez l'enfant

Notre étude se concentrera sur les douleurs neuropathiques chez les enfants, pour lesquelles il n'existe pas de définition propre. Les mécanismes physiopathologiques sont à priori les mêmes que chez l'adulte. Cependant, ces douleurs restent plus rares chez les enfants du fait de la plasticité du système nerveux central (SNC).

De plus, le jeune âge et/ou la situation (handicap, maladie neurologique) peuvent rendre l'expression de la douleur plus compliquée et le diagnostic difficile.

Leur incidence est souvent sous-estimée par manque de connaissances sur l'existence et le diagnostic et aucune prévalence de ces douleurs n'est disponible dans la littérature.

Les causes de la douleur neuropathique chez l'enfant comprennent les lésions nerveuses (par exemple lors d'un cancer par envahissement et compression, chimio/radiothérapie), les infections et maladies auto-immunes (syndrome Guillain Barré) ou les troubles génétiques. Elles peuvent également survenir suite à une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une exposition à des toxines.

Ou encore lors d'une algodystrophie, Syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ; il n'y pas de lésion déterminée, il s'agit plutôt d'un dysfonctionnement du système sympathique, mais la douleur a les caractéristiques des douleurs neuropathiques. [11]

Le diagnostic des douleurs neuropathiques, ainsi basé sur des caractéristiques sémiologiques et cliniques est rendu plus difficile.

Il n'existe pas d'échelle spécifique de dépistage ou d'évaluation de la douleur neuropathique chez l'enfant, néanmoins certains outils ont fait l'objet d'adaptation à la population pédiatrique.

- Chez le nouveau-né et le nourrisson, il est obligatoire de réaliser une hétéro-évaluation en utilisant le questionnaire DN4.

- Cependant avec les enfants de plus de 6 ans il est possible de faire une auto-évaluation avec des échelles spécifiques et adaptées.

Par exemple avec les échelles suivantes : *Faces Pain Scale Revised* (choisir un visage qui exprime l'intensité de la douleur), *Algocubes* (grosseur des cubes en fonction de la douleur),

le dessin (dessiner les douleurs intenses avec des couleurs sombres et les douleurs modérées par des couleurs pastel).

- Chez l'adolescent, le questionnaire DN4 peut permettre de confirmer une probable composante neuropathique à la douleur mais ne permet pas encore de mesurer son intensité ni d'en faire son suivi sous traitement. Si le score est égal ou supérieur à 4/10, la douleur neuropathique est probable (sensibilité à 82,9% et spécificité 89,9%). [12]

- **Le questionnaire DN4P**

Un DN4 pédiatrique (disponible depuis 2021) comportant des illustrations a tout de même fait l'objet d'une élaboration puis d'une étude multicentrique de validation par la Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) et de la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur (SFETD), dont la publication est en attente.

Il s'agit d'un outil d'aide au diagnostic de la douleur neuropathique chez l'enfant âgé de 5 à 12 ans qui présente une très bonne sensibilité (85%) et spécificité (91%).

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour débiter un traitement analgésique adapté. Bien qu'une enquête lésionnelle et étiologique doit être réalisée afin d'identifier ou de confirmer la lésion neurologique en cause et d'en établir l'étiologie. [1]

Le soignant va interroger l'enfant et remplir le questionnaire. Chaque question est accompagnée d'une illustration permettant une meilleure compréhension des termes utilisés.

À chaque item, l'enfant doit donner une réponse, le « OUI » est noté 1 et le « NON » est noté 0. On peut évoquer l'existence d'une douleur neuropathique lorsque le score est $\geq 3/7$ avec l'interrogatoire de l'enfant.

Si l'examen clinique est aussi réalisé (par un médecin) et que les 10 items sont utilisés, on parle de douleurs neuropathiques pour un score $\geq 4/10$.

Interrogatoire de l'enfant

Question 1 :

Est-ce que cela :

- 1 - brûle ? OUI/NON
- 2 - fait comme si c'était très froid, tellement froid que cela en est désagréable ? OUI/NON
- 3 - te fait comme si c'étaient des décharges électriques ? OUI/NON

Question 2 :

Autour de l'endroit qui est désagréable (lui montrer du doigt la région si l'enfant a précisé la zone douloureuse), est-ce que cela fait :

- 4 - comme si c'étaient des fourmillements ? OUI/NON
- 5 - comme si c'étaient des picotements ? OUI/NON
- 6 - comme si c'étaient des engourdissements, comme si on ne sentait plus vraiment ce qui se passe dans cette partie du corps, comme si elle était endormie ? OUI/NON
- 7 - comme si c'étaient des démangeaisons ? OUI/NON

Examen de l'enfant

Question 3 :

La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence ?

- 8 - Hypoesthésie / Hyperesthésie au tact ? OUI/NON
- 9 - Hypoesthésie / Hyperesthésie à la piqûre ? OUI/NON

Question 4 :

La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

- 10 - Le frottement ? OUI/NON

SCORE /10

Figure 3 : Questionnaire DN4P

Quelques images correspondant aux questions :



Il est plus facile pour l'adulte d'exprimer ce qu'il ressent et de comparer ses sensations à des expériences déjà vécues alors que le jeune enfant est démuné de ces possibilités.

B. Principes du traitement

1. Recommandations disponibles chez l'adulte et l'enfant

Les médicaments utilisés pour traiter la douleur neuropathique sont différents de ceux utilisés pour les douleurs par excès de nociception, survenant lorsqu'un tissu est endommagé (« antidouleurs » ou « analgésiques »). En effet les DN ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier I tels que le paracétamol ou les AINS. Elles ne sont pas contrôlées par les seuls médicaments, mais font l'objet d'une prise en charge plus globale incluant une prise en charge non pharmacologique et une aide psycho-sociale.

A ce jour aucun médicament ne possède d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) dans les douleurs neuropathiques chez l'enfant et assez peu chez l'adulte. Différentes recommandations de sociétés savantes ou des autorités de tutelle sont néanmoins disponibles.

a) Adulte

En 2010, la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) a publié des recommandations concernant le diagnostic, l'évaluation et les traitements des douleurs neuropathiques chez l'adulte et l'enfant. [1]

En 2020, la SFETD et la Société française de neurologie (SFN) se sont associées afin de proposer une nouvelle synthèse des recommandations françaises. Cette synthèse a permis d'intégrer l'ensemble des options thérapeutiques disponibles pour la prise en charge de ces DN : pharmacologiques, psychothérapeutiques et interventionnelles. [13] [14]

Pour se faire, le système GRADE a été utilisé afin d'évaluer la qualité des études (publiées jusqu'en 2018) portant sur la prise en charge ainsi que le niveau de preuve des traitements des douleurs neuropathiques.

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) est un système d'évaluation de la qualité des preuves et de la force des recommandations dans le domaine de la santé.

Ce cadre de référence évalue la qualité des données scientifiques en fonction de plusieurs critères ; notamment la méthodologie de l'étude, la cohérence des résultats, la précision des données, la pertinence clinique et le risque de biais. Les données sont classées en quatre niveaux : élevé, modéré, faible et très faible.

Il évalue aussi la force des recommandations en les classant en fonction de la balance bénéfique/risque d'une intervention ou d'un traitement. Les recommandations sont catégorisées en recommandations fortes (si les bénéfices sont supérieurs), ou conditionnelles (lorsque les avantages et les inconvénients sont équilibrés, mais dépendant du contexte et du patient).

Les principaux critères d'inclusion de cette revue systématique étaient « l'existence d'une DN chronique (≥ 3 mois), une méthodologie contrôlée et randomisée, un suivi supérieur ou égal à trois semaines, un nombre de patients supérieur ou égal à dix par groupe et une évaluation en double insu pour les traitements pharmacologiques. »

Les recommandations établies à la suite de cette étude, pour les DN périphériques ou centrales, diffuses ou localisées, reposent sur un traitement pharmacologique **par voie orale** :

En première intention,

- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) : duloxétine et venlafaxine.

L'AMM française de la duloxétine est limitée aux « douleurs neuropathiques diabétiques périphériques chez l'adulte ». Il n'y a pas d'AMM pour la venlafaxine.

- Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine et imipramine). Malgré un mauvais profil d'effets indésirables, les tricycliques possèdent une très bonne efficacité à faibles doses.

L'imipramine et la clomipramine ont une indication pour les "douleurs neuropathiques de l'adulte" et l'amitriptyline pour les "douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte".

- La gabapentine, avec un niveau élevé de recommandation dans les DN périphériques et à moindre degré, dans les DN centrales.

Son AMM concerne uniquement les « douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte ».

En deuxième intention on retrouve,

- La prégabaline, avec une indication en France pour les « douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte ».
- Le tramadol ne dispose pas d'une indication précise dans les douleurs neuropathiques, mais sa recommandation pour les « douleurs modérées à intenses de l'adulte » est mentionnée dans le RCP (Résumé des caractéristiques du produit).

- Certaines associations pharmacologiques (antidépresseurs et gabapentinoïdes) pour toutes DN.

Enfin, en troisième intention,

- Les opioïdes forts en absence d'alternative et après évaluation du risque potentiel d'abus, avec une prescription la plus brève possible et une surveillance régulière.

Ces recommandations proposent aussi un traitement par **voie locale**, qui concerne les DN périphériques et locales :

En première intention nous retrouvons,

- Les emplâtres de lidocaïne 5 % avec le VERSATIS 700mg qui possède une AMM pour les « douleurs neuropathiques post-zostériennes chez l'adulte ».
- Nous retrouvons également la stimulation électrique transcutanée (TENS) pour les DN périphériques localisées. Cependant l'accès à ce traitement reste difficile en France, car il ne peut être prescrit que par une structure spécialisée dans la douleur chronique (SDC) ou par un médecin ayant validé un diplôme universitaire de prise en charge de la douleur. [15]

En deuxième intention figurent,

- Les patchs de haute concentration de capsaïcine. L'AMM est récente en France pour le patch cutané QUTENZA 179mg (8% de capsaïcine), dont l'indication thérapeutique est « le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement de la douleur ».
- La toxine botulique de type A est également recommandée localement pour la prise en charge des DN périphériques bien qu'elle ne dispose pas d'AMM en France.

Ces deux médicaments ont une balance efficacité/effet indésirable parfois meilleure que les traitements systémiques et ont une efficacité durable trois mois après leur utilisation.

Ils restent proposés en deuxième intention du fait de leur coût élevé et de leur usage strictement hospitalier qui rend difficile la prescription en ville.

En troisième intention,

- La stimulation magnétique transcrânienne répétitive à haute fréquence du cortex moteur et la stimulation médullaire pour les douleurs radiculaires chroniques post chirurgicales et la polyneuropathie diabétique douloureuse peuvent être pratiquées.

Parmi les approches validées pour la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales ; focales ou diffuses figurent, en deuxième intention en association avec les traitements précédents, les psychothérapies, dont la thérapie cognitivocomportementale (TCC) et la thérapie de pleine conscience. Ces techniques ont l'avantage d'une innocuité quasi absolue lorsqu'elles sont effectuées selon les recommandations, c'est-à-dire précédées par une évaluation psychologique et psychopathologique permettant de repérer des antécédents psychiatriques et d'adapter la prise en charge en fonction du patient.

Cette synthèse diffère à plusieurs titres des premières recommandations faites en 2010.

En effet, la SFETD proposait pour toutes douleurs neuropathiques : les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine et la prégabaline en première intention ; mais également la duloxétine spécifiquement pour les neuropathies périphériques diabétiques douloureuses et les emplâtres de lidocaïne pour les DN périphériques localisées (notamment la douleur post zostérienne). Le tramadol était proposé en deuxième intention (ou en 1^{ère} intention en cas de douleurs mixtes, en particulier dans le cancer, avec des douleurs inflammatoires associées ou lors de crises douloureuses, en urgence) et les opioïdes forts en troisième intention en cas d'échec des traitements précédents.

L'évolution la plus notable dans les recommandations de 2020 concerne donc la place de la prégabaline, qui est désormais proposée en deuxième intention. Notamment, car l'efficacité et le profil d'effets indésirables de la prégabaline semblent moins favorables que ceux de la gabapentine. De plus, des études récentes ont mis en avant un risque d'usage détourné et de conduites addictives avec les gabapentinoïdes, qui semble plus important avec la prégabaline. Il est à noter cependant qu'en France, la prégabaline est largement plus utilisée que la gabapentine. Ces 2 médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance particulière compte tenu de ce risque important. [16]

La deuxième évolution est liée à l'ajout de la recommandation de l'utilisation des patchs de haute concentration de capsaïcine et la toxine botulique A ; alors que la stimulation électrique transcutanée (TENS) est désormais recommandée en première intention pour les DN périphériques localisées alors qu'elle était présentée avec une présomption d'efficacité en 2010.

La dernière évolution des recommandations par rapport à celles de 2010 concerne les opioïdes.

La place des opioïdes dans l'algorithme thérapeutique reste inchangée (le tramadol est recommandé en deuxième intention et les opioïdes forts en troisième intention en cas d'échec des traitements précédents) mais les préconisations concernant la surveillance du risque de mésusage aux opioïdes sont beaucoup plus strictes dans cette nouvelle version.

Concernant les enfants et les personnes âgées, cette nouvelle synthèse n'a pas permis de retrouver des études de qualité élevée.

Les recommandations sont donc inchangées pour l'enfant, avec en première intention, la gabapentine (10 à 30 mg/kg/j en 3 prises) ou l'amitriptyline (0,3 à 1 mg/kg/j en 1 prise le soir) qui sont d'efficacité comparable sur les DN chez les enfants, ces médicaments pouvant être associés en cas de soulagement insuffisant. Comme chez l'adulte, les autres traitements non médicamenteux comme les emplâtres de lidocaïne peuvent être proposés en cas de douleur neuropathique périphérique localisée.

Cette prise en charge doit se faire de façon globale ; un soutien psychologique et une prise en charge en kinésithérapie sont recommandés pour améliorer la fonction et minimiser l'impact sur le développement de l'enfant.

b) Enfants

En France, les recommandations de traitement de la DN chez l'enfant sont basées sur les recommandations de bonne pratique de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAP) de 2009. [17] Comme évoqué, aucun médicament spécifique n'a d'AMM pour la douleur neuropathique chez l'enfant, il existe peu d'études pédiatriques et ces recommandations reposent sur les données disponibles chez les adultes.

La monothérapie doit rester la règle et les doses doivent être augmentées très progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Les doses maximales tolérées doivent être utilisées et maintenues pendant plusieurs mois (6 mois) avant de parler d'échec ou avant de diminuer progressivement les posologies afin de garder la dose minimale efficace.

Une mise au point datant de 2016 sur les différents traitements médicamenteux de la douleur neuropathique en pédiatrie [18] reprend les recommandations de 2009 et aborde les différents médicaments disponibles et les données en pédiatrie pour chacun d'entre eux.

Les recommandations sont donc les suivantes : [17–19]

- L'amitriptyline et la gabapentine peuvent être utilisées en monothérapie de première intention, hors AMM, avec une augmentation progressive des doses. Il est indispensable de commencer à dose faible, pour améliorer la tolérance et ainsi atteindre une bonne efficacité. Le choix de la molécule repose sur son efficacité mais aussi sur les effets indésirables éventuels ainsi que sur son action sur les comorbidités éventuelles (anxiété, troubles du sommeil, dépression).
- La morphine et le tramadol sont recommandés chez les enfants (notamment en association ou après échec de traitements de 2^{ème} ligne) dans le cadre de douleur mixte (nociceptives et neuropathiques) selon un accord professionnel, ainsi que dans les DN cancéreuses.

Les morphiniques peuvent s'avérer efficaces mais leurs effets indésirables et le risque de dépendance limitent leur prescription. Leur usage est réservé aux urgences, aux courtes durées de traitement ou lors de douleurs mixtes, en particulier dans le cancer, où ils sont souvent associés à une autre classe médicamenteuse.

Tableau 2 : Résumé des recommandations de la prise en charge

		1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	3 ^{ème} intention
<p>Recos 2010 de la SFETD</p> <p>Chez l'adulte</p>	VOIE ORALE	<p><u>IRSNA</u> :</p> <p>Duloxétine AMM pour DN diabétique périphérique (60-120 mg en 1 à 2 fois/j)</p> <p><u>Antidépresseurs tricycliques</u> :</p> <p>Amitriptyline : AMM pour DN périphérique (10-150 mg/j)</p> <p>Clomipramine et Imipramine : AMM pour DN (10-150 mg/j)</p> <p><u>Gabapentinoïdes</u> :</p> <p>Gabapentine AMM pour DN périphérique (1200-3600 mg en 3 prises/j)</p> <p>Prégabaline AMM pour DN périphérique et centrale (300-600 mg /j)</p> <p><u>Opioïde faible</u> :</p> <p>Tramadol AMM pour douleur modérée à intense si crise ou douleur inflammatoire (200-400 mg/jour)</p>	<p><u>IRSNA</u> :</p> <p>Venlafaxine pas d'AMM</p> <p><u>Opioïde faible</u> :</p> <p>Tramadol</p>	<p><u>Opioïde fort</u> :</p> <p>Morphine AMM pour douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques</p> <p>Oxycodone AMM pour douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible</p>
		<p>Emplâtres de lidocaïne AMM pour DN post-zostérienne (1 à 3 patchs/jour, 12h/j)</p>		
<p>Recos 2020 de la SFETD et SFN</p> <p>Chez l'adulte</p>	VOIE ORALE	<p><u>IRSNA</u> :</p> <p>Duloxétine AMM pour DN diabétique périphérique</p> <p>Venlafaxine pas d'AMM (150-225 mg/j)</p> <p><u>Antidépresseurs tricycliques</u> :</p> <p>Amitriptyline AMM pour DN périphérique</p> <p>Clomipramine AMM pour DN</p> <p>Imipramine AMM pour DN</p> <p><u>Gabapentinoïde</u> :</p> <p>Gabapentine AMM pour DN périphérique (1200-3600 mg en 3 prises/j)</p>	<p><u>Gabapentinoïde</u> :</p> <p>Prégabaline AMM pour douleur neuropathique périphérique et centrale (150-600 mg/j en 2 ou 3 fois/j)</p> <p><u>Opioïde faible</u> :</p> <p>Tramadol AMM pour douleur modérée à intense (100-400 mg/j)</p> <p><u>Association</u> de gabapentinoïdes et d'ATD (tricycliques ou duloxétine) à posologie adaptée</p>	<p><u>Opioïde fort</u> :</p> <p>Morphine et Oxycodone pas d'AMM précise pour douleur neuropathique, mais AMM pour douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques</p>
	LOCAL	<p>Emplâtres de lidocaïne AMM pour la douleur post-zostérienne</p> <p>Stimulation électrique transcutanée (TENS)</p>	<p>Patchs capsaïcine 8% AMM</p> <p>Toxine botulique A pas d'AMM</p>	<p>Stimulation magnétique transcrânienne</p> <p>Stimulation médullaire</p>
<p>Chez l'enfant</p> <p>Recos 2009 de l'Afssaps</p>		<p>Amitriptyline recommandation professionnelle pour les DN (0,3 à 1 mg/kg/j en 1 prise le soir)</p> <p>Gabapentine recommandation professionnelle pour les DN (10 à 30 mg/kg en 3 prises)</p> <p>Emplâtres de lidocaïne</p>	<p>Si douleurs mixtes (accord professionnel) :</p> <p>Tramadol</p> <p>Morphine</p>	

2. Prise en charge pharmacologique chez l'enfant

a) Amitriptyline

L'amitriptyline est initialement un antidépresseur tricyclique (famille des imipraminiques), inhibiteur non sélectif de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline. Elle augmente la concentration de ces deux monoamines dans l'espace présynaptique, ce qui favorise leur transmission et potentialise leur action au niveau cérébral, lui conférant ainsi son action antidépressive.

Elle a aussi une action histaminergique H1, une action adrénolytique et un effet anticholinergique central et périphérique important, ce qui explique ses propriétés sédatives.

Elle bloque les canaux sodium, potassium et NMDA (N-méthyl-D-aspartate) tant au niveau central que médullaire, ce qui pourrait expliquer son action dans le traitement des douleurs neuropathiques, des migraines ou des troubles du sommeil.

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, on retrouve différents types d'effets indésirables :

Des effets anti histaminergiques ; ce qui peut provoquer une somnolence chez de nombreux patients et des troubles du rythme (allongement du QT, torsade de pointe).

Des effets anticholinergiques ; avec des effets psychiatriques (confusion, délire, hallucination, anxiété), une sécheresse buccale (et une sensation de soif constante), oculaire, une constipation (ralentissement du transit intestinal), une rétention urinaire, une mydriase, un glaucome ou encore une vision floue.

Des effets dus à l'inhibition de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline ; nervosité, agitation voire anxiété, insomnie (l'augmentation de sérotonine peut perturber le sommeil), tachycardie.

Les effets indésirables peuvent varier d'une personne à une autre en fonction de la sensibilité et de la dose d'amitriptyline. Ils peuvent être plus prononcés au début du traitement et diminuer avec le temps. Il est essentiel que le patient communique avec les professionnels de santé lors de la survenue de tout effet indésirable, pour que des ajustements de posologie ou de médicament puissent être effectués. Il est généralement crucial de ne pas interrompre brusquement le traitement car cela peut entraîner des symptômes encore plus importants.

La demi-vie de l'amitriptyline est longue (entre 22 et 40 heures). Elle subit plusieurs transformations, principalement par déméthylation via les CYP2C19 et 3A4 et par hydroxylation via le CYP2D6. Les cytochromes 1A2 et 2C9 sont aussi impliqués.

Le 2D6 et le 3A4 transforment l'amitriptyline en son métabolite actif, la nortriptyline, qui inhibe majoritairement la recapture de la sérotonine et possède une action moins puissante sur la noradrénaline. [20] De nombreuses interactions pharmacocinétiques sont donc à surveiller.

La métabolisation est également soumise au polymorphisme génétique du patient ; métaboliseur lent ou rapide du 2D6 et 2C19. Les métaboliseurs lents peuvent avoir des concentrations plasmatiques plus élevées d'amitriptyline et de nortriptyline ; il faut donc réduire la dose initiale recommandée.

L'utilisation concomitante d'amitriptyline et de tramadol (également substrat du CYP2D6) augmente le risque de crises convulsives et de syndrome sérotoninergique.

L'association avec la venlafaxine et la duloxétine doit nécessiter une attention particulière car ce sont aussi des substrats du CYP2D6 et des inhibiteurs de ce cytochrome, ce qui peut augmenter les concentrations d'amitriptyline.

L'amitriptyline possède différentes indications thérapeutiques : dans les épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte, en prophylaxie des céphalées de tension chez l'adulte, dans le traitement de fond de la migraine chez l'adulte, dans l'énurésie nocturne chez les enfants et dans le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte.

Sa forme en goutte permet une adaptation de posologie pour les enfants.

Dans la prise en charge de l'énurésie nocturne, les doses recommandées sont :

Pour les enfants âgés de 6 à 10 ans : 10 à 20mg / jour.

Pour les enfants de 11 ans et plus : 25 à 50 mg / jour, administré 1h à 1h30 avant le coucher.

Pour les DN chez l'adulte, la dose maximum est de 75 mg/j. Un effet analgésique est normalement observé au bout de 2 à 4 semaines d'administration.

Ne disposant pas d'AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant, les doses recommandées sont basées sur un accord professionnel : 0,3 à 1 mg/kg/j en une prise le soir. [17]

La prise unique le soir peut permettre de réduire les effets indésirables (EI) les plus fréquents, comme la prise de poids, la somnolence, la constipation, l'hypotension orthostatique, voire parfois les troubles de la conduction cardiaque.

b) Gabapentine et Prégabaline

La gabapentine et la prégabaline sont structurellement apparentées au neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) et appartiennent à la classe des gabapentinoïdes. Elles ne possèdent aucune affinité pour les récepteurs GABA_A et GABA_B et n'altèrent pas le métabolisme du GABA (elles n'inhibent pas sa recapture ou sa dégradation). Elles ne se lient pas non plus à d'autres récepteurs cérébraux des neurotransmetteurs et n'interagissent pas avec les canaux sodiques.

Cependant, la gabapentine et la prégabaline se lient avec une grande affinité à la sous-unité alpha-2-delta des canaux calciques voltage dépendants, localisés à la terminaison synaptique de différents neurones du SNC.

Le blocage de ces canaux (présynaptiques) inhibe l'entrée de calcium (Ca²⁺) dans les neurones et la libération secondaire de neurotransmetteurs (dont le glutamate), diminuant ainsi l'excitabilité des neurones. Cela joue un rôle clé dans la transmission des signaux de la douleur et de l'excitation dans le SNC.

La modulation du glutamate par la gabapentine est particulièrement bénéfique dans le traitement des douleurs neuropathiques, où les signaux de la douleur sont mal régulés. [21]

Leur efficacité dans la douleur serait également corrélée à la liaison sur la sous-unité alpha-2-delta qui activerait les voies noradrénergiques descendantes (impliquées entre autres dans la douleur), conduisant à une analgésie. [22]

Pour rappel, le GABA est stocké dans des vésicules synaptiques (formées de protéines transmembranaires) par l'intermédiaire de VGAT (vesicular GABA transporter). L'arrivée d'un potentiel d'action provoque la libération d'un influx de calcium par les canaux calciques voltage dépendant et la libération du GABA dans la fente synaptique par exocytose. [23]

La prégabaline et la gabapentine présentent un mécanisme d'action similaire, mais se distinguent par leurs propriétés pharmacocinétiques :

- une absorption plus rapide par voie orale de la prégabaline (concentrations plasmatiques maximales atteintes en 1h contre 3-4 h avec la gabapentine)
- une absorption linéaire de la prégabaline (augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose administrée, contre une absorption non linéaire et un effet plateau avec la gabapentine)

Il est à noter que ces propriétés sont en faveur d'un potentiel d'abus supérieur de la prégabaline par rapport à celui de la gabapentine.

La gabapentine a été commercialisée à la fin des années 1990 et la prégabaline au début des années 2000.

C'est entre 2000 et 2010 que les 1^{ers} signaux d'abus et de dépendance sont rapportés en France et en Europe. Suite au 1^{er} cas d'usage récréatif de prégabaline en 2011, une enquête officielle d'Addictovigilance est ouverte en 2012 pour évaluer le potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné. [24,25]

L'augmentation du nombre d'usages problématiques a conduit en 2021, à une modification des conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline (LYRICA et génériques). La durée de prescription a été réduite à 6 mois et nécessite désormais une ordonnance sécurisée.

Les principales complications liées au mésusage de la prégabaline sont des troubles de la conscience, une confusion ou une désorientation. Par ailleurs, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont également été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC. La prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes.

Bien que présentant des niveaux de mésusage moindre (et une utilisation beaucoup moins importante en France), la gabapentine présente un mécanisme d'action similaire à la prégabaline, et doit faire également l'objet de vigilance. [26]

- **La gabapentine** n'est pas métabolisée par le foie, ainsi son administration avec d'autres antiépileptiques n'affecte pas ses concentrations plasmatiques. Sa biodisponibilité a tendance à diminuer avec l'augmentation de la dose administrée.

Elle est néanmoins éliminée par le rein, avec une demi-vie d'élimination de 5 à 7 heures, sans former de métabolite. Sa posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale.

Elle a une AMM chez l'adulte pour l'épilepsie et les douleurs neuropathiques périphériques.

Chez l'enfant de plus de 6 ans, elle est uniquement indiquée pour la prise en charge de l'épilepsie.

Les doses indiquées chez l'adulte sont entre 900 et 3600 mg/jour en 2 à 3 prises par jour pour les 2 indications et de 25 à 35 mg/kg pour les enfants de plus de 6 ans dans l'épilepsie avec une phase de titration croissante plus ou moins lente.

Les doses de gabapentine recommandées dans la DN chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en trois prises par jour. On observe classiquement un délai d'action de quelques semaines. [17]

L'augmentation progressive des doses permet d'éviter ou de réduire les EI comme la somnolence/fatigue, les vertiges ou les œdèmes.

Parmi les principaux EI de la gabapentine, on retrouve le risque de réactions cutanées graves (DRESS, SSJ, NET), les pancréatites aiguës, des effets neuropsychiatriques tels que des changements d'humeur, de l'irritabilité, de l'anxiété ou même des idées suicidaires. Ces effets sont plus courants chez les personnes prenant de la gabapentine pour des troubles épileptiques.

Par son action sur le SNC, la gabapentine peut entraîner une sédation et une somnolence chez certains patients, des vertiges, nausées et vomissements ou des troubles de la coordination. Elle peut provoquer des œdèmes périphériques avec un gonflement des mains et des pieds.

La gabapentine peut entraîner une dépendance, même aux doses thérapeutiques.

Le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance doit être étudié avant chaque prescription, notamment chez les patients ayant des antécédents.

Des syndromes de sevrage peuvent survenir dans les 48h après l'arrêt du médicament et se traduire par anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise.

- **La prégabaline** est très faiblement métabolisée chez l'homme et se retrouve éliminée par voie rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

Elle n'est indiquée que chez l'adulte, dans les DN périphériques et centrales, en association dans l'épilepsie et dans les troubles anxieux généralisés. [27]

Les posologies chez l'adulte varient de 150 à 600 mg/j en 2 ou 3 prises avec des augmentations de posologies progressives.

Chez l'adulte, une étude a montré l'efficacité dose-dépendante établie de la prégabaline : avec une efficacité inconstante à 150 mg/j et une efficacité maximale à 600 mg/j en 2 ou 3 prises. [28].

Chez l'enfant, elle ne figure pas dans les recommandations, néanmoins les doses habituellement retrouvées sont comprises entre 75mg 2 fois par jour pour les DN légères et de 150 à 300 mg en 2 prises chez les enfants de 10 à 17 ans pour les DN plus élevées. [29,30]

La prégabaline a un délai d'action plus court et présente donc un intérêt chez l'adulte. Cependant, ses effets indésirables sont plus fréquents.

La prégabaline peut entraîner une dépendance, même aux doses thérapeutiques.

Le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance doit être étudié avant chaque prescription, notamment chez les patients ayant des antécédents.

L'arrêt du traitement (à court ou long terme) peut entraîner des symptômes de sevrage ; insomnie, nausées, diarrhées, céphalées, anxiété, nervosité, dépression... voire des convulsions avec des états de mal épileptique et des crises tonico-cloniques généralisées.

L'arrêt doit donc être progressif, sur une période minimale d'une semaine. [22]

Les EI les plus fréquents de la prégabaline sont la somnolence, l'asthénie, les étourdissements, la prise de poids et la sécheresse buccale. Des troubles de la vision, des réactions cutanées, des maux de tête peuvent également être observés.

Il est important de rappeler que les effets indésirables peuvent varier d'une personne à l'autre, et que la plupart disparaissent ou s'atténuent avec le temps. Les doses initiales prescrites doivent être les plus faibles possible et la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse du patient.

c) Morphine et Tramadol

- **La morphine** est un agoniste opioïde pur agissant sur le SNC, c'est un puissant analgésique (palier 3). Elle se lie aux récepteurs opioïdes μ du cerveau et de la moelle épinière. Cette liaison permet d'activer les voies de régulation de la douleur et de diminuer la perception douloureuse. Son indication, quelle que soit sa forme galénique, est mentionnée comme telle dans le RCP ; « douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible ».

Les EI de la morphine peuvent se manifester sous forme de somnolence, de constipation, de nausées/vomissements, de confusion, de dépression respiratoire et dans certains cas, lors d'utilisation prolongée, de dépendance physique et psychologique.

- **Le tramadol** est un analgésique opioïde à action centrale, agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ , et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Il entraîne aussi l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et la diminution de la recapture de sérotonine, contribuant aux effets analgésiques du médicament.

Il existe différentes spécialités de tramadol, avec des indications différentes selon les dosages.

Il apparaît que l'âge dans l'indication diffère selon les spécialités.

Tableau 3 : Indications des différentes spécialités contenant du tramadol

Spécialités	Dosages et indications
BIODALGIC, TAKADOL	50 ou 100mg : Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte
CONTRAMAL, TOPALGIC, ZUMALGIC	50mg : Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte <u>à partir de 15 ans</u> 100mg/ml : Traitement des douleurs modérées à intenses de l'enfant <u>à partir de 3 ans</u> à l'adolescent
OROZAMUDOL	50mg : Traitement des douleurs modérées à intenses <u>à partir de 12 ans</u>
MONOALGIC, MONOCRIXO, ZAMUDOL	LP 100, 150, 200 ou 300mg : Traitement des douleurs modérées à sévères <u>à partir de 12 ans</u>

La demi-vie d'élimination du tramadol est comprise entre 5 et 7 heures.

Cette molécule est métabolisée à 90% au niveau du foie, avec la formation d'un métabolite (analgésique déméthylé) actif, dont la demi-vie est similaire à celle du tramadol.

Ce sont les cytochromes CYP3A4 et 2D6 qui participent à la biotransformation du tramadol.

En cas de déficit ou d'absence totale du CYP2D6 chez le patient, l'effet analgésique attendu pourra ne pas être obtenu (jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit). Néanmoins, si le patient est un métaboliseur ultra-rapide, il existe un risque d'effets indésirables liés à la toxicité des opiacés, même à doses recommandées.

L'élimination du tramadol et de ses métabolites est presque totalement rénale (le reste étant éliminé dans les fèces).

Chez l'insuffisant rénal (IR) et l'insuffisant hépatique (IH), la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine pour l'IR et en fonction de la sévérité de l'IH.

Les EI les plus fréquents du tramadol sont les nausées, vertiges, vomissements, constipation, bouche sèche, sueurs, maux de tête, somnolence et confusion.

Les suivis de pharmacovigilance ont également permis de constater une augmentation des enzymes hépatiques, une hypoglycémie [31], une hyponatrémie [32], un syndrome sérotoninergique et un risque de saignement en association (élévation de l'INR). [33,34]

d) Formes locales ou transcutanées

Lidocaïne

Si la douleur est localisée sur une zone précise, les anesthésiques locaux en topique (crème anesthésiante ou emplâtre de lidocaïne 5 %) sont recommandés chez l'adulte. Ces recommandations sont étendues à l'enfant par accord professionnel.

Le mécanisme d'action de la lidocaïne serait lié à une stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution d'activité des canaux sodiques aboutissant ainsi à une diminution de la douleur. La lidocaïne est faiblement métabolisée par le CYP3A4 et de façon plus marquée par le CYP1A2.

Le seul patch antalgique contenant de la lidocaïne disposant d'une AMM pour la douleur post-zostérienne chez l'adulte est le patch VERSATIS (emplâtre contenant 700mg de lidocaïne). Il est appliqué 12h maximum par 24h (jour ou nuit) et peut être découpé aux dimensions souhaitées. Trois emplâtres maximum peuvent être apposés en même temps.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application (brûlures, érythèmes, prurit ...).

Il n'y a pas d'AMM pédiatrique, et en raison du passage plasmatique de la lidocaïne, même si celui-ci reste faible, il faut adapter les posologies à l'âge et au poids de l'enfant et ne pas négliger le risque d'interaction pharmacocinétique.

Néanmoins, l'efficacité de ses patchs conduit de plus en plus les équipes pédiatriques à les utiliser hors AMM, sur les zones d'allodynie comme les cicatrices post opératoires ou les brûlures. [35]

Une étude prospective multicentrique de 3 ans a été mise en place à l'initiative du *Pain in Children Special Interest Group* (PICSIG) de la *British Pain Society* pour étudier l'efficacité de l'emplâtre de lidocaïne à 5% chez les patients pédiatriques pris en charge par les services spécialisés au UK. Cette étude retrouve une efficacité des emplâtres chez les enfants et les adolescents avec des DN localisées et recommande d'appliquer 1 patch max si < 30kg, 2 pour 30-60 kg et jusqu'à 3 si > 60kg. L'efficacité et la sécurité étayées par cette étude, ainsi que la réticence à prescrire des antiépileptiques ou des antidépresseurs au long court à des enfants et des adolescents, sont en faveur de l'utilisation de ces emplâtres pour les DN localisées, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la prise en charge de la douleur. [36]

Capsaïcine

Une seule forme est disponible en France.

Le patch QUTENSA à 8% de capsaïcine dispose d'une AMM chez l'adulte uniquement dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, seul ou en association.

La capsaïcine est un extrait de piment qui, en traversant la barrière cutanée, va léser les terminaisons nerveuses et les rendre insensibles pour quelques semaines. Ces effets retardés sont fréquemment appelés « désensibilisation » et sont supposés être à l'origine du soulagement de la douleur.

La capsaïcine est un agoniste sélectif du récepteur TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1). L'activation des nocicepteurs cutanés via ce récepteur et la libération de neuropeptides vasoactifs (substance P) va entraîner l'effet piquant et l'érythème (vasodilatation cutanée).

Les modifications induites au niveau des nocicepteurs cutanés sont réversibles et la fonction normale se rétablit en quelques semaines.

Ce médicament est à usage hospitalier, son application est très réglementée pour limiter le risque d'exposition involontaire (notamment au niveau des yeux ou des muqueuses). Le RCP détaille le mode d'administration et précise que le produit doit bien être nettoyé après retrait du patch.

Concernant les EI, des réactions locales et transitoires au niveau du site d'application peuvent être constatées comme des brûlures, des douleurs, des érythèmes ou encore du prurit.

Le passage systémique de la capsaïcine est faible et transitoire et aucun métabolite ne se forme au niveau plasmatique. [37]

L'utilisation en pédiatrie reste très rare, sur des douleurs chroniques séquellaires en oncologie par exemple.

3. Prise en charge non pharmacologique

Les méthodes non pharmacologiques ont une place importante dans le traitement de la douleur neuropathique.

Les techniques de neurostimulation invasives ou non invasives sont recommandées.

La neurostimulation transcutanée est efficace sur les DN périphériques localisées, notamment les neuropathies diabétiques et les lésions nerveuses post-traumatiques.

L'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex moteur reste rare, mais elle semble efficace à court terme.

Ces techniques peuvent être associées à des méthodes de rééducation par des kinésithérapeutes, ergothérapeutes ou psychomotriciens.

Il existe également des méthodes cognitivo-comportementales.

Ces techniques doivent être précédées par une évaluation psychologique et psychopathologique permettant de repérer les antécédents du patient et ainsi d'adapter la prise en charge.

L'objectif de ces prises en charge est une réduction progressive de la douleur, mais surtout une amélioration de la qualité de vie, du sommeil et de l'humeur, ainsi que le maintien des capacités cognitives, avec réinsertion familiale, scolaire et sociale.

II-METHODE

A. La Pharmacovigilance

1. Historique

La pharmacovigilance est l'étude des effets indésirables. Elle est définie par l'OMS comme la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments (EIM) ou de tout autre problème lié aux médicaments/vaccins.

La pharmacovigilance permet d'optimiser la prescription de médicaments sûrs et efficaces et permet de mettre en évidence les EI des anciens et des nouveaux médicaments. [38]

Elle a été fondée afin d'assurer la sécurité du médicament face à la survenue d'accidents sanitaires successifs. Certains d'entre eux ont conduit à des réflexions coordonnées et à légiférer pour renforcer les exigences de sécurité et les prérogatives des agences nationales et supranationales afin de protéger les patients.

Aux Etats-Unis, il n'y avait pas de contrôle réglementaire fédéral pour les médicaments jusqu'en 1938, date à laquelle le Congrès promulgue le *Food, Drug, and Cosmetic Act* en réponse aux intoxications à l'élixir sulfanilamide (un antibiotique sulfamidé contenant du diéthylène glycol, toxique pour les humains).

Un des scandales les plus marquants sera ensuite la survenue de malformations graves dues à l'exposition à la thalidomide (commercialisée comme anti-tussif puis anti-émétique dès 1956 en Allemagne puis dans le monde entier, sauf aux Etats-Unis). En 1961 plusieurs médecins mettront en évidence un lien entre l'augmentation de la survenue de ces malformations (agénésies) très rares et la prise de ce médicament : plus de 10 000 cas ont été enregistrés.

En 1971, survient le scandale du DISTILBENE (largement utilisé entre 1948 et les années 70 pour prévenir le risque de fausses-couches) et la survenue d'EI à la génération suivante.

Dès 1963, l'OMS crée les centres nationaux de pharmacovigilance (CNPV) dans 10 pays, tous sous la dépendance du centre mondial de pharmacovigilance depuis 1971.

En 1973, les 6 premiers centres hospitaliers de pharmacovigilance sont créés ainsi qu'un centre national de pharmacovigilance en France.

En 1979, 15 centres hospitaliers sont organisés en réseaux et sont placés sous la responsabilité de pharmaciens.

L'obligation de déclaration immédiate au CRPV n'apparaît que dans le décret de 1984 pour les médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes ayant constaté un effet indésirable pouvant être dû à un médicament prescrit.

Le décret du 13 mars 1995 régit le fonctionnement actuel de la pharmacovigilance avec notamment l'extension de la déclaration obligatoire aux pharmaciens : "Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, qu'il ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). De même, tout pharmacien, ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il a délivré, doit également le déclarer aussitôt au Centre Régional de Pharmacovigilance." (article R.5144-19. du Code de la Santé Publique)

La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé a initié une réforme nationale de vigilance. Une des conséquences a été la possibilité pour les professionnels de santé comme les usagers de signaler directement aux autorités sanitaires tout événement sanitaire indésirable via un portail numérique « signalement-sante.gouv.fr » depuis mars 2017. [39]

Les notifications spontanées ont ainsi permis d'identifier de nombreux effets indésirables avec leurs caractéristiques cliniques, leur évolution et leur pronostic. L'imputabilité de chaque médicament est ainsi calculée, révélant la relation entre la survenue de l'EIM et la prise du médicament. [40]

Les entreprises pharmaceutiques doivent déclarer par voie électronique, à la base de données européenne Eudravigilance « tout effet indésirable grave suspecté, survenu en Europe ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou survenu dans un pays tiers, au plus tard dans les 15 jours suivant la réception de l'information » ou « tout effet indésirable non grave suspecté, survenu en Europe ou dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, au plus tard dans les 90 jours suivant la réception de l'information ». [39,41]

2. Missions

La mission de la pharmacovigilance est d'évaluer et de surveiller les risques liés à l'utilisation des médicaments et de proposer des mesures permettant de diminuer ces risques, de promouvoir le bon usage du médicament et de garantir la sécurité du patient.

La pharmacovigilance a un rôle primordial car les données recueillies au cours du développement du médicament, durant les phases pré-cliniques et cliniques (phases I, II et III), sont indispensables à l'AMM mais restent néanmoins, très largement insuffisantes pour connaître le profil de risque, notamment les effets indésirables rares.

Les études pré-cliniques permettent d'obtenir des éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre d'une première administration chez l'homme (toxicologie, pharmacologie, mutagénèse et reproduction).

L'objectif principal des essais cliniques de phase I à III est de déterminer l'efficacité, la tolérance et l'intérêt thérapeutique du médicament et non pas d'évaluer sa sécurité.

En effet, ils présentent un certain nombre de limites : un nombre de sujets inclus limité, avec peu de populations particulières (âges extrêmes, femmes enceintes...), des critères d'inclusion et d'exclusion étroits (n'incluant pas des patients polypathologiques ou polymédicamentés), des conditions d'utilisation du médicament éloignées de la réalité et sur une durée trop brève.

La pharmacovigilance (phase IV des essais cliniques) est donc une étape essentielle dans l'étude du médicament, dans des conditions réelles d'utilisation, après sa commercialisation, permettant de mettre en évidence notamment les EI rares, non observés jusque-là, compte tenu des spécificités des essais cliniques.

Un effet indésirable est une réaction nocive ou désagréable et non voulue, suite à l'utilisation habituelle d'un médicament (conformément aux recommandations du Résumé des caractéristiques du produit (RCP)) ou suite à un mésusage. [42,43]

L'EI peut être *Attendu*, c'est-à-dire qu'il est mentionné dans le RCP ou *Inattendu*, c'est-à-dire qu'il n'est pas mentionné dans le RCP.

Les EI peuvent être graves ou non graves. Un effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou susceptible de mettre le patient en danger (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, mise en jeu du pronostic vital, incapacité importante ou durable, invalidité, anomalie ou malformation congénitale). [43,44]

3. Organisation en France

Le système français de pharmacovigilance est basé sur 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), tous dirigés par des pharmacologues, et installés au sein des Centres hospitaliers universitaires (CHU) ce qui permet d'établir une proximité entre les professionnels de santé et d'assurer la couverture territoriale. Ce réseau de CRPV est coordonné par la Direction de la Surveillance de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Ces centres ont comme mission le recueil, l'analyse clinique et pharmacologique permettant l'imputabilité du ou des médicaments "suspects" et l'enregistrement des effets indésirables dans la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Le pharmacovigilant informe ensuite le notificateur de ses conclusions et des éventuelles modifications thérapeutiques qu'il conseille. [45]

Les CRPV ont également une mission d'expertise concernant le bon usage du médicament (y compris pour les populations particulières) et l'évaluation continue de la balance bénéfique/risque compte tenu des données actualisées de la science. Cette expertise s'exerce au niveau local en répondant à toutes les questions qui leur sont posées par les professionnels de santé ou les patients et au niveau national avec les enquêtes nationales de pharmacovigilance pour l'ANSM.

Enfin, ils ont aussi une mission d'information, et de formation sur le bon usage du médicament, et une mission de lanceur d'alerte en cas de détection de signal de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance intervient à partir de l'AMM ou de l'autorisation administrative (accès compassionnel ou précoce). Tous les médicaments sont concernés (médicaments « classiques », produits stables dérivés du sang, vaccins, contraceptifs, produits de contraste...).

La pharmacovigilance française participe activement à la pharmacovigilance européenne et mondiale par une transmission systématisée de ses données et des échanges concernant les signaux potentiellement identifiés avec le comité de pharmacovigilance européen.

Au niveau européen, l'EMA (*European Medicines Agency*) est en charge de la pharmacovigilance Européenne à travers le PRAC qui analyse et évalue les signaux provenant de la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance. Cette base de données regroupe les notifications des titulaires d'AMM, des autorités compétentes nationales ainsi que les rapports de sécurité des essais cliniques.

Enfin la pharmacovigilance mondiale est gérée par l'OMS via l'Uppsala Monitoring Center (en Suède). Il administre notamment la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase) qui recense les cas de tous les pays membres du programme de pharmacovigilance de l'OMS. Plus de 36 millions de cas y sont enregistrés en novembre 2023.

B. La Base nationale de pharmacovigilance

La Base nationale de pharmacovigilance a été créée en 1985 ; il s'agit d'une base de données informatique commune aux 31 CRPV et administrée par l'ANSM.

Elle regroupe l'ensemble des notifications relatives aux effets indésirables des médicaments déclarés en France depuis sa création, soit près d'1,3 million de cas en novembre 2023. Ces notifications sont analysées et saisies selon la méthode française d'imputabilité, puis enregistrées par les CRPV.

Tous les effets indésirables enregistrés dans la BNPV sont codés selon le *Medical Dictionary for Regulator Activities* (MedDRA) qui est un dictionnaire développé à l'initiative du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH). Il s'agit d'une terminologie médicale commune utilisée au cours de toutes les étapes d'élaboration du médicament au niveau international. [46]

MedDRA est ainsi organisé selon une hiérarchie à cinq niveaux avec une classification par :

- Discipline médicale : *System Organ Class* (SOC)
- Groupe de termes de haut niveau : *High Level Group Term* (HLGT)
- Termes de haut niveau : *High Level Term* (HLT)
- Termes préférentiels : *Preferred Term* (PT)
- Termes de plus bas niveau : *Lowest Level Term* (LLT)

Les méthodes d'évaluation de la causalité des effets indésirables des médicaments ont été développées parallèlement au développement de la pharmacovigilance. Elles permettent d'harmoniser et de standardiser la démarche d'imputabilité et d'apporter ainsi une meilleure reproductibilité. Il existe de nombreuses méthodes dans le monde, dont une méthode de l'OMS qui existe depuis 1987 et qui est utilisée par 75% des pays.

Il existe également une méthode française développée dès 1978 et qui a été remise à jour plusieurs fois, dont la dernière date de 2016 (cf Annexe 1). Elle repose sur l'évaluation de différents critères ; les critères chronologique et sémiologique qui permettent, une fois combinés, de donner le score d'imputabilité "intrinsèque" (I) pouvant aller de I0 à I6. [47,48]

Le score chronologique (C), allant de C0 à C3, est basé sur trois données :

- Le délai d'apparition de l'EI (suggestif, compatible ou incompatible) suite à l'administration du médicament.
- L'évolution de l'effet : après arrêt du médicament, diminution de posologie ou lorsque le médicament n'est pas arrêté (suggestive, non concluante ou non suggestive).
- La ré-administration du médicament (rechallenge) : la récurrence de l'effet indésirable ou non en cas de réexposition au médicament.

Le score sémiologique (S), allant de S0 à S3, dépend de quatre données :

- L'existence d'une sémiologie évocatrice du rôle du médicament.
- L'existence d'un ou plusieurs facteurs favorisant du couple effet indésirable/médicament (antécédents, interactions médicamenteuses, insuffisance rénale ou hépatique ayant conduit à un surdosage ...).
- L'existence d'une autre cause non médicamenteuse pouvant être liée à la survenue de l'effet indésirable.
- L'existence de résultats de tests précis et fiables en faveur du rôle du médicament dans l'effet indésirable (dosage d'INR, administration d'antidote, dosage de médicament, administration d'anticorps, etc.).

Les autres critères permettant de déterminer une imputabilité « extrinsèque » sont :

- Le score bibliographique (B) allant de B1 à B4, qui s'appuie sur le potentiel connu du médicament à générer un effet indésirable. Il se base sur la catégorisation de la littérature scientifique disponible pour l'association médicament/effet indésirable.
- L'informativité (NI) concernant le cas, selon si l'on connaît le délai de survenue de l'EI par rapport à la période d'exposition au médicament, ainsi que la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou la modification de la posologie. [49]

La notification spontanée d'effets indésirables auprès des CRPV est très importante ; elle constitue un moyen efficace d'analyser et d'enregistrer les données de sécurité d'un médicament suite à sa commercialisation.

Les données récoltées sont confrontées aux notifications des autres pays et à la littérature.

De plus, les notifications doivent être de qualité ; aborder la relation chronologique entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable, l'évolution (lors du déchallenge et de l'éventuel rechallenge), le contexte, etc...

Des études de sécurité post-autorisation de mise sur le marché peuvent également permettre de compléter les données de sécurité du médicament et de mieux qualifier le risque.

L'analyse de l'ensemble de ces données peut conduire à des alertes sanitaires et parfois entraîner des mesures plus restrictives, afin de garantir un usage plus sûr du médicament (précautions d'emploi, contre-indications, restriction des indications...).

Les erreurs médicamenteuses doivent aussi être notifiées, qu'elles soient associées ou non à un effet indésirable, dans le but de rechercher la cause de l'erreur, d'éviter que celle-ci se reproduise chez d'autres professionnels de santé, et d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients.

La notification spontanée est fondamentale au fonctionnement de la pharmacovigilance, mais elle présente tout de même des limites.

Elle est soumise à un certain nombre de biais, comme le biais de sélection qui implique que l'effet indésirable doit être connu pour le déclarer ou le biais de notoriété qui correspond au fait que les effets indésirables déjà connus sont souvent davantage déclarés.

Par ailleurs, il est impossible de mesurer l'incidence à cause de l'importante sous-notification des effets indésirables (estimée en France à 90%) et du manque d'information sur la taille de la population exposée au médicament suspect. Aussi, les analyses descriptives et de disproportionnalités menées dans les bases de pharmacovigilance permettent de générer des signaux ou de retrouver des associations entre un effet indésirable et un médicament, mais ne permettent donc pas de quantifier le risque de survenue de l'effet indésirable.

Pour ce faire, des analyses de pharmaco épidémiologie sont réalisées ; elles mesurent l'efficacité et quantifient le risque dans la population générale.

Elles permettent également de mettre en évidence des signaux de sécurité pour des événements fréquents en population générale et multifactoriels, là où le rôle du médicament peut être difficile à percevoir à l'échelle individuelle avec la notification spontanée.

La pharmaco épidémiologie permet ainsi une approche complémentaire de la pharmacovigilance dans la surveillance de la sécurité du médicament. [50]

C. Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire les effets indésirables des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), utilisés hors AMM, dans les douleurs neuropathiques en pédiatrie, chez les enfants de moins de 18 ans enregistrés dans la BNPV depuis sa création.

D. Schéma de l'étude et source de données

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective utilisant des données issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Nous avons retenu toutes les notifications d'effets indésirables enregistrées dans la BNPV et survenus chez des enfants (de 0 à 17 ans) traités par gabapentinoïdes, jusqu'au 10 mars 2023.

E. Identification et analyse des cas

1. Extraction des cas

Les critères de sélection des notifications étaient les cas issus des CRPV (dernière version approuvée) et des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP), sans restriction concernant le type de cas ni la gravité, portant sur les substances « gabapentine » et « prégabaline », déclarées comme "suspect" ou "interaction" chez des sujets âgés de 17 ans et moins.

Pour chaque observation nous avons relevé les données concernant le patient (âge, sexe, antécédents en termes MedDRA), le médicament codé (nom de la substance, indication en classification MedDRA, date de prise), les effets indésirables médicamenteux (en terme LLT, PT et HLT, gravité de l'effet indésirable, critère de gravité, dates de début et de fin, évolution, imputabilité), ainsi que le notificateur (qualification et type d'exercice).

2. Critères d'exclusion des cas

Toutes les notifications ont été relues et l'indication a été vérifiée et recodée si besoin, ou complétée grâce au commentaire si elle n'était pas codée.

Toutes les notifications avec une indication différente de la DN ont été exclues.

3. Analyses descriptives

Les caractéristiques des patients (âge à la date de survenue de l'EI et sexe), le type de déclarant, la gravité, les critères de gravité des cas, l'évolution, les effets indésirables, la date de déclaration de l'EI et le médicament concerné ont été décrits.

III- RESULTATS

A. Présentation générale des cas

1. Sélection des observations

Au total, 310 cas ont été identifiés sur la période d'étude.

Seuls 14 étaient initialement codés pour douleur neuropathique. Parmi les autres, 218 étaient utilisés pour une indication non connue ou sans aucune indication renseignée et 78 avaient une indication autre que douleur neuropathique.

Les narratifs des 218 cas ont été relus et les indications ont été vérifiées et validées, ou recodées pour chacun. Parmi eux, 20 ont pu être identifiés comme des cas de douleur neuropathique et codés comme tels.

Les 276 cas avec des indications différentes étaient répartis comme suit :

- addictovigilance / psychiatrie : 204 cas
 - 104 cas exclus car enregistrés avec un numéro ANSM correspondant à l'Addictovigilance
 - 100 cas exclus pour indications correspondant à : abus de drogue ou de médicament, consommation récréative de substances, trouble de l'utilisation du médicament, mésusage intentionnel, surdosage médicamenteux délibéré auto-infligé, surdosage intentionnel auto-infligé, surdosage intentionnel...
- anxiété : 1 cas
- douleur : 5 cas
- douleur post opératoire : 4 cas
- douleur traumatique : 3 cas
- douleur musculaire : 1 cas
- épilepsie : 12 cas
- erreur médicamenteuse : 12 cas
- grossesse (mère traitée par gabapentinoïdes) : 20 cas
- inconnue : 13 cas
- pré opératoire : 1 cas

Au total, **34 cas à étudier ont été retenus.**

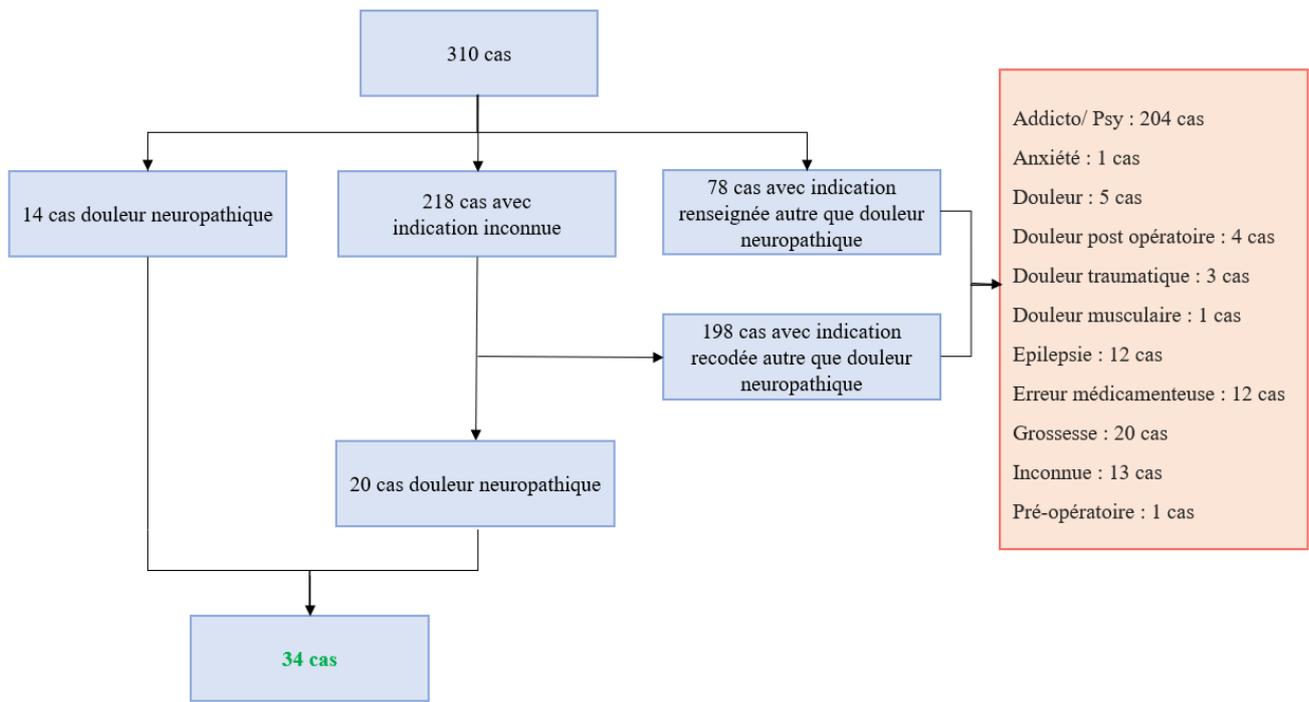


Figure 4 : Logigramme de sélection des informations

Parmi les 34 cas, 17 cas ont été notifiés avec la gabapentine comme seul médicament suspect, 15 cas avec la prégabaline comme seul médicament suspect et 2 cas avec les deux médicaments.

Tableau 4 : Présentation de l'ensemble des cas notifiés sur la période

Nombre de cas totaux reçus	310	
Nombre de cas exclus de l'analyse	276	
Nombre de cas analysés	34	
Nombre de cas grave	17	
Nombre de cas de décès	1 cas avec évolution en décès	
Caractéristiques des effets indésirables (EI)		
Nombre d'EI (LLT)	60	
Nombre d'EI inattendus	12	
Nombre d'EI graves	27	
Caractéristiques des patients		
Age moyen +/- écart type (ans)	12 +/- 4	
Sexe	Masculin	19
	Féminin	15

Sur les 34 déclarations retenues, 3 données de notification sont manquantes.

17 cas ont été notifiés de façon spontanée (54,8%), 7 cas sont issus de questions (22,6%), 6 cas issus d'une collecte (19,3%) et 1 cas issu d'une enquête locale (3,2%).

2. Caractéristiques de la population

Les notifications concernent 19 garçons (56%) et 15 filles (44%), ce qui représente un sex-ratio (Fille/Garçon) de 0,8.

L'âge moyen des patients est de 12 ans (avec des cas allant de 2 à 17 ans). Il n'y avait aucune donnée manquante concernant le sexe ou l'âge des patients.

3. Caractéristiques des effets

a) Type de déclarant

Plus de 75% des déclarations ont été faites par des médecins et 94% par un professionnel de santé.

- 26 cas (76 %) déclarés par un médecin (spécialiste ou généraliste)
- 5 cas (15 %) déclarés par un pharmacien
- 1 cas (3 %) déclaré par un autre professionnel de santé (non précisé)
- 2 cas (6 %) déclarés par le patient ou non professionnels de santé

Les cas déclarés par les médecins provenaient à 85% de l'hôpital (CHU ou hôpitaux périphériques) et 6% de libéraux. Il y a une donnée manquante.

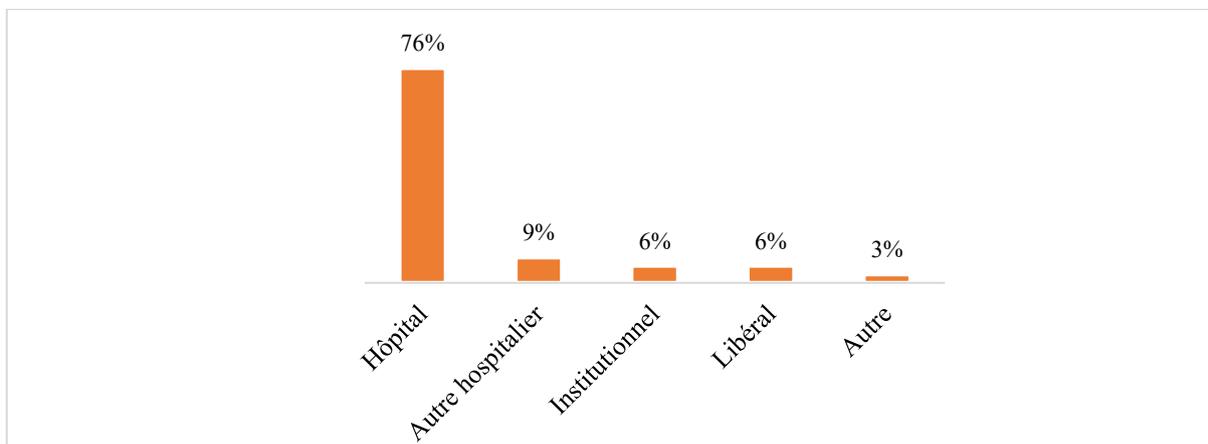


Figure 5 : Type d'exercice

b) Gravité

Sur les 60 effets indésirables (LLT) notifiés pour ces 34 cas, plus de la moitié des cas (N=17), sont jugés graves. Parmi ces 17 cas on comptabilise 10 hospitalisations (ou prolongations d'hospitalisation) et 7 autres situations graves.

Aucun décès n'est déclaré en EI, bien qu'un cas ait évolué en décès.

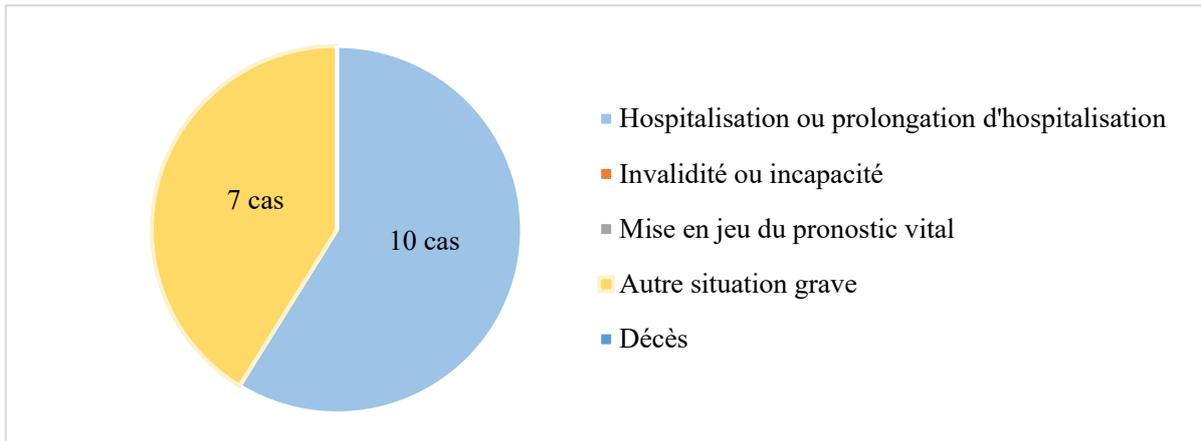


Figure 6 : Gravité des cas

c) Evolution

L'évolution des effets indésirables déclarés est favorable dans 76% des cas (26 cas), avec 21 cas rétablis et 5 en cours de rétablissement. Cependant, 18% des issues (6 cas) ne sont pas favorables avec 1 décès et 5 cas non rétablis. Pour 2 cas (6%), l'évolution est inconnue.

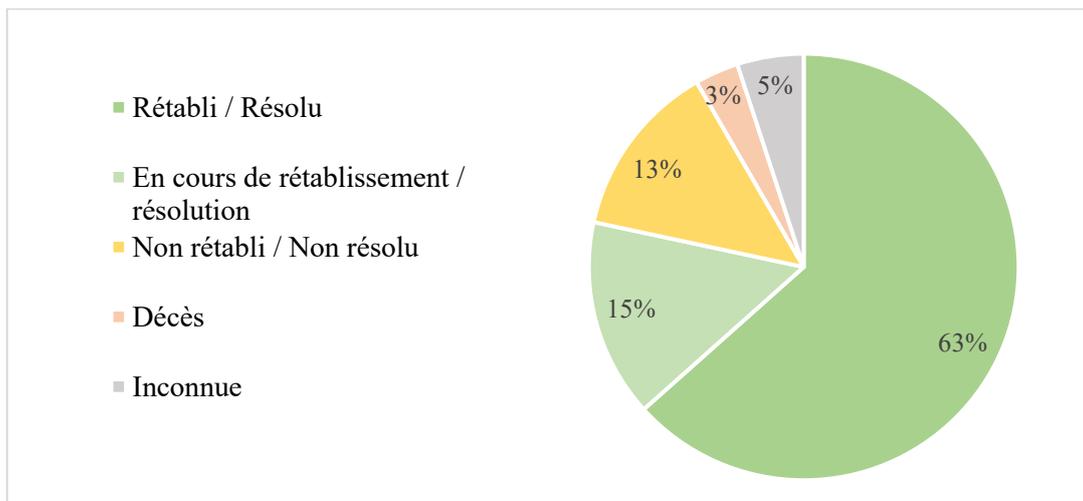


Figure 7 : Evolution des effets indésirables

d) Antécédents

Au total, 40 antécédents (codés en termes MedDRA LLT) différents sont recensés.

Parmi eux, 3 cas présentent des antécédents d'algodystrophie et seulement 1 cas avec un antécédent de douleur neurogène et 1 cas de névralgie.

Trois cas présentent des antécédents de neuroblastome, 1 cas de leucémie aiguë lymphoblastique, 2 cas d'ostéosarcome et 1 cas de métastases thoraciques.

e) Période de déclaration des effets indésirables

Le nombre de déclarations d'EI, présentant comme médicament suspect au moins un gabapentinoïde (gabapentine ou prégabaline) fluctue entre 0 et 3 déclarations par an, mais atteignant un pic de déclaration d'EI en 2020 (avec 6 déclarations).

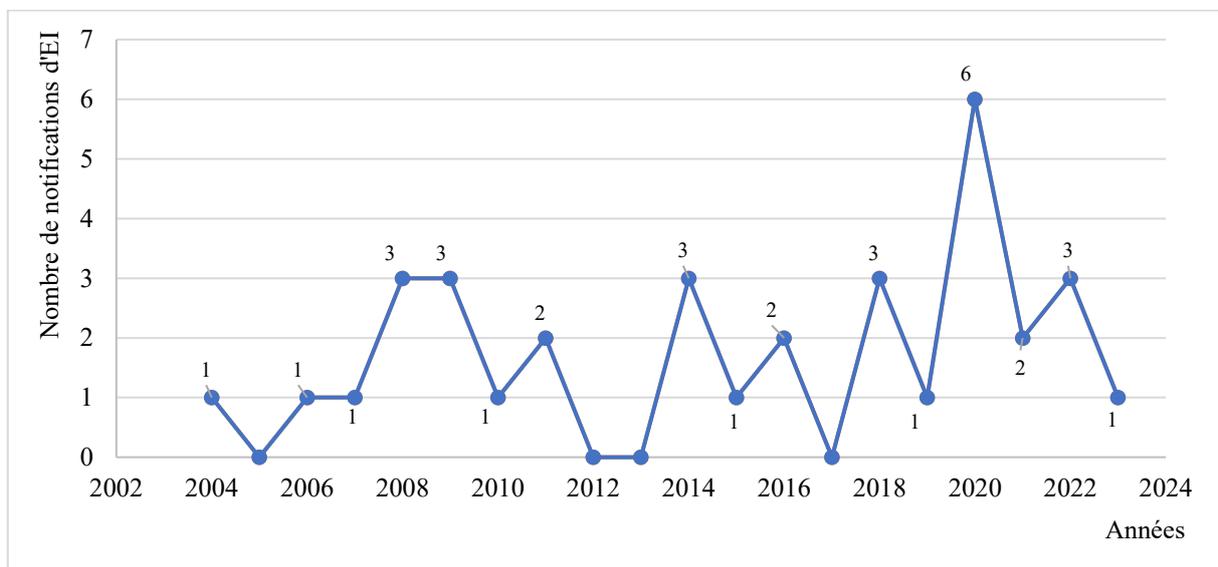


Figure 8 : Répartition des déclarations d'effets indésirables en fonction du temps

La gabapentine a commencé à être commercialisée en 1994 dans la prise en charge de l'épilepsie en France, son AMM a été étendue au début des années 2000 aux DN périphériques chez l'adulte.

La prégabaline a été autorisée en France à partir de 2004 dans le cadre de l'épilepsie, puis en 2006 pour la prise en charge des DN et des troubles anxieux généralisés chez l'adulte.

B. Présentation qualitative des cas

1. Effets indésirables

Sur les 34 cas analysés, certaines déclarations contiennent plusieurs effets indésirables, nous retrouvons donc au total, 60 effets indésirables en terme LLT, regroupés dans 14 SOC.

Les SOC « Affections du système nerveux » (20%), « Affections psychiatriques » (20%) et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (12%) sont les plus représentés.

La répartition des cas par SOC est représentée/illustrée ci-dessous.

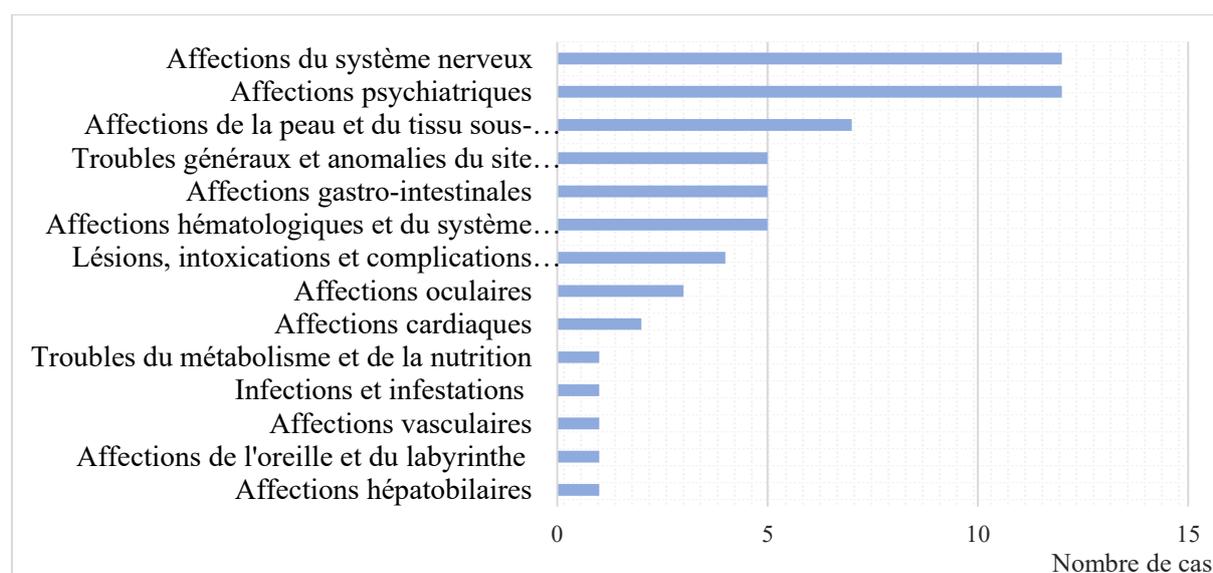


Figure 9 : Répartition des cas par SOC

Ce tableau précise la répartition des cas graves et non graves pour chacun des SOC.

Tableau 5 : Gravité des cas

Effet indésirable (SOC)	Grave	Non grave
Affections du système nerveux	7	5
Affections psychiatriques	2	10
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2	5
Troubles généraux et anomalies du site d'administration	4	1
Affections gastro-intestinales	2	3
Affections hématologiques et du système lymphatique	5	0
Lésions, intoxications et complications d'intervention	1	3
Affections oculaires	1	2
Affections cardiaques	1	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	1
Infections et infestations	1	0
Affections vasculaires	0	1
Affections de l'oreille et du labyrinthe	0	1
Affections hépatobiliaires	1	0

L'exhaustivité des cas est représentée dans le tableau ci-dessous, par effets SOC puis effets HLT décroissants et par termes PT correspondants.

Les effets les plus rapportés sont les « Perturbations de l'humeur et de l'émotivité » 9% (3 EI, tous graves), « Rash, éruptions et exanthème » 9% (3 EI, tous graves) et « Signes et symptômes neurologiques » 9% (3 EI, correspondants à 1 EI non grave et 2 EI graves).

Tableau 6 : Exhaustivité des cas par effets SOC/HLT/PT

Affections du système nerveux	
<i>Signes et symptômes neurologiques</i> : Sensation vertigineuse (3) <i>Céphalées</i> : Céphalée (2) <i>Perturbations de la conscience</i> : Somnolence (2) <i>Perturbations de la coordination et de l'équilibre</i> : Ataxie (1), Nystagmus (1) <i>Anomalies de la parole et du langage</i> : Dysarthrie (1) <i>Encéphalopathies</i> : Encéphalopathie (1) <i>Tremblement</i> : Tremblement (1)	12 cas (20%)
Affections psychiatriques	
<i>Perturbations de l'humeur et de l'émotivité</i> : Humeur euphorique (2), Irritabilité (1) <i>Troubles du comportement et de la socialisation</i> : Agression (1) <i>Troubles de l'humeur</i> : Apathie (1) <i>Délires</i> : Délire (1) <i>Troubles psychiatriques du contrôle sphinctérien</i> : Énurésie (1) <i>Confusion et désorientation</i> : État confusionnel (1) <i>Hallucinations</i> : Hallucination (1) <i>Comportement suicidaire et prédisposition à l'automutilation</i> : Idées suicidaires (1) <i>Perturbations du langage et de l'élocution</i> : Logorrhée (1) <i>Symptômes de fluctuation de l'humeur</i> : Sautes d'humeur (1)	12 cas (20%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Rash, éruptions et exanthème</i> : Rash (2), Rash papuleux (1) <i>Affections bulleuses</i> : Dermite bulleuse (1) <i>Dermites et eczémas</i> : Eczéma dyshidrosique (1) <i>Prurit</i> : Prurit (1) <i>Urticaire</i> : Urticaire (1)	7 cas (11,7%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>États asthéniques</i> : Malaise (2) <i>Signes et symptômes généraux</i> : Affection aggravée (1) <i>Oedèmes</i> : Oedèmes périphériques (1) <i>Sentiments et sensations</i> : Sensation d'état anormal (1)	5 cas (8,3%)
Affections gastro-intestinales	
<i>Pancréatites aiguë et chronique</i> : Pancréatite aiguë (2) <i>Diarrhées</i> : Diarrhée (1) <i>Douleurs gastro-intestinales et abdominales</i> : Douleur abdominale (1) <i>Symptômes de nausées et vomissements</i> : Nausée (1)	5 cas (8,3%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
<i>Neutropénies</i> : Agranulocytose (1), Neutropénie (1) <i>Anomalies des éosinophiles</i> : Éosinophilie (1) <i>Leucopénies</i> : Leucopénie (1) <i>Thrombocytopénies</i> : Thrombopénie (1)	5 cas (8,3%)

Lésions, intoxications et complications d'interventions	
<i>Erreurs et problèmes d'administration du produit</i> : Administration d'une dose incorrecte (1), Erreur d'administration du produit (1) <i>Erreurs et problèmes de dispensation</i> : Erreur de dispensation de produit (1) <i>Surdosages</i> : Surdosage (1)	4 cas (6,7%)
Affections oculaires	
<i>Déficiência visuelle et cécité</i> : Baisse de l'acuité visuelle (1) <i>Troubles visuels</i> : Diplopie (1), Vision trouble (1)	3 cas (5%)
Affections cardiaques	
<i>Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque</i> : Tachyarythmie (1) <i>Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque</i> : Tachycardie ventriculaire (1)	2 cas (3,3%)
Affections vasculaires	
<i>Affections vasculaires périphériques</i> : Bouffée de chaleur (1)	1 cas (1,7%)
Affections hépatobiliaires	
<i>Cholestase et ictère</i> : Cholestase (1)	1 cas (1,7%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
<i>Signes et symptômes de l'oreille interne</i> : Vertige (1)	1 cas (1,7%)
Infections et infestations	
<i>Infections bactériennes</i> : Folliculite (1)	1 cas (1,7%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Troubles de l'appétit</i> : Appétit diminué (1)	1 cas (1,7%)

Parmi ces effets, 12 étaient inattendus. Le tableau 7 présente la répartition des tous les EI en LLT, attendus ou inattendus, pour la gabapentine et la prégabaline.

Tableau 7 : EI attendus et inattendus (LLT)

SOC	EI Attendus (LLT)	EI Inattendus (LLT)
Affections du système nerveux	<u>Gabapentine</u> : Céphalées (2), Somnolence, Episodes d'étourdissement <u>Prégabaline</u> : Tremblements, Ataxie, Dysarthrie, Somnolence, Nystagmus, Sensation de vertiges, Episodes d'étourdissement	<u>Gabapentine</u> : Encéphalopathie
Affections psychiatriques	<u>Gabapentine</u> : Hallucination, Délire, Apathie, Idées suicidaires, Agressivité, Sautes d'humeur, Irritabilité <u>Prégabaline</u> : Euphorie (2), Etat confusionnel	<u>Gabapentine</u> : Enurésie <u>Prégabaline</u> : Logorrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Gabapentine</u> : Eruption généralisée, Prurit <u>Prégabaline</u> : Eruption urticarienne	<u>Gabapentine</u> : Rash papuleux <u>Prégabaline</u> : Eruption bulleuse, Eruption érythémateuse, Dyshidrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Gabapentine</u> : Malaise (2), Œdèmes périphériques <u>Prégabaline</u> : Sensation d'étourdissement, Aggravation d'un trouble existant	
Affections gastro-intestinales	<u>Gabapentine</u> : Pancréatite aiguë (2), Nausée <u>Prégabaline</u> : Diarrhée	<u>Prégabaline</u> : Douleur abdominale
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Gabapentine</u> : Thrombocytopénie <u>Prégabaline</u> : Leucopénie, Agranulocytose, Neutropénie	<u>Gabapentine</u> : Hyperéosinophilie
Lésions, intoxications et complications d'interventions	<u>Prégabaline</u> : Erreur d'administration de médicament, Erreur de dose administrée, Mauvais produit médicamenteux dispensé, Surdosage aigu	
Affections oculaires	<u>Gabapentine</u> : Diplopie <u>Prégabaline</u> : Baisse de l'acuité visuelle, Vision trouble	
Affections cardiaques	<u>Prégabaline</u> : Tachyarythmie	<u>Gabapentine</u> : Tachycardie ventriculaire
Affections vasculaires		<u>Gabapentine</u> : Bouffée de chaleur
Affections hépatobiliaires		<u>Gabapentine</u> : Cholestase
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Prégabaline</u> : Vertige	
Infections et infestations	<u>Gabapentine</u> : Folliculite	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Gabapentine</u> : Anorexie	

2. Médicaments

Concernant les médicaments suspects, 17 cas ont été enregistrés avec la gabapentine comme seul médicament suspect et 15 cas avec la prégabaline comme seul médicament suspect et 2 cas avec la prégabaline et la gabapentine.

Concernant les autres médicaments retrouvés dans les recommandations pédiatriques, nous notons la présence de certains médicaments en tant que co-suspects ou concomitants :

- Avec les antidépresseurs tricycliques : 1 cas où l'amitriptyline est enregistrée comme suspect.
- Parmi les opioïdes, on retrouve 1 cas avec la morphine et 1 avec du tramadol comme médicament suspect.
- Avec les IRSNA, on retrouve 1 cas avec la duloxétine comme médicament concomitant.

(liste complète des médicaments suspects ou concomitants en annexe 4)

Tableau 8 : Médicaments suspects

Médicaments	Suspects	Concomitants
Gabapentine (NEURONTIN)	19	1
Prégabaline (LYRICA)	17	0
Morphine (ACTISKENAN)	1	3
Amitriptyline (LAROXYL)	1	2
Tramadol (OROZAMUDOL)	1	0
Duloxétine (CYMBALTA)	0	1

C. Analyse détaillée

Nous avons pu constater que les EI les plus fréquemment notifiés sont regroupés sous les termes MedDRA SOC « Affections du système nerveux » et « Affections psychiatriques », ils représentent chacun, 20% de l'ensemble des notifications. Parmi les EI rapportés, les gabapentinoïdes ont aussi entraîné des « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (11,7%), des « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », des « Affections gastro-intestinales » et des « Affections hématologiques et du système lymphatique » (chacun représentant 8,3%).

Parmi eux, nombreux sont les EI attendus chez l'adulte (retrouvés dans les RCP) avec la gabapentine et la prégabaline, à différentes fréquences (cf tableau 7). Les affections psychiatriques sont des EI fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), mentionnées dans les RCP de la gabapentine et de la prégabaline, de même que les affections du système nerveux. Les affections de la peau et du tissu sous-cutané (plutôt à type prurit et urticaire) sont des EI attendus fréquents pour la gabapentine, mais avec une fréquence moindre pour la prégabaline ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Nous nous sommes concentrés dans l'analyse détaillée des cas, sur les SOC suivants ; « Affections du système nerveux », « Affections psychiatriques », « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », « Affections gastro-intestinales », « Affections hématologiques et du système lymphatique », « Affections cardiaques », et « Affections oculaires ».

Le SOC « Lésions, intoxications et complications d'interventions » regroupe les erreurs d'administration, de dispensation et 1 cas de surdosage (tableau 6) et ne sera pas détaillé ici. Il s'agit de situations possibles avec tout médicament et aucun EI inattendu grave n'en a découlé, sauf dans le cas de l'erreur de dispensation (délivrance de prégabaline à la place de la gabapentine) décrite dans les SOC « Affections du système nerveux », « psychiatriques » et « oculaires ».

Le SOC « Affections vasculaires » ne comprend qu'un cas ayant présenté des bouffées de chaleur après la première prise de gabapentine, sans complication et avec une résolution rapide à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'un EI non évoqué dans le RCP mais non grave ici.

Le SOC « Affections hépatobiliaires » inclut un cas de cholestase sous gabapentine. Les symptômes ont été résolutifs dès l'arrêt du médicament, sans autres médicaments suspects déclarés.

Le SOC « Infections et infestations » comprend un cas ayant présenté une folliculite. Divers médicaments sont imputés, tous susceptibles de donner des affections de la peau mais l'évolution reste inconnue.

Un seul cas est évoqué dans le SOC « Affections de l'oreille et du labyrinthe », également décrit dans les SOC « Affections gastro-intestinales » et « Lésions, intoxications et complications d'interventions ». Le triple de la dose initiale en prégabaline a été administré, mais les EI qui en ont découlé n'ont pas été graves. Il s'agissait de sensations de vertige et de douleurs abdominales, spontanément résolutifs lors du retour à la posologie habituelle.

Enfin, le SOC « Troubles du métabolisme et de la nutrition » ne contient qu'un cas, également décrit dans le SOC « Affection du système nerveux ». Il s'agit d'une patiente ayant présenté une anorexie suite à l'introduction de gabapentine, EI attendu fréquent mentionné dans le RCP. L'évolution a été favorable à l'arrêt du médicament.

Ces cas sont résumés succinctement dans le tableau 28.

1. Affections du système nerveux

Huit cas ayant présenté des affections du système nerveux ont été identifiés dont 3 cas graves. Quatre cas étaient traités par prégabaline (dont 1 cas devant être traité par gabapentine, il s'agit d'une erreur médicamenteuse) et 4 cas par gabapentine.

Parmi eux, 1 cas a également présenté des affections psychiatriques et 1 autre des affections psychiatriques et oculaires.

D'autres médicaments suspects ont été déclarés : clonazépam, modafinil, ifosfamide, étoposide et MESNA.

Ces cas sont détaillés plus bas.

Nous retrouvons au sein de ce SOC des signes et symptômes neurologiques, des perturbations de la coordination et de l'équilibre, des céphalées mais également des perturbations de la conscience, des anomalies de la parole et du langage, un cas d'encéphalopathie, ou encore des tremblements. Tous ces EI sont attendus, seule l'encéphalopathie n'est retrouvée qu'avec la prégabaline.

Tableau 9 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections du système nerveux »

HLT	PT	Effectif
Signes et symptômes neurologiques	Sensation vertigineuse	3
Perturbation de la coordination et de l'équilibre	Ataxie	1
	Nystagmus	1
Céphalées	Céphalée	2
Perturbations de la conscience	Somnolence	2
Anomalies de la parole et du langage	Dysarthrie	1
Encéphalopathies	Encéphalopathie	1
Tremblement	Tremblement	1

- Ataxie, nystagmus, dysarthrie et somnolence

▪ Patient de 15 ans présentant une neurofibromatose de type I familiale.

Le 10/04/2009, le médecin instaure un traitement par LYRICA (prégabaline) 50 mg 2 fois/jour et RIVOTRIL (clonazépan) 2 gouttes/j pour des douleurs non soulagées par des antalgiques simples.

Le 16/04/09, le LYRICA est augmenté à 100 mg 2 fois/jour.

Le 06/05/2009 : notion d'ataxie avec troubles de la marche et le lendemain, apparition brutale d'une somnolence motivant l'hospitalisation.

Les arguments sont fortement en faveur d'une intoxication volontaire ou non au RIVOTRIL et/ou au LYRICA compte tenu de la présence de troubles à type de diplopie. Le patient avait verbalisé des idées suicidaires.

Les médicaments déclarés comme suspects sont :

Tableau 10 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	C	S	I	B
Prégabaline 100 mg	26-27 jours	Dose augmentée le 16/04/09 (J6)	2	1	1	3
Prégabaline 200 mg	20-21 jours	Introduction le 16/04/09 Date d'arrêt non précisée	2	1	1	3
Clonazépan		Date d'arrêt non précisée	2	2	2	3

Les EI sont survenus 20 jours après l'augmentation des posologies de LYRICA (prégabaline). Il n'y a pas d'information concernant une éventuelle augmentation de posologie du RIVOTRIL (clonazépan).

La somnolence est un EI très fréquent de la prégabaline notifié dans le RCP. L'ataxie, la dysarthrie sont classées comme des EI fréquents, et le nystagmus comme un EI peu fréquent.

Étant donné que la prégabaline réduit la libération de neurotransmetteurs excitateurs (comme le glutamate) dans le SNC, une diminution des apports excitateurs du tronc cérébral peut entraîner un dysfonctionnement cérébelleux, provoquant ce genre d'effet indésirable.

D'après le RCP du clonazépam ; « Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. »

Bien que nous n'ayons pas d'information sur une éventuelle augmentation des posologies de clonazépam, son introduction récente suggère son implication dans la survenue des EI.

Nous n'avons, cependant, pas d'information sur son arrêt et sur l'évolution.

- Céphalées et vertiges

▪ Patiente de 15 ans, hospitalisée en septembre 2009 pour la prise en charge d'une myélite aiguë transverse de survenue brutale sans étiologie connue.

L'évolution est favorable après un traitement par corticoïdes. Par ailleurs, un traitement par DEDROGYL (calcifédiol), calcium et INEXIUM (ésoméprazole) est instauré, ainsi que du NEURONTIN (gabapentine) pour des douleurs neurogènes.

Les suites du traitement sont marquées par une prise de poids importante (+ 9 kg), l'apparition de vergetures pourpres, une ostéoporose post-cortisonique, disparition des ménarches, et survenue d'un syndrome de Cushing qui conduisent à l'arrêt définitif de la corticothérapie en février 2010. Le reste de la thérapeutique est poursuivi avec 2 cures de pamidronate de sodium.

En mars 2010, la posologie de NEURONTIN est augmentée à 200 mg 2 fois/jour en raison de la persistance de douleurs dans la jambe droite.

Le 15 septembre, la patiente est hospitalisée pour la prise en charge d'un malaise matinal avec prodromes (chaleur et acouphènes) sans perte de connaissance avec une brève mono-parésie de la jambe gauche. Il est rapporté la survenue de céphalées et 5 malaises au cours de l'été.

Il est toutefois rapporté des douleurs au niveau du dos (colonne vertébrale, omoplates, hanches) qui ont conduit à la réalisation d'une IRM cérébrale et d'une ostéodensitométrie.

L'évolution des céphalées et des vertiges à l'arrêt de la gabapentine n'est pas connue.

Il est compliqué dans ce cas d'imputer directement la gabapentine.

En effet, les vertiges et les céphalées apparaissent plus de trois mois après l'augmentation des posologies de gabapentine. Il s'agit d'EI attendus, mais qui au vu du profil de la patiente, pourraient avoir une autre étiologie. D'autres médicaments éventuellement suspects ne sont pas mentionnés.

▪ Patiente de 14 ans, pour laquelle sont survenues des céphalées et nausées, 8 jours après l'initiation d'un traitement par NEURONTIN à 600 mg/jour pour des douleurs neuropathiques.

Les céphalées sont des EI fréquents de la gabapentine. Nous n'avons cependant pas d'informations complémentaires sur l'arrêt du médicament et l'évolution. Nous ne savons pas non plus si d'autres médicaments ont été associés.

Le délai d'apparition des effets indésirables est chronologiquement compatible.

- Sensation vertigineuse

▪ Patiente de 16 ans suivie pour une névralgie d'Alcor depuis 2 ans, des polymyalgies et une hypersomnie. Elle présente également un terrain psychiatrique sans diagnostic précis.

Elle est traitée par la prégabaline LYRICA 150 mg/jour depuis le 02/05/2009, une augmentation de posologie est mise en place le 28/05 à 300mg/jour. Ce même jour est introduit du MODIODAL (modafinil) pour une hypersomnie.

Environ 3 jours après, la patiente présente des troubles neurologiques à type de vertiges, d'étourdissement, un épisode d'amnésie antérograde et des phases logorrhéiques. Après diminution de posologie du LYRICA (300 à 150 mg/jour) les symptômes disparaissent en 48 heures. L'arrêt du LYRICA est prévu sur 1 à 2 semaines selon la tolérance.

Les médicaments imputés sont :

Tableau 11 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Prégabaline 150 mg	30 jours	Dose augmentée le 28/05 à 300 mg Puis reprise		2	1	1	3
Prégabaline 300 mg	4 jours	Introduction le 28/05 Puis dose réduite	Nette amélioration	2	1	1	3
Modafinil	4 jours	Inchangé		1	1	1	1

Ce cas a également présenté des affections qui figurent dans le SOC « Affections psychiatriques ».

L'introduction de MODIODAL (modafinil) est réalisée en même temps que l'augmentation de posologie de LYRICA (prégabaline). Les vertiges sont aussi mentionnés dans le RCP du modafinil (avec une fréquence $\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Néanmoins, le modafinil n'a pas été arrêté, or l'évolution favorable sous 48h après diminution des doses de prégabaline est plutôt en faveur de son imputabilité. De plus, c'est suite à une augmentation des doses de prégabaline que les effets indésirables sont apparus.

▪ Introduction le 07/04/2022, chez une patiente de 11 ans et 43kg, de gabapentine 200 mg 3 fois/jour et d'amitriptyline pour la prise en charge de douleurs neuropathiques.

Erreur de dispensation à la pharmacie, délivrance de prégabaline.

Le soir du 07/04, la patiente prend 200 mg de prégabaline et 200 mg le lendemain matin.

Elle présente des vertiges le soir même, et un état confusionnel, une euphorie ainsi qu'une vision floue le lendemain matin. Le 09/04 la patiente retrouve son état de base sans récurrence.

Les posologies de prégabaline recommandées dans la DN pédiatrique (10-17 ans) retrouvées dans la littérature sont de 150 à 300 mg/j en 2 prises. [29] Les posologies de gabapentine recommandées chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises. Cette erreur n'a donc pas conduit à un surdosage chez cette jeune patiente puisque les prises ont été réparties sur 2 jours.

Dans ce cas également, des affections psychiatriques et oculaires ont été notifiées. Elles seront détaillées dans les parties correspondantes.

Concernant la gabapentine, les posologies recommandées chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises ; mais celle de la prégabaline n'est pas clairement établie. Chez l'adulte elle est 4 à 6 fois plus faible que celle de la gabapentine.

La chronologie, la posologie excessive et le déchallenge positif sont fortement en faveur du rôle de la prégabaline dans la survenue de la sensation vertigineuse chez cette patiente.

Il est compliqué d'imputer le LAROXYL (amitriptyline) car nous n'avons aucune information sur son administration.

- **Somnolence**

▪ Patient âgé de 17 ans, souffrant de dépression et de douleurs neurogènes.

Son traitement par LAROXYL (amitriptyline) 4 mg/jour est remplacé à partir du 10/04/2015 par du NEURONTIN (gabapentine) 300 mg/jour.

Il est également traité par CYMBALTA (duloxétine) 60mg/jour depuis septembre 2014.

Le 10/04, dès la première prise de gabapentine ; survenue d'une fatigue, d'une somnolence et d'une anorexie.

Le 25/04, le médicament est arrêté, et une disparition progressive des symptômes est constatée avec un rétablissement complet le 30/04.

Pour ce cas, seule la gabapentine a été déclarée comme médicament suspect avec une chronologie compatible et une évolution favorable à l'arrêt du médicament.

- **Tremblements**

▪ Patiente de 17 ans traitée depuis le 25/10/2022 par prégabaline LYRICA 100 mg/jour pour une algodystrophie. Elle a présenté des tremblements suite à l'augmentation progressive de la dose du médicament. Le Centre anti poison retient des tremblements d'origine probablement psychogènes d'après la description faite, mais recommande un arrêt du LYRICA.

Nous n'avons pas d'informations supplémentaires sur cet arrêt, nous ne connaissons pas non plus l'évolution.

Bien que dans le cas de cette patiente des tremblements d'origine psychologique soient évoqués, les tremblements sont des EI fréquents mentionnés dans le RCP de la prégabaline.

L'imputabilité n'est pas très forte puisque nous ne disposons pas de l'évolution à l'arrêt du médicament.

- Encéphalopathie

▪ Patiente de 14 ans traitée par chimiothérapie pour un ostéosarcome à partir de février 2018. Douleurs neuropathiques au niveau du pied prises en charge par gabapentine 1200 mg/jour depuis le 12/07/2018.

Du 28/08/2018 au 31/08, elle reçoit la 4^{ème} cure d'étoposide/ifosfamide ainsi que du MESNA (médicament détoxifiant utilisé en prévention de la toxicité urinaire de l'Ifosfamide).

Le 01/09, diagnostic d'une encéphalopathie, soit 51 jours après l'introduction de gabapentine, pas de modification des doses entre temps. Administration de bleu de méthylène, permettant la récupération d'un état neurologique normal le 02/09.

L'étoposide, l'ifosfamide et le MESNA étaient aussi retenus comme médicaments suspects.

Tableau 12 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Gabapentine	51 jours	Inchangé		1	2	1	3
Ifosfamide	4 jours	Arrêt le 31/08/18	Nette amélioration	2	2	2	3
Etoposide	4 jours	Arrêt le 31/08/18	Nette amélioration	2	1	1	3
MESNA	4 jours	Arrêt le 31/08/18	Nette amélioration	2	1	1	3

Le risque d'encéphalopathie est mentionné dans le RCP de la prégabaline « Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez les patients présentant des antécédents qui peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie. » Cependant, il ne figure pas dans le RCP de la gabapentine.

L'encéphalopathie est un EI très décrit avec l'ifosfamide, qui semble chronologiquement plus suspect que la gabapentine. [51]

Une étude de pharmacovigilance réalisée en 2019 a mis en avant le risque d'encéphalopathie plus important avec la spécialité Ifosfamide EG en solution, en comparaison avec la spécialité en poudre (HOLOXAN). L'ANSM a suspendu en 2022 l'AMM de l'ifosfamide en solution suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de cette spécialité. [52]

La survenue d'encéphalopathies sous ifosfamide est connue depuis 1993 et figure notamment dans le RCP. Cela s'expliquerait par la présence d'impuretés issues de la dégradation spontanée du produit.

La symptomatologie de l'encéphalopathie est le plus souvent réversible à la diminution des posologies ou à l'arrêt du médicament.

Dans ce cas, l'imputabilité de la gabapentine est faible au regard de celle de l'ifosfamide.

2. Affections psychiatriques

Sept cas appartenant au SOC « Affections psychiatriques » ont été retrouvés. Parmi eux, 2 cas sont également présentés dans le SOC « Affections du système nerveux ».

Trois patients étaient traités par prégabaline et 4 par gabapentine.

D'autres médicaments suspects ont été déclarés : clonazépam, paroxétine, baclofène, clorazépatate.

Les affections psychiatriques, comme les troubles de l'humeur et du comportement, les confusions et hallucinations sont des effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), mentionnées dans les RCP de la gabapentine et de la prégabaline.

Certains parmi eux sont cependant inattendus comme l'énurésie ou la logorrhée.

Tableau 13 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections psychiatriques »

HLT	PT	Effectif
Perturbations de l'humeur et de l'émotivité	Humeur euphorique	2
	Irritabilité	1
Troubles du comportement et de la sociabilisation	Agression	1
Troubles de l'humeur	Apathie	1
Symptômes de fluctuation de l'humeur	Sautes d'humeur	1
Délires	Délire	1
Troubles psychiatriques du contrôle sphinctérien	Enurésie	1
Confusion et désorientation	Etat confusionnel	1
Hallucinations	Hallucination	1
Comportement suicidaire et prédisposition à l'automutilation	Idées suicidaires	1
Perturbation du langage et de l'élocution	Logorrhée	1

- Humeur euphorique et état confusionnel, irritabilité, agression, apathie, sautes d'humeur, idées suicidaires

▪ Patiente de 8 ans avec douleur neurogène traitée par NEURONTIN (gabapentine) et RIVOTRIL (clonazépam) depuis le 28/11/2003.

Apparition d'une importante labilité de l'humeur à la mi-décembre (soit 2 semaines après l'introduction des traitements) et cela pendant un mois et demi ; enfant devenue hyperémotive, hypersensible, agressive, excitée, parfois euphorique avec des troubles de la concentration. Guérison à l'arrêt des 2 médicaments (absence de traitement symptomatique).

Le clonazépam et la gabapentine sont tous les deux retenus comme médicaments suspects.

On retrouve mentionnés dans le RCP de la gabapentine les EI suivants (avec une survenue fréquente) : agressivité, confusion, nervosité, et idées suicidaires avec une fréquence indéterminée.

Dans le RCP du clonazépam sont énoncés des troubles de l'humeur et de l'émotion, un état confusionnel, une désorientation, une modification de la conscience ou encore un trouble du comportement.

Une amélioration de l'état de santé de la patiente est constatée à l'arrêt des deux médicaments. Il est donc vraisemblable que ces derniers soient impliqués dans la survenue des effets.

▪ Cas évoqué précédemment dans le SOC « Affections du système nerveux », d'introduction de gabapentine et d'amitriptyline pour la prise en charge de douleurs neuropathiques chez une patiente de 11 ans.

Erreur de dispensation, le soir du 07/04, la patiente prend 200 mg de prégabaline et 200 mg le lendemain matin. Elle présente des vertiges le soir même, et un état confusionnel, une euphorie ainsi qu'une vision floue le lendemain matin. Le 09/04 la patiente retrouve son état de base sans récurrence.

Les posologies de gabapentine recommandées chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises. Les posologies de prégabaline ne sont pas clairement établies. Chez l'adulte elles sont 4 à 6 fois plus faibles que celles de la gabapentine. Cette erreur n'a donc pas conduit à un surdosage chez cette jeune patiente puisque les prises ont été réparties sur 2 jours.

L'humeur euphorique et l'état confusionnel sont des EI fréquents mentionnés dans le RCP de la prégabaline.

Il est compliqué d'imputer le LAROXYL (amitriptyline) car nous n'avons aucune information sur son administration.

▪ Patiente âgée de 16 ans hospitalisée le 11/02/2008 en réanimation polyvalente, pour AVC du tronc cérébral.

Elle reçoit par sonde gastrique : ASPEGIC (aspirine) à partir du 13/02, DEROXAT (paroxétine) à partir du 14/02, LIORESAL (baclofène) à partir du 20/02, TRANXENE

(clorazébate) à partir du 24/02, LYRICA (prégabaline) 50 mg à partir du 28/02 et par voie sous-cutanée le 11/02, LOVENOX.

Le 03/03, apparition de réactions euphoriques avec rires inadaptés, sans cause organique évidente. Ce même-jour, arrêt du LYRICA. Le 05/03/08, l'effet disparaît.

Les médicaments imputés sont :

Tableau 14 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Prégabaline	4 jours	Arrêt le 03/03/08	Nette amélioration	2	1	1	3
Paroxétine	18 jours	Inchangé		1	1	1	2
Baclofène	12 jours	Inchangé		1	1	1	3
Clorazébate	8 jours	Inchangé		1	1	1	2

Le déchallenge est en faveur de la corrélation prégabaline / survenue de l'état euphorique.

Il s'agit en effet d'un EI fréquent mentionné dans le RCP de la prégabaline.

Cependant, l'introduction quasi concomitante d'autres médicaments n'est pas à exclure.

Des effets comparables sont décrits dans le RCP de la paroxétine, du baclofène et du clorazébate, cependant ces médicaments n'ont pas été arrêtés.

▪ Patient âgé de 11 ans et demi, opéré le 04/12/2013 d'un sarcome d'Ewing du rachis cervical, en cours de chimiothérapie. Depuis, il se plaint de douleurs neuropathiques au niveau des omoplates avec irradiation dans les bras qui se sont aggravées début janvier 2014.

Un traitement par RIVOTRIL (clonazépan) est introduit le 15/01/2014 avec une augmentation progressive jusqu'à 8 gouttes 3 fois/jour. Cette introduction est suivie de l'apparition de rires ou pleurs incontrôlés et sans raison. Le 14/02, devant l'insuffisance d'efficacité du clonazépan et les effets secondaires, remplacement progressif par de la gabapentine à la posologie de 100 mg 2 fois/jour. La posologie est augmentée à 200 mg 2 fois/jour après 5 jours.

Le 21/02, l'enfant est revu pour apathie majeure et propos suicidaires d'auto-destruction.

La posologie de la gabapentine est donc abaissée à 100 mg 2 fois/jour puis est totalement arrêtée le 25/02. Il n'y a plus de propos suicidaires depuis la diminution puis l'arrêt.

La diminution progressive du clonazépan et la survenue des premiers effets indésirables à J7 de l'introduction/augmentation des posologies de gabapentine est fortement en faveur de l'implication du gabapentinoïde.

De plus, on note une évolution favorable de l'EI à l'arrêt du médicament.

- **Hallucination, délire**

▪ Patient de 14 ans, présentant une achondroplasie, des convulsions hyperthermiques, une suspicion d'apnée du sommeil et une arthrodèse.

Le 21/03/2016, en post chirurgie, un traitement par NEURONTIN (gabapentine) à faible dose est débuté pour des douleurs neuropathiques (en switch du LAROXYL (amitriptyline) qui était inefficace).

Le 23/03, il présente un épisode délirant avec hallucinations conduisant à l'arrêt du NEURONTIN. Il était par ailleurs traité par ATARAX (hydroxyzine) et les posologies ont été augmentées (pas d'information sur la chronologie).

L'évolution est favorable.

Seule la gabapentine a été déclarée comme médicament suspect.

La date d'introduction de l'amitriptyline n'est pas connue mais elle a été stoppée le 21/03 et sa demi-vie d'élimination s'élève à 25h après administration orale. Elle reste donc présente dans l'organisme pendant 5 à 7 jours suivant son arrêt (5 à 7 demi-vies).

Les EI observés chez ce patient sont des EI rares attendus avec l'amitriptyline.

La chronologie d'administration de l'hydroxyzine est inconnue mais les hallucinations et délires figurent dans son RCP.

Des troubles de la pensée sont mentionnés de façon fréquente dans le RCP de la gabapentine, les hallucinations sont également retrouvées.

L'évolution des EI est favorable et il semble que la gabapentine soit le seul médicament arrêté.

- **Enurésie**

Patiente de 12 ans, qui présente le 03/05/2021 des douleurs lombaires progressives après une séance de volley. L'hyperalgie n'est pas soulagée par AINS et TOPALGIC (tramadol).

Le 07/05, hospitalisation pour prise en charge de la douleur. Le lendemain, hémocultures positives à S. aureus méticilline sensible, traitement par cloxacilline en IVSE.

Le 10/05, scanner révélant un abcès du muscle ilio-psoas gauche. Face à l'apparition de douleurs neuropathiques, introduction de gabapentine 200 mg/j. Augmentation progressive de la posologie : 400 mg/jour le 12/05, puis 600 mg/jour le 13/05 et enfin 700mg/jour le 14/05.

Apparition d'une énurésie.

Le 17/05, diminution de la posologie à 600mg/jour et disparition des symptômes.

L'énurésie survient après l'augmentation des posologies de gabapentine et disparaît lors de la diminution des posologies. Les posologies de gabapentine recommandées dans la prise en charge des DN chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises. Le poids de la patiente n'est pas mentionné dans la notification mais compte tenu de son âge, la posologie semble correcte. Il s'agit d'un EI inattendu avec la gabapentine.

- Logorrhée

▪ Cas déjà évoqué dans le SOC « Affections du système nerveux ».

Patiente de 16 ans traitée par LYRICA (prégabaline) 150 mg/jour depuis le 02/05/2009, dans le cadre de polymyalgies. Une augmentation de posologie est mise en place le 28/05 à 300mg/jour. Ce même jour est introduit du MODIODAL (modafinil) pour une hypersomnie. Environ 3 jours après, la patiente présente des troubles neurologiques à type de vertiges, d'étourdissement, un épisode d'amnésie antérograde et des phases logorrhéiques. Après diminution de posologie du LYRICA (300 à 150 mg/jour) les symptômes disparaissent en 48 heures. L'arrêt du LYRICA est prévu sur 1 à 2 semaines selon la tolérance. Pas de précision concernant l'arrêt de MODIODAL.

Les médicaments imputés sont :

Tableau 15 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Prégabaline 150 mg	30 jours	Dose augmentée le 28/05 à 300 mg Puis reprise		2	1	1	3
Prégabaline 300 mg	4 jours	Introduction le 28/05 Puis dose réduite	Nette amélioration	2	1	1	3
Modafinil	4 jours	Inchangé		1	1	1	1

La logorrhée est un EI inattendu, non mentionné dans le RCP de la prégabaline. Cependant, une exaltation et une humeur euphorique sont attendues ce qui pourrait se manifester par une logorrhée. Par contre, un manque du mot est également mentionné. Des troubles du langage sont mentionnés dans les « Affections du système nerveux », avec une fréquence $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Concernant le modafinil, la logorrhée n'est pas mentionnée dans le RCP.

L'amélioration des symptômes en 48h après l'arrêt de la prégabaline est en faveur de son imputabilité.

3. Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Cinq patients traités par gabapentinoïdes (4 par prégabaline et 1 par gabapentine) ont présenté des EI du SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », parmi eux, 2 cas ont été considérés comme graves. La plupart de ces effets sont attendus.

Tableau 16 : Répartition des notifications d’EI en terme MedDRA SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »

HLT	PT	Effectif
Rash, éruptions et exanthème	Rash	2
	Rash papuleux	1
Affections bulleuses	Dermite bulleuse	1
Dermites et eczémas	Eczéma dyshidrosique	1
Prurit	Prurit	1
Urticaire	Urticaire	1

- Eczéma dyshidrosique

▪ Patiente de 16 ans, atteinte du syndrome de Guillain-Barré de type AMAN avec critères de gravité. Introduction le jour du diagnostic (31/07/2022) d’IG VENA (immunoglobuline humaine normale IV) en ATU nominative et poursuite du traitement jusqu'au 04/08/2022 à la posologie de 30g/jour.

Introduction de prégabaline le 02/08/2022 devant l'apparition de douleurs neuropathiques.

Apparition le 08/08/2022 d'une dyshidrose palmoplantaire.

La dyshidrose palmoplantaire est survenue à J8 de l'introduction d'IG VENA et à J6 de l'introduction de prégabaline.

Les effets indésirables causés par les immunoglobulines humaines normales peuvent être des réactions cutanées transitoires (éruption papuleuse, urticaire, prurit...).

L’eczéma dyshidrosique est un EI inattendu de la prégabaline, il ne figure pas dans le RCP.

- Rash

▪ Patiente de 17 ans avec maladie de Hodgkin en rémission, séropositive VIH traitée par TELZIR (fosamprénavir), KALETRA (lopinavir/ritonavir) et EPIVIR (lamivudine). Elle souffre de douleurs neuropathiques post chimiothérapie, traitées initialement par LAROXYL (amitriptyline) et RIVOTRIL (clonazépam). Arrêt du RIVOTRIL et début LYRICA (prégabaline) le 01/01/08 (25 mg le matin et 75 mg le soir).

Le 03/01/08 arrêt de la prise matinale de LYRICA pour somnolence mais persistance des douleurs d'où reprise de la prise matinale. Le 16/01 survenue d'une éruption fine érythémateuse des membres inférieurs et supérieurs non prurigineuses.

Arrêt du LYRICA le 23/01 pour persistance de l'éruption.

Le 28/01/08, amélioration de l'éruption.

Le bilan montre : sérologies Parvovirus B19 (-), Rubéole (-).

La prégabaline est le seul médicament suspect déclaré dans la notification.

L'EI est apparu avec un délai de 15 jours après l'introduction du médicament. Le déchallenge est positif.

La survenue d'une éruption papuleuse figure dans le RCP de la prégabaline mais pas l'éruption érythémateuse. Les réactions cutanées sont cependant de survenue fréquente avec les gabapentinoïdes.

- **Rash, prurit, rash papuleux**

▪ Patient âgé de 9 ans, avec ostéosarcome du fémur gauche diagnostiqué en décembre 2019 traité par chimiothérapie (ifosfamide et doxorubicine).

Evolution radiologique de la tumeur avec indication d'amputation transfémorale programmée le 10/04/20.

Traitements habituels :

BACTRIM (sulfaméthoxazole/trimetoprim) 600 mg les lundis, mercredis et vendredis

FORLAX (macrogol) 10g : 1 à 2 sachets/ jour

Le 10/04/20, le patient est opéré pour son amputation transfémorale.

L'hémodynamique per opératoire est stable ainsi que l'hématose.

Le 14/04, introduction de SKENAN LP (sulfate de morphine) 10 mg 1fois/jour le matin, d'ACTISKENAN (morphine) 5mg, de LAROXYL (amitriptyline) sur la journée (10 mg/jour soit 20 gouttes/jour) et de gabapentine 100 mg 3 fois/jour pour la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Le 16/04, le patient a présenté 3 épisodes de réaction cutanée à type de prurit et d'éruption cutanée localisée au dos, bras et cuisse droite sans autre signe respiratoire, digestif, ou hémodynamique. Le traitement par gabapentine est arrêté ce même jour et le prurit diminue.

L'analgésie reste efficace sous DOLIPRANE (paracétamol), SKENAN LP, ACTISKENAN et LAROXYL.

Concernant l'éruption, elle est moins érythémateuse, mais des papules sous le cou, cuisse, bras, dos persistent toujours ; l'éruption est stable. Le prurit est variable en fonction des prises d'ATARAX (hydroxyzine). Les cliniciens penchent pour une réaction anaphylactique plutôt qu'une séroconversion ou réactivation. Ils envisagent l'introduction de LYRICA (prégabaline) à la posologie 3,5 mg/kg/jour si nécessaire.

Seule la gabapentine a été déclarée comme médicament suspect.

Les EI sont apparus 2 jours après l'introduction de gabapentine et se sont améliorés à son arrêt.

L'éruption et le prurit sont mentionnés dans le RCP de la gabapentine de façon fréquente.

L'éruption et le prurit figurent aussi dans le RCP de l'amitriptyline et de la morphine, mais les symptômes ont diminué malgré la prise inchangée de ces deux médicaments.

- Urticaire

▪ Patient de 13 ans présentant une algodystrophie. Antécédent d'allergie au carmin de cochenille.

Le 13/03/2014, hospitalisation pour prise en charge des douleurs et crises de spasmodie dans contexte d'anxiété majeure jusqu'au 16/04.

Le 14/03, introduction de LAROXYL (amitriptyline) en gouttes et de LYRICA (prégabaline) (100 mg/j) pour les douleurs et de TERCIAN (cyamémazine) en gouttes pour son anxiété.

Le 15/03, augmentation des doses de LYRICA à 150 mg/jour.

Le 20/03, 1^{ère} administration de LYRICA gélule à 75mg (même posologie journalière).

Dans la matinée, constatation d'une éruption érythémateuse et prurigineuse du visage avec œdème localisé. Administration de POLARAMINE (dexchlorophéniramine) et de SOLUPRED (prednisolone) 40 mg.

Arrêt du LYRICA 75 mg, remplacé par les gélules à 25 mg, toujours à 150 mg/jour.

Le 21/03 : disparition des manifestations cutanées.

Poursuite du LAROXYL, TERCIAN et LYRICA 25 mg (à dose dégressive pour arrêt le 08/05)

Pas de récurrence de manifestations allergiques.

L'éruption cutanée de type urticarienne est survenue dans les heures suivant la 1^{ère} prise de LYRICA (prégabaline) gélule à 75 mg. Il s'agit d'un EI attendu avec la prégabaline.

La présence du colorant à type de Fer oxyde rouge, qui est la seule différence dans la composition des gélules de LYRICA 75 et 25mg, a été mis en cause. Il s'agit du seul médicament suspect.

Les manifestations cutanées ont disparu lors de la réintroduction de LYRICA 25mg et grâce au traitement par POLARAMINE.

Des tests allergologiques sont envisageables. L'hypothèse d'une étiologie autre que médicamenteuse ne peut être écartée.

- Eruption bulleuse

▪ Cas également décrit dans le SOC « Affections hématologiques ».

Patient de 16 ans avec pour antécédents une malformation veineuse entraînant des thromboses (syndrome de Klippel Trenauney), une coagulation intravasculaire locale avec thromboses veineuses profondes à répétition. Il s'agit d'un patient renfermé, clinophile, laconique, mangeant peu et vivant dans la pénombre depuis l'enfance.

Il est hospitalisé en médecine interne du 24/09/2018 au 23/10/2018 pour hypodermite fessière et périnéale abcédée sans germe retrouvé. Amélioration clinico-biologique sous Tazocilline et Clindamycine avec disparition des abcès au scanner.

Le 30/10/2018 : consultation aux urgences pour sepsis sévère sans défaillance d'organe sur hypodermite fessière, hyperalgique (CRP 316mg/L).

Durant l'hospitalisation, le patient présente une douleur complexe avec composantes nociceptive, neurologique, inflammatoire, anxieuse.

Le 13/11/2018 : LYRICA (prégabaline) est introduit afin de consolider la prise en charge antalgique. Suite à une neutropénie grave, le LYRICA est arrêté le 21/11.

Le 22/11/2018 : au matin, le patient présente 3 lésions arrondies avec décollement bulleux.

Le 23/11/2018 : stabilité des lésions.

Des lésions cutanées avec décollement bulleux sont apparues 9 jours après l'introduction de LYRICA (prégabaline) mais 24h après son arrêt et ont commencé à s'améliorer deux jours après l'arrêt du médicament. La demi-vie d'élimination est de 6h, la chronologie est donc compatible avec la survenue de ces lésions le lendemain de l'arrêt du médicament.

Des éruptions papuleuses sont décrites dans le RCP de la prégabaline. Il s'agit ici d'éruptions bulleuses, donc plutôt remplies de liquide, contrairement aux papules qui sont plus fermes.

La prégabaline est le seul médicament imputé dans ce cas.

4. Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Six patients ont présenté des EI appartenant au SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ».

Il s'agit d'effets indésirables attendus avec la gabapentine et la prégabaline.

Deux cas concernaient la prégabaline et 4 cas la gabapentine.

Seul le cas d'œdème sous gabapentine sera décrit. Il s'agit d'un patient ayant également présenté des affections hématologiques.

Tableau 17 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration »

HLT	PT	Effectif
Etats asthéniques	Malaise	2
Signes et symptômes généraux	Affection aggravée	1
Oedèmes	Œdèmes périphériques	1
Sentiments et sensations	Sensation d'état anormal	1

- Oedèmes périphériques

▪ Patient de 8 ans présentant une encéphalopathie majeure (coma végétatif) séquellaire d'un AVC survenu au cours d'une varicelle le 06/11/2001 à l'âge de 27 mois.

Il est traité à partir du 22/04/2004 par NEURONTIN (gabapentine) jusqu'au 15/01/2007 par la gastrostomie pour des douleurs neuropathiques. Ainsi que par MOPRAL (oméprazole) 10 mg 1 fois/jour du 08/01/04 à décembre 2006, par des cures intermittentes de XATRAL (alfuzosine) 2,5 mg depuis février 2004, par CODENFAN (codéine) 3 fois/jour et par traitement laxatif à la demande.

En décembre 2006, le patient présente des œdèmes périphériques sans atteinte rénale ni endocrinienne et une atteinte hématologique avec diminution des polynucléaires neutrophiles et une thrombopénie progressive.

Le nombre de plaquettes remonte en 3 jours et une nette amélioration des œdèmes est observée à l'arrêt de la gabapentine (normalisation des plaquettes le 22/01/07).

Il n'y a pas d'information sur l'arrêt des autres médicaments.

Patient décédé le 22/01/2007.

Il ne s'agit pas d'un effet attendu avec les autres médicaments pris par le patient, la gabapentine est le seul médicament retenu comme suspect. L'œdème périphérique est un EI fréquent mentionné dans le RCP de la gabapentine.

5. Affections gastro-intestinales

Cinq cas sur les 34 retenus ont présenté des affections gastro-intestinales.

Les diarrhées, nausées et vomissements étant des EI fréquemment retrouvés et sans particularité notable, seuls les 2 cas de pancréatite seront décrits.

Il s'agit d'un EI attendu dont la fréquence est indéterminée pour la gabapentine et rare avec la prégabaline. Dans les 2 cas le médicament suspect était la gabapentine.

Dans un des cas, le métronidazole, le BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprime) et le sirolimus étaient aussi déclarés comme médicaments suspects.

Dans le deuxième cas, les autres médicaments suspects étaient la vincristine, le DECTANCYL (dexaméthasone), le méthotrexate, le PURINETHOL (mercaptopurine), le BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprime) et l'ondansétron.

Tableau 18 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections gastro-intestinales »

HLT	PT	Effectif
Pancréatites aiguë et chronique	Pancréatite aiguë	2
Diarrhées	Diarrhée	1
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	Douleur abdominale	1
Symptômes de nausées et vomissements	Nausée	1

- Pancréatite aiguë

▪ Patient de 10 ans avec un syndrome de dérèglement immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie liée à l'X (IPEX) associant, entre autres, un diabète de type 1, une entéropathie exsudative et un déficit immunitaire.

Ses traitements habituels comportent :

- Sirolimus 2,5 mL/jour pour entéropathie exsudative (pas d'information sur le début de prise ni l'arrêt)
- SERETIDE (fluticasone/salmétérol) 50/25 µg 1 bouffée matin et soir pour asthme depuis 2014
- HUMALOG (insuline lispro)
- BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprime) 500 mg / 100 mg en prophylaxie du déficit immunitaire (pas d'information sur la durée du traitement)
- SORIATANE (acitrétine) pour eczéma et psoriasis du cuir chevelu (pas d'information sur la durée du traitement)
- ANAPEN (adrénaline), si besoin.

Hospitalisation du 30/09/2020 au 10/10/2020 pour douleurs abdominales sur entéropathie liée au syndrome IPEX

Seconde hospitalisation du 21/10/2020 au 29/10/2020 pour hypoglycémie ne répondant pas au resucrage, sans facteur digestif retrouvé

Troisième hospitalisation du 03/11/2020 au 12/11/2020 pour douleurs abdominales et diarrhée, infection à Clostridium difficile, nécessitant un traitement par vancomycine voie orale pendant 10 jours jusqu'au 15/11/2020. Persistance de douleurs abdominales fluctuantes à la sortie.

Le 18/11/2020 : Lipasémie normale (16 UI/L)

Le 24/11/2020 : réintroduction de vancomycine PO devant récurrence d'infection à Clostridium difficile

Hospitalisation le 26/11 devant majoration des douleurs abdominales avec résistance partielle au tramadol. Le lendemain, introduction de métronidazole.

Devant la majoration des douleurs, ajout de LAROXYL (amitriptyline) et ACUPAN (néfopam).

Du 29/11/20 au 07/12, introduction de gabapentine pour prise en charge de douleurs neuropathiques.

Le 04/12 : dorsalgies puis épigastalgies par intermittence, douleurs inhabituelles en coup de poignard.

Le 07/12 : lipasémie = 128 UI/L (> 2N, VN < 55 UI/L), suspicion de pancréatite aiguë : arrêt du métronidazole et de la gabapentine + mise à jeun

Echographie abdominale retrouvant un aspect discrètement hypertrophique de la tête du pancréas

Le 08/12/2020 : lipasémie = 106 UI/L (2 N)

L'évolution est favorable à l'arrêt des médicaments.

Les médicaments imputés sont :

Tableau 19 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Gabapentine	5 jours	Arrêt le 07/12/20	Nette amélioration	3	2	3	3
Métronidazole	7 jours	Arrêt le 07/12/20	Nette amélioration	3	2	3	3
Sirolimus	Inconnu	Inchangé		1	2	1	3
BACTRIM	Inconnu	Inchangé		1	2	1	3

Il est difficile d'interpréter les douleurs abdominales survenues dès le 26/11 compte tenu du contexte de diarrhées à Clostridium difficile et de savoir si elles ne constituent pas les premiers signes de la pancréatite.

Concernant les médicaments suspects :

Des cas de pancréatites aiguës sont rapportées dans le RCP de la gabapentine avec une fréquence indéterminée.

Des pancréatites réversibles à l'arrêt du traitement sont aussi notifiées avec la prise de métronidazole.

C'est aussi un EI fréquent observé lors de traitement par sirolimus et du BACTRIM. Cependant, la chronologie de ces deux médicaments n'est pas du tout précisée dans la notification et les médicaments ne semblent pas avoir été arrêtés.

Le LAROXYL (amitriptyline) et l'ACUPAN (néfopam) ne sont pas déclarés comme médicaments suspects mais ont également été introduits récemment. Ils n'ont cependant pas été arrêtés et leurs RCP ne mentionnent pas de cas de pancréatite aiguë ou chronique.

▪ Patient de 6 ans atteint de leucémie aiguë lymphoblastique B, diagnostiquée en 2016 et traitée par des cures successives de chimiothérapie.

Il bénéficie d'une antibioprophylaxie par BACTRIM (sulfaméthoxazole/triméthoprime) 3 fois par semaine depuis 04/07/2016 et d'un traitement par gabapentine 900 mg/jour depuis 10/07/2016 dans le cadre de douleurs neuropathiques et de ZOPHREN (ondansétron) avant chaque injection de vincristine.

Mai 2017 : phase d'entretien par vincristine, DECTANCYL (dexaméthasone), PURINETHOL (mercaptapurine), méthotrexate (12 réinductions selon le protocole FRALLE 2000 A, toutes les 4 semaines pendant 24 mois) : J1 de la RI n°1 le 29/05/2017. J1 de la RI n°11 le 12/03/2018.

Le 02/04/2018, il présente des douleurs abdominales. Le bilan biologique met en évidence une lipasémie à 4 fois la normale.

Le 04/04/2018, la lipasémie est à 237 UI/l (N < 190 UI/L) et l'échographie abdominale confirme une pancréatite aiguë.

La prise de gabapentine est stoppée ce jour. L'enfant est mis à jeun avec réintroduction progressive de l'alimentation.

Sortie d'hospitalisation le 09/04/2018 avec une bonne lipasémie à 137 UI/L et reprise de la chimiothérapie habituelle ainsi que du reste du traitement.

Les médicaments suspects sont :

Tableau 20 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Gabapentine	631 jours	Arrêt le 04/04/18	Nette amélioration	2	1	1	3
Vincristine	633 jours	Arrêt le 02/04/18	Nette amélioration	2	1	1	2
DECTANCYL	628 jours	Arrêt le 02/04/18	Nette amélioration	2	1	1	3
Méthotrexate	308 jours	Arrêt le 02/04/18	Nette amélioration	2	1	1	2
PURINETHOL	308 jours	Arrêt le 02/04/18	Nette amélioration	2	1	1	3
BACTRIM	637 jours	Inchangé		1	1	1	3
Ondansétron	618 jours	Arrêt le 02/04/18	Nette amélioration	2	1	1	1

Tous les médicaments arrêtés ou mis en pause ont été imputés dans la survenue de cette pancréatite. Sauf le BACTRIM qui a été poursuivi mais pour lequel les pancréatites sont décrites. La gabapentine semble être le seul médicament qui n'a pas été repris.

La pancréatite ne figure pas parmi les EI de la vincristine.

Cependant, elle fait partie des EI peu fréquents du méthotrexate et de la mercaptopurine. Le patient ayant pris les dernières doses le 02/04, l'implication de ces deux médicaments ne peut pas être exclue.

Des cas de pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant, avec la dexaméthasone.

Des cas de pancréatite aiguë ont aussi été notifiés, avec une fréquence indéterminée, lors de la prise de BACTRIM.

Concernant la gabapentine, des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés au cours des traitements mais sa causalité n'est pas élucidée.

Les délais de survenue sont longs par rapport à ceux évoqués dans la littérature.

6. Affections hématologiques et du système lymphatique

Cinq patients traités par gabapentinoïdes ont présenté des EI du SOC Affections hématologiques et du système lymphatique. Des événements ont été notifiés sur les globules blancs et les plaquettes.

Le RCP de la prégabaline rapporte des neutropénies comme peu fréquentes et celui de la gabapentine indique la leucopénie comme un EI fréquent et la thrombopénie comme un EI de fréquence indéterminée.

Trois patients étaient traités par prégabaline et 2 par gabapentine.

D'autres médicaments suspects ont été déclarés : OROZAMUDOL (tramadol), TIENAM (imipenem), TRIFLUCAN (fluconazole), BACTRIM (sulfaméthoxazole/trimetoprim).

Tableau 21 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections hématologiques et du système lymphatique »

HLT	PT	Effectif
Neutropénie	Agranulocytose	1
	Neutropénie	1
Anomalie des éosinophiles	Eosinophilie	1
Leucopénie	Leucopénie	1
Thrombocytopénie	Thrombopénie	1

- Leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie

▪ Cas précédemment évoqué dans le SOC « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » pour la survenue d'œdèmes périphériques.

Patient de 8 ans présentant une encéphalopathie majeure (coma végétatif) séquellaire d'un AVC survenu au cours d'une varicelle le 06/11/2001 à l'âge de 27 mois.

Il est traité à partir du 22/04/2004 par NEURONTIN (gabapentine) jusqu'au 15/01/2007 par la gastrostomie pour des douleurs neuropathiques. Ainsi que par MOPRAL (oméprazole) 10 mg 1 fois/jour du 08/01/04 à décembre 2006, par des cures intermittentes de XATRAL (hydroxyzine) 2,5 mg depuis février 2004, par CODENFAN (codéine) 3 fois/jour et par traitement laxatif à la demande.

En décembre 2006, le patient présente des œdèmes périphériques sans atteinte rénale ni endocrinienne et une atteinte hématologique avec diminution des polynucléaires neutrophiles et une thrombopénie progressive.

Le nombre de plaquettes remonte en 3 jours à l'arrêt de la gabapentine (normalisation le 22/01/07).

Patient décédé le 22/01/2007.

Résultats biologiques	15/06/04	25/10/06	08/12/06	12/12/06	16/01/07
Plaquettes	178000/mm ³	129000/mm ³	66000/mm ³	56000/mm ³	36000/mm ³
Globules blancs		4710/mm ³	3600/mm ³		2880/mm ³
PNN		2355/mm ³	1721/mm ³		1728/mm ³

Médicament imputé :

Tableau 22 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Gabapentine	32 mois	Arrêt le 15/01/07	Nette amélioration	2	1	1	1

La diminution de la lignée sanguine apparaît plus de 2 ans après l'introduction du traitement par gabapentine. La thrombopénie est résolutive après l'arrêt du médicament mais ce n'est pas le cas des PNN.

La leucopénie survenue chez ce patient n'a pas été déclarée comme EI dans la notification. Il s'agit d'un EI fréquent mentionné dans le RCP de la gabapentine.

La thrombopénie est aussi mentionnée, avec une fréquence indéterminée.

La neutropénie n'est pas attendue avec la gabapentine, mais elle l'est avec la prégabaline.

La posologie de la gabapentine n'a pas été précisée dans la notification.

▪ Patient de 14 ans hospitalisé le 10/05/2014 pour accident de la voie publique en scooter. Il présente une ostéite du tibia gauche traitée par TIENAM (imipenem) à partir du 27/05/2014 et par BACTRIM (sulfaméthoxazole/trimetoprime) à partir du 30/05/2014, ainsi qu'une candidose systémique traitée par TRIFLUCAN (fluconazole) à partir du 16/05/2014. Il présente également des douleurs neurologiques traitées par LYRICA (prégabaline) 150 mg à partir du 02/06/2014. Le 16/06/2014, soit 14 jours après l'introduction du gabapentinoïde, une leucopénie et une neutropénie sont retrouvées au bilan biologique. Tous les médicaments sont stoppés ce jour-là. Le patient est traité par NEUPOGEN (filgastrim) le 16/06. Le myélogramme réalisé le 17/06 est en faveur d'une origine toxique. Réintroduction du TIENAM le 17/06/2014 et aggravation avec neutrophiles à 0,25 G/L le 18/06/2014.

Les médicaments suspects sont :

Tableau 23 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	Rechallenge	C	S	I	B
Prégabaline	14 jours	Arrêt le 16/06/14	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	2	2	3
TIENAM	20 jours	Arrêt le 16/06/14	Nette amélioration	Réapparition des symptômes	3	2	3	3
TRIFLUCAN	31 jours	Arrêt le 16/06/14	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	2	2	3
BACTRIM	17 jours	Arrêt le 16/06/14	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	2	2	3

La neutropénie est mentionnée dans le RCP de la prégabaline, comme un EI de survenue peu fréquente.

Le TIENAM (imipenem) peut être responsable, peu fréquemment, de pancytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie ou thrombocytose d'après le RCP. Des cas de myélosuppression sont également retrouvés dans la monographie américaine.

Avec le BACTRIM, les cas de thrombopénie avec ou sans purpura, leuco-neutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou carencés en folates, ces accidents hématologiques semblent plutôt relever d'un mécanisme toxique, dose et durée dépendant. Le BACTRIM peut interférer avec le métabolisme des folates.

D'après le RCP, ces EI restent rares.

L'agranulocytose, la leucopénie, la thrombocytopenie et la neutropénie sont également des EI rares mentionnés dans le RCP du TRIFLUCAN (fluconazole).

La réapparition des symptômes lors de la ré administration de TIENAM est en faveur de son rôle dans la neutropénie bien que cet EI soit retrouvé avec les autres médicaments et qu'ils aient pu favoriser la survenue de cet EI.

▪ Patient âgé de 12 ans souffrant d'un sarcome de Ewing du fémur droit avec métastases pulmonaires diagnostiqué en octobre 2015. Sa douleur est prise en charge par OROZAMUDOL (tramadol) 50 mg et LYRICA (prégabaline) 25 mg et paracétamol.

Le LYRICA est pris du 10/04/2016 au 25/04 (durant 16 jours) et l'OROZAMUDOL du 12/04/2016 au 10/05 (durant 29 jours).

Les polynucléaires neutrophiles commencent à diminuer le 26/04/2016 et évolution en quelques jours vers une agranulocytose inexplicée le 03/05/2016.

Le myélogramme du 24/05 montre une moelle riche sans cellules métastatiques.

Bilan infectieux non contributif : sérologies POC EBV CMV HSV Parvovirus Mycoplasme Grippe Rhinovirus, Pneumocystose négatives.

Evolution favorable sous NEUPOGEN (filgastrim) permettant la reprise d'une chimiothérapie le 07/06 et la poursuite du traitement par paracétamol.

Le tramadol et la prégabaline sont déclarés comme suspects.

Aucune affection sur la lignée sanguine n'est mentionnée dans le RCP du tramadol.

L'agranulocytose est un EI peu fréquent de la prégabaline.

▪ Cas évoqué dans le SOC « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », patient de 16 ans avec pour antécédents une malformation veineuse entraînant des thromboses (syndrome de Klippel Trenauney), une coagulation intravasculaire locale avec thromboses veineuses profondes à répétition. Il s'agit d'un patient renfermé, clinophile, laconique, mangeant peu et vivant dans la pénombre depuis l'enfance.

Il est hospitalisé en médecine interne du 24/09/2018 au 23/10/2018 pour hypodermite fessière et périnéale abcédée sans germe retrouvé.

Amélioration clinico-biologique sous Tazocilline et Clindamycine avec disparition des abcès au scanner.

Le 30/10/2018 : consultation aux urgences pour sepsis sévère sans défaillance d'organe sur hypodermite fessière, hyperalgique (CRP 316mg/L) avec majoration et organisation des collections en arrière et sur les berges du rectum au scanner.

Transfert en médecine interne, les composantes biologiques sont : Hémoglobine : 9 g/dL, VGM : 79, Plaquettes : 265 /mm³, Leucocytes : 8.7 G/L, PNN : 6.52 G/L, Lymphocytes : 1.3 G/L. Durant l'hospitalisation, le patient présente une douleur complexe avec composantes nociceptive, neurologique, inflammatoire, anxieuse.

Le 13/11/2018 : LYRICA (prégabaline) est introduit afin de consolider la prise en charge antalgique.

Le 15/11/2018 : les neutrophiles du patient sont à 2,48 G/L.

Le 21/11/2018 : neutropénie à 0,68 G/L : LYRICA est arrêté le soir même.

Le 22/11/2018 : au matin, le patient présente 3 lésions arrondies avec décollement bulleux.

Le 23/11/2018 : stabilité des lésions ; amélioration de la neutropénie avec 0,8 G/L.

Le 25/11/2018 : neutrophiles à 1,55 G/L.

Survenue d'une neutropénie importante 7 jours après l'introduction de la prégabaline. Une amélioration du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) est constatée 3 jours après l'arrêt du traitement par prégabaline.

La neutropénie est un EI peu fréquent mentionné dans le RCP de la prégabaline.

- **Hyperéosinophilie**

▪ Patient de 5 ans qui a présenté une hyper éosinophilie sous gabapentine en sirop ATU.

L'enfant souffrant d'un neuroblastome surrénalien métastatique, bénéficie d'une première cure d'anti GD2 avec gabapentine en prophylaxie anti neuropathique, le 31/08/19, à doses progressives (1 prise le premier jour, 2 le second jour et pleine dose le troisième jour).

Le 12/09/2019, il présente une fièvre puis une hyper éosinophilie qui va devenir majeure.

La gabapentine est arrêtée et du RIVOTRIL (clonazépam) est mis en relai pour la poursuite des cures d'anti GD2. Evolution favorable de l'hyper éosinophilie, 3ème cure d'anti GD2 bien tolérée en novembre 2019.

Il s'agit d'un cas d'utilisation en ATU (devenue Autorisation d'accès compassionnel AAC) de la gabapentine en solution buvable dans le traitement prophylactique des douleurs neuropathiques pendant une chimiothérapie par antiGD2.

Il s'agit d'un EI inattendu. Cependant, l'éosinophilie est mentionnée dans le RCP de la gabapentine comme un des composants des syndromes d'hypersensibilité ou des atteintes cutanées graves : « Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale, ont été rapportées dans le cadre d'un traitement par gabapentine.»

Le syndrome d'hypersensibilité est bien décrit avec les antiépileptiques. Il s'agit d'une réaction rare mais potentiellement mortelle qui se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, une lymphadénopathie douloureuse, une hépatite et une éosinophilie.

Dans ce cas l'hyperéosinophilie semble isolée, sans atteintes cutanées et d'évolution favorable à l'arrêt de la gabapentine.

7. Affections cardiaques

Deux cas d'affections cardiaques ont été déclarés. Un patient été traité par gabapentine et l'autre par prégabaline. Pour les deux cas, c'est la survenue d'une tachycardie qui a été déclarée.

Il s'agit d'EI attendus avec ces médicaments, bien que les troubles du rythme cardiaque soient plus largement détaillés avec la prégabaline.

Pour un des cas, plusieurs autres médicaments suspects ont été notifiés : QARZIBA (dinutuximab), SETOFILM (ondansétron), BACTRIM (sulfaméthoxazole/trimetoprim), morphine.

Tableau 24 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections cardiaques »

HLT	PT	Effectif
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque	Tachyarythmie	1
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	Tachycardie ventriculaire	1

▪ Patient de 3 ans, traité pour un neuroblastome surrénalien avec atteinte médullaire par chimiothérapie puis exérèse, autogreffe et radiothérapie.

1er cycle ATRA (isotrétinoïne) débuté le 27/12/2019 ainsi que BACTRIM préventif (dernière prise le 20/01/2020 à 12h30).

Hospitalisation le 20/01/2020 pour une cure de Dinutuximab vers 15h, avec un bon état général à l'arrivée. Patient devient algique dans l'après-midi donc pose d'une PCA de morphine et introduction de NEURONTIN (gabapentine) 125mg 3 fois par jour.

Le 21/01, vers 10h30, épisode de tachycardie ventriculaire non soutenue d'environ 4 secondes, sans malaise. Après lecture du scope, épisode similaire probable la nuit précédente.

Arrêt de l'ondansétron et du BACTRIM. Suspension temporaire du Dinutuximab, repris le lendemain sans nouvel épisode. Poursuite de morphine et NEURONTIN.

Médicaments suspects :

Tableau 25 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Délai survenue	Action	Déchallenge	Rechallenge	C	S	I	B
Gabapentine	1 jour	Poursuivie			1	1	1	1
Dinutuximab	1 jour	Arrêt le 21/01/20 reprise le 22/01	Nette amélioration	Pas de réapparition des symptômes	1	1	1	1
Ondansétron	1 jours	Arrêt le 21/01/20	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	1	1	3
BACTRIM	25 jours	Arrêt le 21/01/20	Nette amélioration	Pas de rechallenge	2	1	1	3
Morphine	1 jour	Poursuivie			1	1	1	1

La tachycardie ventriculaire est un trouble du rythme cardiaque grave pouvant conduire à des arrêts cardiaques. Il s'agit d'un EI très grave qui n'est pas mentionné dans le RCP de la gabapentine.

Néanmoins, le Dinutuximab est très fréquemment responsable de la survenue de tachycardies (sinusale, atriale ou ventriculaire).

Les tachycardies sont souvent la réponse à une hypovolémie et surviennent dans les heures qui suivent l'administration (cf RCP).

▪ Patiente de 17 ans avec antécédents de dépression et anorexie, traitée pour des douleurs neuropathiques par LYRICA (prégabaline) 20mg/ml à 125mg/jour depuis le 17/09/2020. Le 08/11/2020, elle présente une tachyarythmie, non confirmée médicalement, qui cesse à l'arrêt du médicament.

La tachycardie est un EI peu fréquent noté dans le RCP de la prégabaline et de la gabapentine. Il survient dans ce cas presque deux mois après l'introduction de la prégabaline.

8. Affections oculaires

Trois cas d'affections oculaires (SOC) ont été recensés.

Parmi eux, 1 cas a également présenté des affections du système nerveux et psychiatriques.

Dans 2 cas les patients étaient traités par prégabaline et dans 1 cas par gabapentine.

Il s'agit d'EI attendus avec la prégabaline et la gabapentine.

Tableau 26 : Répartition des notifications d'EI en terme MedDRA SOC « Affections oculaires »

HLT	PT	Effectif
Troubles visuels	Diplopie	1
	Vision trouble	1
Déficience visuelle et cécité	Baisse de l'acuité visuelle	1

- Diplopie

▪ Patiente de 10 ans hospitalisée pour polyradiculonévrite.

Un traitement par NEURONTIN (gabapentine) est mis en place le 07/04/2006 avec une augmentation progressive de la posologie.

Le 11/04, survenue d'une diplopie qui régressera les jours suivants avec la diminution de la posologie à 500 mg/jour.

Taux sanguin de gabapentine à 2,2 mg/L ($4 < N < 12$).

La diplopie est un EI fréquent mentionné dans le RCP de la gabapentine.

L'apparition de ce trouble avec l'augmentation de la posologie de la gabapentine, puis sa réduction avec la diminution de la posologie est en faveur du rôle du médicament.

- Baisse de l'acuité visuelle

▪ Patient de 10 ans, traité pour un médulloblastome dont les premiers symptômes remontent au 27/12/2010. Exérèse chirurgicale début janvier 2011 et chimiothérapie par étoposide et carboplatine en janvier puis février 2011 en association au ZOPHREN (ondansétron), PLITICAN (alizapride) et NEUPOGEN (filgastrim).

Douleurs neurogènes postopératoires très invalidantes motivant début février un traitement par LYRICA (prégabaline) 200 mg 2 fois/jour et LAROXYL (amitriptyline) jusqu'à 9 gouttes 2 fois/jour et à la mi-février CONTRAMAL (tramadol) 50 mg 3 fois/jour et RIVOTRIL (clonazépam) 5 gouttes par jour.

Autres médicaments : BACTRIM 800 mg 3 fois/semaine, ATARAX (hydroxyzine) 12,5 mg 2 fois/jour et LANSOYL.

Décompression du nerf optique lors de la chirurgie mais persistance ensuite d'une acuité visuelle quasi-nulle à l'œil gauche (1/10) et partiellement altérée (6/10) à l'œil droit.

Le 18/02, découverte d'une diminution de l'acuité visuelle à 2/10 à l'œil droit, dans un contexte en outre de kératite qui n'explique toutefois pas la diminution d'acuité visuelle.

Régression de l'œdème papillaire droit antérieurement observé. Traitement par lames artificielles et pommade vitamine A. Fonction rénale normale (créatininémie à 51 µmol/l).

Cependant, le 02/03, diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit < 1/10 (discrète amélioration de l'œil gauche à 0,8/10). Diminution progressive de la prégabaline à partir du 04/03 en augmentant en parallèle l'amitriptyline à 12 gouttes 2 fois/jour.

Poursuite du clonazépam et du tramadol.

Arrêt de la prégabaline le 08/03. Poursuite de NEUPOGEN, BACTRIM, LANSOYL.

Amélioration de l'acuité visuelle selon l'enfant à partir du 11/03.

Le 13/03, l'enfant discerne les visages, peut lire les textes en gros caractères et peut de nouveau utiliser l'ordinateur. Bilan ophtalmologique détaillé repoussé en raison de la poursuite de la chimiothérapie (THIOTEPA le 07/03) et d'une autogreffe de moelle (10/03).

Reprise ZOPHREN - PLITICAN le 07/03.

Pour ce cas, la carboplatine et l'étoposide ont également été notifiés comme médicaments suspects.

Tableau 27 : Imputabilité des médicaments

Médicaments	Action	Déchallenge	C	S	I	B
Prégabaline	Arrêt le 08/03/11	Nette amélioration	2	1	1	3
Carboplatine	Arrêt le 18/02/11	Nette amélioration	2	1	1	3
Etoposide	Arrêt le 18/02/11	Nette amélioration	2	1	1	1

La diminution de l'acuité visuelle est un EI peu fréquent mais tout de même notifié dans le RCP de la prégabaline.

Dans ce cas, une autre étiologie ne peut être exclue ; la compression du nerf optique due au médulloblastome peut se poursuivre malgré l'intervention chirurgicale.

La chimiothérapie a aussi pu avoir un impact sur les troubles de la vision présenté par le patient.

En effet, des troubles visuels sont fréquemment observés et de rares cas de perte de vision lors de traitement par carboplatine sont attendus (cf RCP). En revanche il s'agit d'un EI attendu avec l'étoposide.

- **Vision trouble**

▪ Cas évoqué précédemment dans les SOC « Affections du système nerveux » et « Affections psychiatriques », d'introduction de gabapentine et d'amitriptyline pour la prise en charge de douleurs neuropathiques chez une patiente de 11 ans.

Introduction le 07/04/2022, de gabapentine 200 mg 3 fois/jour et d'amitriptyline pour la prise en charge de douleurs neuropathiques. Erreur de dispensation à la pharmacie, délivrance de prégabaline.

Le soir du 07/04, la patiente prend 200 mg de prégabaline et 200 mg le lendemain matin.

Elle présente des vertiges le soir même, et un état confusionnel, une euphorie ainsi qu'une vision floue le lendemain matin. Le 09/04 la patiente retrouve son état de base sans récurrence.

La prégabaline n'est pas recommandée chez l'enfant dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, cependant les posologies retrouvées dans la littérature dans la DN chez l'enfant (10-17 ans) sont de 150 à 300 mg/j en 2 prises. [29] Les posologies de gabapentine recommandées chez l'enfant sont de 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises. Cette erreur n'a donc pas conduit à un surdosage chez cette jeune patiente puisque les prises ont été réparties sur 2 jours.

La vision trouble est un EI fréquent de la prégabaline, notifié dans le RCP. Le soir même de l'administration de prégabaline ; la patiente présente une vision trouble et dès son arrêt, la vision redevient nette. Ici, le délai d'apparition de l'effet est suggestif ainsi que son évolution. Il est compliqué d'imputer le LAROXYL (amitriptyline) car nous n'avons aucune information sur son administration.



9. SOC moins fréquents non détaillés

Tableau 28 : Résumé des SOC moins fréquents

Médicament	Autres suspects	Délai survenue	Arrêt	Descriptif succinct	Commentaire	Attendu / inattendu
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Prégabaline	Clonazéпам	20 jours	Nette amélioration à l'arrêt des deux médicaments	Patient traité par LYRICA (prégabaline) et RIVOTRIL (clonazéпам) pour DN. Augmentation posologie LYRICA. Vingt jours après, EI neurologiques motivant l'hospitalisation. Examens complémentaires en faveur intoxication par RIVOTRIL.	Posologie recommandée prégabaline : 10 à 30 mg/kg/j en 3 prises Ici 200mg/jour pour 39kg Plutôt intoxication au clonazéпам	Attendu
Prégabaline		Heures-1 jour	Nette amélioration	Délivrance de prégabaline à la place de gabapentine. Le soir même, sensation de vertige et état confusionnel, euphorie et vision floue le lendemain matin.	Prégabaline non recommandée chez l'enfant dans DN. Posologies retrouvées dans la littérature : 150 à 300 mg/j en 2 prises. Ici, 400mg/j.	Attendu
Prégabaline		5 jours	Nette amélioration	Délivrance et administration de prégabaline 75mg (450mg/j) pendant 5 jours au lieu de prégabaline 25mg (150mg/j). Apparition douleurs abdominales et sensations de vertige.	Posologies retrouvées dans la littérature pour prise en charge des DN chez l'enfant (10-17 ans) : 150 à 300 mg/j en 2 prises.	Attendu
Affections vasculaires						
Gabapentine		Heures	Nette amélioration	Après première prise de NEURONTIN (gabapentine), « sensation d'échauffement et de brûlure au niveau de la tête », symptômes qui pourraient évoquer une bouffée de chaleur.		Inattendu

Affections hépatobiliaires						
Gabapentine		2 jours	Nette amélioration	Patient avec neuroblastome traité par gabapentine, isotrétinoïne et dinutuximab. Diagnostic de cholestase hépatique puis cytolysé hépatique.	D'après BOURTOX : Cas recensés : hépatite aiguë (13), hépatite cytolysée (7), cholestasique (6), massive (1) Mécanisme immuno-allergique, délai de 3 jours à 4 mois [53]	Inattendu (non mentionné dans RCP)
Infections et infestations						
Gabapentine	Linézolide Lévoﬂoxacine Amitriptyline Hydroxyzine	11 jours 4 jours 10 jours 15 jours 15 jours	Inconnu	Patient souffrant de DN et anxiété, traité par gabapentine, amitriptyline et hydroxyzine. Présente une infection à Staphylococcus épidermis et Enterococcus faecalis, traité par antibiotiques. Apparition de boutons.	Avec la description du cas, cela correspond plus à une éruption cutanée (effet indésirable attendu avec la gabapentine), le codage en « folliculite » ne semble pas correspondre. Tous les médicaments sont suspects, tous susceptibles de donner des affections de la peau.	Attendu
Affections de l'oreille et du labyrinthe						
Prégabaline		5 jours	Nette amélioration	Délivrance et administration de prégabaline 75mg (450mg/j) pendant 5 jours au lieu de prégabaline 25mg (150mg/j). Apparition douleurs abdominales et vertiges.	Cas également décrit dans SOC « Lésions et intoxications » Posologies retrouvées dans la littérature pour prise en charge des DN chez l'enfant (10-17 ans) : 150 à 300 mg/j en 2 prises.	Attendu
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Gabapentine	Duloxétine	Heures-1 jour Inconnu	Nette amélioration	Traitement par LAROXYL (amitriptyline) et CYMBALTA (duloxétine) pour DN et dépression. Remplacé par NEURONTIN (gabapentine) 300 mg/jour. Dès première prise : fatigue, somnolence et anorexie.		Attendu

IV- DISCUSSION

A. Résumé des résultats

L'analyse de ces 34 cas n'a pas permis de mettre en évidence de signal particulier au regard des informations déjà disponibles et des données analysées chez les adultes.

Des cas d'intérêt ont tout de même pu être identifiés avec nos travaux. Sur les 60 EI (LLT), 12 EI étaient inattendus et ne figuraient pas dans le RCP de la gabapentine ou de la prégabaline.

Tableau 29 : EI inattendus (LLT)

SOC	EI Inattendus (LLT)	
	Gabapentine	Prégabaline
Affections du système nerveux	Encéphalopathie	
Affections psychiatriques	Enurésie	Logorrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash papuleux	Eruption bulleuse, Eruption érythémateuse, Dyshidrose
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperéosinophilie	
Affections cardiaques	Tachycardie ventriculaire	
Affections vasculaires	Bouffée de chaleur	
Affections hépatobiliaires	Cholestase	

Parmi ces cas, figurent en gras les 8 cas qui rapportaient la gabapentine ou la prégabaline comme seul médicament suspect.

Concernant la gabapentine, nous noterons notamment la survenue d'une tachycardie ventriculaire, dans laquelle l'imputabilité de la gabapentine est cependant discutable ; ainsi que d'une énurésie.

Deux cas de pancréatites ont été retrouvés, bien qu'attendus, ces cas ont permis de préciser les conditions de survenue.

Concernant la prégabaline, nous retiendrons notamment, parmi les EI inattendus, quelques atteintes cutanées comme une dyshidrose, une éruption érythémateuse ainsi qu'une éruption bulleuse.

Les atteintes hématologiques et oculaires étaient des EI attendus constatés chez l'adulte, ainsi que les affections du système nerveux et psychiatriques qui sont des EI fréquents et attendus pour la majorité.

- Concernant les **affections du système nerveux**, 4 cas étaient traités par prégabaline et 4 cas par gabapentine. Dans 4 cas la prégabaline ou la gabapentine était le seul médicament suspect. Dans 3 cas, les EI sont survenus suite à l'augmentation des posologies de prégabaline, cependant ça n'était pas le seul médicament suspect ou l'évolution à l'arrêt n'était pas favorable.

Seul le cas d'encéphalopathie sous gabapentine est un EI inattendu.

Néanmoins, trois autres médicaments suspects ont aussi été déclarés. Avec une imputabilité prononcée de l'ifosfamide, fortement pourvoyeur d'encéphalopathie.

Le profil des EI retrouvés au niveau central chez les enfants est donc comparable à celui retrouvé chez l'adulte dans le RCP.

Tous les EI du SOC Système nerveux induits par les gabapentinoïdes sont attendus et bien décrits dans la littérature. Ils sont liés en grande partie à la présence des canaux calciques voltages-dépendants présynaptiques au niveau du SNC, mais également du système nerveux périphérique. Il en résulte des céphalées, des troubles de la mémoire, une somnolence, une asthénie, des tremblements...

Une méta analyse de Zaccara G et al. a mis en avant les événements indésirables les plus fréquemment survenus pendant le traitement par antiépileptiques chez des adultes.

Deux effets indésirables sur le SNC ont été significativement associés à la gabapentine, à savoir la somnolence et les sensations vertigineuses. Seule la somnolence a montré une corrélation avec la dose. L'absence de corrélation entre la dose et les étourdissements pourrait s'expliquer par la cinétique d'absorption non linéaire de la gabapentine.

La somnolence, les étourdissements, l'ataxie et la fatigue étaient significativement associés à la prégabaline. Tous les EI significatifs sur le SNC, à l'exception de la fatigue, étaient liés à la dose. [54]

- Dans notre étude, les **affections psychiatriques** ont concerné 7 cas (avec 12 EI), 3 cas avec la prégabaline et 4 cas avec la gabapentine, dont 2 seulement ont présenté un EI inattendu : l'énurésie avec la gabapentine et la logorrhée avec la prégabaline.

Les autres EI étaient : humeur euphorique pour 1 cas ; euphorie et état confusionnel pour 1 cas ; avec la prégabaline. Agressivité, sautes d'humeur et irritabilité pour 1 cas ; hallucination et délire pour 1 cas ; apathie et idées suicidaires pour le dernier cas ; avec la gabapentine.

Dans 2 cas la prégabaline était associée à d'autres médicaments également potentiellement responsables de la survenue de ces EI, mais la chronologie était davantage en faveur de la prégabaline dans les 2 cas. Seule la logorrhée était un EI inattendu mais peut s'inscrire dans un contexte d'exaltation ou d'humeur euphorique qui sont des EI attendus.

La gabapentine était le seul médicament suspect dans 2 cas avec une chronologie évocatrice. Les EI (énurésie, apathie et idées suicidaires) y sont survenus suite à l'augmentation de posologie et ont régressé à la diminution ou à l'arrêt du médicament.

Dans le troisième cas, le clonazépam était aussi médicament suspect lors de la survenue d'agressivité, de sautes d'humeur et d'irritabilité.

Dans le dernier cas, la gabapentine était le seul médicament suspect dans la survenue d'hallucinations et de délire, car l'évolution était favorable à l'arrêt du médicament. Cependant, il s'agit également d'un effet attendu avec d'autres médicaments pris par le patient.

Un rapport de cas a mis en évidence l'incontinence urinaire induite par la gabapentine chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Un mécanisme d'incontinence a été proposé, se basant sur la relation entre la gabapentine et l'activité nerveuse afférente des fibres A- δ et C qui déclenchent la miction. Ces fibres ont des canaux Ca^{++} de sous-unité alpha-2-delta pour lesquelles la gabapentine a une forte affinité. La gabapentine diminue donc l'hyperactivité du détrusor en réduisant la signalisation afférente des fibres C- et A- δ responsables de la sensation de remplissage. La contraction du détrusor diminue avec la diminution du courant calcique. [55]

- A propos des **troubles généraux et anomalie au site d'administration** six patients ont fait l'objet d'une déclaration. Seul le cas d'œdème sous gabapentine a été analysé, ce patient a également présenté des affections hématologiques.

La posologie de la gabapentine n'a pas été précisée mais il s'agissait du seul médicament suspect.

L'œdème périphérique est un EI fréquent mentionné dans le RCP de la gabapentine.

Cependant, le délai médian de survenue des œdèmes est d'environ 23 jours après l'instauration du gabapentinoïde. Ici, les œdèmes périphériques apparaissent près de 2 ans après l'introduction du médicament (de plus, par gastrostomie et non par voie orale).

Il existe différents mécanismes de formation d'un œdème périphérique ; l'insuffisance lymphatique avec formation d'un lymphœdème, l'augmentation de la perméabilité capillaire, l'œdème d'origine rénale avec une rétention hydrosodée ou l'œdème de vasodilatation.

Il est donc possible que la gabapentine ne soit pas à l'origine de la formation de ces œdèmes périphériques.

Le principal mécanisme des œdèmes secondaires aux gabapentinoïdes fait intervenir la réponse myogénique. Celle-ci prévient la formation des œdèmes en empêchant l'étirement excessif de la paroi des vaisseaux sanguin en réponse à l'augmentation de la pression hydrostatique capillaire. Les gabapentinoïdes sont des ligands des canaux calciques voltage-dépendants qui sont exprimées au sein des myocytes vasculaires, ils vont donc inhiber cette réponse myogénique. [56]

- A propos des **affections gastro-intestinales**, deux cas de pancréatite ont été décrits avec la gabapentine. La pancréatite est un EI attendu de la gabapentine dont la fréquence est décrite comme indéterminée dans le RCP.

Dans le premier cas, la pancréatite survient 5 jours après l'introduction de la gabapentine. Son imputabilité était partagée car d'autres médicaments suspects étaient décrits comme pouvant entraîner des pancréatites dont certains avec une chronologie compatible.

Dans le deuxième cas, la pancréatite survient plus de 18 mois après l'introduction de la gabapentine. D'autres médicaments étaient également retenus comme suspects, dont certains pour lesquels la pancréatite était un EI attendu. La chronologie variait entre 10 mois et 18 mois après leur introduction et l'évolution était favorable au bout de 5 jours après l'arrêt de l'ensemble des médicaments. L'imputabilité de la gabapentine est donc potentiellement associée aux autres.

Dans la seconde mise à jour de 2005 du fichier bibliographique PANCREATOX des atteintes pancréatiques et des médicaments responsables, on retrouve la gabapentine. [57] Un cas de pancréatite aiguë a été retrouvé, avec un délai d'apparition de 2 jours.

La pancréatite aiguë médicamenteuse représente environ 2% des pancréatites aiguës. C'est une affection rare qui peut être grave.

Aucun critère sémiologique n'est spécifique d'une pancréatite aiguë médicamenteuse, les éléments cliniques ou radiologiques ne permettent pas de les distinguer des pancréatites ayant une autre origine. Il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. Les lipases dans le sang sont toujours supérieures à 3 fois la normale.

Dans les deux cas de l'étude, il y avait plusieurs médicaments suspects pour lesquels la chronologie était compatible. Plus le délai entre la survenue des symptômes et l'introduction du médicament ou une augmentation de dose est court, plus il est évocateur du rôle du médicament. Néanmoins dans les cas de toxicité dose-dépendante et cumulative, le délai de survenue peut être long pour des médicaments chroniques.

La récente thèse soutenue par Eni Losha concernant les pancréatites aiguës médicamenteuses : mise à jour des données de la pharmacovigilance française, avait pour objectif d'identifier les nouveaux médicaments potentiellement pourvoyeurs de pancréatites aiguës médicamenteuses déclarés au système de pharmacovigilance français entre le 01/01/2014 et le 18/04/2022.

La gabapentine et la prégabaline ont été imputées dans la survenue de 26 cas de pancréatites aiguës (prégabaline n=17 et gabapentine n=9).

Ces médicaments ne figuraient pas dans la précédente étude qui avait analysé les notifications de pancréatites enregistrées dans la BNPV entre 1/01/1985 et 31/12/2013. [58]

- Concernant les **affections hématologiques**, 5 patients traités par gabapentinoïdes ont déclaré des effets indésirables (1 thrombocytopénie, 1 hyperéosinophilie, 1 leucopénie, 1 agranulocytose, 1 neutropénie). La prégabaline (pour 3 patients) et la gabapentine (pour 2 patients) n'étaient pas les seuls médicaments suspects.

Le RCP de la prégabaline ne rapporte que des neutropénies, alors que celui de la gabapentine rapporte leucopénie et thrombopénie.

Un cas a présenté une hyperéosinophilie sous gabapentine, seul EI inattendu de ce SOC. Des syndromes d'hypersensibilité dans lesquels on retrouve une hyperéosinophilie sont décrits avec ce médicament avec un délai moyen de 9 jours, le délai de survenue ici, était de 12

jours.[59] Cependant, dans ce cas l'hyperéosinophilie semble isolée et d'évolution favorable à l'arrêt de la gabapentine, seul médicament retenu comme suspect.

Quatre cas ont présenté une leucopénie (agranulocytose ou neutropénie) ; un cas avec la gabapentine et trois cas avec la prégabaline.

Pour le cas de neutropénie sous gabapentine, il était associé à la thrombopénie mais l'EI n'a pas été déclaré dans la notification. La gabapentine était le seul médicament suspect, la neutropénie est apparue plus de 2 ans après l'introduction et a persisté après l'arrêt du médicament.

Un autre cas a présenté une neutropénie sous prégabaline survenue au bout de 14 jours. Son imputabilité était partagée avec d'autres médicaments suspects décrits comme pouvant entraîner des neutropénies. Le TIENAM (Imipénème/Cilastatine) semble le responsable le plus probable car les symptômes sont réapparus lors de sa ré administration.

Dans les deux autres cas, le délai de survenu de la neutropénie a été de 8 jours après l'introduction de prégabaline, et de 23 jours pour l'agranulocytose. Malgré la présence de médicaments co-suspects, la prégabaline semblait la plus responsable, l'évolution de l'EI était favorable à l'arrêt du médicament.

Néanmoins, une étude a mis en avant un délai de 5 semaines entre l'introduction d'un traitement par prégabaline pour des DN et l'apparition d'une neutropénie. [60] Ce qui ne concorde pas tout à fait avec la chronologie des cas rapportés ici, où le délai était plus court.

Un bilan des données de la pharmacovigilance française publié en 2013 permet de faire le point des effets indésirables notifiés concernant les gabapentinoïdes. [61]

Le CRPV de Toulouse a analysé 2415 EI chez 725 patients (gabapentine) et 608 patients (prégabaline), dont 38 enfants (29 exposés à la gabapentine et 9 à la prégabaline), enregistrés dans la BNPV entre le 01/01/1995 et le 31/12/2009. Cela a permis de mettre en avant les troubles neuropsychiatriques bien connus des gabapentinoïdes mais surtout des atteintes des lignées sanguines, parfois mortelles qui n'étaient pas, jusque-là, des effets attendus.

Chez 42 patients traités par prégabaline on retrouve des atteintes des lignées sanguines. Ces atteintes étaient graves chez environ deux tiers des patients : 8 leucopénies, 12 neutropénies dont des agranulocytoses et des thrombopénies. Un patient est mort suite à une agranulocytose.

Chez 57 patients traités par gabapentine des atteintes des lignées sanguines ont été rapportées. Deux patients sont morts à la suite d'une agranulocytose et d'une thrombopénie. Aucun mécanisme expliquant ces atteintes (immunologiques ou toxiques) n'a pu être retrouvé dans la littérature.

- Concernant les **affections cardiaques**, deux cas ont présenté une tachycardie sous gabapentinoïdes.

Dans le premier cas de tachycardie ventriculaire, la gabapentine n'était pas le seul médicament suspect. Un autre médicament (Dinutuximab) pour lequel il s'agissait d'un EI attendu était associé, avec un délai d'apparition compatible (seul médicament suspendu).

Dans le second cas, la prégabaline était le seul médicament suspect. La survenue de troubles cardiaques à type de palpitations est un EI peu fréquent notifié dans le RCP de la prégabaline. Le délai de survenue de l'effet était de presque 2 mois. L'évolution des troubles était favorable à l'arrêt du médicament.

Un cas clinique de 2007 a permis de mettre en avant la survenue de troubles du rythme cardiaque après la première prise de prégabaline et d'ainsi proposer deux potentiels mécanismes d'action responsables de cet effet. Une patiente âgée de 92 ans, aux antécédents d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) paroxystique et souffrant d'un zona, a présenté une tachycardie sinusale compliquée d'une AC/FA et d'une insuffisance cardiaque 15 heures après une première prise de prégabaline. [62]

Deux mécanismes d'action ont été proposés :

- la prégabaline provoque une vasodilatation chez 1 % des patients traités.

Cet effet peut se cumuler à l'action d'autres antihypertenseurs et être à l'origine d'une tachycardie réflexe (interaction pharmacodynamique).

Les caractéristiques de la prégabaline ne sont pas en faveur d'une interaction pharmacocinétique (pas de métabolisme hépatique, de fixation protéique ou d'élimination rénale proportionnelle à la clairance de la créatinine).

- la prégabaline pourrait avoir un effet plus direct sur la régulation du rythme cardiaque avec une interaction avec des canaux calciques régulant la fréquence cardiaque (au niveau du cœur ou au niveau des neurones du système végétatif).

Au niveau du cœur, la prégabaline se lierait à la sous unité alpha2-delta des canaux de type 1 et bloquerait l'entrée du calcium dans la cellule, se comportant comme un inhibiteur calcique à effet bradycardisant (ce qui n'est pas en faveur de la tachycardie, mais d'une action arythmogène).

Au niveau du SNC : la prégabaline pourrait augmenter la synthèse de GABA en stimulant la glutamique acide décarboxylase. Mais la voie GABAergique a plutôt un effet freinateur sur la fréquence cardiaque.

Hormis la vasodilatation périphérique, aucune donnée ne permet donc d'expliquer l'effet tachycardisant de la prégabaline.

Les données que nous avons pu recueillir concernent le sujet âgé et aucune étude n'a été retrouvée pour démontrer ce mécanisme d'action chez l'enfant.

- Dans notre étude, les **atteintes oculaires** ont concerné 3 patients.

Le premier patient, traité par gabapentine, a présenté une diplopie qui est un EI fréquent mentionné dans le RCP de la gabapentine. L'évolution a été favorable lors de l'arrêt du médicament. Les deux autres patients ont été traités par prégabaline.

Un cas a eu une diminution de l'acuité visuelle. C'est un EI peu fréquent mais tout de même attendu, il est notifié dans le RCP la prégabaline. D'autres médicaments ont été retenus comme co-suspects dont un avec lequel les troubles visuels sont fréquents (carboplatine). De plus le patient souffre d'un médulloblastome, qui peut comprimer le nerf optique. L'évolution était favorable, trois jours après l'arrêt de la prégabaline et des autres médicaments.

Le deuxième cas a eu la vision troublée le soir même de l'administration de prégabaline. La vision est redevenue nette à l'arrêt du médicament. Il s'agit d'un EI fréquent de la prégabaline, notifié dans le RCP.

Sur les 3 cas étudiés, seuls 2 ont présenté une importante imputabilité (un avec la prégabaline et l'autre avec la gabapentine).

La prégabaline expose à divers troubles visuels tels que visions troubles, anomalies du champ visuel, diplopie, baisse de l'acuité visuelle. La base de données de pharmacovigilance européenne consultée par Prescrire en juin 2017 rapportait environ 3 200 troubles visuels imputés à la prégabaline dont environ 1 000 visions troubles, 660 troubles divers de la vue, 430 diplopies, 237 cécités.

D'autres médicaments gabaergiques, par exemple la gabapentine, peuvent causer des troubles de la vision comme des diplopies. La base de données de pharmacovigilance européenne rapporte plus de 800 troubles oculaires imputés à la gabapentine. » [63]

« L'utilisation de gabapentine pourrait entraîner des anomalies du champ visuel (ainsi qu'un nystagmus et une diplopie). À ce jour, aucune relation causale n'a encore été démontrée entre l'utilisation de gabapentine et la survenue d'anomalies du champ visuel. La plupart des données proviennent d'études menées auprès de patients épileptiques. » [64]

B. Effets indésirables et données de la littérature

Nous avons pu observer une répartition homogène du nombre de déclarations d'EI sur la période de notre étude.

L'étude *Killing pain* de Stangeland and al, portant sur la population pédiatrique de Norvège, a mis en avant une forte augmentation de l'utilisation des médicaments analgésiques sur prescription (dont les gabapentinoïdes) chez les enfants de 15 ans et plus (par rapport aux plus jeunes) entre 2004 et 2019. [65]

En France, nous avons pu constater une légère augmentation des notifications spontanées d'effets indésirables seulement en 2020. Cependant, le taux de déclaration est revenu à la normale, et ne semble pas avoir augmenté depuis 2021.

Par ailleurs la répartition des notifications d'EI chez les enfants de moins de 18 ans, sur la période de notre étude est assez homogène entre la prégabaline (n=16) et la gabapentine (n=18) ce qui n'était pas le cas lors de la précédente étude descriptive de l'ensemble des EI avec les gabapentinoïdes dans la BNPV. En effet, le nombre de déclarations d'EI avec la prégabaline était presque 3 fois plus important qu'avec la gabapentine de 2007 à 2009. [66]

Une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques randomisés (ECR) de Zaccara G et al, parue dans *Epilepsia*, avril 2011 [67] a permis, grâce à des recherches effectuées dans MEDLINE, EMBASE et Cochrane CENTRAL jusqu'en février 2010, d'identifier les événements indésirables survenus chez les adultes pendant des traitements par prégabaline (toutes indications confondues).

Trente-huit ECR ont été inclus dans l'étude. Sur 39 EI, 20 (51 %) étaient associés de manière significative à la prégabaline (étourdissements, vertiges, incoordination, troubles de l'équilibre, ataxie, diplopie, vision floue, amblyopie, tremblements, somnolence, état confusionnel, troubles de l'attention, pensée anormale, euphorie, asthénie, fatigue, œdème, œdème périphérique, bouche sèche, constipation). Les risques relatifs les plus élevés ont été observés pour les EI liés à la cognition/coordination.

Il y avait une tendance dose-dépendante dans l'apparition des EI de la prégabaline, certains EI apparaissant à des doses plus faibles que d'autres.

D'autres EI concernaient un dysfonctionnement gastro-intestinal/métabolique (œdème, œdème périphérique, bouche sèche et constipation).

Contrairement à la classe cognition/coordination, ces EI étaient légèrement moins fréquents et ne présentaient pas de relation dose-réponse claire (sauf pour la constipation). [67]

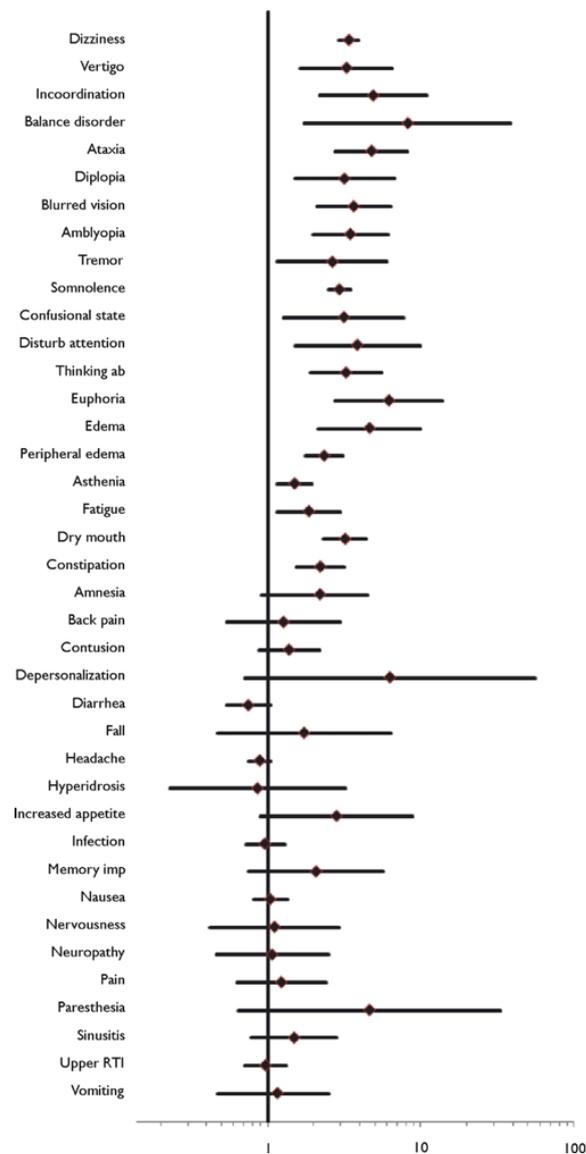


Figure 10 : Risques relatifs (IC à 99 %) d'événements indésirables (n = 39) éligibles pour l'évaluation de l'association avec le traitement par la prégabaline.

Plus particulièrement chez les enfants, une revue systématique des ECR d'Egunsola et al a évalué l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la gabapentine et de la prégabaline dans la douleur chez les enfants et les adolescents (<18 ans) jusqu'en 2017. Sept ECR ont pu être analysés (gabapentine en prophylaxie n=5 et prégabaline n=1). Les EI principalement retrouvés étaient les nausées avec la gabapentine et les vertiges puis les nausées pour la prégabaline. [68]

Une étude de Wilton LV et al publiée en 2017 [69], étudiant l'efficacité de la gabapentine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'adulte, a également permis de mettre en avant ses EI. Les effets secondaires étaient plus fréquents avec la gabapentine (6 personnes sur 10) qu'avec un placebo (5 personnes sur 10). Des vertiges, une somnolence, une rétention d'eau, et des problèmes lors de la marche sont survenus chez environ 1 personne sur 10 ayant pris de la gabapentine.

Une étude de cohorte observationnelle non interventionnelle, post-commercialisation de la gabapentine, a été menée en Angleterre auprès de 3 100 patients pour lesquels le médicament avait été prescrit en premier recours. [70]

La somnolence ou la sédation ont été identifiées comme l'EI le plus fréquent, survenant chez environ 6,7 % d'entre eux.

Les incidences des autres EI étaient les suivantes : maux de tête (3,6 %), fatigue (3,5 %), nausées et vomissements (2,6 %) et étourdissements (2,4 %). Les événements indésirables moins fréquents comprenaient des éruptions cutanées, des défauts visuels et une ataxie. Chez les 136 enfants âgés de moins de 12 ans dont les données ont été incluses dans l'étude, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient l'eczéma, les éruptions cutanées et les vomissements.

Enfin, des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge de la douleur en pédiatrie, publiée en 2017 par Hauer J et al pour l'*American Academy of Pediatrics* indiquent que les EI retrouvés avec les gabapentinoïdes sont sédation, nystagmus, tremblements et gonflements. [71]

C. Limites et forces de l'étude

La première limite de cette étude concerne la notification spontanée en pharmacovigilance. On estime qu'il y a environ 90% de sous-notification des cas d'effets indésirables (avec un taux médian de sous-déclaration plus élevé pour tous les effets indésirables que pour les effets indésirables plus graves). [72]

La notification en pharmacovigilance est également liée à différents types de biais : le biais de notification sélective avec certains effets indésirables plus déclarés que d'autres. De nombreux facteurs entrent en compte comme le type de notificateur, le médicament, le délai depuis la commercialisation (effet Weber), s'il s'agit d'un EI bien connu... Certains médicaments font plus l'objet de déclaration de pharmacovigilance que d'autres.

Il s'agit par exemple du biais de notoriété, les EI pour lesquels un lien causal a déjà été établi ont plus tendance à être déclarés par sentiment de certitude, ou lorsque les médias (grand public notamment) évoquent un EI spécifique avec un médicament, ou une actualité sur un médicament. Les déclarations peuvent alors augmenter, notamment depuis le libre accès à la déclaration de pharmacovigilance avec le portail de signalement (par exemple, trouble du cycle lors de la campagne de vaccination COVID 19, nouvelle formulation du LEVOTHYROX, contexte de l'élargissement de l'obligation vaccinale chez les enfants).

Par ailleurs, notre étude concerne des médicaments utilisés hors AMM, chez les enfants, ce qui pourrait influencer la déclaration des professionnels de santé soit en limitant la déclaration à cause de l'utilisation hors AMM ou au contraire en la favorisant, chez des médecins ayant une volonté de mieux faire surveiller les EI liés à l'utilisation de ces médicaments dans ces conditions.

La deuxième limite de cette étude est le manque de données cliniques et paracliniques pour certains cas.

La disparité quantitative et qualitative du contenu des notifications a pu représenter une difficulté à la description de certains cas lorsque des données étaient manquantes (date de début de prise, arrêt ou non des médicaments, évolution...).

Malgré les limites évoquées ci-dessus, cette étude présente des points forts.

Elle a été réalisée avec les données issues de la Base nationale de pharmacovigilance, qui contient à ce jour près d'1,3 million de déclarations bien détaillées cliniquement contrairement à ce qui est disponible sur d'autres bases de pharmacovigilance et ce qui est un atout pour analyser les profils de risque des médicaments.

De plus, avant d'être enregistré dans la base de données, chaque cas a été revu et analysé par un pharmacologue. Qui plus est, 94% des cas de notre étude ont été déclarés par des professionnels de santé, donc médicalement confirmés avec des données cliniques de qualité.

La large période choisie pour l'extraction des données représente elle aussi une force, elle a permis d'augmenter la puissance de notre étude.

Il s'agit de la première étude présentant des données de sécurité détaillées sur l'utilisation de ces médicaments chez les enfants afin de permettre une analyse du profil d'EI par rapport à ce qui est attendu chez les adultes.

En effet, la pharmacovigilance en pédiatrie revêt une importance toute particulière puisque le manque de médicaments testés et approuvés chez l'enfant se traduit par une importante prescription de médicaments sans autorisation de mise sur le marché ou prescrits avec une posologie ou une forme galénique différentes de celles initialement étudiées.

Plus de 50 à 60 % des médicaments prescrits chez l'enfant n'ont pas d'AMM pédiatrique. [73] Leur prescription ne repose donc pas sur des standards de qualité, d'efficacité et de sécurité exigés pour la mise sur le marché chez l'adulte.

Les essais cliniques réalisés avant commercialisation excluent les enfants et ne permettent de fournir qu'un premier profil de sécurité des médicaments avec les EI les plus fréquents.

L'extrapolation en pédiatrie des données obtenues chez l'adulte est possible dans la majorité des cas pour juger de l'efficacité des médicaments, mais elle est plus difficile, voire impossible, pour les données de sécurité. En effet, chez les enfants, les phénomènes de croissance et de maturation des organes peuvent être à l'origine de réactions différentes aux médicaments.

La pharmacovigilance en pédiatrie est donc essentielle et permet d'affiner le rapport bénéfices/risques et d'augmenter la sécurité des médicaments une fois commercialisés.

Pourtant, il existe aussi en pédiatrie une sous-notification importante, souvent liée au manque de temps, à la méconnaissance des systèmes de déclaration, à la crainte d'annoncer le (ou les) effet(s) indésirable(s) d'un médicament lors d'utilisations hors AMM ou d'annoncer des erreurs médicamenteuses. Toutes populations confondues, seuls 1 à 10 % des EI seraient notifiés. [74,75]

Nos travaux ont ainsi permis de mettre en évidence les effets indésirables des gabapentinoïdes rapportés dans la population pédiatrique, et de comparer ces derniers à ceux déjà observés chez les adultes, dans le cadre de la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Il s'est avéré que le profil d'effets indésirables ne différait pas de celui des adultes (défini dans le RCP). Ces données sont donc rassurantes pour l'usage de ces médicaments hors AMM dans la douleur neuropathique chez l'enfant.

V- CONCLUSION

La prise en charge des douleurs neuropathiques en pédiatrie représente un défi important, tant pour les patients que pour les professionnels de santé. Les informations et les études disponibles dans la littérature sur le sujet sont rares. Il s'agit d'un domaine peu étudié et encore mal compris.

La complexité de ces douleurs résulte en grande partie de la variabilité des symptômes, de la difficulté d'établir un diagnostic précis et de la nécessité de prendre en compte les aspects développementaux propres à l'enfance. Les professionnels de santé se doivent d'adopter une approche multidisciplinaire.

En ce qui concerne les traitements, il est nécessaire d'adapter l'approche thérapeutique à chaque patient. Les options disponibles incluent des médicaments, de la rééducation, de la physiothérapie ou de la psychothérapie.

Les médicaments prescrits dans la prise en charge de ces douleurs sont aujourd'hui utilisés en l'absence d'AMM, en se basant sur leur efficacité chez l'adulte et sur des recommandations d'experts pour la prise en charge pédiatrique. Ces recommandations préconisent en première intention la gabapentine ou l'amitriptyline, et en cas de douleurs mixtes le tramadol ou la morphine.

Aucune étude à ce jour ne détaille les effets indésirables des gabapentinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant. Ainsi, notre étude a permis de les caractériser et de les comparer à ceux déjà observés chez l'adulte.

Les affections du système nerveux, les affections psychiatriques et les affections cutanées représentent la part la plus importante des effets indésirables rapportés, dont la plupart étaient des EI attendus. Quelques EI inattendus ont été décrits dans lesquels d'autres médicaments potentiellement imputables sont parfois retrouvés.

Le profil d'effets indésirables ne différait pas de celui des adultes (défini dans le RCP) et ces données sont donc rassurantes pour l'usage de ces médicaments hors AMM dans la douleur neuropathique chez l'enfant.

Il semble primordial d'inciter les professionnels de santé, ainsi que la population, à déclarer les effets indésirables médicamenteux afin d'enrichir les données disponibles sur ces médicaments dans la population pédiatrique, exclue des essais cliniques. Les données recueillies par le système de pharmacovigilance permettent d'évaluer au mieux la sécurité de ces médicaments et de surveiller la balance bénéfices/risques. Par ailleurs seule la pharmacovigilance permet de mettre en évidence des effets rares et inattendus.

Enfin, il serait intéressant d'observer le profil d'effets indésirables dans la population pédiatrique des autres médicaments mentionnés dans les recommandations françaises ; l'amitriptyline, le tramadol et la morphine.

Pour poursuivre ces perspectives de recherche, une étude plus large du profil d'effets indésirables des gabapentinoïdes retrouvés dans la base de données internationale VigiBase pourrait être faite afin de confirmer avec des effectifs plus importants ce profil de sécurité.

Notre étude a ouvert la voie à de futures investigations afin de valider la sécurité d'utilisation des médicaments de la DN et ainsi tenter d'améliorer la qualité de vie et la prise en charge des jeunes patients atteints de douleurs neuropathiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Martinez V, Attal N, Bouhassira D, *et al.* Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2010;11:3–21.
- 2 Haute Autorité de Santé HAS. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. 1999. Disponible à https://www.has-sante.fr/jcms/c_540915/fr/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire (consulté le 21 Octobre 2023)
- 3 CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité. Disponible à <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053> (consulté le 21 Octobre 2023)
- 4 Definitions of Chronic Pain Syndromes. International Association for the Study of Pain (IASP). Disponible à <https://www.iasp-pain.org/advocacy/definitions-of-chronic-pain-syndromes/> (consulté le 21 Octobre 2023)
- 5 Haute Autorité de Santé HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient Disponible à https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf (consulté le 21 Octobre 2023)
- 6 Boureau F, Doubrère JF, Luu M. [Clinical approach in patients with chronic pain]. *Rev Prat*. 1994;44:1880–5.
- 7 Douleur · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Disponible à <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/> (consulté le 13 Avril 2023)
- 8 Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, *et al.* Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108:248–57.
- 9 Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. *Psychological Bulletin*. 1996;119:95–110.
- 10 N. Attal, D. Bouhassira. Stratégies d'évaluation des douleurs neuropathiques. Neurologie. Disponible à [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/\\$Estrategies%20d%20evaluation%20des%20douleurs%20neuropathiques.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/$Estrategies%20d%20evaluation%20des%20douleurs%20neuropathiques.pdf) (consulté le 10 Août 2023)
- 11 Prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant : recommandations de bonne pratique clinique. *Archives de Pédiatrie*. 2011;18:905–13.
- 12 Questionnaire DN4 et DN4 Pédiatrique (diagnostic de douleur neuropathique) – Pediadol. Disponible à <https://pediadol.org/questionnaire-dn4-douleur-neuropathique/> (consulté le 21 Octobre 2023)

- 13 Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, *et al.* Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur analg.* 2020;33:101–12.
- 14 Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176:325–52.
- 15 Haute Autorité de Santé HAS. Appareils de neurostimulation électrique transcutanée (TENS). Disponible à https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/neurostimulation_electrique_transcutanee_dm_eval_225.pdf (consulté le 21 Septembre 2023)
- 16 Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, *et al.* Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Frontiers in Psychiatry.* 2021;12.
- 17 Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé AFSSAPS. Afssaps_reco.pdf. Disponible à https://pediadol.org/wp-content/uploads/2004/11/Afssaps_reco.pdf (consulté le 26 Septembre 2023)
- 18 Avez-Couturier J. Traitements médicamenteux de la douleur neuropathique en pédiatrie. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* 2016;17:258–64.
- 19 Fournier-Charrière E. La douleur neuropathique Résumé des recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé de juillet 2009. *Archives de Pédiatrie.* 2010;17:665–6.
- 20 Résumé des caractéristiques du produit - LAROXYL 40 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments. Disponible à <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68969066&typedoc=R> (consulté le 7 Octobre 2023)
- 21 Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, *et al.* Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. *Therapies.* 2019;74:633–43.
- 22 Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments. Disponible à <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67298504&typedoc=R> (consulté le 27 Septembre 2023)
- 23 La gabapentine pour les douleurs neuropathiques chroniques chez l'adulte. Disponible à <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4>
- 24 Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance. n°11 Septembre 2019. Disponible à https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_addictovigilance_no11_pregabaline-2.pdf (consulté le 7 Octobre 2023)
- 25 Lapeyre-Mestre M, Ponte C, Addictovigilance RF. Données récentes d'addictovigilance sur la prégabaline en France. *Toxicologie Analytique et Clinique.* 2020;32:S33.

- 26 Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques): modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. ANSM. Disponible à <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage> (consulté le 7 Octobre 2023)
- 27 Résumé des caractéristiques du produit - LYRICA - Base de données publique des médicaments. Disponible à https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921157050/anx_157050_fr.pdf (consulté le 21 Novembre 2023)
- 28 Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008;31:1448–54.
- 29 Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, *et al.* Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13:332–6.
- 30 Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2013;7:131–8.
- 31 De Canecaude C, Rousseau V, Sommet A, *et al.* Tramadol-induced hypoglycemia: A pharmacovigilance study. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2021;35:933–6.
- 32 Montastruc PJ-L. BIP Occitanie 2019;26(3):36-56. Octobre 2019. Savoir utiliser son Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)
- 33 Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL; Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2010-2011 de pharmacovigilance en France. *Thérapie*. 2013 Mar-Apr;68(2):77-84.
- 34 Moulis F, Rousseau V, Abadie D, Masmoudi K, Micallef J, Vigier C, Pierre S, Dautriche A, Montastruc F, Montastruc JL. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011–2015 de pharmacovigilance en France. *Thérapie*. 2017 Dec;72(6):615-624.
- 35 Orellana Silva M, Yañez V, Hidalgo G, *et al.* 5% Lidocaine Medicated Plaster Use in Children with Neuropathic Pain from Burn Sequelae. *Pain Medicine*. 2013;14:422–9.
- 36 Goddard JM, Reaney RL. Lidocaine 5%–medicated plaster (Versatis) for localised neuropathic pain: results of a multicentre evaluation of use in children and adolescents. *Br J Pain*. 2018;12:189–93.
- 37 Cocuelle P-L. Efficacité des patchs de capsaïcine dans le traitement des douleurs chroniques du patient âgé de plus de 70 ans. Thèse médecine humaine et pathologie. 2021
- 38 Montastruc J-L. Pharmacovigilance and drug safety: Fair prescribing and clinical research. *Thérapie*. 2022;77:261–3.
- 39 Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance - février 2018. Disponible à https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2017/02/BPPV-fevrier_2018.pdf (consulté le 8 Octobre 2023)

- 40 Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, *et al.* The history of pharmacovigilance. *Therapies*. 2016;71:129–34.
- 41 La déclaration des effets indésirables. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023. Disponible à <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-declaration-des-effets-indesirables> (consulté le 10 Octobre 2023)
- 42 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000;356:1255–9.
- 43 Code de la santé publique - Légifrance. Article R5121-152. Disponible à https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982 (consulté le 22 Octobre 2023)
- 44 Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, *et al.* What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapies*. 2019;74:169–74.
- 45 Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. *Therapie*. 2016;71:143–50.
- 46 Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug-Safety*. 1999;20:109–17.
- 47 Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. 1985 Apr;40(2):111–8
- 48 Cercle de Réflexion sur l’Imputabilité (CRI), Arimone Y, Bidault I, *et al.*. *Therapie*. 2011;66:517–25.
- 49 Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, *et al.* Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapie*. 2016;71:179–86.
- 50 Jean-Luc Faillie, François Montastruc *et al.* L’apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. EM-Consulte. Disponible à <https://www.em-consulte.com/article/1052398/l-apport-de-la-pharmaco-epidemiologie-a-la-pharmac> (consulté le 1 Novembre 2023)
- 51 European Medicines Agency EMA. Actualité - Conclusions de l’EMA sur le sur-risque d’encéphalopathie avec l’ifosfamide en solution. ANSM. Disponible à <https://ansm.sante.fr/actualites/conclusions-de-lema-sur-le-sur-risque-dencephalopathie-avec-lifosfamide-en-solution> (consulté le 4 Novembre 2023)
- 52 Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ANSM. Actualité - L’ANSM suspend l’autorisation du médicament Ifosfamide EG. ANSM. Disponible à <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-suspend-lautorisation-du-medicament-ifosfamide-eg> (consulté le 5 Novembre 2023)
- 53 Chahal J, Arif MO, Achufusi TG. Gabapentin-Induced Liver Toxicity. *Am J Ther*. 2022;29:e751–2.

- 54 Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008;17:405–21.
- 55 Kibar S, Demir S, Sezer N, *et al.* Gabapentin-Induced Urinary Incontinence: A Rare Side Effect in Patients with Neuropathic Pain. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:341573.
- 56 Lettre d'information des CRPV. Pharmacovigilance de Bretagne. n1-janvier-fevrier-mars-2023. Disponible à <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2023/07/lettre-dinfo-des-CRPV-n1-janvier-fevrier-mars-2023.pdf> (consulté le 29 Octobre 2023)
- 57 Biour M, Daoud H, Ben Salem C. Pancréatotoxicité des médicaments. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2005;29:353–9.
- 58 Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, *et al.* Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36:573–8.
- 59 Ragucci MV, Cohen JM. Gabapentin-induced Hypersensitivity Syndrome. *Clinical Neuropharmacology*. 2001;24:103.
- 60 Bozikas VP, Garyfallos G, Nikolaidis N, *et al.* Pregabalin induced neutropenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32:907–8.
- 61 Gabapentine et prégabaline: une toxicité hépatique et sanguine parfois grave. *La revue Prescrire*. 2014;34:515–6.
- 62 Laville M-A, De La Gastine B, Husson B, *et al.* Faut-il se méfier de la prégabaline chez les patients âgés aux antécédents de troubles du rythme cardiaque? *La Revue de Médecine Interne*. 2008;29:152–4.
- 63 Certains médicaments antiépileptiques en cause dans des troubles de la vue. *Prescrire*. 1^{er} septembre 2017. Disponible à <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/53218/0/2017/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1> (consulté le 24 Octobre 2023)
- 64 T. Christiaens et J.M. Maloteaux. Effets indésirables oculaires liés aux médicaments administrés par voie orale – Partie 3 : Rétine et nerf optique. CBIP. Septembre 2022 Disponible à <https://www.cbip.be/fr/articles/3882.pdf?folia=3880&version=short> (consulté le 24 Octobre 2023)
- 65 Stangeland H, Handal M, Skurtveit SO, *et al.* Killing pain?: a population-based registry study of the use of prescription analgesics, anxiolytics, and hypnotics among all children, adolescents and young adults in Norway from 2004 to 2019. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32:2259–70.
- 66 Fuzier R, Serres I, Guitton E, *et al.* Adverse Drug Reactions to Gabapentin and Pregabalin. *Drug Saf*. 2013;36:55–62.
- 67 Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, *et al.* The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2011;52:826–36.

- 68 Egunsola O, Wylie CE, Chitty KM, *et al.* Systematic Review of the Efficacy and Safety of Gabapentin and Pregabalin for Pain in Children and Adolescents. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128:811.
- 69 Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2020.
- 70 Wilton LV, Shakir S. A Postmarketing Surveillance Study of Gabapentin as Add-on Therapy for 3,100 Patients in England. *Epilepsia*. 2002;43:983–92.
- 71 Hauer J, Houtrow AJ. Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. 2017;139. *American Academy of pediatrics*
- 72 Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385–96.
- 73 Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, *et al.* Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:1222–7.
- 74 Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32:19–31.
- 75 Neubert A. Pharmacovigilance in Pediatrics. *Pediatr Drugs*. 2012;14:1–5.

ANNEXES

Annexe 1 : Méthode française d'imputabilité réactualisée

Chronologie						
Administration du médicament	Délai d'apparition de l'effet					
	Suggestif			Compatible (ni suggestif, ni incompatible)		Incompatible
Evolution de l'effet	Ré-administration du médicament					
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)
« suggestive » : régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant.	C3	C3	C1	C3	C2	C1
« non concluante » - lésions irréversibles ou décès - évolution inconnue - recul insuffisant après l'arrêt du médicament - persistance de l'effet et médicament non arrêté - persistance de l'effet après administration unique	C3	C2	C1	C3	C1	C1
« non suggestive » : - absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - régression complète malgré la poursuite du médicament	C1	C1	C1	C1	C1	C1

Sémiologie									
Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/médicament			Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé		
	* évocatrice en raison : des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés								
Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(s)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique								
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	S3	S3	S2	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Non recherchée (ou bilan incomplet)	S3	S3	S1	S3	S2	S1	S3	S1	S1
Présente	S2	S2	S1	S2	S1	S1	S1	S1	S0

Informativité		Bibliographie	
Informations disponibles	a) le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament ;	B4 : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit	B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale, Meyler's) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline,...)
	b) la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.		
NI 2 : a et b sont renseignés.		B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)	B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.
NI 1 : a ou b est renseigné.			
NI 0 : ni a et ni b ne sont renseignés		Ajout du score B4 et suppression du score B0	

Tableau 8 Score d'imputabilité intrinsèque (I) de la méthode française d'imputabilité réactualisée de 2011 [12] à partir de la combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S).

Combinaison des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S)	Score d'imputabilité intrinsèque (I)
C0 ou S0	I0
C1S1	I1
C1S2	I2
C2S1	I2
C2S2	I3
C1S3	I4
C3S1	I4
C2S3	I5
C3S2	I5
C3S3	I6

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'eff et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 3 : Effets indésirables déclarés dans l'étude en termes HLT/PT

HLT/PT	EI non Graves	EI Graves
	Effectif	Effectif
Perturbations de l'humeur et de l'émotivité		3
Humeur euphorique (2) ; Irritabilité (1)		
Rash, éruptions et exanthème		3
Rash (2) ; Rash papuleux (1)		
Signes et symptômes neurologiques	1	2
Sensation vertigineuse (3)		
Erreurs et problèmes d'administration du produit		2
Administration d'une dose incorrecte (1) ; Erreur d'administration du produit (1)		
Troubles visuels NCA		2
Diplopie (1) ; Vision trouble (1)		
États asthéniques	2	
Malaise (2)		
Neutropénies	2	
Agranulocytose (1) ; Neutropénie (1)		
Pancréatites aiguë et chronique	2	
Pancréatite aiguë (2)		
Perturbations de la coordination et de l'équilibre	2	
Ataxie (1) ; Nystagmus (1)		
Affections bulleuses	1	
Dermite bulleuse (1)		
Affections vasculaires périphériques		1
Bouffée de chaleur (1)		
Anomalies de la parole et du langage	1	
Dysarthrie (1)		
Anomalies des éosinophiles	1	
Éosinophilie (1)		
Céphalées	1	1
Céphalée (2)		
Cholestase et ictère	1	
Cholestase (1)		
Comportement suicidaire et prédisposition à l'automutilation	1	
Idées suicidaires (1)		
Confusion et désorientation		1
État confusionnel (1)		
Déficiência visuelle et cécité	1	
Baisse de l'acuité visuelle (1)		
Délires		1
Délire (1)		
Dermites et eczémas	1	
Eczéma dyshidrosique (1)		

Diarrhées		1
Diarrhée (1)		
Douleurs gastro-intestinales et abdominales		1
Douleur abdominale (1)		
Encéphalopathies	1	
Encéphalopathie (1)		
Erreurs et problèmes de dispensation du produit		1
Erreur de dispensation de produit (1)		
Hallucinations		1
Hallucination (1)		
Infections bactériennes	1	
Folliculite (1)		
Leucopénies	1	
Leucopénie (1)		
Oedèmes	1	
Oedèmes périphériques (1)		
Perturbations de la conscience	1	1
Somnolence (2)		
Perturbations du langage et de l'élocution		1
Logorrhée (1)		
Prurit		1
Prurit (1)		
Sentiments et sensations		1
Sensation d'état anormal (1)		
Signes et symptômes de l'oreille interne		1
Vertige (1)		
Signes et symptômes généraux	1	
Affection aggravée (1)		
Surdosages	1	
Surdosage (1)		
Symptômes de fluctuation de l'humeur		1
Sautes d'humeur (1)		
Symptômes de nausées et vomissements		1
Nausée (1)		
Thrombocytopénies	1	
Thrombopénie (1)		
Tremblement		1
Tremblement (1)		
Troubles de l'appétit		1
Appétit diminué (1)		
Troubles de l'humeur	1	
Apathie (1)		
Troubles du comportement et de la socialisation		1
Agression (1)		
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque		1

Tachyarythmie (1)		
Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	1	
Tachycardie ventriculaire (1)		
Troubles psychiatriques du contrôle sphinctérien		1
Énurésie (1)		
Urticaires		1
Urticaire (1)		

Annexe 4 : Médicaments suspects ou concomitants de l'étude

Médicaments	Suspects	Concomitants
Gabapentine (NEURONTIN)	19	1
Prégabaline (LYRICA)	17	0
Sulfaméthoxazole/Triméthoprim (BACTRIM)	4	0
Morphine (ACTISKENAN)	1	3
Clonazépam (RIVOTRIL)	2	1 + II
Amitriptyline (LAROXYL)	1	2
Enoxaparine (LOVENOX)	0	3
Etoposide	2	0
Clorazépate (TRANXENE)	2	0
Oméprazole (MOPRAL)	0	2
Ondansétron	1	1
Paracétamol	0	2
Acide folique	0	1
Néfopam (ACUPAN)	0	1
Alfuzosine (XATRAL)	0	1
Aspirine (ASPEGIC)	0	1
Baclofène (LIORESAL)	1	0
Calcium carbonate (CALCIDOSE)	0	1
Carboplatine	1	0
Clindamycine	0	1
Codéine (CODENFAN)	0	1
Cyamémazine (TERCIAN)	0	1
Dexaméthasone acétate (DECTANCYL)	1	0
Duloxétine (CYMBALTA)	0	1
Potassium chlorure (DIFFU-K)	0	1
Dinutuximab (ATU nominative) (QARZIBA)	1	1
Fluconazole (TRIFLUCAN)	0	1
Insuline lispro (HUMALOG)	0	1
Hydroxyzine (ATARAX)	1	0
Ibuprofène	0	1
Ifosfamide	1	0
IG VENA	1	0
Imipénm (TIENAM)	1	0
Isotrétinoïne	0	1
Lévoﬂoxacine (TAVANIC)	1	0
MESNA	1	0
Méthotrexate	1	0
Métopimazine (VOGALENE)	0	1
Métronidazole	1	0
Mercaptopurine (PURINETHOL)	1	0
Modafinil (MODIODAL)	1	0
Macrogol, bicarbonate de sodium, chlorure de K de Na (MOVICOL)	0	1
Ropivacaïne (NAROPEINE)	0	1
Paroxétine (DEROXAT)	1	0
Polaramine	0	1
Fluticasone propionate/Salmétérol (SERETIDE)	0	1
Ondansétron (SETOFILM)	1	0
Sirolimus	1	0
Acitrétine (SORIATANE)	0	1
Imipénème/Cilastatine (TIENAM)	1	0
Tramadol (OROZAMUDOL)	1	0
Macrogol (TRANSIPEG)	0	1
Vincristine	1	0
Linézolide (ZYVOXID)	1	0

Annexe 5 : RCP Gabapentine et Prégabaline

GABAPENTINE

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques menées dans l'épilepsie (en association et en monothérapie) et dans les douleurs neuropathiques ont été regroupés dans une seule liste figurant ci-dessous, par classe et par fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans les études cliniques, la fréquence la plus élevée lui était attribuée.

Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquent</i> : leucopénie <i>Fréquence indéterminée</i> : thrombopénie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i> : agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : somnolence, étourdissements, ataxie <i>Fréquent</i> : convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes
Affections oculaires	<i>Fréquent</i> : troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : palpitations
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulences <i>Peu fréquent</i> : dysphagie <i>Fréquence indéterminée</i> : pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné <i>Fréquence indéterminée</i> : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : fatigue, fièvre <i>Fréquent</i> : œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal <i>Peu fréquent</i> : œdème généralisé

PREGABALINE

Le tableau énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Peu fréquent</i> : neutropénie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i> : humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido <i>Peu fréquent</i> : hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, agression, humeur changeante, dépersonnalisation, manque de mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie <i>Rare</i> : désinhibition, comportement suicidaire, idées suicidaires
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : étourdissements, somnolence, céphalées <i>Fréquent</i> : ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie <i>Peu fréquent</i> : syncope, stupeur, myoclonie, perte de connaissance, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, altération de la fonction mentale, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, malaise <i>Rare</i> : convulsions, parosmie, hypokinésie, dysgraphie, syndrome parkinsonien
Affections oculaires	<i>Fréquent</i> : vision trouble, diplopie <i>Peu fréquent</i> : perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux <i>Rare</i> : perte de la vue, kératite, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, <i>insuffisance cardiaque congestive</i> <i>Rare</i> : allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Peu fréquent</i> : éruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, prurit <i>Rare</i> : syndrome de Stevens-Johnson, sueurs froides

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

TITLE : DESCRIPTIVE STUDY OF THE ADVERSE EFFECTS OF GABAPENTINOIDS IN THE NATIONAL PHARMACOVIGILANCE DATABASE USED OFF AMM IN CHILDREN FOR NEUROPATHIC PAIN

ABSTRACT :

Introduction - Pregabalin and gabapentin are used off-label in the management of neuropathic pain in children. Gabapentin is listed in the 2009 AFSSAPS guidelines as a first-line treatment, but pregabalin is not. Very few safety data are available in the literature for this indication in children. This study enables us to compare the clinical data reported with the profiles of adverse events occurring in adults, as mentioned in the summary of product characteristics (RCP).

Objectives - Analysis of adverse event reports in children under 18 years of age treated with gabapentinoids for neuropathic pain.

Method - Retrospective descriptive study of adverse reactions to pregabalin and gabapentin used in neuropathic pain and occurring in children under 18 years of age from the National Pharmacovigilance Database (BNPV) from its creation until March 10, 2023.

Results - Over the study period, 310 cases were registered in the BNPV. Of these, 34 were identified as cases in which gabapentinoids were used for neuropathic pain, with 17 serious cases and 12 unexpected adverse events (out of 60 reported). The main adverse events reported in the paediatric population were neurological (20%), psychiatric (20%) and cutaneous (12%). Other, rarer effects are listed, such as hematological (8%), ocular (5%) or cardiac (3%) disorders. Their evolution is generally favorable and without sequelae.

Conclusion - The management of neuropathic pain in paediatrics represents a major challenge for both patients and healthcare professionals. To date, there are no studies detailing the adverse effects of gabapentinoids in this indication in children. The adverse event profile found in this study remains similar to that expected in adults, and the data are reassuring for the off-label use of gabapentin and pregabalin in children.

ÉTUDE DESCRIPTIVE DES EFFETS INDESIRABLES DES GABAPENTINOÏDES DANS LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE UTILISÉS HORS AMM CHEZ L'ENFANT DANS LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

RESUME en français

Introduction – La prégabaline et la gabapentine sont utilisées hors AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques chez l'enfant. La gabapentine figure dans les recommandations AFSSAPS 2009 en première intention, ce qui n'est pas le cas de la prégabaline. Très peu de données de sécurité sont disponibles dans la littérature dans cette indication chez les enfants. Cette étude permet de comparer les données cliniques déclarées aux profils des effets indésirables survenant chez l'adulte, mentionnés dans le RCP.

Objectifs – Analyse des notifications d'effets indésirables survenus chez les moins de 18 ans, traités par gabapentinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Méthode – Etude descriptive rétrospective des effets indésirables de la prégabaline et de la gabapentine, utilisées dans la douleur neuropathique et survenus chez les enfants de moins de 18 ans issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance depuis sa création jusqu'au 10 mars 2023.

Résultats – Sur la période d'étude, 310 cas ont été enregistrés dans la BNPV. Parmi eux, 34 cas ont été identifiés comme des cas dans lesquels les gabapentinoïdes étaient utilisés dans la douleur neuropathique ; avec 17 cas graves et 12 effets indésirables inattendus (sur 60 notifiés). Les principaux effets indésirables retrouvés dans la population pédiatrique sont neurologiques (20%), psychiatriques (20%) ou cutanés (12%). D'autres effets, plus rares, sont répertoriés, comme des affections hématologiques (8%), oculaires (5%) ou cardiaques (3%). Leur évolution est généralement favorable et sans séquelle.

Conclusion - La prise en charge des douleurs neuropathiques en pédiatrie représente un défi important, tant pour les patients que pour les professionnels de santé. Aucune étude à ce jour ne détaille les effets indésirables des gabapentinoïdes dans cette indication chez l'enfant. Le profil des effets indésirables retrouvé dans cette étude reste similaire à celui attendu chez les adultes et les données sont rassurantes pour l'usage hors AMM de la gabapentine et la prégabaline chez l'enfant.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : DE de Docteur en Pharmacie

MOTS-CLES : Gabapentine, Prégabaline, gabapentinoïdes, douleurs neuropathiques, enfants, pédiatrie, effets indésirables, pharmacovigilance

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Service de Pharmacologie Clinique et Médicale - Faculté de Médecine

37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Claire DE CANECAUDE