

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

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2076

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Marine TAMBON**

**REVUE SYSTEMATIQUE DU RISQUE DE DEPRESSION RESPIRATOIRE ET  
DE MORTALITE LIE A LA PRISE CONCOMITANTE D'OPIOÏDES ET DE  
GABAPENTINOÏDES CHEZ L'HOMME**

Date de soutenance : 11 octobre 2022

Directeur de thèse : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE

**JURY**

Président : Pr Anne ROUSSIN  
1<sup>er</sup> assesseur : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE  
2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Emilie JOUANJUS  
3<sup>ème</sup> assesseur : Dr Camille PONTE  
4<sup>ème</sup> assesseur : Pr Hélène PEYRIERE

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé**  
**au 4 avril 2022**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
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.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - 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

## 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 COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		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
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) 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 AMRANE <del>Dybia</del>	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L.	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

# REMERCIEMENTS

---

A ma directrice de thèse :

**A Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE,**

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre aide, votre disponibilité et votre soutien tout au long de ce travail. Vos retours et vos explications m'ont permis d'approfondir mes connaissances.

Au président du jury :

**A Madame le Professeur Anne ROUSSIN,**

Mes sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici, l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury :

**A Madame le Docteur Camille PONTE,**

Mes sincères remerciements d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour tous tes précieux conseils, je garde un très bon souvenir de mon stage.

**A Madame le Docteur Emilie JOUANJUS,**

Mes sincères remerciements d'avoir accepté de siéger dans mon jury ainsi que pour l'attention portée à mon travail.

**A Madame le Professeur Hélène PEYRIERE,**

Je suis très honorée de votre présence parmi les membres de ce jury. Mes sincères remerciements.

### A ma famille,

A mon amour, merci d'être là tous les jours. Merci pour ta motivation et ta patience, sans parler de ton aide sans faille. Merci de croire en moi et de soutenir toutes mes idées les plus folles !

A mes parents, merci pour votre soutien tout au long de ses années. Merci de m'avoir appris ce qu'étaient le travail et l'indépendance. Je garde en mémoire, LA phrase mythique de ces longues années, au détour d'un BBQ post-paces : « 9 ans ??? c'est 9 ans pour être pharmacien ? Mais tu vas rester ici encore 9 ans ? ». Finalement, le temps passe vite en famille. Merci encore pour tout (et surtout pour cette longue relecture !!).

Sans oublier ma petite Eléa, tu es une sœur en or, alors ne change rien ! Merci Ludo, pour ta bonne humeur. Et encore merci à cette team de choc, pour la relecture et la compilation !!!

A papi et mamie, merci pour votre soutien. Quand je pense à toutes ses années, je me souviens surtout de tous les petits dej' chez vous, même s'il fallait faire un détour pour venir. Merci à Parrain, Sandrine, Maxence et Arthur pour vos bons conseils et votre cool attitude, on a toujours le moral quand on repart de chez vous !

A Bruno, merci d'avoir pris le temps de relire cette thèse. Sans oublier vos blagues légendaires.

### A mes amis,

A Aurélie, je ne compte même plus les années, tu es une vraie perle rare. Je suis convaincue que dans 20 ans on sera toujours là à se faire virer non plus des restaurants mais des salons de thé pour finir par refaire le monde dans la voiture. Merci d'être toujours là pour moi et de me motiver.

A Alizée, une sage personne t'a dit qu'on avait qu'un binôme à la fac et qu'il fallait bien le choisir, elle avait raison ! Alors merci à notre niveau d'anglais pour ce binôme enflammé (et c'est le cas de le dire) et surtout à toi, pour avoir supporté ma poisse légendaire. Binôme en TP ou binôme sur un chantier, c'est toujours le fou rire garanti !

A Ségolène, merci pour ta sagesse, ta joie de vivre et ta patience. Merci de tout rendre simple, facile et agréable. Il suffit de manger ensemble pour que je reparte l'esprit tranquille.

A la team paces, Amélie, Anne-Claire, Cassandre, Emma, Marine, Mathilde, Pauline et Sylvie, merci pour tous les bons moments, même quand vous êtes aux quatre coins du monde !

A Anne-Cécile, merci pour ces quatre années d'internat qui n'auraient pas été pareilles sans toi.

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	4
TABLE DES MATIÈRES .....	6
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX .....	8
TABLE DES ANNEXES .....	9
TABLE DES ABRÉVIATIONS .....	10
I. INTRODUCTION .....	12
1. Gabapentinoïdes : propriétés pharmacologiques et indications .....	12
2. Promotion des gabapentinoïdes et place dans la prise en charge des patients .....	12
3. Crise des opioïdes et place des gabapentinoïdes .....	13
4. L'analgésie multimodale .....	13
5. Epargne des opioïdes dans l'analgésie multimodale .....	14
6. Surveillance du potentiel d'abus : le système français d'addictovigilance .....	14
7. Sécurité d'emploi des gabapentinoïdes .....	15
a. Les effets indésirables des gabapentinoïdes .....	15
b. Les cas d'abus et de dépendance .....	16
i. Historique .....	16
ii. Populations identifiées .....	17
iii. Raisons du mésusage à visée récréative .....	17
iv. Alertes des professionnels de santé .....	17
8. Dépression respiratoire, gabapentinoïdes et opioïdes .....	18
a. Rappel pharmacodynamique .....	18
b. Recherche toxicologique des gabapentinoïdes .....	18
9. Objectif de l'étude .....	19
II. MATERIEL ET METHODE .....	20
1. Revue systématique de la littérature .....	20
2. Population à l'étude .....	20
3. Année de recueil .....	20
4. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles .....	20
5. Méthode de recherche .....	21
a. Recherche documentaire .....	21
b. Grille de recueil des données .....	21

III. RESULTATS .....	22
1. Diagramme de flux .....	22
2. Rapports de cas .....	24
a. Trois cas de troubles respiratoires dans un contexte péri-opératoire .....	24
b. Deux cas de troubles respiratoires dans un contexte de douleur .....	25
c. Sept cas de décès par poly-intoxication .....	26
3. Etudes cas-témoins .....	27
a. Etudes monocentriques .....	27
b. Etudes sur bases de données .....	27
4. Etudes descriptives écologiques .....	29
5. Etudes de cohorte .....	30
a. Contexte péri-opératoire .....	30
i. Bases de données populationnelles .....	30
ii. Etudes monocentriques .....	32
b. Contexte de douleurs chroniques .....	33
c. Contexte de traitement substitutif aux opioïdes .....	34
6. Etudes cliniques .....	36
IV. DISCUSSION .....	38
1. Contexte péri-opératoire .....	38
2. Contexte de douleurs chroniques .....	39
3. Contexte de traitement substitutif aux opioïdes .....	40
4. Concernant les gabapentinoïdes .....	41
5. Concernant les opioïdes dit « faibles » .....	41
6. Levée de la tolérance aux opioïdes .....	42
7. Forces et faiblesses .....	42
V. CONCLUSION .....	43
BIBLIOGRAPHIE .....	44
ANNEXES .....	51
SERMENT DE GALIEN.....	87

# TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

---

FIGURE n°1 : Diagramme de Flux .....	22
TABLEAU n°1 : Liste des articles inclus dans l'étude .....	23

## TABLE DES ANNEXES

---

ANNEXE 1 : Protocole n° CRD42022303493 (PROSPERO) .....	51
ANNEXE 2 : Recueil de données des rapports de cas .....	62
ANNEXE 3 : Recueil de données des études cas-témoins .....	69
ANNEXE 4 : Recueil de données des études descriptives écologiques .....	74
ANNEXE 5 : Recueil de données des études de cohorte .....	75
ANNEXE 6 : Recueil de données des études cliniques .....	85

## TABLE DES ABREVIATIONS

---

AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATCD	: Antécédents
ASOS	: Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
BZD	: Benzodiazépines
CEIP-A	: Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance -Addictovigilance
CIM	: Classification Internationale des Maladies
CPRD	: Clinical Practice Research Datalink
CSP	: Code de la Santé Publique
DRAMES	: Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	: European Medicines Agency
ET	: Ecart-type
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
HAS	: Haute Autorité de Santé
HR	: Hazard Ratio
HRa	: Hazard Ratio ajusté
HTA	: Hypertension Artérielle
IC95	: Intervalle de Confiance à 95 %
IV	: Intraveineux
LC	: Long Cours
LI	: Libération Immédiate
LP	: Libération Prolongée
mEq	: Equivalent de morphine
OFDT	: Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OPPIDUM	: Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OR	: Odds Ratio

ORa : Odds Ratio ajusté

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

Overdose : Tableau de surdose opioïde dont la détresse respiratoire avec ou sans décès

PCA : Patient Controlled Analgesia

PRISMA : Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RR : Risque Relatif

RRa : Risque Relatif Ajusté

SB : Si Besoin

SC : Sous-Cutané

SpO<sub>2</sub> : Saturation Pulsée en Oxygène

TSO : Traitement de Substitution de la dépendance aux Opiïdes

# I. INTRODUCTION

---

## 1. Gabapentinoïdes : propriétés pharmacologiques et indications

La gabapentine et la prégabaline constituent la classe pharmacologique des gabapentinoïdes.<sup>1,2</sup> Un troisième médicament complète cette classe, la mirogabaline, qui est à ce jour uniquement disponible au Japon.<sup>3</sup>

Les gabapentinoïdes sont des dérivés structurels du GABA (acide gamma-aminobutyrique) sans action directe sur les cibles pharmacologiques du GABA. Pour rappel, le GABA est un acide aminé qui a un rôle de neuromédiateur, il est le principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central.<sup>4</sup> A l'inverse, le glutamate est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans l'excitabilité des neurones, en opposition au GABA.<sup>5</sup>

Les gabapentinoïdes se lient à la protéine  $\alpha 2\text{-}\delta$ , une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants. Cette liaison induit une modification de l'activité des canaux calciques voltage-dépendants en inhibant l'entrée du calcium au niveau de la cellule ce qui diminue la libération de neurotransmetteurs tel que le glutamate. Les gabapentinoïdes ont été initialement développés et indiqués dans l'épilepsie (gabapentine), puis dans les douleurs neuropathiques (gabapentine et prégabaline) et le trouble anxieux généralisé (uniquement pour la prégabaline). Enfin, la prégabaline a une indication pour la fibromyalgie aux Etats-Unis,<sup>2</sup> indication qui n'a pas été approuvée au niveau Européen.<sup>1,2</sup>

## 2. Promotion des gabapentinoïdes et place dans la prise en charge des patients

La gabapentine a été initialement commercialisée en 1994 suivie par la prégabaline en 2004 et présentées à l'origine comme des médicaments dénués de potentiel d'abus.<sup>6</sup>

Les gabapentinoïdes sont largement utilisés dans les douleurs neuropathiques (indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM))<sup>7</sup> mais aussi dans d'autres indications hors-AMM telles que la fibromyalgie (en Europe) et autres douleurs (y compris des douleurs post-chimiothérapies).<sup>8,9</sup>

En raison de son indication dans le trouble anxieux, la prégabaline a été promue pour la prise en charge de la dépendance aux benzodiazépines et à l'alcool ou pour diminuer le recours aux benzodiazépines dans les populations avec troubles de l'usage de substances.<sup>10,11</sup> Aux Etats-Unis, la gabapentine serait plus largement utilisée dans le contexte de l'alcoolodépendance. A l'inverse de la situation Européenne, la prégabaline a obtenu une AMM aux Etats-Unis avec une mise en garde sur son potentiel d'abus, conduisant à une utilisation relativement moins importante.<sup>12</sup>

La place des gabapentinoïdes est différente d'un pays à l'autre. En France, l'utilisation de la prégabaline est majoritaire à celle de la gabapentine, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays ; aux Etats-Unis, la gabapentine est majoritairement prescrite ; au Royaume-Uni, les deux médicaments sont prescrits. Dans l'ensemble de ces pays, le même constat est fait depuis plusieurs années : les prescriptions des gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) augmentent.<sup>10</sup>

### **3. Crise des opioïdes et place des gabapentinoïdes**

Les opioïdes, utilisés dans la prise en charge de la douleur depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle, sont des analgésiques très efficaces.<sup>13</sup> Or, le risque d'abus et de dépendance lié à leurs propriétés pharmacologiques peut entraîner une augmentation des situations de dépression respiratoire et de décès en cas de surdosage lors de la diffusion de leur utilisation non raisonnée à l'échelle de la population générale. C'est ainsi que s'est développée la crise des opioïdes aux Etats-Unis à partir d'une promotion du recours aux analgésiques opioïdes au début des années 1990.<sup>14</sup>

Les opioïdes étaient essentiellement prescrits dans la prise en charge des douleurs cancéreuses (traditionnellement analgésiques de palier 3 de l'OMS), or, dans les années 1990, leur utilisation a été encouragée dans la prise en charge de tout type de douleurs chroniques. Les firmes pharmaceutiques ont joué un rôle important dans la prescription massive des opioïdes en décrivant l'oxycodone comme un médicament sans risque addictif et très efficace dans la prise en charge de la douleur.<sup>15</sup> Cela a conduit à de nombreux cas d'overdoses et de dépendances. Malgré des mesures réglementaires (modification de la prise en charge de la douleur)<sup>16</sup> et un état d'urgence sanitaire proclamé en octobre 2017 par le Président américain, la situation ne s'est pas améliorée (plus de 500 000 décès liés aux opioïdes ont été recensés depuis les années 2000).<sup>13</sup>

### **4. L'analgésie multimodale**

Dans les années 1990 plusieurs équipes ont travaillé dans la stratégie analgésique. Plusieurs constats ont été faits :

- Plusieurs antalgiques sont nécessaires pour contrôler les différents types de douleurs.
- Les opioïdes ont des effets indésirables importants (dépression respiratoire, hyperalgésie).
- L'association de plusieurs antalgiques avec des mécanismes d'action différents augmentent l'effet antalgique, ce qui diminue les doses nécessaires de chaque antalgique.

Cette association d'analgésiques est appelée analgésie multimodale : « *il s'agit d'associer des médicaments analgésiques et des techniques ayant des sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques* ». <sup>17</sup>

Plusieurs associations de médicaments sont utilisées en fonction du type de chirurgie et du type de douleur post-opératoire. On retrouve par exemple, le paracétamol, les AINS, les corticoïdes, le néfopam ainsi que les gabapentinoïdes et les opioïdes. <sup>17</sup>

## **5. Epargne des opioïdes dans l'analgésie multimodale**

Le concept de l'analgésie multimodale peut s'appliquer également à la prise en charge de la douleur chronique. Afin d'épargner les opioïdes qui vont être utilisés au long cours, les gabapentinoïdes ont pris une place importante dans la stratégie thérapeutique, avec un double objectif de recherche d'un effet synergique et d'une diminution de doses d'opioïdes. Aujourd'hui, cette utilisation des gabapentinoïdes dans l'analgésie multimodale commence à être remise en cause. D'une part, l'efficacité des gabapentinoïdes dans les douleurs post-opératoires est controversée et d'autre part, ils présentent des effets indésirables même à faible dose (sédation et augmentation du risque de dépression respiratoire lors de l'association aux morphiniques). <sup>18</sup>

## **6. Surveillance du potentiel d'abus : le système français d'addictovigilance**

Le réseau français d'addictovigilance se compose de 13 centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP-A) repartis sur la France. <sup>19</sup>

Il a été créé au début des années 1990 dans l'objectif de surveiller et d'évaluer le potentiel d'abus des substances psychoactives (médicaments, substances légales et illégales, plantes...) à l'exception de l'alcool et du tabac. Dans cet objectif, les acteurs du réseau ont pour mission d'identifier les signaux d'abus, de dépendance et de complications liés à de nouvelles substances ou de nouvelles modalités d'usage ; les données recueillies sont analysées et partagées aux autorités de santé et aux professionnels de santé. <sup>19</sup>

Cette surveillance repose sur la notification obligatoire par les professionnels de santé, complétée par la réalisation périodique d'enquêtes spécifiques :

- OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) : recueil continu avec analyse annuelle des ordonnances suspectes et/ou repérées comme falsifiées par un réseau de pharmacies sur tout le territoire.

- DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) : analyse annuelle des substances identifiées à partir des analyses toxicologiques réalisées dans un cadre médico-légal et imputées dans la cause du décès.
- DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) : recueil continu annuel des données concernant les décès impliquant des médicaments antalgiques, ne rentrant pas dans le champ de l'enquête DRAMES (pas de notion confirmée d'abus ou de dépendance).
- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : recueil annuel (un mois) de la consommation de substances psychoactives par les usagers accueillis dans les structures spécialisées volontaires.
- ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) : enquête annuelle (deux semaines) avec recueil de toutes les ordonnances concernant un antalgique soumis à la réglementation des stupéfiants auprès de pharmacies sur tout le territoire.
- Soumission Chimique : enquête annuelle avec recueil continu des cas de soumission chimique avérés avec analyse toxicologique.<sup>19</sup>

## **7. Sécurité d'emploi des gabapentinoïdes**

### **a. Les effets indésirables des gabapentinoïdes**

Par leur mécanisme d'action, certains effets indésirables sont attendus. Les gabapentinoïdes se lient à plusieurs sous-types de canaux calciques voltage-dépendants, dont notamment les sous-types 1 et 2 (s1 et s2). Ces canaux calciques voltage-dépendants (s1 et s2) sont présents au niveau cérébral, au niveau des tissus musculaires squelettiques et cardiaques. Si des études ne retrouvent pas d'altération des fonctions cardiaques,<sup>20</sup> on retrouve dans la littérature internationale des cas ou des études observationnelles rapportant des effets cardiaques et/ou vasculaires.<sup>21-24</sup>

L'utilisation de la prégabaline et de la gabapentine entraîne des effets indésirables identifiés dès l'AMM et/ou progressivement introduits dans les caractéristiques des produits. On retrouve notamment un effet sédatif avec somnolence, confusion, vertiges, des effets cardio-vasculaires (hypertension artérielle, tachycardie), des troubles psychiques (agressivité) et un effet dépresseur respiratoire. On observe des signes de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement, nécessitant une décroissance progressive par palier en cas d'exposition prolongée.<sup>1,2</sup>

Enfin, au cours des derniers mois, de nouvelles alertes de sécurité ont émergé pour la prégabaline, d'une part avec un risque suicidaire suspecté, d'autre part avec un risque malformatif avéré pendant la grossesse (malformations du système nerveux, œil, fentes oro-faciales, système urinaire et organes génitaux, en

comparaison avec les autres antiépileptiques), conduisant l'ANSM à publier le 29 juin 2022 une recommandation rappelant que la prégabaline ne devait pas être utilisée au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.<sup>25</sup>

## **b. Les cas d'abus et de dépendance**

### **i. Historique**

A la suite de plusieurs cas d'abus et de pharmacodépendance rapportés dans les pays scandinaves, l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) a pour la première fois cité la prégabaline en 2014 en tant que nouvelle substance psychoactive (NPS), dans le rapport européen sur les drogues.<sup>26</sup> En France, le premier cas d'usage récréatif de prégabaline a été rapporté au système français d'addictovigilance en 2011, conduisant à la mise en place d'une enquête nationale d'addictovigilance sur ce médicament avec des points réguliers à partir de 2012. Un rapport présenté en 2015 avait mis en évidence une très forte augmentation de l'utilisation de la prégabaline avec une banalisation de la part des professionnels de santé, malgré une alerte sur la situation internationale. Une étude pharmaco-épidémiologique menée sur les données de l'assurance maladie (sur les nouveaux utilisateurs de 2006 à 2015 de prégabaline, comparés aux nouveaux utilisateurs de gabapentine et de duloxétine) a montré que le risque de mésusage (dépassement de la dose maximale de l'AMM) était significativement supérieur pour la prégabaline.<sup>27</sup> Pour les sujets n'ayant pas de trouble de l'usage identifié avant le début de l'exposition médicamenteuse (facteur fortement associé à l'apparition d'un mésusage) le risque de développer une dépendance après cet épisode de mésusage était significativement supérieur avec les gabapentinoïdes (environ 10% des mésuseurs) comparés à la duloxétine.

La présentation des données d'addictovigilance et de cette étude a conduit l'ANSM à rappeler le 30 juin 2016 les conditions de l'AMM de la prégabaline, en insistant sur les précautions lors de la prescription chez des patients avec des antécédents de troubles de l'usage.<sup>28</sup>

*« L'ANSM souhaite mettre en garde les professionnels de santé sur les conditions de prescription de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie. En effet, depuis 2010, les spécialités à base de prégabaline font l'objet de signalements de cas d'abus et de dépendance en France et en Europe, justifiant la mise en place en 2013 d'un suivi national d'addictovigilance ».*

Malgré cette alerte, le mésusage et ses conséquences ont progressé dans les années suivantes, avec notamment une implication en augmentation dans les cas de décès enregistrés dans DRAMES, en association avec des opioïdes.<sup>29</sup> Devant la progression du phénomène malgré les alertes successives, des mesures réglementaires (modification des règles de prescription et de délivrance avec prescription sur ordonnances sécurisées et limitation de la durée maximale à 6 mois pour la prégabaline) ont été mises en

place en mai 2021. Afin d'anticiper et de vérifier la possibilité d'un report, une enquête d'addictovigilance a été ouverte en 2021 pour la gabapentine.<sup>19</sup>

## **ii. Populations identifiées**

Les cas d'abus et de dépendance à la prégabaline sont retrouvés dans deux grandes populations très différentes.

D'une part, on retrouve les usagers de drogues qui recherchent des effets euphorisants, sédatifs ou de défonce. C'est une population jeune, de sexe masculin et en situation précaire.

D'autre part, on retrouve une population de patients, sans antécédent de mésusage, qui ont eu une prescription de prégabaline dans un contexte médical. Ces patients ont augmenté progressivement les doses et se sont retrouvés dans des situations de dépendance ou de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement.<sup>6,30</sup>

## **iii. Raisons du mésusage à visée récréative**

Le mésusage à visée récréative est lié à plusieurs raisons :

- La prégabaline a une absorption rapide par voie orale et une augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelles à la dose administrée.<sup>6</sup>
- L'accès aux gabapentinoïdes est plus facile que les produits illicites (ordonnances de complaisance, ordonnances falsifiées ...).<sup>29</sup>
- Sur le marché noir, les gabapentinoïdes sont moins onéreux que d'autres produits illicites telle que l'héroïne par exemple.<sup>29</sup>
- Des études chez l'animal ont montré un effet de circuit de la récompense lié à la prise de prégabaline. Le neurotransmetteur glutamate jouerait un rôle dans ce circuit.<sup>31</sup>

## **iv. Alertes des professionnels de santé**

Depuis plusieurs années, différents signaux alertent les autorités de santé françaises sur les risques liés aux gabapentinoïdes : rapports d'addictovigilance, cohorte de 13 869 patients réalisée par le CEIP de Toulouse, la littérature, le rapport OEDT, la recommandation en 2014 du comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments d'inscrire la prégabaline sur un plan de gestion des risques (PGR), etc.<sup>7</sup>

Ces alertes ont permis de changer la réglementation liée à la prescription et à la délivrance de la prégabaline. Depuis le 24 mai 2021, les prescriptions sont obligatoirement sur une ordonnance sécurisée et pour une durée maximale de 6 mois (contre 12 mois auparavant). Seule la prégabaline est concernée par cette mesure réglementaire, la gabapentine étant moins citée dans les signalements (lié à une consommation plus faible en France).<sup>32</sup>

## **8. Dépression respiratoire, gabapentinoïdes et opioïdes**

### **a. Rappel pharmacodynamique**

Les opioïdes ont une action sur les centres respiratoires et modifient la réponse aux stimuli d'hypoxémie ou d'hypercapnie. De plus, ils agissent au niveau des centres bulbaires, zone impliquée dans la régulation de la fréquence respiratoire. Ces différents mécanismes induisent une dépression respiratoire dose dépendante.<sup>33</sup> Lors d'une prise chronique d'opioïdes, ce risque de dépression respiratoire diminue par l'instauration d'une tolérance des récepteurs aux opioïdes.<sup>34</sup>

Depuis plusieurs années, des études sont menées sur le risque de dépression respiratoire des gabapentinoïdes. Notamment, Lyndon et al.<sup>35</sup> ont montré que la prégabaline (S-prégabaline) avait induit une dépression respiratoire en moins de 5 minutes chez des souris après l'administration de 200 mg/kg. De plus, ils ont montré que chez une souris tolérante aux morphiniques (10 mg/kg), il y avait une dépression respiratoire lors de l'administration de prégabaline (20 mg/kg). Lors de l'administration de 20 mg/kg de prégabaline en même temps que 10 mg/kg de morphine chez une souris naïve aux opioïdes, il n'y a pas eu de dépression respiratoire. Cette information est complétée par l'étude de Hill et al.<sup>36</sup> montrant que la prégabaline levait partiellement la tolérance à la dépression respiratoire des opioïdes.<sup>35,36</sup>

### **b. Recherche toxicologique des gabapentinoïdes**

Des cas de décès liés à la prise de gabapentinoïdes ont été recensés dans plusieurs pays (pays scandinaves, Royaume-Uni) à partir des années 2010.<sup>25</sup> En Finlande, ces dosages ont été mis en œuvre de façon systématique depuis la mise sur le marché de la prégabaline, ce qui a permis de quantifier des cas d'overdose où la prégabaline était impliquée.<sup>37,38</sup>

En France, la recherche de la prégabaline n'était pas recommandée dans les recherches toxicologiques, pouvant expliquer que peu de cas de décès liés aux gabapentinoïdes aient été déclarés.

Au vu de la multiplication des décès par overdose où la prégabaline était impliquée, le réseau français d'addictovigilance et la Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) ont discuté de l'opportunité de l'inclusion des gabapentinoïdes dans les recherches toxicologiques biologiques et médico-

judiciaires.<sup>29,30</sup> En novembre 2021, la Société Française de Toxicologie Analytique, a mis à jour la liste des substances recommandées dans les dosages toxicologiques. Désormais, la prégabaline et la gabapentine font partie de la liste et pourront être recherchées lors de décès suspects ou lors d'intoxications non létales.<sup>32</sup>

## 9. Objectif de l'étude

Avec l'augmentation des prescriptions des gabapentinoïdes, 10<sup>ème</sup> rang des prescriptions mondiales en 2018, on observe de plus en plus de cas d'overdoses.<sup>15,39</sup>

En effet, les gabapentinoïdes sont largement utilisés dans la prise en charge de la douleur (AMM ou hors AMM), et régulièrement associés aux opioïdes.<sup>15</sup> De plus, les gabapentinoïdes ne cessent d'être de plus en plus cités dans les enquêtes d'addictovigilance.<sup>19</sup>

Depuis plusieurs années, plusieurs pays signalent des cas de décès ou de dépressions respiratoires en lien avec la prise de gabapentinoïdes et notamment lors de l'association aux opioïdes. Ces cas sont très différents et peuvent être dans un contexte médical, médico-légal ou de mésusage.<sup>35,40,41</sup>

Le risque de dépression respiratoire est bien connu pour les opioïdes, que ce soit dans un contexte médical ou dans un contexte de mésusage. Ce risque de dépression respiratoire est soumis à la tolérance.<sup>36</sup>

En revanche, de nombreuses questions persistent sur le risque de décès liés aux gabapentinoïdes seuls ou en association aux opioïdes.

Actuellement, nous ne connaissons pas le risque de dépression respiratoire lors de l'association gabapentinoïdes-opioïdes, que ce soit dans un contexte thérapeutique ou dans un contexte de détournement. Est-ce dû uniquement aux gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) ou aux opioïdes seulement ou à la co-administration des deux médicaments ? Est-ce que le risque de dépression respiratoire est similaire lorsque le patient est naïf aux opioïdes ou lorsqu'il est tolérant et qu'un gabapentinoïde est introduit ? Est-ce que la prégabaline et la gabapentine exposent aux mêmes risques ? Existe-t-il un risque différent lors de la prise d'opioïdes dit « faibles » ou « forts » ? Est-ce que le risque de dépression respiratoire est similaire lors d'un usage thérapeutique (exemple en post-opératoire) ou dans un cas de mésusage ?

L'objectif de ce travail de thèse était de caractériser et quantifier le risque de dépression respiratoire lors de l'association gabapentinoïdes-opioïdes à partir d'une revue systématique de la littérature scientifique internationale et ce pour tous les profils de patients et dans tous les contextes d'utilisation.

## II. MATERIEL ET METHODE

---

### 1. Revue systématique de la littérature

La revue de la littérature a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses).<sup>42</sup> Conformément aux recommandations, un protocole a été enregistré le 11 mars 2022 dans PROSPERO. Le numéro d'enregistrement du protocole est le CRD42022303493. Le protocole est présenté dans l'annexe n°1.

### 2. Population à l'étude

La population à l'étude est toute personne humaine exposée à un opioïde et un gabapentinoïde. L'exposition doit être à visée thérapeutique (analgésie péri-opératoire, douleur aiguë ou chronique, traitement d'entretien aux opioïdes thérapeutiques) ou dans le cadre de troubles liés à l'usage d'opioïdes ou de gabapentinoïdes (avec des antalgiques opioïdes détournés ou des opioïdes illicites). Les populations ou les individus inclus sont exposés à un opioïde spécifique et défini (avec le nom de la ou des substances spécifiques, gamme de doses pour les sujets inclus dans les essais cliniques). Les populations de moins de 15 ans ont été exclues.

### 3. Année de recueil

Il n'y a pas de limite de début, la date de fin a été fixée au 31 décembre 2021. Cette date correspond à la date de publication des articles.

### 4. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

Différents types d'études ont été inclus. Les essais cliniques randomisés, qui permettent d'étudier le risque de surdosage dans un contexte expérimental. Les études comparatives observationnelles : études de cohorte, études cas-témoins. Ces études permettent d'étudier le risque de surdosage et de décès dans différents contextes d'utilisation des médicaments. Les rapports de cas individuels : rapports de cas, séries de cas, études transversales. Ces études permettent de caractériser le niveau de doses impliquées, le type d'opioïdes, le profil des patients, les circonstances de survenue dans une approche qualitative.

Les articles de revues et les résumés de congrès scientifiques n'ont pas été retenus. Les études expérimentales (in vitro ou ex vivo) chez l'animal ont été exclues de l'analyse. Les langues sont limitées aux articles en anglais, français et allemand. Les articles des autres langues ont été exclus.

## **5. Méthode de recherche**

### **a. Recherche documentaire**

La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données bibliographiques PubMed<sup>®</sup>, Web-Of-Science<sup>®</sup> et Google Scholar<sup>®</sup>. D'autres références pertinentes ont été identifiées dans la liste des références des articles sélectionnés ou des revues identifiées sur ce sujet.

Ci-dessous les quatre requêtes utilisées dans chacun des sites de recherche :

- « gabapentin » AND « respiratory depression » AND « opioïds »
- « pregabalin » AND « respiratory depression » AND « opioïds »
- « mirogabalin » AND « respiratory depression » AND « opioïds »
- « gabapentinoïde » AND « respiratory depression » AND « opioïds »

Les enregistrements en double ont été supprimés de la sélection. La recherche documentaire et l'extraction des données ont été effectuées par une personne. Une vérification des articles sélectionnés a été réalisée par une seconde personne.

Selon les recommandations PRISMA un diagramme de flux a été réalisé lors de la sélection des articles.

### **b. Grille de recueil des données**

Les articles sélectionnés ont été classés en fonction du type d'article (rapport de cas, étude cas-témoins, étude de cohorte, étude descriptive et essai clinique). Une grille de recueil a été réalisée et adaptée en fonction du type d'article.

Les données extraites pour chacune des études étaient : le nom de l'article, le nom de l'auteur principal, la date de publication, le type d'article, la période à l'étude, la taille de l'échantillon ou le nombre de cas, le contexte, l'âge, le sexe, les informations relatives aux opioïdes, aux gabapentinoïdes et aux autres produits sédatifs (nom, quantité et durée d'exposition), les autres traitements ou produits illicites impliqués, la méthode d'analyse et les résultats.

En plus de ces données, d'autres informations ont été recueillies en fonction du type d'étude : pour les cas ou séries de cas, les antécédents médicaux, les symptômes observés et les antidotes utilisés ; pour les études cas-témoins, définition et identification des cas et témoins ; détail de l'exposition médicamenteuse ; pour les études de cohorte, définition et identification de l'évènement d'intérêt ; pour les essais cliniques ; définition des évènements indésirables enregistrés dans l'essai.

La grille de recueil des données a été réalisée sur un fichier Excel.

### III. RESULTATS

#### 1. Diagramme de flux

Dans la recherche initiale, 155 articles ont été identifiés à partir des bases de données bibliographiques (PubMed® : 92, Web-Of-Science® : 59 et Google Scholar® : 4) ainsi que 12 articles supplémentaires dans la liste des références des articles sélectionnés ou des revues identifiées sur ce sujet. Ainsi, un total de 167 articles a été obtenu lors de la recherche initiale. Après examen des titres, 99 doublons ont été supprimés. Après avoir examiné les résumés des 68 études restantes, 29 articles ont été exclus parce qu'ils n'étaient pas pertinents ou ne répondaient pas aux critères, 1 article a été exclu car seul son abstract était disponible. En fin de compte, 38 études ont été incluses dans l'analyse. Le diagramme de flux des études incluses est présenté dans la figure n°1.

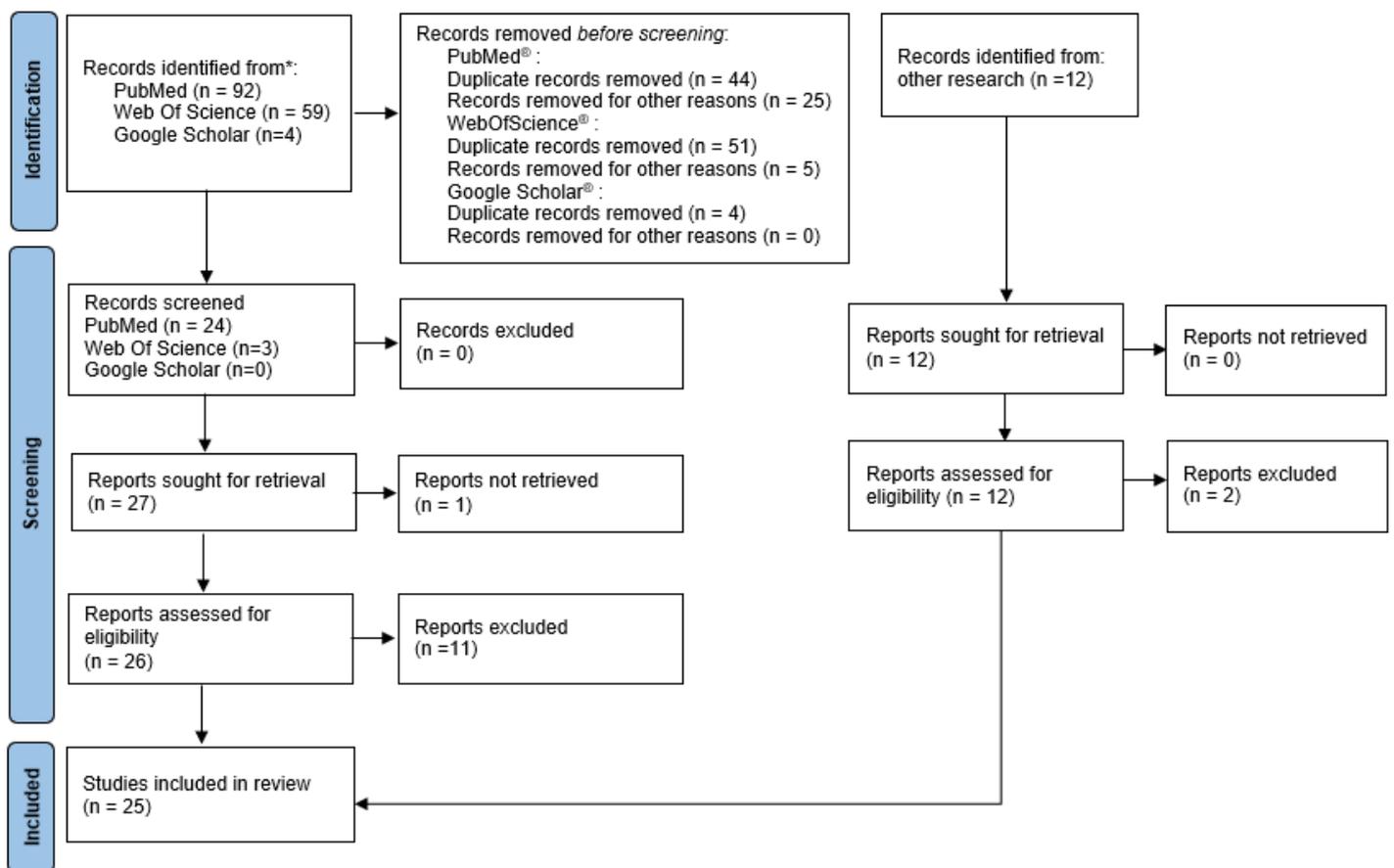


Figure n° 1 : Diagramme de Flux

Après l'analyse des 38 études, 25 études ont été retenues, 13 études ont été exclues pour les raisons suivantes : études toxicologiques (2) ; étude animale (1) ; études sans information sur les effets respiratoires (2) ; études hors-champ (6). Les études sont présentées dans le tableau 1.

NOM de l'article	Auteur	Année	Type d'article
Postoperative respiratory depression associated with pregabalin: a case series and a preoperative decision algorithm	Eipe et al. <sup>39</sup>	2011	Rapport de cas
Opioid toxicity due to CNS depressant polypharmacy: A case report	Lee et al. <sup>43</sup>	2021	Rapport de cas
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre et al. <sup>40</sup>	2021	Rapport de cas
Republished: complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin	Singh et al. <sup>44</sup>	2019	Rapport de cas
Risk to heroin users of poly-drug use of pregabalin or gabapentin	Lyndon et al. <sup>35</sup>	2017	Etude descriptive
Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland	Torrance et al. <sup>45</sup>	2020	Etude descriptive
Association between gabapentinoids and postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery	McGauvran et al. <sup>46</sup>	2022	Etude de cohorte
Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study	Abrahamsson et al. <sup>47</sup>	2017	Etude de cohorte
Association of gabapentinoids with the risk of opioid-related adverse events in surgical patients in the United States	Bykov et al. <sup>48</sup>	2020	Etude de cohorte
Multimodal analgesic therapy with gabapentin and its association with postoperative respiratory depression	Cavalcante et al. <sup>49</sup>	2017	Etude de cohorte
Postoperative respiratory depression after hysterectomy	Laporta et al. <sup>50</sup>	2020	Etude de cohorte
Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records	Macleod et al. <sup>51</sup>	2019	Etude de cohorte
Frequency of Concomitant Use of Gabapentinoids and Opioids among Patients with Cancer-Related Pain at an Outpatient Palliative Care Clinic	Madden et al. <sup>52</sup>	2020	Etude de cohorte
All-cause and drug-related medical events associated with overuse of gabapentin and/or opioid medications: A retrospective cohort analysis of a commercially insured US population	Peckham et al. <sup>53</sup>	2018	Etude de cohorte
Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids	Savelloni et al. <sup>54</sup>	2017	Etude de cohorte

NOM de l'article	Auteur	Année	Type d'article
Association of gabapentinoid utilization with postoperative pulmonary complications in gynecologic surgery: a retrospective cohort study	Tan et al. <sup>55</sup>	2021	Etude de cohorte
Multimodal analgesic protocol and postanesthesia respiratory depression during phase I Recovery after total joint arthroplasty	Weingarten <sup>56</sup>	2015	Etude de cohorte
Dual-trajectories of opioid and gabapentinoid use and risk of subsequent drug overdose among medicare beneficiaries in the United States: a retrospective cohort study	Zhou et al. <sup>57</sup>	2021	Etude de cohorte
Association between opioid-related deaths and persistent opioid prescribing in primary care in England: a nested case-control study	Chen et al. <sup>58</sup>	2022	Etude cas-témoins
Association between opioid-related deaths and prescribed opioid dose and psychotropic medicines in England: a case-crossover study	Chen et al. <sup>59</sup>	2021	Etude cas-témoins
Characterization of hospitalized patients who received naloxone while receiving opioids with or without gabapentinoids	Desai et al. <sup>60</sup>	2021	Etude cas-témoins
Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study	Gomes et al. <sup>61</sup>	2017	Etude cas-témoins
Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control Study	Gomes et al. <sup>62</sup>	2018	Etude cas-témoins
A multimodal approach for postoperative pain management after lumbar decompression surgery	Garcia et al. <sup>63</sup>	2013	Essai clinique
Pregabalin has analgesic, ventilatory, and cognitive effects in combination with remifentanyl	Myhre et al. <sup>64</sup>	2016	Essai clinique

Tableau n°1 : Liste des articles inclus dans l'étude

## 2. Rapports de cas

La recherche bibliographique a permis d'inclure douze cas de quatre articles différents. La description détaillée de ces cas est présentée en annexe 2.

### a. Trois cas de troubles respiratoires dans un contexte péri-opératoire

Eipe<sup>39</sup> et al. ont décrit trois cas de troubles respiratoires dans un contexte de chirurgie programmée à l'hôpital d'Ottawa au Canada.

Les patientes étaient 3 femmes âgées de 67 à 77 ans, sans conduite addictive de connue. Les patientes présentaient des antécédents médicaux (hypertension artérielle, asthme léger, reflux gastrique, anxiété ou

trouble du sommeil). Une patiente prenait de l'oxycodone 5 à 10 mg en si besoin avant d'être hospitalisée, les deux autres patientes ne prenaient pas d'opioïdes. Aucune patiente ne prenait de gabapentinoïdes avant l'opération.

Lors de leur intervention chirurgicale, les 3 patientes ont reçu de la prégabaline (50 mg ou 75 mg) en prémédication. Pendant la durée de l'opération (70 min à 3 heures), des opioïdes ont été administrés (fentanyl, hydromorphone, oxycodone et morphine). Les trois opérations se sont déroulées sans complication.

Une patiente a eu une PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient) de morphine (maximum 1,4 mg par heure) et de la prégabaline (50 mg toutes les 8 heures) en post-opératoire. 12 heures après l'opération l'état clinique de la patiente s'est dégradé : inconscience, diaphorétique, pâleur, SpO2 faible. La prise en charge médicale a nécessité une injection de naloxone, la diminution de la PCA de morphine et la diminution de la prégabaline (25 mg deux fois par jour). L'état clinique de la patiente s'est rapidement amélioré mais la somnolence a persisté jusqu'à l'arrêt de la prégabaline.

Concernant les deux autres patientes, leur état s'est dégradé 15 à 20 min après la fin de l'opération : arrêt respiratoire et SpO2 à 90 % et 80 %. La mise en place d'un masque à oxygène et d'une injection de naloxone ont permis de rétablir les constantes.

### **b. Deux cas de troubles respiratoires dans un contexte de douleur**

Singh<sup>44</sup> et al. ont présenté le cas d'un homme de 58 ans arrivé aux urgences pour insuffisance respiratoire aigüe.

Le patient avait de nombreux antécédents médicaux dont des douleurs chroniques. Afin de contrôler ses douleurs le patient avait une prescription de sulfate de morphine 60 mg LP matin et soir et d'oxycodone 10 mg en si besoin. Il prenait de la gabapentine 1000 mg 3 fois par jour. Le patient n'était pas observant et a pris 3 à 4 heures avant l'arrivée à l'hôpital un comprimé supplémentaire de sulfate de morphine 60 mg LP.

Le patient est arrivé aux urgences avec un état mental altéré et une insuffisance respiratoire (saturation en oxygène à 83 %). Le traitement a consisté à mettre en place un masque à oxygène, à administrer de la naloxone 0,2 mg (la réponse clinique a été partielle) et à suspendre la gabapentine.

L'état du patient s'est dégradé et une suspicion de syndrome de sevrage aux morphiniques a été évoquée : mise en place d'une oxygénothérapie et de morphine à faible dose. L'état du patient s'est amélioré sur le plan respiratoire mais pas sur le plan neurologique.

Après discussion avec la famille, un épisode similaire était survenu à la suite d'une opération où le patient n'avait pas pris sa gabapentine. L'état clinique du patient s'est rapidement amélioré lors de la réintroduction de la gabapentine (300 mg puis 600 mg toutes les 8H).

Le second cas, plus complexe, a été décrit par Lee<sup>43</sup> et al. Il s'agissait d'une patiente de 47 ans qui a présenté deux épisodes de troubles respiratoires lors d'une hospitalisation. La patiente avait plusieurs antécédents dont un trouble de l'humeur et un trouble de l'usage des opioïdes (prescription de méthadone 75 mg par jour depuis 5 ans dans un contexte de substitution aux opioïdes). La patiente prenait de la gabapentine 600 mg 3 fois par jour depuis 5 ans pour ses douleurs chroniques.

Dans les deux cas de dépression respiratoire (survenu peu de temps après la prise des traitements du matin) une injection de naloxone a permis une amélioration des symptômes. De plus, la méthadone a été remplacée par la buprénorphine pendant quelques jours avant de reprendre la méthadone à 30 mg/j. La posologie de la gabapentine a été adaptée à 400 mg trois fois par jour.

La gabapentine a été suspectée dans ces épisodes de dépression respiratoire.

### **c. Sept cas de décès par poly-intoxication**

Sastre<sup>40</sup> et al. ont décrit sept cas de décès par poly-intoxication avec présence de prégabaline. Les victimes étaient cinq hommes et deux femmes âgés de 27 à 51 ans. Cinq patients avaient des conduites addictives dans leurs antécédents. Un cas était suivi pour substitution (présence d'une ordonnance de buprénorphine au domicile).

Des dosages toxicologiques ont été réalisés, les concentrations de prégabaline (sang périphérique) variaient de 7,6 à 102 mg/L. Les patients avaient des concentrations sanguines supra thérapeutiques (> 8mg/L) excepté un patient qui avait une prégabalinémie à 7,6 mg/L.

Cinq cas (cas n°1, 3, 4, 6, 7) avaient un dosage positif aux opioïdes, le cas n°6 présentait aussi un dosage positif au tramadol à des concentrations thérapeutiques et à la pholcodine (principe actif de sirop antitussif) à des concentrations toxiques. Quatre cas (1, 3, 4 et 7) présentaient des dosages positifs à la méthadone à des concentrations de 79 à 720 µg/L. L'usage de la méthadone n'était pas connu (substitution ou détournement). Lors d'un traitement de substitution, les concentrations thérapeutiques de la méthadone dans le sérum se situent entre 400 à 500 µg/L.<sup>65</sup>

Le cas n°1 présentait d'autres opioïdes : de la morphine (629 µg/L) et de la codéine (42µg/L). Le cas n°7 présentait un dosage positif au rémifentanyl.

Six des sept cas présentaient des dosages positifs aux benzodiazépines (par exemples : oxazépam, diazépam ou clonazépam). Cinq cas présentaient des dosages positifs à la cocaïne (patients connus pour des troubles addictifs). Le THC était présent dans quatre cas.

### **3. Etudes cas-témoins**

La recherche bibliographique a permis d'inclure 5 études cas-témoins. La description détaillée de ces études cas-témoins est présentée dans l'annexe n°3.

#### **a. Etudes monocentriques**

Desai<sup>60</sup> et al. ont construit leur étude sur les données de patients hospitalisés dans un hôpital américain entre janvier 2015 et décembre 2017. Ils ont observé l'utilisation de naloxone à la suite de l'administration d'opioïdes avec la présence ou non de gabapentinoïdes.

Au total, 126 patients ont été inclus, dont 36 cas et 90 témoins. Ils ont observé les doses d'opioïdes et de gabapentinoïdes ainsi que le nombre de cas de dépression respiratoire dans chaque groupe. Il n'y avait pas de distinction entre la prégabaline et la gabapentine.

Au total, 136 épisodes de naloxone ont été identifiés dont 41 dans le groupe exposé aux gabapentinoïdes et 95 dans le groupe non exposé. Les patients naïfs aux opioïdes étaient plus susceptibles de recevoir de la naloxone dans les deux groupes confondus.

Il a été relevé 39 % de cas de dépression respiratoire dans le groupe exposé aux gabapentinoïdes et 15 % dans le groupe non exposé.

Les résultats des tests statistiques ne sont pas décrits dans l'étude. Cela ne permet pas de savoir s'il y a une différence significative entre les deux groupes.

#### **b. Etudes sur bases de données**

Gomes et al.<sup>61</sup> ont analysé les décès liés aux opioïdes et à la gabapentine entre le 1<sup>er</sup> août 1997 et le 31 décembre 2013 en Ontario, au Canada.

Les données ont été extraites du programme de médicaments de l'Ontario et du programme de l'assurance maladie. Les patients inclus ont été âgés de 15 à 105 ans et ont eu au moins une prescription d'opioïdes. L'exposition principale de l'étude était l'utilisation de gabapentine dans les 120 jours précédant le décès par opioïde (date index). Les suicides et homicides ont été exclus.

Au total, 1 256 cas et 4 619 témoins ont été identifiés. La majorité des cas avaient moins de 65 ans.

L'étude montre une augmentation significative du risque de décès lors de la co-prescription d'opioïdes et de gabapentine (ORa 1,49, IC95 [1,18-1,88]). La dose de gabapentine influençait significativement le risque de décès liés aux opioïdes : doses modérées (ORa 1,56, IC95 [1,06-2,28]), doses élevées (ORa 1,58, IC95 [1,09-2,27]), et doses très élevées (ORa 1,83, IC95 [1,04-3,22]). En revanche, les résultats n'étaient pas significatifs pour des doses faibles de gabapentine.

Gomes et al.<sup>62</sup> ont réalisé une seconde étude similaire à la précédente (même base de données, même population à l'étude) mais dans cette étude, le gabapentinoïde observé était la prégabaline. L'objectif était d'étudier le risque de décès liés aux opioïdes lors d'une co-prescription de prégabaline entre le 1<sup>er</sup> août 1997 et le 31 décembre 2016.

Au total, 1417 cas et 5097 témoins ont été inclus.

Le risque de décès liés à la prise concomitante de prégabaline et d'opioïdes était significatif (ORa 1,68, IC95 [1,19-2,36]) par rapport à la prise d'opioïdes seuls.

La dose de prégabaline influençait significativement le risque de décès liés aux opioïdes : dose faible ou modérée (<300 mg par jour) (ORa 1,52, IC95 [1,04-2,22]) et dose élevée (>300 mg par jour) (ORa 2,51, IC95 [1,24-5,06]).

Les deux études de Gomes et al. ont décrit un risque significatif de décès liés aux opioïdes lors de la prise concomitante de gabapentinoïdes (prégabaline ou gabapentine). Ce risque était lié à la dose de gabapentinoïdes.

Chen<sup>58,59</sup> et al. ont publié deux études cas-témoins sur les décès liés aux prescriptions d'opioïdes en Angleterre. Les deux études sont complémentaires. En effet, les auteurs ont utilisé la même méthodologie : données de la base CPRD, période identique (2000-2015) et population étudiée similaire. La population à l'étude était des patients adultes décédés ayant eu des prescriptions d'opioïdes dans un contexte médical d'analgésie. L'étude cas-témoins (232 cas dont 2 exclus et 920 témoins) a permis de construire l'étude case cross-over (232 cas qui sont leur propre témoin).

L'étude cas-témoins<sup>58</sup> décrit des patients d'âge médian de 52 ans lors de l'initiation aux opioïdes avec une durée médiane de suivi depuis l'initiation aux opioïdes de 6 ans.

Les patients ayant eu simultanément une prescription d'opioïdes et une dose quotidienne moyenne de plus de 1800 mg/jour de gabapentine ou de 300 mg de prégabaline (ORa 6,2, IC95 [2,9-13,5]) avaient un risque significativement plus élevé de décès liés aux opioïdes. De plus, des prescriptions concomitantes

d'opioïdes et d'antidépresseurs tricycliques (posologie : 50 % de la dose recommandée par jour) (ORa 2,0, IC95 [1,2-3,5]) ou de benzodiazépines (posologie à la dose recommandée par jour ou plus) (ORa 6,5, IC95 [4,0-10,4]) étaient associées à des décès liés aux opioïdes.

L'étude<sup>59</sup> en cross-over décrit des décès survenus entre 35 et 55 ans (60,3 %) et 53,5 % des patients étaient des hommes. La durée médiane entre l'initiation aux opioïdes et le décès était de 5,6 ans.

Au total, 69 patients ont eu une ou plusieurs prescriptions de gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine confondues) dans l'année précédant le décès.

Une dose journalière d'opioïdes supérieure à 120 mg (mEq de morphine) était significativement associée à un risque de décès lors de l'association aux gabapentinoïdes.

#### **4. Etudes descriptives écologiques**

La recherche bibliographique a permis d'inclure 2 études descriptives. La description détaillée de ces études descriptives écologiques est présentée dans l'annexe n°4.

Lyndon<sup>35</sup> et al. se sont intéressés aux usagers d'héroïne en Angleterre et au Pays de Galles. Torrence<sup>45</sup> et al. ont étudié les prescriptions de gabapentinoïdes (et co-prescription d'opioïdes et de benzodiazépines) en Ecosse, toutes prescriptions confondues ainsi que les cas de décès liés aux gabapentinoïdes.

Lyndon<sup>35</sup> et al. ont étudié le risque de décès liés à la consommation concomitante d'héroïne et de gabapentinoïdes.

L'étude s'est déroulée en 3 étapes :

- enquête auprès des usagers d'héroïne,
- étude des décès liés aux produits illicites entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2015, qui mentionnait l'utilisation d'opioïdes et de gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine),
- et étude sur la fonction respiratoire (fréquence et profondeur) chez la souris lors de la consommation de morphine et de prégabaline.

##### Concernant l'enquête auprès des usagers :

30 usagers d'héroïne ont été interrogés (19 hommes et 11 femmes), 21 avaient déjà consommé des gabapentinoïdes (prégabaline (19/21) et gabapentine (2/21)).

L'utilisation des gabapentinoïdes renforce les effets de l'héroïne d'après les usagers. La prégabaline était administrée par voie orale à des doses comprises entre 300 mg à 1500 mg. Deux usagers se procuraient la prégabaline grâce à des prescriptions provenant de connaissances.

Certains usagers ont exprimé des inquiétudes sur le risque d'overdose lors de la prise concomitante de prégabaline et d'héroïne. Un des usagers avait notamment consommé de la prégabaline et de l'héroïne lors de sa dernière overdose.

#### Concernant l'étude des décès liés aux produits illicites :

Le nombre de décès impliquant des gabapentinoïdes a augmenté ces dernières années (moins de 1 décès par an avant 2009 contre 137 en 2015).

Au total, sur 275 décès, 216 impliquaient également des opioïdes. L'augmentation des décès était corrélée à l'accroissement des prescriptions (le coefficient de corrélation était de 0,965).

Torrence<sup>45</sup> et al. se sont intéressés aux prescriptions de gabapentinoïdes et co-prescription d'opioïdes et de benzodiazépines de 2006 à 2016 en Ecosse ainsi qu'au risque de mortalité (en incluant les décès liés aux produits illicites).

Au total, 1 312 décès ont été identifiés en 2016 dont 54 classés comme overdose.

La mortalité standardisée toutes causes confondues était significativement plus élevée chez les sujets ayant eu une prescription de gabapentinoïdes (RR 2,16, IC95 [2,08-2,25]). Les décès par troubles respiratoires étaient significativement plus élevés (RR 1,32, IC95 [1,15-1,50]).

De plus, l'étude décrit une augmentation des décès par overdose en association aux gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) entre 2012 et 2017. Les opioïdes sont majoritairement incriminés dans les décès par overdose dans la population générale. On peut en déduire que ce soit le cas dans cette étude.

## **5. Etudes de cohorte**

La recherche bibliographique a permis d'inclure 12 études de cohorte. La description détaillée de ces études de cohorte est présentée dans l'annexe n°5.

### **a. Contexte péri-opératoire**

#### **i. Bases de données populationnelles**

Quatre études (Bykov<sup>48</sup> et al. ; Laporta<sup>50</sup> et al. ; Tan<sup>55</sup> et al. et McGauvran<sup>46</sup> et al.) ont utilisé la même base de données : « Premier Research database » (environ 20 % des données des hospitalisations annuelles aux Etats-Unis).

Les quatre études ont la même méthodologie : même base de données, même population à l'étude mais le type de chirurgie observé est différent.

L'étude menée par Bykov<sup>48</sup> et al. avait la période de recueil la plus large (octobre 2007 à décembre 2017) et l'échantillon le plus grand (5 547 667 opérations). Les chirurgies observées sont différentes des autres études, exceptée pour l'étude de Laporta<sup>50</sup> et al. qui a observé les résultats sur les hystérectomies dans la période de janvier 2012 à décembre 2017. Les données de cette étude semblent être incluses dans l'étude de Bykov et al. En effet, Laporta et al. ne décrivent pas explicitement d'où proviennent leurs données.

Bykov et al. ont observé le risque d'overdose, de dépression respiratoire et les effets indésirables généraux des opioïdes seuls ou en association aux gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine) lors d'une opération majeure.

L'étude décrit une augmentation du risque d'overdose (HRa 1,95, IC95 [1,49-2,55]), du risque de dépression respiratoire (HRa 1,68, IC95 [1,59-1,78]) et d'effets indésirables généraux (HRa 1,77, IC95 [1,61-1,93]) lors de la prise concomitante d'opioïdes et gabapentinoïdes.

Laporta<sup>50</sup> et al. ont observé le nombre de dépressions respiratoires lors d'hystérectomie entre janvier 2012 et décembre 2017.

Au total 1 974 opérations ont été incluses dont 253 épisodes de dépression respiratoire.

La dose d'opioïde était significativement associée à une augmentation du risque de dépression respiratoire (OR 1,05, IC95 [1,01-1,09]). La gabapentine était associée à des taux accrus de sur sédation (OR 1,58, IC95 [1,25-2,01]) mais non significativement associé à un surrisque de dépression respiratoire (OR 1,37, IC95 [0,91-2,08]).

L'étude menée par Tan et al.<sup>55</sup> portait sur les complications pulmonaires post-opératoires lors de la prise de gabapentinoïdes (prégabaline (3 276) et gabapentine (15 845)). L'étude a été menée sur les chirurgies gynécologiques électives de 2015 à 2018.

L'augmentation des complications pulmonaires post-opératoires lors de la prise de gabapentinoïdes était significative (OR 1,19, IC95 [1,03-1,38]).

De plus, la consommation quotidienne moyenne et totale d'opioïdes était significativement plus élevée pour les patients recevant des gabapentinoïdes.

McGauvran<sup>46</sup> et al. se sont intéressés aux complications pulmonaires dans les chirurgies thoraciques lors de l'association opioïdes-gabapentinoïdes. L'étude a été menée sur les dossiers de 70 336 patients de 2012 à 2018. L'âge moyen des patients étaient de 65,2 ans et 47 % étaient des hommes.

Au total, 8 142 patients (12 %) ont reçu des gabapentinoïdes le jour de la chirurgie (6 383 patients (9,1%) ont reçu de la gabapentine et 1 888 patients (2,7 %) ont reçu de la prégabaline).

L'utilisation de gabapentinoïdes était significativement associée à une augmentation de la consommation d'opioïdes le jour de la chirurgie (3,5 mg, IC95 [2,6-4,5]), ainsi qu'à une augmentation de la consommation quotidienne moyenne d'opioïdes après la chirurgie (4,2 mg/j, IC95 [2,6-4,5]).

La prise concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes était significativement associée à une augmentation du risque de complications pulmonaires (OR 1,22, IC95 [1,13-1,31]).

L'étude américaine de Peckham<sup>53</sup> et al. a été menée de 2013 à 2015 sur la base de données « Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters ». L'objectif était d'évaluer le nombre d'hospitalisations associées à une surconsommation de gabapentine avec ou sans surconsommation concomitante d'opioïdes.

La cohorte a inclus tous les patients (âgés de 16 à 64 ans) ayant eu une prescription de gabapentine et/ou opioïdes pendant 120 jours avec deux séjours hospitaliers. Au total, 796 330 patients ont été inclus.

La surutilisation prolongée de l'association opioïde-gabapentine augmentait le risque d'hospitalisation.

Dans le groupe opioïde-gabapentine : 19,8 % ont eu un séjour hospitalier (toutes causes confondues) et 4,8 % un séjour pour dépression respiratoire.

Dans le groupe gabapentine seule, une surutilisation prolongée de gabapentine n'était pas significativement associée à une dépression respiratoire.

L'utilisation concomitante de gabapentine et d'opioïdes, même sans signe de surconsommation, doublait approximativement les probabilités d'hospitalisation toutes causes confondues (OR 1,988, IC95 [1,838–2,151]) et multipliait les chances d'hospitalisations liées aux médicaments de 1,645 (IC95 [1,462–1,850]).

Les patients du groupe opioïde-gabapentine qui surconsommaient avaient un taux de séjours liés à une dépression respiratoire qui variait de 3,0 % à 3,6 %, soit environ le double de ceux des patients ne surconsommant pas de gabapentine ou d'opioïdes (1,7 %) et environ six à sept fois celui des patients non-abuseurs traités avec des opioïdes seuls (0,5 %).

## **ii. Etudes monocentriques**

L'étude américaine de Cavalcante<sup>49</sup> et al. a été menée dans l'hôpital Saint Marys et l'hôpital de Rochester dans le Minnesota, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 juillet 2014. L'étude a inclus les patients majeurs (> 18 ans) ayant subi une chirurgie par laparoscopie de plus de 90 minutes.

Au total, 8 567 cas ont été analysés dont 1 311 ont eu un épisode de dépression respiratoire.

Les cas de dépression respiratoire ont été documentés dans 95 % des cas (1 258/1 311). L'administration de naloxone a été décrite pour 45 cas.

L'administration d'opioïdes pendant l'opération était associée à un risque de dépression respiratoire (OR 1,02, IC95 [1,01-1,02]).

L'administration de gabapentine seule était associée à un risque significatif de dépression respiratoire (OR 1,47, IC95 [1,22-1,76]).

Lors de l'analyse du score de propension, 965 patients ont été inclus dans le groupe gabapentine et 1 930 patients ont été appariés (pas de prise de gabapentine). La gabapentine a été associée à un risque significatif de dépression respiratoire (OR 1,26, IC95 [1,02-1,58]).

En revanche, l'étude ne donne pas d'information sur la présence ou non d'opioïdes dans les groupes.

Weingarten<sup>56</sup> et al. ont étudié le risque de dépression respiratoire lors d'une intervention d'arthroplastie du genou ou de la hanche en analgésie multimodale à la clinique Mayo de Rochester aux Etats-Unis. La période de l'étude s'étendait du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2012 et comptait 11 970 patients.

Au total, 2 836 patients ont eu un épisode de dépression respiratoire. Cet évènement était significativement associé à l'utilisation per-opératoire de la gabapentine à forte dose (>300 mg) (OR 1,6, IC95 [1,269-2,018]).

De plus, la dépression respiratoire était significativement associée à l'utilisation en per-opératoire d'oxycodone à forte dose (>10 mg) (OR 1,549, IC95 [1,177-2,037]).

Concernant les faibles doses d'opioïdes ou de gabapentine, les résultats n'étaient pas significatifs.

L'étude ne donne pas d'information sur le risque de dépression respiratoire lors de l'association des deux médicaments.

L'étude Américaine de Savelloni<sup>54</sup> et al. a été menée du 1<sup>er</sup> mars 2014 au 30 septembre 2016 dans l'hôpital UC San Diego Health en Californie.

L'objectif était de comparer l'association de l'administration de naloxone avec la dépression respiratoire entre le groupe non gabapentinoïde (opioïdes) et le groupe gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine).

Au total, 125 patients ont nécessité une ou plusieurs administrations de naloxone : 89 patients dans le groupe opioïdes et 36 patients dans le groupe gabapentinoïdes.

153 épisodes d'administration de naloxone ont été relevés au cours de la période d'étude : 102 épisodes dans le groupe opioïdes et 51 épisodes dans le groupe gabapentinoïdes.

50 épisodes de dépression respiratoire sont survenus : 33 épisodes de dépression respiratoire associés au groupe opioïdes et 17 épisodes de dépression respiratoire dans le groupe gabapentinoïdes.

La dose quotidienne d'opioïdes (en mEq) était supérieure dans le groupe gabapentinoïdes (63,9 mg dans le groupe opioïdes contre 89,9 mg dans le groupe gabapentinoïdes).

### **b. Contexte de douleurs chroniques**

L'étude de Zhou<sup>57</sup> et al. a été menée de 2011 à 2016 sur la base de données des bénéficiaires de "Medicare" aux Etats-Unis. L'objectif de l'étude était d'étudier la durée de prescription et les cas de décès lors de la co-prescription opioïdes-gabapentinoïdes (prégabaline ou gabapentine). Ils ont inclus les patients ayant des prescriptions d'opioïdes et/ou gabapentinoïdes pour une des pathologies suivantes : fibromyalgie, lombalgie, neuropathie ou arthrose. Les patients sous traitements de substitution aux opioïdes étaient exclus.

Au total, 71 005 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 65,5 ans et 68,1 % étaient des femmes.

L'étude a montré un risque significatif d'overdose dans les situations suivantes :

- à faible dose pour les deux médicaments (HRa 2,49, IC95 [1,76-3,52]),
- à faible dose pour les opioïdes, à forte dose pour les gabapentinoïdes (HRa 2,46, IC95 [1,71-3,53])
- à fortes doses pour les opioïdes et dose moyenne pour les gabapentinoïdes (HRa 7,22, IC95 [4,46-11,69]).

L'étude de Madden<sup>52</sup> et al. avait pour objectif de déterminer la fréquence d'utilisation de gabapentinoïdes chez les patients sous opioïdes et d'observer les effets indésirables associés. La population était les patients atteints d'un cancer suivis au centre de soins de support du cancer, au Texas.

Au total, 508 patients ont été inclus, 257/508 dans le groupe des opioïdes et 251/508 dans le groupe opioïdes-gabapentine.

Seule la gabapentine a été étudiée car la prégabaline n'était pas recommandée dans les protocoles internes au centre de soins.

La dose médiane quotidienne était de 75 mg (45 mg à 138 mg en mEq) pour les opioïdes et de 900 mg (300 mg à 1200 mg) pour la gabapentine.

Un seul cas d'essoufflement a été observé dans chacun des groupes mais n'ont pas été détaillés.

### **c. Contexte de traitement substitutif aux opioïdes**

Abrahamsson<sup>47</sup> et al. se sont intéressés aux risques de décès chez des patients sous TSO (méthadone et buprénorphine) avec une co-prescription de médicaments sédatifs chez des patients suédois.

Les médicaments sédatifs à l'étude étaient : les benzodiazépines (diazépam, oxazépam, lorazépam, alprazolam, nitrazépam, flunitrazépam, triazolam, midazolam, clonazépam), les médicaments Z (zopiclone, zolpidem et zaléplon) ainsi que la prégabaline.

Les données ont été extraites des registres nationaux suédois, des registres de prescriptions et des registres des causes de décès et d'hospitalisations.

L'étude a été menée de juillet 2005 à décembre 2012 sur 4 501 personnes.

Au total, 1 280 patients ont reçu de la méthadone, 2 369 de la buprénorphine et 852 les deux médicaments. Sur les 4501 patients, 22,2 % ont reçu de la prégabaline, 40,8 % des médicaments Z et 32,4 % des benzodiazépines.

Pendant la période d'observation, 356 individus (7,9 %) sont décédés dont 193/356 décès liés à une overdose.

Les périodes d'utilisation de la prégabaline étaient significativement associées aux décès par overdose (HRa 2,82, IC95 [1,79–4,43]) et à la mortalité toutes causes confondues (HRa 2,01, IC95 [1,38–2,91]).

Les périodes de traitement par la méthadone étaient significativement associées à un risque d'overdose lors de l'association à la prégabaline (HRa 3,39, IC95 [1,53-7,5]) et à une mortalité toutes causes confondues (HRa 2,12, IC95 [1,18-3,83]).

La période de traitement par la buprénorphine était significativement associée à un risque d'overdose avec les prescriptions de médicaments Z (HRa 4,38, IC95 [2,09-9,17]) et à la mortalité toutes causes confondues (HRa 2,69, IC95 [1,48–4,89]), ce qui n'est pas le cas pour la prégabaline ou les benzodiazépines.

L'étude de Macleod<sup>51</sup> et al. a été menée de 2013 à 2015 sur la base de données CPRD en Angleterre. L'objectif de l'étude était d'étudier le risque de mortalité lors de la co-prescription de benzodiazépines à un traitement substitutif aux opioïdes. Les auteurs ont également étudié le risque avec la co-prescription de médicament Z et des gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine).

Au total, 667 288 ordonnances ont été incluses dont 65 % comprenaient de la méthadone, 22 % de la buprénorphine et 13 % les deux. Cela correspondait à 12 118 patients âgés de 15 à 64 ans.

L'âge moyen était 39 ans et 2/3 étaient des hommes. Le suivi moyen par patient était de 3,4 ans.

La co-prescription au cours de la période d'observation était de 42 % pour les benzodiazépines, 20 % pour les médicaments Z et 8 % pour les gabapentinoïdes.

Macleod et al. ont montré un risque significatif d'overdose lors de la co-prescription de benzodiazépines (HRa 2,96, IC95 [1,97-4,43]) ou de médicaments Z (HRa 2,75, IC95 [1,57-4,83]).

La co-prescription de gabapentinoïdes augmentait significativement le risque de décès sans overdose mais n'augmentait pas le risque de décès par overdose (HR 1,54, IC95 [0,60-3,98]).

## 6. Etudes cliniques

Deux études cliniques ont été incluses dans l'analyse. Une étude clinique de Myhre<sup>64</sup> et al. publiée en 2014 et une étude clinique de Garcia<sup>63</sup> et al. publiée en 2013. La description détaillée de ces études cliniques est présentée dans l'annexe n°6.

L'étude de Myhre<sup>64</sup> et al. était une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. L'objectif était d'étudier la fonction ventilatoire par spirométrie ainsi que la cognition après l'administration de prégabaline et/ou rémifentanil.

L'étude comprenait quatre bras : prégabaline et rémifentanil (1), prégabaline et placebo (2), placebo et rémifentanil (3) et placebo seul (4).

Les quatre bras ont été administrés aux 12 étudiants volontaires de l'université d'Oslo avec une période réfractaire de 72 heures.

Le rémifentanil a été administré en perfusion avec des concentrations croissantes de 0,6 ng/ml (palier 1), 1,2 ng/ml (palier 2) et 2,4 ng/ml (palier 3), pendant environ 40 min à chaque palier.

La prégabaline a été administrée en deux fois : 150 mg 13 heures avant le début de l'essai et 150 mg 1 heure avant l'essai.

La prégabaline seule n'a pas modifié l'ETco<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub> en fin d'expiration) par rapport au placebo.

Le rémifentanil a augmenté l'ETco<sub>2</sub> : 4,1 mmHg (palier 1), 8,6 mmHg (palier 2) et 10,1 mmHg (palier 3) par rapport au placebo.

La prégabaline en association avec le rémifentanil a augmenté l'ETco<sub>2</sub> de 6,6 mmHg (palier 1), de 11,7 mmHg (palier 2) et de 16,4 (palier 3) par rapport au placebo.

Au palier 3, les résultats correspondent à une potentialisation de l'effet dépresseur ventilatoire du rémifentanil de 62 % induit par la prégabaline.

L'étude de Garcia<sup>63</sup> et al. a été menée dans l'hôpital de Cleveland, aux Etats-Unis. Le but était d'observer la quantité de morphine nécessaire en post-opératoire ainsi que les effets indésirables associés en fonction du type d'analgésie.

Cette étude randomisée en double aveugle a comparé deux groupes de patients ayant subi une intervention chirurgicale de décompression lombaire.

Le groupe traitement a reçu une analgésie multimodale (célécoxib, prégabaline et oxycodone à libération prolongée) et le groupe témoin a reçu uniquement de la morphine en intraveineux.

L'étude n'a décrit aucun effet indésirable lié à la fonction respiratoire dans les deux groupes.

## IV. DISCUSSION

---

Cette thèse vise à décrire les risques de dépression respiratoire et d'overdose liés à l'association des gabapentinoïdes aux opioïdes à l'aide d'une revue de la littérature scientifique internationale.

Nous avons identifié 25 articles dont 4 articles de rapports de cas, 5 études cas-témoins, 12 études de cohorte, 2 études descriptives et 2 essais cliniques. Il est à noter que nous n'avons retrouvé aucune étude concernant la mirogabaline. Seules la prégabaline et/ou la gabapentine ont été incluses dans ces études.

La recherche bibliographique n'est probablement pas exhaustive, mais globalement, trois grands contextes ressortent de cette revue :

- la prise en charge de la douleur péri-opératoire et notamment l'analgésie multimodale
- la prise en charge de la douleur chronique
- les patients sous traitement substitutif aux opioïdes

### 1. Contexte péri-opératoire

Dans le cadre de la prise en charge de douleurs péri-opératoires, des rapports de cas décrivent des troubles respiratoires lors de la prise concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes.<sup>39</sup>

Des équipes ont essayé d'identifier et de quantifier le risque de dépression respiratoire. Pour cela, plusieurs études de cohorte ont été menées dans différents pays.

Si l'on fait la synthèse de ces études ; on retrouve un risque significativement augmenté de troubles respiratoires compris entre (OR 1,02, IC95 [1,01-1,02])<sup>49</sup> et (OR 1,22, IC95 [1,13-1,31])<sup>66</sup> lors de l'association opioïdes-gabapentinoïdes.

En plus de l'augmentation du risque de dépression respiratoire, Bykov et al. ont montré une augmentation significative du risque d'overdose lors de la prise concomitante d'opioïde et de gabapentinoïdes (HRA 1,95, IC95 [1,49-2,55]).<sup>48</sup>

Par ailleurs, contrairement aux hypothèses de synergie antalgique et d'épargne morphinique pour justifier de l'association, l'utilisation de gabapentinoïdes ne semble pas diminuer l'utilisation des opioïdes dans l'analgésie multimodale. En effet, McGauvran et al. ont montré une augmentation des quantités d'opioïdes lors de l'utilisation concomitante de gabapentinoïdes dans un contexte de chirurgie thoracique. La consommation quotidienne moyenne d'opioïdes était significativement augmentée le jour de la chirurgie ainsi qu'en post-opératoire.<sup>46</sup>

Cette information a été complétée par Tan et al. qui ont décrit dans un contexte de chirurgie gynécologique, une consommation quotidienne moyenne d'opioïdes significativement plus élevée lors de la prise concomitante de gabapentinoïdes.<sup>55</sup> On peut en déduire que l'utilisation des gabapentinoïdes dans l'analgésie multimodale ne permet pas ou peu de diminuer l'utilisation d'opioïdes.

Le risque d'évènements indésirables ne survient pas uniquement pendant une prise en charge hospitalière. En effet, Peckham et al. ont mis en évidence que cette association augmentait significativement le risque d'être hospitalisé (toutes causes confondues) (OR 1,988, IC95 [1,838-2,151]).<sup>53</sup>

## **2. Contexte de douleurs chroniques**

Les gabapentinoïdes et les opioïdes sont largement utilisés dans un contexte de douleurs chroniques. Or, des cas de troubles respiratoires ont été rapportés ces dernières années dans ce contexte ou des cas de décès par poly-intoxication.<sup>40,44</sup>

Ce risque d'overdose lié aux opioïdes a été décrit par Gomes et al. que ce soit avec la gabapentine (ORa 1,49, IC95 [1,18-1,88]) ou avec la prégabaline (ORa 1,68, IC95 [1,19-2,36]).<sup>61,62</sup>

Par ailleurs, les doses utilisées semblent influencer le risque d'overdose.

En effet, concernant les gabapentinoïdes, le risque était plus élevé lorsque les doses étaient supérieures à 300 mg par jour pour la prégabaline ou supérieure à 900 mg par jour pour la gabapentine.<sup>61,62</sup> Concernant les opioïdes, le risque était plus élevé lorsque les doses journalières étaient supérieures à 120 mg (en mEq).<sup>59</sup>

Zhou et al. ont complété ces informations en analysant le risque en fonction des doses des gabapentinoïdes et des opioïdes. Ils ont montré que le risque était significativement augmenté lors de la prise des opioïdes et gabapentinoïdes à faible dose (opioïdes < 50mEq ; gabapentine < 600mg et prégabaline <300mg) (HRa 2,49, IC95 [1,76-3,52]), à faible dose pour les opioïdes et forte dose pour les gabapentinoïdes (gabapentine >900mg et prégabaline >450 mg) (HRa 2,46, IC95 [1,71-3,53]) et à forte dose pour les opioïdes et moyenne dose pour les gabapentinoïdes (HRa 7,22, IC95 [4,46-11,69]).<sup>57</sup>

Donc, on peut en déduire que plus la dose est élevée et plus le risque s'accroît.

### 3. Contexte de traitement substitutif aux opioïdes

Plusieurs cas de décès ont été rapportés chez des patients sous TSO. En effet, Sastre et al. ont rapporté 5 cas de décès par poly-intoxication avec un résultat toxicologique positif à la méthadone ou à la buprénorphine. On peut supposer que ces 5 patients avaient un traitement substitutif aux opioïdes.

Quatre cas avaient des résultats toxicologiques positifs à la méthadone et à la prégabaline et 1 cas à la buprénorphine et à la prégabaline. Le contexte d'obtention de la prégabaline n'était pas connu, néanmoins, un des patient avait eu récemment une prescription post-chirurgicale.

Dans tous les cas, excepté pour un patient, les résultats toxicologiques montraient une prégabalinémie supérieure aux concentrations thérapeutiques.<sup>40</sup>

Par ailleurs, les usagers d'héroïne interrogés dans l'étude de Lyndon et al. rapportent des inquiétudes concernant l'association héroïne-prégabaline. En effet, même si la prégabaline semble renforcer l'effet de l'héroïne, les usagers parlent aussi des risques de « black-out » ou d'overdose. Ces usagers se sont procurés la prégabaline dans un contexte médical ou par détournement. Mais dans les deux cas, il semble qu'ils n'avaient pas connaissance des effets de potentialisation de la prégabaline avant la première prise.<sup>35</sup>

Le risque dans cette population spécifique a aussi été exploré par des études pharmaco-épidémiologiques. Abrahamsson et al. ont montré une augmentation significative du risque de décès par overdose chez des patients dépendants aux opioïdes substitués ou non avec un HRa de 2,82 (IC95 [1,79-4,43]). Les périodes « hors traitement » de substitution augmentaient également le risque de décès, en relation avec le risque augmenté du recours aux opioïdes illicites pendant les ruptures de substitution. Lorsque l'analyse concernait uniquement les périodes sous traitement de substitution, on retrouvait un risque significatif lors de l'association méthadone et prégabaline (HRa 3,39, IC95 [1,53-7,5]), mais pas pour la buprénorphine.<sup>47</sup> Ceci peut expliquer le risque moindre de décès par overdose dans l'absolu avec la buprénorphine comparée à la méthadone.

De plus, Macleod et al. ont montré une augmentation du risque de décès sans overdose lors de l'association TSO-gabapentinoïdes mais n'ont pas montré d'augmentation de décès par overdose.<sup>51</sup>

Par ailleurs, il est difficile d'interpréter ce risque car les patients sous TSO sont sujets à la polyconsommation. Or, Macleod et al. ont montré une augmentation du risque d'overdose lors de la prise concomitante de benzodiazépines ou de médicaments Z.<sup>51</sup> Ce qui complète l'information décrite par Sastre et al. dans les cas de décès par poly-intoxication où les benzodiazépines, les médicaments Z et des produits illicites étaient souvent retrouvés en plus des opioïdes et de la prégabaline.<sup>40</sup>

Nous avons retrouvé peu d'article traitant le risque d'overdose ou de dépression respiratoire lors de l'association des TSO aux gabapentinoïdes. Néanmoins, on trouve un risque de décès (toutes causes confondues ou par overdose)<sup>47,51</sup> ainsi qu'une augmentation des décès qui est corrélée à l'accroissement des prescriptions.<sup>35</sup>

L'ensemble de ces études converge vers le même résultat : l'association gabapentinoïdes-opioïdes augmente le risque de dépression respiratoire et d'overdose.

Même s'il reste difficile de quantifier le risque en fonction de chaque contexte, il semble que le risque d'overdose et de dépression respiratoire soit supérieur dans un contexte de prise en charge d'une douleur chronique par rapport à un contexte de prise en charge de la douleur péri-opératoire.

En revanche, nous manquons d'informations pour quantifier le risque dans un contexte de traitement substitutif aux opioïdes.

#### **4. Concernant les gabapentinoïdes**

On retrouve des études analysant la prégabaline et/ou la gabapentine. Dans les deux cas, les études ont montré un risque similaire de dépression respiratoire ou d'overdose lors de l'association aux opioïdes. On suppose donc que le risque ne soit pas influencé par le type de gabapentinoïdes.

Par ailleurs, il a été retrouvé des cas de dépression respiratoire chez des patients naïfs aux opioïdes et aux gabapentinoïdes et chez des patients prenant des opioïdes au long cours. Les résultats de cette revue ne nous ont pas permis d'identifier s'il existait un risque différent entre un patient naïf ou non.

#### **5. Concernant les opioïdes dit « faibles »**

Aucune étude ne décrit le risque pour les opioïdes dit « faibles ». Est-ce le même risque lors de l'association avec un opioïde faible ou fort ?

Dans les cas de décès par poly-intoxication, le tramadol et la codéine sont identifiés dans deux cas. Un des cas présente des résultats toxicologiques positifs au tramadol et un cas de décès positif à la codéine, la méthadone et à la morphine.<sup>40</sup>

Dans la littérature, des études de cohorte ou cas témoin analysent tous les opioïdes sans distinguer les opioïdes « faibles » ou « forts »,<sup>6,16</sup> mais aucune étude de cohorte n'a inclus uniquement les opioïdes dit « faibles ».

Ce qui ne permet pas de connaître précisément si le risque est inférieur, supérieur ou égal lors de l'association gabapentinoïdes-opioïdes « faibles » par rapport aux opioïdes « forts ».

Il serait intéressant d'avoir une étude de cohorte, incluant des opioïdes « faibles » d'une part et des opioïdes « forts » d'autre part, afin d'étudier la différence de risque lors de l'ajout d'un gabapentinoïde, ainsi qu'une étude d'analyse de doses standardisées en équivalent de morphine (opioïdes forts et faibles confondus).

## **6. Levée de la tolérance aux opioïdes**

Lyndon et al. ont montré une levée de la tolérance aux opioïdes lors de l'ajout de gabapentinoïdes chez la souris.<sup>35</sup> Cette information a été complétée par une étude clinique montrant une potentialisation de l'effet dépresseur ventilatoire du rémifentanil par la prégabaline chez l'homme.<sup>64</sup>

Cette levée de la tolérance pourrait expliquer en partie l'augmentation du risque de dépression respiratoire.

## **7. Forces et faiblesses**

Il s'agit à notre connaissance de la première revue de la littérature sur ce sujet.

De plus, cette étude a inclus toutes les études internationales traitant de ce sujet qui ont été publiées avant le 31 décembre 2021, sans restriction de population, que ce soit dans le cadre d'une prise en charge médicale ou dans un contexte de détournement.

Cependant, il existe des limites liées aux sources de données. La recherche bibliographique s'est effectuée sur 3 moteurs de recherche avec la même requête, ce qui peut avoir exclu certains articles traitant du sujet mais ne présentant pas les mots clés cités dans leurs titres ou abstracts.

Par ailleurs, certaines études ont utilisé les mêmes bases de données et la même période pouvant engendrer un doublon d'informations.

## V. CONCLUSION

---

Au cours de ces dernières années, le mésusage des gabapentinoïdes n'a cessé d'augmenter dans le monde et est en lien avec une augmentation des prescriptions ces 10 dernières années.

Il s'est intensifié depuis 2018 avec de nombreux cas de détournements rapportés au réseau d'addictovigilance. En effet, les gabapentinoïdes présentent un potentiel d'abus et de dépendance dû à leurs effets euphorisants.

Cette revue systématique souligne que l'association opioïdes-gabapentinoïdes n'est pas sans conséquence. Le risque de dépression respiratoire et d'overdose est identifié dans tous les contextes (usage médical dans la douleur aiguë ou chronique, ou bien de mésusage).

Les données restent limitées mais il est important que tous les professionnels de santé, les patients et les usagers soient conscients de ces risques lors de cette association, que ce soit à faibles ou à fortes doses.

Nous avons montré que le risque de dépression respiratoire et d'overdose était augmenté lors de l'association opioïdes-gabapentinoïdes mais il reste encore de nombreuses questions en suspens. Il est donc important que les événements indésirables liés à cette association soient déclarés afin de caractériser et de quantifier au mieux ce risque dans les années à venir.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 800 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments.  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66043963&typedoc=R>.
2. Résumé des caractéristiques du produit - PREGABALINE ARROW 100 mg, gélule - Base de données publique des médicaments.  
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61031964&typedoc=R>.
3. Deeks, E. D. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs* **79**, 463–468 (2019).
4. Vorspan, F., Barré, T., Pariente, A., Montastruc, F. & Tournier, M. Faut-il limiter la durée des traitements par benzodiazépines ? *La Presse Médicale* **47**, 892–898 (2018).
5. Taylor, C. P. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel  $\alpha 2$ - $\delta$  [Cav $\alpha 2$ - $\delta$ ] ligands. *Pain* **142**, 13–16 (2009).
6. Centre d'addictovigilance de Toulouse, Une crise des gabapentinoïdes ? *Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance*, n°11 (2019)  
<https://www.addictovigilance.fr>
7. HAS, Commission de la transparence, prégabaline, avis n°2, (2017)  
<https://has-sante.fr>
8. Montastruc, F., Loo, S. Y. & Renoux, C. Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA* **320**, 2149 (2018).
9. Rahman, A., Kane, J., Montastruc, F. & Renoux, C. Trends in new prescription of gabapentinoids and of coprescription with opioids in the 4 nations of the UK, 1993–2017. *Br J Clin Pharmacol* **87**, 3349–3353 (2021).
10. Baandrup, L. *et al.* Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2018**, (2018).

11. Freynhagen, R. *et al.* Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review. *CNS Drugs* **30**, 1191–1200 (2016).
12. Weresch, J., Kirkwood, J. & Korownyk, C. S. Gabapentin for alcohol use disorder. *Can Fam Physician* **67**, 269–269 (2021).
13. HAS- Bon usage des antalgiques opioïdes. Prise en charge et prévention du mésusage et des surdoses d’opioïdes, (2019).  
<https://www.has-sante.fr>
14. Hernandez, S. H. & Nelson, L. S. Prescription Drug Abuse: Insight Into the Epidemic. *Clin Pharmacol Ther* **88**, 307–317 (2010).
15. Murnion, B., Schaffer, A., Cairns, R. & Brett, J. Gabapentinoids: repeating mistakes of the past? *Addiction* add.15970 (2022) doi:10.1111/add.15970.
16. ANSM, Etat des lieux de la consommation des antalgiques, (2019)  
<https://www.ansm.sante.fr>
17. Aubrun, F, Approche multimodale de l’analgésie, Sfar (2013)  
<https://sfar.org>
18. Szamburski, M, Analgésie multimodale, ce qu’il faut abandonner, *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, **22**, 257-263 (2018)
19. <https://addictovigilance.fr/>.
20. Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F. & Slim, M. Alpha <sub>2</sub> delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Review of Neurotherapeutics* **16**, 1263–1277 (2016).
21. The French Network of Pharmacovigilance Centres *et al.* Adverse Drug Reactions to Gabapentin and Pregabalin: A Review of the French Pharmacovigilance Database. *Drug Saf* **36**, 55–62 (2013).
22. Pan, Y., Davis, P. B., Kaebler, D. C., Blankfield, R. P. & Xu, R. Cardiovascular risk of gabapentin and pregabalin in patients with diabetic neuropathy. *Cardiovasc Diabetol* **21**, 170 (2022).

23. Ortiz de Landaluce, L. *et al.* Gabapentin and Pregabalin and Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in an Electronic Prescription Database. *Drug Saf* **41**, 1325–1331 (2018).
24. Largeau, B. *et al.* Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and in vitro animal experiments. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **149**, 112807 (2022).
25. ANSM - Le risque de malformation chez les enfants exposés pendant la grossesse à la prégabaline est confirmé (2022)  
[https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-malformation-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-a-la-pregabaline-est-confirme?sp\\_con=6HylqiT05LComkCIqr%2BIqg%3D%3D](https://ansm.sante.fr/actualites/le-risque-de-malformation-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-a-la-pregabaline-est-confirme?sp_con=6HylqiT05LComkCIqr%2BIqg%3D%3D).
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Rapport européen sur les drogues 2014 : tendances et évolutions*. (Publications Office, 2014).
27. Driot, D *et al.* Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*, **85** (2019)
28. ANSM, Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information  
<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>.
29. Tambon, M. *et al.* Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. *Front. Psychiatry* **12**, 639780 (2021).
30. CEIP Toulouse, Rapport d'expertise, enquête LYRICA (2020)
31. Althobaiti et al. - 2019 - Pregabalin Potential for Addiction and a Possible.pdf.
32. Kintz, P, Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS (2021).

33. Aubrun, F *et al.* La dépression respiratoire des morphiniques : risques selon la voie d'administration (pca, per, sc) et le produit (2009)  
<https://www.mapar.org>.
34. Marie, N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation* **18**, 626–632 (2009).
35. Lyndon, A. *et al.* Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin: Risks in combining gabapentoids with heroin. *Addiction* **112**, 1580–1589 (2017).
36. Hill, R., Dewey, W. L., Kelly, E. & Henderson, G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition: Ethanol and pregabalin reverse oxycodone tolerance. *British Journal of Pharmacology* **175**, 2492–2503 (2018).
37. CEIP Toulouse, Rapport d'expertise, enquête LYRICA (2019)
38. Commission des stupéfiants et psychotropes - 25/06/2015. **17**, 25.
39. Eipe, N. & Penning, J. Postoperative Respiratory Depression Associated with Pregabalin: A Case Series and a Preoperative Decision Algorithm. *Pain Research and Management* **16**, 353–356 (2011).
40. Sastre, C. *et al.* Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise. *Toxicologie Analytique et Clinique* **34**, 151–158 (2022).
41. Nahar, L. K., Murphy, K. G. & Paterson, S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *Journal of Analytical Toxicology* **43**, 564–570 (2019).
42. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* **10**, 89 (2021).
43. Lee, C., Wanson, A., Frangou, S., Chong, D. & Halpape, K. Opioid toxicity due to CNS depressant polypharmacy: A case report. *Mental Health Clinician* **11**, 70–74 (2021).
44. Singh, H., Handa, R., Kak, V. & Wasilewski, A. Republished: Complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin. *DTB* **57**, 125–127 (2019).

45. Torrance, N. *et al.* Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *British Journal of Anaesthesia* **125**, 159–167 (2020).
46. McGauvran, M. M. *et al.* Association Between Gabapentinoids and Postoperative Pulmonary Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* **36**, 2295–2302 (2022).
47. Abrahamsson, T., Berge, J., Öjehagen, A. & Håkansson, A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nationwide register-based open cohort study. *Drug and Alcohol Dependence* **174**, 58–64 (2017).
48. Bykov, K., Bateman, B. T., Franklin, J. M., Vine, S. M. & Patorno, E. Association of Gabapentinoids With the Risk of Opioid-Related Adverse Events in Surgical Patients in the United States. *JAMA Netw Open* **3**, e2031647 (2020).
49. Cavalcante, A. N., Sprung, J., Schroeder, D. R. & Weingarten, T. N. Multimodal Analgesic Therapy With Gabapentin and Its Association With Postoperative Respiratory Depression. *Anesthesia & Analgesia* **125**, 141–146 (2017).
50. L. Laporta, M., O. Kinney, M., R. Schroeder, D., Sprung, J. & Weingarten, T. N. Postoperative respiratory depression after hysterectomy. *Bosn J of Basic Med Sci* (2020) doi:10.17305/bjbms.2020.5026.
51. Macleod, J. *et al.* Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLoS Med* **16**, e1002965 (2019).
52. Madden, K. *et al.* Frequency of Concomitant Use of Gabapentinoids and Opioids among Patients with Cancer-Related Pain at an Outpatient Palliative Care Clinic. *Journal of Palliative Medicine* **24**, 91–96 (2021).

53. Peckham, A. M., Fairman, K. A. & Sclar, D. A. All-Cause and Drug-Related Medical Events Associated with Overuse of Gabapentin and/or Opioid Medications: A Retrospective Cohort Analysis of a Commercially Insured US Population. *Drug Saf* **41**, 213–228 (2018).
54. Savelloni, J. *et al.* Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids. *JPR Volume 10*, 2635–2641 (2017).
55. Tan, H. S. *et al.* Association of gabapentinoid utilization with postoperative pulmonary complications in gynecologic surgery: a retrospective cohort study. *Current Medical Research and Opinion* **37**, 821–828 (2021).
56. Weingarten, T. N., Jacob, A. K., Njathi, C. W., Wilson, G. A. & Sprung, J. Multimodal Analgesic Protocol and Postanesthesia Respiratory Depression During Phase I Recovery After Total Joint Arthroplasty: *Regional Anesthesia and Pain Medicine* **40**, 330–336 (2015).
57. Zhou, L. *et al.* Dual-trajectories of opioid and gabapentinoid use and risk of subsequent drug overdose among Medicare beneficiaries in the United States: a retrospective cohort study. *Addiction* **116**, 819–830 (2021).
58. Chen, T., Knaggs, R. D. & Chen, L. Association between opioid-related deaths and persistent opioid prescribing in primary care in England: A nested case-control study. *Brit J Clinical Pharma* **88**, 798–809 (2022).
59. Chen, T.-C., Knaggs, R. D. & Chen, L.-C. Association between opioid-related deaths and prescribed opioid dose and psychotropic medicines in England: a case-crossover study. *British Journal of Anaesthesia* **127**, 789–797 (2021).
60. Desai, P. H., Taylor, O., Shah, K. J., Evoy, K. E. & Peckham, A. M. Characterization of hospitalized patients who received naloxone while receiving opioids with or without gabapentinoids. *Mental Health Clinician* **11**, 225–230 (2021).
61. Gomes, T. *et al.* Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case–control study. *PLoS Med* **14**, e1002396 (2017).

62. Gomes, T. *et al.* Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. *Ann Intern Med* **169**, 732 (2018).
63. Garcia, R. M., Cassinelli, E. H., Messerschmitt, P. J., Furey, C. G. & Bohlman, H. H. A Multimodal Approach for Postoperative Pain Management After Lumbar Decompression Surgery: A Prospective, Randomized Study. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* **26**, 291–297 (2013).
64. Myhre, M. Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanyl. *PAIN MEDICINE* **9**.
65. Biologie médicale spécialisée, Méthadone, *Biomnis* (2013)
66. McGauvran, M. M. Association Between Gabapentinoids and Postoperative Pulmonary Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* **8** (2021).

# ANNEXES

---

## ANNEXE 1 : Protocole n° CRD42022303493 (PROSPERO)

PROSPERO  
International prospective register of systematic reviews

  
National Institute for  
Health Research

UNIVERSITY *of York*  
Centre for Reviews and Dissemination

### Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

#### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English

Risk of overdose or death related with the concomitant use of opioids and gabapentinoids in humans : a systematic review

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Revue systématique du risque d'overdose et de mortalité lié à la prise concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes chez l'homme

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

31/07/2021

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

31/12/2022

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: No

**PROSPERO**  
**International prospective register of systematic reviews**

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

**6. \* Named contact.**

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Marine Tambon

**Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:**

Mrs Tambon

**7. \* Named contact email.**

Give the electronic email address of the named contact.

marine.tambon2018@gmail.com

**8. Named contact address**

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Department of Clinical and Medical Pharmacology, Toulouse University Hospital

37 Allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

**9. Named contact phone number.**

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

0630297021

**10. \* Organisational affiliation of the review.**

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Research Unit : Pharmacology Population CohortS biobankS (PEPSS), Clinical Investigation Centre of  
Toulouse. University of Toulouse

**Organisation web address:**

<https://www.univ-tlse3.fr/centre-d-investigation-clinique-de-toulouse-1>

#### 11. \* Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Assistant/Associate Professor Maryse Lapeyre-Mestre. University of Toulouse  
Mrs Marine Tambon.

#### 12. \* Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

None

#### Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

None

#### 13. \* Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

#### 14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.

#### 15. \* Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Recent observations both from population-based studies, and animal models, suggested that association of gabapentinoids and opioids (analgesics, maintenance drugs, or illicit opioids) significantly increase the risk of opioid death, with the reversibility of tolerance for opioid respiratory depression. Because gabapentinoids are widely used in addition with opioids for peri-operative analgesia, for chronic pain, and specifically in patients with cancer-related pain (excess of nociception and neuropathic pain), and in subjects exposed to opioids for recreational purpose or in the context of opioid maintenance treatment, it would be relevant to investigate if there is an increasing risk of opioid overdose ( and potentially death) in these conditions, and if the level of risk is the same over this range of use and/or misuse. In order to have a global vision of this phenomenon, information from randomised clinical trials, observational studies, case series and case reports will be summarized (for characterisation of populational and individual harms).

#### 16. \* Searches.

## PROSPERO International prospective register of systematic reviews

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The search will be conducted on the following databases: PubMed, Google Scholar, Web of Science.

Other relevant references will be identified in the reference list of selected articles or reviews on this topic.

There is no limitation for start date on each database, the end date will be December 31st 2021 for publication date (including online publication)

Languages will be limited to articles in English, French and German.

### 17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

[https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/303493\\_STRATEGY\\_20220113.pdf](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/303493_STRATEGY_20220113.pdf)

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

### 18. \* Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Gabapentinoids are analogues of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). They are thought to act on a subunit of voltage-dependent calcium channels, inducing a release of excitatory neurotransmitters. Gabapentinoids are usually used in the treatment of neuropathic pain and epileptic disease. Three gabapentinoid drugs are currently available worldwide : gabapentin, pregabalin, mirogabalin. Adverse effects are reported in the literature when opioids and gabapentinoids are combined. Cases of respiratory depression and death have been described as respiratory depression or death. These cases are described in several contexts, such as analgesia, users of poly-drug and patients with a pain treatment.

### 19. \* Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Participants studied in the review will be any individual case safety report with exposure to an opioid

Participants will be also any subject over 15 years old exposed to any opioid drug.

The exposure should be for therapeutic purpose (perioperative analgesia, acute or chronic pain, opioid maintenance treatment) or in the context of opioid use disorders (with diverted opioid analgesics or illicit opioids).

Populations or individuals to be included would be exposed to a specific and defined opioid (with name of the drug(s), range of dose for subjects included in clinical trials, and dose (or blood or urinary concentration) for individual cases)

## 20. \* Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Exposure to gabapentin, pregabalin or mirogabalin.

## 21. \* Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Comparator for gabapentinoids should be no other drug, placebo, other non opioid analgesics, other sedatives (benzodiazepines for example)

## 22. \* Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Different study designs will be included :

- 1- Randomised clinical trials (cross-over trials should be included). These studies will be used to investigate the risk of overdose in an experimental context
- 2- Observational comparative studies : cohort studies, case-control studies. These studies will be used to investigate the risk of overdose and death in different context of drug utilisation
- 3- Individual case reports : case reports, case series, cross-sectional studies. These studies will be used to characterise the type of doses, type of opioids, patients profile, circumstances of occurrence in a qualitative approach

## 23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

There is a reported increased risk of opioid overdose and death in the context of the concomitant use of opioids and gabapentinoids in the scientific literature. It is unclear whether this risk is related to a specific pharmacodynamic interaction, or whether it is due to the conditions of use and/or misuse of opioids and/or gabapentinoids.

This open question leads to the inclusion of studies investigating the benefit-risk of multimodal analgesia in the context of perioperative analgesia, in acute or chronic pain (randomized clinical trials), but also in the real life setting, with potential misuse of these drugs.

## 24. \* Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The main outcome is respiratory depression (identified across studies as bradypnea, respiratory depression, opioid overdose, overdose, opioid related death, or death)

#### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Frequency, incidence rate, relative risk, odds ratio

#### 25. \* Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

other adverse events, such as confusion, euphoria, falls

#### Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

frequency, incidence rate

#### 26. \* Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

~~Study selection~~ (MT & MLM) will apply eligibility criteria independently on the list of articles identified by the literature searching.

Data extraction will be done independently on a specific file.

Disagreements will be resolved by consensus (after completing data extraction), and if necessary with the intervention of a third party.

#### 27. \* Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

NOS (Newcastle-Ottawa Scale) for observational studies

Oxford quality scoring system for clinical trials

#### 28. \* Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Synthesis of clinical trials will be done with at least 2 studies, and by strata related to the field of the intervention (perioperative analgesia, acute pain, chronic pain, whatever the condition). The synthesis will provide risk ratios for respiratory depression, eventually by intensity of respiratory depression. Risk ratios for individual studies will be combined using a fixed effect model.

Synthesis of observational studies will be done by strata (cohort studies, case-control studies), with a calculation of risk ratios and of odds ratios, and they will be combined through a fix effect model

**29. \* Analysis of subgroups or subsets.**

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

None

**30. \* Type and method of review.**

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

**Type of review**

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

Yes

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

Synthesis of qualitative studies  
No

Systematic review  
Yes

Other  
No

**Health area of the review**

Alcohol/substance misuse/abuse  
Yes

Blood and immune system  
No

Cancer  
No

Cardiovascular  
No

Care of the elderly  
No

Child health  
No

Complementary therapies  
No

COVID-19  
No

Crime and justice  
No

Dental  
No

Digestive system  
No

Ear, nose and throat  
No

Education  
No

Endocrine and metabolic disorders  
No

Eye disorders  
No

General interest  
No

Genetics  
No

Health inequalities/health equity

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Surgery

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents  
No

Violence and abuse  
No

### 31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English  
French  
German

There is not an English language summary

### 32. \* Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

France

### 33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

### 34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

**No I do not make this file publicly available until the review is complete**

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

### 35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

- First, the results of the review will be published in the dissertation for Pharmacy Thesis (Marine Tambon).

Expected date on second semester 2022.

-Results will be included in the Addictovigilance French Report for the French Medicine Agency (ANSM)

- Results will be presented to the annual congress of the French Pharmacology Society

- Article related to this review will be prepared for submission to an international journal (General Medicine,

Pharmacology, Pain, Public Health)

### 36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Respiratory depressionDeathOpioid overdoseGabapentinMirogabalinPregabalinOpioid

### 37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

None

### 38. \* Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Please provide anticipated publication date

Review\_Ongoing

### 39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

### 40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

**ANNEXE 2** : Recueil de données des rapports de cas

Nom de l'article	Auteur	Année	Cas n°	ATCD médicaux	Patients
Postoperative respiratory depression associated with pregabalin: A case series and a preoperative decision algorithm	Eipe	2011	1/3	Hypertension artérielle contrôlée par Diltiazem reflux gastro-œsophagien asymptomatique traité par rabéprazole Fonction rénale : créatinine 108 mmol/L	Femme 77 ans
Postoperative respiratory depression associated with pregabalin: A case series and a preoperative decision algorithm	Eipe	2011	2/3	Douleur au genou : ibuprofène 400 mg et oxycodone 5 à 10 mg asthme léger : fluticasone, salbutamol Hypertension artérielle (HTA) contrôlée par diltiazem et irbesartan reflux gastro-œsophagien : pantoprazole Dépression légère : citalopram Obésité Fonction rénale : créatinine 96 mmol/L Suspicion apnée du sommeil	Femme 67 ans
Postoperative respiratory depression associated with pregabalin: A case series and a preoperative decision algorithm	Eipe	2011	3/3	Douleur lombaire : acétaminophène 325 mg et diclofénac 50 mg (2x/j) Anxiété : quelzipine 25 mg/j et trazodone 50mg/j Trouble du sommeil : lorazépam 0,5 mg	Femme 82 ans
Republished: Complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin	Singh	2019	1/1	Douleurs chroniques : cou et dos Stimulateur de la moelle épinière Diabète de type 2 : insuline, metformine HTA : valsartan Hypothyroïdie : lévothyroxine Apnée du sommeil non traitée Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	Homme 58 ans
Opioid toxicity due to CNS depressant polypharmacy: A case report	Lee C	2021	1/1	Trouble de l'humeur, trouble lié à l'usage d'opioïdes, douleurs chroniques, Idées suicidaires BPCO, scoliose, endométriose, HTA, œdèmes	Femme 47 ans

Nom de l'article	Auteur	Année	Cas n°	ATCD médicaux	Patients
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	1/7	Conduite addictive : Addictions Consommation de cocaïne, méthadone, diazépam, prégabaline et quétiapine	Femme 51 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	2/7	Conduite addictive : Addiction (cocaïne), syndrome dépressif	Homme 30 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	3/7	Conduite addictive : Addictions (dont alcool) Aurait consommé dans les 48 h avant son décès : clonazépam (11 comprimés), cocaïne, prégabaline, méthadone et alcool (bière et vin)	Homme 43 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	4/7	Conduite addictive	Homme 47 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	5/7	Ordonnance de buprénorphine à son domicile Chirurgie 6 semaines avant le décès avec prescription de prégabaline	Homme 34 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	6/7	Chirurgie sur le rachis il y a 6 semaines avec douleurs persistantes Asthme sévère, diabète insulino-dépendant, HTA Traitement : insuline, prégabaline, oméprazole, sitagliptine, tramadol, lormétazépam	Femme 40 ans
Mésusage de prégabaline : à propos de sept cas de décès en région marseillaise	Sastre	2021	7/7	Conduite addictive : Hospitalisé 48 h en réanimation avant le décès Aurait consommé la veille : alcool, cannabis et cocaïne Addictions (cocaïne, cannabis) Accident de la circulation quelques semaines auparavant avec fracture au niveau facial	Homme 27 ans

Auteur	Informations relatives aux opioïdes			Informations relatives aux gabapentinoïdes			Informations relatives aux produits sédatifs		
	Exposition	Quantité	Durée de l'exposition	Exposition	Quantités	Durée d'exposition	Exposition	Quantités	Durée d'exposition
Eipe	Fentanyl Hydromorphone	250 µg 0,4 mg	3H	Prégabaline	75mg	2H avant l'anesthésie	Propofol Rocuronium	150 mg 40 mg	Durée de l'anesthésie
Eipe	Oxycodone Fentanyl Morphine Hydromorphone (PCA)	5 à 10 mg 15µg 200 µg bolus 0.2 mg/min intervalle 6 min, max 1,4mg/h	LC Durée de l'anesthésie Durée de l'anesthésie Post opératoire	Prégabaline Prégabaline Prégabaline	75 mg 50 mg 25 mg	2H avant l'anesthésie Post-op : toutes les 8H 2x/j	Bupivacaïne Propofol	12,5 mg 25 à 50 µg/kg/min	Durée de l'anesthésie
Eipe	Fentanyl Hydromorphone	200 µg 0,6 mg	Durée de l'anesthésie	Prégabaline	50 mg	Prémédication	Propofol Rocuronium	100 mg 40mg	Durée de l'anesthésie
Singh	Sulfate de morphine LP Sulfate de morphine LP oxycodone	60 mg 60 mg 10 mg	2 fois par jour (LC) 3-4h avant l'arrivée à l'hôpital 4/j SB (LC)	Gabapentine	1000 mg	3x/j			
Lee C	Méthadone	75 mg	1x/j depuis 5 ans	Gabapentine	600 mg	3x/j depuis 5 ans	Doxépine Fluoxétine Cyclobenzaprine Risperidone Lorazépam	150 mg/j 80 mg/j 10 mg /j 1 mg /j 1 à 2 mg	> 5 ans > 5 ans > 5 ans instauré à l'admission instauré à l'admission en 4/j SB

Auteur	Informations relatives aux opioïdes			Informations relatives aux gabapentinoïdes			Informations relatives aux produits sédatifs		
	Exposition	Quantité	Durée de l'exposition	Exposition	Quantités	Durée d'exposition	Exposition	Quantités	Durée d'exposition
Sastre	Morphine Codéine Méthadone	Inconnue	Inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Diazépam THC Quetiapine	Inconnue	Inconnue
Sastre	Cocaïne	Inconnue	Inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Bromazépam	Inconnue	Inconnue
Sastre	Méthadone Cocaïne Clonazépam	Inconnue Inconnue 11 comprimés	Inconnue Inconnue 48H avant le décès	Prégabaline	Inconnue	Inconnue			
Sastre	Méthadone	Inconnue	Inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Alimémazine Aripiprazole Oxazépam Méthyphénidate THC	Inconnue	Inconnue
Sastre	Buprénorphine	inconnue	inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Diazépam Oxazépam THC	Inconnue	Inconnue
Sastre	Tramadol	Inconnue	Inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Diazépam Oxazépam Oxoméazine Pholcodine	Inconnue	Inconnue
Sastre	Rémifentanil Méthadone	Inconnue	Inconnue	Prégabaline	Inconnue	Inconnue	Clonazépam Doxylamine Propofol THC	Inconnue	Inconnue

Auteur	Autres produits	Symptômes	Antidote	Résultats toxicologiques
Eipe		<p>Environ 15 min après l'opération, la patiente ne répondait plus et a cessé de respirer (SpO2 à 90 %)</p> <p>Prise en charge : ventilation par masque-ballon + injection naloxone</p> <p>La SpO2 s'est améliorée à 99 % sans efforts respiratoires spontanés ; intubation trachéale réalisée</p>	<p>Injection de 0,2 mg de naloxone.</p> <p>Après quelques minutes, sa fréquence respiratoire s'est améliorée</p>	
Eipe	<p>Prémédication : acétaminophène 975 mg, Célécoxib 400mg</p> <p>Post-opératoire : 650 mg acétaminophène toutes les 4H et Célécoxib 200 mg toutes les 12H</p>	<p>Environ 12h après l'anesthésie : patiente soudainement devenue diaphorétique, pâle cendrée puis inconsciente.</p> <p>Pouls faible, tension artérielle à 60 mmHg et SpO2 notée lecture "faible" avec un rythme respiratoire lent et peu profond.</p> <p>Prise en charge : injection de naloxone, réduction de la PCA d'hydromorphone à 0,1 mg et réduction de la posologie de prégabaline à 25 mg 2x/j.</p> <p>Dans l'après-midi, patiente toujours très somnolente : arrêter la prégabaline</p>	<p>Injection de 0,4 mg de naloxone IV : réponse au traitement par une amélioration de la respiration et réveil. Ses signes vitaux se sont stabilisés en 5 min, patiente consciente, orientée mais somnolente</p>	
Eipe		<p>Après l'opération, la patiente était stable, consciente et orientée pendant les 20 premières minutes. Puis, elle a soudainement cessé de respirer et sa SpO2 est tombée à 80 %.</p> <p>Prise en charge : ventilation au ballon-masque et injection de naloxone</p> <p>Sa SpO2 a augmenté à 98 %.</p>	<p>Injection de 0,08 mg de naloxone IV : réponse au traitement par une respiration spontanée, un réveil et des constantes stables</p>	

Auteur	Autres produits	Symptômes	Antidote	Résultats toxicologiques
Singh	Acétaminophène 325 mg 4x/j SB	<p>Arrivée aux urgences : état mental altéré et un travail respiratoire accru (fréquence respiratoire de 14/min, SpO2 à 83 % à l'air ambiant) Prise en charge : masque à oxygène et injection de naloxone. Bilan sanguin : acidose respiratoire aiguë et légère insuffisance rénale aiguë. La gabapentine a été interrompue à l'admission.</p> <p>2<sup>ème</sup> jour : amélioration de son état respiratoire (correction de l'acidose et diminution des épisodes d'apnée) sans aucune amélioration significative de son état mental.</p> <p>3<sup>ème</sup> jour : le patient a commencé à présenter des mouvements agités des membres et a présenté une activité motrice accrue. Aucune amélioration n'a été observée dans son état mental (pas de réponse aux ordres, gémissement et agitation) (1 an avant, arrêt de la gabapentine (contexte chirurgical) → symptômes de sevrage à la gabapentine) Prise en charge : administration de 300 mg de gabapentine puis de 600 mg toutes les 8H. Peu de temps après, l'activité motrice anormale du patient s'est améliorée, le patient était moins agité et coopératif en 12 heures. Le lendemain matin, le patient s'est avéré être orienté.</p>	<p>A l'admission : masque à oxygène et injection de 0,2 mg de naloxone (réponse partielle). Mise en place d'une perfusion de naloxone</p> <p>2<sup>ème</sup> jour : oxygénothérapie (8L) et mise en place de morphine à faible dose</p>	Toxicologie urinaire : positif aux opioïdes
Lee C	Aténolol, Estradiol, Furosémide, Naproxène, Salbutamol, Tiotropium	<p>Lors d'une hospitalisation : état psychiatrique du patient s'est rapidement détérioré : désorganisée, confuse, intrusive avec humeur labile.</p> <p>Deux épisodes de dépressions respiratoires durant l'hospitalisation : - Au jour 6, 3-4H après la prise des traitements, patiente inconsciente avec une fréquence respiratoire (FR) de 8 respirations/min, une SpO2 de 95 % à 100 % Prise en charge : injection de naloxone (réponse immédiate)</p> <p>- Au jour 11, 4H après la prise des traitements, patiente inconsciente avec des apnées de 2 à 3 secondes d'apnée et une FR de 4 à 6 respirations/min et SpO2 de 86 % Prise en charge : injection de naloxone (réponse immédiate) 90 minutes plus tard, 6 respirations/min avec des périodes d'apnée de 11 à 15 secondes : injection de naloxone (réponse immédiate)</p>	<p>Jour 6 : injection de 0,4 mg de naloxone (réponse immédiate avec agitation)</p> <p>Jour 11 : injection de naloxone 0,4 mg (réponse immédiate avec agitation, augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle) 90 min après : seconde injection de 0,4 mg de naloxone (réponse rapide)</p>	

Auteur	Autres produits	Symptômes	Antidote	Résultats toxicologiques
Sastre		Décès par décompensation cardiorespiratoire		Prégabaline : 7,6 mg/L Morphine : 629 µg/L Codéine : 42 µg/L Méthadone : 360 µg/L Autres : EDDP, Diazépam, BZE, EME, THC, Quétiapine
Sastre		Décès par asphyxie mécanique par fausse route alimentaire		Prégabaline : 11 mg/mL Cocaïne = 34,5 µg/L Autres : BZE, EME, Bromazépam
Sastre		Décès par œdème pulmonaire avec inhalation bronchique et profonde du contenu gastrique		Prégabaline : 18,5 mg/mL Méthadone = 148 µg/L Cocaïne = 1,3 µg/L Autres : Clonazépam, BZE, EME, EDDP
Sastre		Décès par œdème pulmonaire avec régurgitations du contenu gastrique et morsure de la langue		Prégabaline : 12,9 mg/L Méthadone = 720 µg/L Autres : EDDP, Alimémazine, Aripiprazole, Oxazépam, Méthylphénidate, BZE, EME, THC
Sastre		Décès par décompensation cardiorespiratoire		Prégabaline : 102 mg/L Autres : Diazépam, Oxazépam, Témazépam, THC
Sastre		Décès d'origine pulmonaire (crise d'asthme ? Inhalation du contenu gastrique ?) et/ou toxique		Prégabaline : 22 mg/L Tramadol : 251 µg/L Autres : Diazépam, Oxazépam, Oxoméazine, Pholcodine
Sastre		Décès d'origine inconnue		Prégabaline : 17,6 mg/L Rémifentanil = présence Méthadone = 79 µg/L Autres : EDDP, Clonazépam, Doxylamine, Laudanosine, Propofol, THC, BZE, EME, Levamisole

**ANNEXE 3** : Recueil de données des cas-témoins

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	CAS	TEMOIN	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Desai	2021	janvier 2015- décembre 2017	126	<p>Patients adulte (<math>\geq 18</math> ans) hospitalisés en médecine générale ayant reçu des opioïdes et de la naloxone avec ou sans gabapentinoïdes Lieu : Morristown Medical Center, New Jersey, Etats-Unis Exclusions : - grossesse - administration de naloxone aux urgences, aux soins intensifs ou en pédiatrie Le critère de jugement principal était de caractériser les patients dans chaque groupe Les critères de jugement secondaires comprenaient l'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et des épisodes de naloxone pour une dépression respiratoire documentée. Stratification des doses quotidiennes : Opioïdes : faible (&lt;50 mEq), modérée (50-89 mEq) ou élevée (&gt;90 mEq). Gabapentinoïdes : faibles (gabapentine &lt; 900 mg ; prégabaline, &lt;150 mg), modérés (gabapentine 900-1 799 mg ; prégabaline 150-299 mg) élevés (gabapentine &gt;1 800 mg ; prégabaline &gt; 300 mg).</p>	Cas : patients ayant reçu des opioïdes + naloxone + gabapentinoïdes 36 patients avec 41 épisodes de Naloxone	Témoins : patients ayant reçu des opioïdes + naloxone sans gabapentinoïdes 90 patients avec 95 épisodes de Naloxone	Statistiques descriptives Test Chi2 ou du test exact de Fisher pour les données catégoriques, selon le cas, et test t de Student ou test U de Mann-Whitney pour les données continues, selon le cas.	<p>Episodes de naloxone : 136 (cas : 41 et témoins : 95) Dose cumulée d'opioïdes dans les 24H précédant un épisode de naloxone était élevée (90 mEq) : groupe cas (n = 21, 51,2 %) et groupe témoins (n=34, 35,8 %) Trouble de l'usage : Cas : 11,1% et Témoins : 4,4 % Les patients naïfs aux opioïdes représentaient la plupart des patients ayant reçu de la naloxone dans les deux groupes. Pour 11 patients, la tolérance aux opioïdes était inconnue en raison d'une liste incomplète de médicaments avant l'admission. Dépression respiratoire : cas (39%) témoins (15,8%) Co-prescription : - Cas : BZD (43,9 %), antidépresseurs sédatifs (24,4 %), antihistaminiques 1<sup>ère</sup> génération (17,0 %), antipsychotiques (9,8 %), myorelaxants (9,8 %) et hypnotiques (5,3 %). - Témoins : BZD (45,3 %), myorelaxants (9,5 %), antihistaminiques 1<sup>ère</sup> génération (9,5 %), antidépresseurs sédatifs (8,4 %), antipsychotiques (4,2 %) et hypnotiques (3,2 %)</p>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	CAS	TEMOIN	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Gomes	2017	1 <sup>er</sup> août 1997 et le 31 décembre 2013	5875	<p>Base de données : Programme de médicaments de l'Ontario et le Programme d'assurance-maladie de l'Ontario (Canada).</p> <p>Cohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prescription de gabapentine dans les 120 j de la date index (date du décès)</li> <li>- patients âgés de 15 à 105 ans qui ont été traités avec au moins 1 ordonnance d'opioïdes au cours de la période d'étude, y compris des formulations orales de morphine, de codéine, d'oxycodone, de mépéridine et d'hydromorphone, ainsi que des patchs transdermiques de fentanyl.</li> </ul> <p>Exclusion : ordonnances d'opioïdes rarement utilisés (comme la pentazocine ou l'aniléridine), les formulations parentérales ou intranasales d'opioïdes, la méthadone, un diagnostic antérieur de cancer ou en soins palliatifs dans les 6 mois précédant la date de l'indice, suicide ou homicide</p> <p>Stratification des doses quotidiennes:</p> <p>Gabapentine : faible (&lt; 900 mg/j), modérée (900 à 1 799 mg/j) ou élevée (1 800 mg/j)</p> <p>Opioïdes : &lt;20 mEq, 20 à 49 mEq, 50 à 99 mEq, 100 à 199 mEq et 200 mEq</p>	1 256 cas cas :	4 619 témoins	<p>Appariement d'un cas jusqu'à 4 témoins sur leur indice de risque de maladie, l'âge, le sexe, l'année de la date de l'indice et les antécédents de maladie rénale chronique.</p> <p>Régression logistique conditionnelle</p> <p>Rapports de cotes (OR) ajusté (IC 95%)</p>	<p>Prescription gabapentine sur la période : cas (155/1256) et témoins (313/4619)</p> <p>Co-prescription d'opioïdes et de gabapentine était associée à une augmentation du risque de décès liés aux opioïdes (ORa 1,49, IC95 [1,18-1,88]) par rapport à la prescription d'opioïdes seuls.</p> <p>Analyse dose-réponse dose modérée (ORa 1,56, IC95 [1,06-2,28]) et dose élevée (ORa 1,58, IC95 [1,09 à 2,27]) l'utilisation de gabapentine était associée à une augmentation du risque de décès liés aux opioïdes par rapport à l'absence d'utilisation concomitante de gabapentine.</p> <p>Décès lié aux chez les personnes récemment exposées à la gabapentine et aux opioïdes (ORa 1,49, IC95 [1,18-1,88]) par rapport aux personnes exposées aux opioïdes seuls</p> <p>L'exposition à une dose modérée ou élevée de gabapentine était associée à une augmentation de près de 60 % des risques liés aux opioïdes par rapport à l'exposition à opioïdes seuls :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doses modérées : ORa 1,56, IC95 [1,06-2,28])</li> <li>- doses élevées : ORa 1,58, IC95 [1,09-2,27])</li> <li>- doses très élevées : ORa 1,83, IC95 [1,04-3,22]).</li> <li>- doses faible : (ORa 1,32, IC95 [0,89-1,96])</li> </ul>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	CAS	TEMOIN	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Gomes	2018	1 <sup>er</sup> août 1997 et le 31 décembre 2016	6514	<p>Programme de médicaments de l'Ontario (PMO) pour identifier les médicaments sur ordonnance distribués aux résidents admissibles de l'Ontario au cours de la période d'étude, et le Programme d'assurance-maladie de l'Ontario (Canada).</p> <p>Cohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prescription de prégabaline dans les 120 j de la date index (la date du décès)</li> <li>- patients âgés de 15 à 105 ans qui ont été traités avec au moins 1 ordonnance d'opioïdes au cours de la période d'étude, y compris des formulations orales de morphine, de codéine, d'oxycodone, de mépéridine et d'hydromorphone, ainsi que des patchs transdermiques de fentanyl.</li> </ul>	1417 cas patients décédés d'une cause liée aux opioïdes au cours de la période à l'étude	5097 témoins	<p>chaque cas a été apparié jusqu'à 4 témoins sur la base de l'âge, du sexe, de l'année index, des antécédents de maladie rénale chronique et du score de l'indice de comorbidité de Charlson.</p> <p>Régression logistique conditionnelle : estimation de l'association entre les décès liés aux opioïdes et l'exposition concomitante à la prégabaline, en ajustant les caractéristiques</p>	<p>Les cas avaient plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prescription d'autres dépresseurs du SNC</li> <li>- prescription de plus de médicaments chaque année</li> <li>- plus de comorbidités que les témoins</li> </ul> <p>L'exposition concomitante à la prégabaline était associée à une augmentation significative du risque de décès lié aux opioïdes par rapport à l'exposition aux opioïdes seuls : (ORa 1,68, IC95 [1,19 à 2,36]).</p> <p>Analyse dose-réponse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une dose élevée de prégabaline était associée à une probabilité nettement accrue de décès lié aux opioïdes par rapport à l'absence d'exposition à la prégabaline (ORa, 2,51, IC95 [1,24 à 5,06])</li> <li>- une dose faible ou modérée de prégabaline était associée à un risque plus faible mais toujours significatif de décès liés aux opioïdes (ORa, 1,52 IC95 (1,04 à 2,22)).</li> </ul>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	CAS	TEMOIN	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Teng-Chou Chen	2021	2000 à 2015	232	<p>Base de donnée : CPRD et l'enregistrement des décès de l'Office for National Statistics</p> <p>Cohorte : patients adultes (<math>\geq 18</math> ans) avec une prescription d'au moins un opioïde oral ou transdermique (y compris la buprénorphine, la codéine, le dextropropoxyphène, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'hydromorphone, le meptazinol, la morphine, l'oxycodone, la péthidine, le tapentadol et le tramadol)</p> <p>Code de diagnostic des maladies : CIM-10</p> <p>Pour chaque cas de décès lié aux opioïdes, observation rétrospective des prescriptions à compter de la date index (date de décès) jusqu'à 359 jours avant.</p>	232 cas Cas : décès lié aux opioïdes	Chaque sujet est son propre témoin	<p>Statistiques descriptives</p> <p>Régression logistique conditionnelle.</p> <p>Les résultats ont été présentés sous forme de rapports de cotes avec un IC à 95%.</p>	<p>Homme : 124 (53,5 %), l'âge moyen au moment du décès était de 43,4 ans et la majorité sont survenues entre 35 et 55 ans (n = 140 ; 60,3 %).</p> <p>La durée médiane entre l'initiation aux opioïdes et le décès lié aux opioïdes était de 5,6 ans.</p> <p>Co-prescriptions : n = 188 ; 81 % antidépresseurs (n = 157 ; 67,7 %), les BZD (n = 113 ; 48,7 %) et les gabapentinoïdes (n = 69; 29,7 %)</p> <p>Les fenêtres focales, dans lesquelles les doses quotidiennes d'opioïdes étaient toujours supérieures à 120 mg (mEq) au cours d'une seule journée, étaient significativement associées à un risque accru de décès liés aux opioïdes (ORa 2,20, IC95 [1,06-4,56])</p> <p>L'association entre les décès liés aux opioïdes et la dose quotidienne d'opioïdes est restée significative lorsque la dose est passée de 120 mg à 250 mg (mEq) le jour 1.</p> <p>L'association entre les décès et la dose quotidienne d'opioïdes (mEq) supérieure à 120 mg était significative lorsque la durée des fenêtres d'étude était de 15 jours.</p>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	CAS	TEMOIN	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Teng-Chou Chen	2021	2000-2015	1150	<p>Base de données : CPRD et l'enregistrement des décès de l'Office for National Statistics</p> <p>Cohorte : utilisateurs d'opioïdes âgés de plus de 18 ans au moment de l'initiation aux opioïdes et disposaient d'au moins un an de données de suivi disponibles dans le CPRD après l'initiation aux opioïdes.</p> <p>Code de diagnostic des maladies : CIM-10</p> <p>La date du décès lié aux opioïdes a été définie comme la date index.</p>	230 cas	920 témoins	<p>Statistique descriptive</p> <p>Pour chaque cas, quatre témoins ont été appariés. Les cas et les témoins ont été appariés sur un score de propension.</p> <p>Régression logistique conditionnelle avec estimation de rapport de cote à 95%.</p>	<p>Dans la cohorte de l'étude, la durée médiane de suivi depuis l'initiation aux opioïdes était de 6,0 ans.</p> <p>L'âge médian au moment de l'initiation aux opioïdes était de 52 ans et plus de la moitié étaient des femmes (59 %).</p> <p>Prescription concomitante d'opioïdes et d'antidépresseurs tricycliques (ORa : 2,0, IC95 [1,2-3,5]) ou BZD (ORa : 6,5, IC95 [4,0-10,4]) ou de gabapentinoïdes (ORa : 6,2, IC95 [2,9-13,5]) étaient associés à des décès liés aux opioïdes</p> <p>Les patients qui se sont vu prescrire simultanément une dose quotidienne moyenne de plus d'une dose journalière (DDD) de gabapentinoïdes (ORa 6,2, IC95 [2,9-13,5]) ou plus de 0,5 de (DDD) de TCA (ORa 2,0, IC95 [1,2-3,5]) avec des opioïdes avaient un risque significativement accru de décès lié aux opioïdes.</p> <p>DDD = 1800 mg pour la gabapentine et 300 mg pour la prégabaline</p>

**ANNEXE 4** : Recueil de données des études descriptives écologiques

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Lyndon	2017	1 <sup>er</sup> janvier 2004 et 31 décembre 2015	Enquêtes auprès des usagers : 30 patients	Enquête auprès des usagers d'héroïne en Angleterre  Base de données : Health and Social Care Information Center Etude de cohorte sur les décès liés aux opioïdes qui mentionnent à la fois un opioïde et la prégabaline ou la gabapentine	Enquête : 19 hommes et 11 femmes Cohorte : patients décédés avec mention d'un opioïde et d'un gabapentinoïde	Coefficient de corrélation et régression linéaire	Enquête auprès des usagers : la prégabaline est décrite comme facile à obtenir. La combinaison d'héroïne et de la prégabaline renforce les effets de l'héroïne mais ils craignaient qu'elle n'induisse des « black-out » et augmente le risque de surdosage. 21 avaient une expérience : prégabaline (19/21) (voie orale de 300 à 1500 mg) ou de la gabapentine (2/21) Obtention : prescription, marché noir (~2 £ pour 300 mg de prégabaline) Cohorte : Les prescriptions de prégabaline et de gabapentine ont augmenté d'environ 24% par an, contre 1 million en 2004 à 10,5 millions en 2015. Le nombre de décès impliquant des gabapentinoïdes est passé de moins d'un par an avant 2009 à 137 en 2015 ; 79 % (216/275) de ces décès impliquaient également des opioïdes. L'augmentation des décès était fortement corrélée à l'augmentation des prescriptions (corrélation coefficient 0,965 ; augmentation de 5% des décès pour 100 000 augmentation des prescriptions)
Torrance	2020	2006 à 2016	Population combinée ~ 780 000	Base de données : NHS Scotland Toutes les personnes qui ont reçu au moins une ordonnance de gabapentine ou de prégabaline Le nombre de co-prescription lors de la prescription de gabapentinoïdes. Code : CIM-10	Patients avec une prescription de gabapentinoïdes	Statistique descriptive Régression logistique multivariée. Calcul des rapports de cotes (IC à 95%). Le risque relatif et les IC à 95 % ont été calculés pour chaque taux de mortalité standardisé selon l'âge.	De 2006 à 2016, le nombre de prescriptions de gabapentine en Écosse a été multiplié par 4 et la prégabaline par 16 En 2016, les « utilisateurs récurrents » (≥ 3 ordonnances) avaient un âge moyen de 58,1 ans et 62,5% étaient des femmes. Ils étaient plus susceptibles de vivre dans des zones défavorisées. Parmi eux, 60% avaient une co-prescription d'un opioïde, une BZD ou les deux (opioïde 49,9%, BZD 26,8%, les deux 17,1%). Au total, il y a eu 1312 décès en 2016 identifiés dans l'ensemble de données (4,5 % de ceux qui ont reçu un gabapentinoïde en 2016) Par rapport à la population générale écossaise, la mortalité toutes causes confondues standardisée selon l'âge était significativement plus élevée chez les personnes auxquelles des gabapentinoïdes avaient été prescrits (RR 2,16, IC95 [2,08-2,25]) et pour les décès attribuables à des troubles respiratoires (RR 1,32, IC95 [1,15-1,50])

**ANNEXE 5** : Recueil de données des études de cohorte

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Bykov	2021	octobre 2007 à Décembre 2017	5 547 667 opérations	<p>Base de données : "Premier research Database"</p> <p>Objectif : Évaluer l'association entre la co-administration péri-opératoire de gabapentinoïdes et d'opioïdes avec les événements indésirables liés aux opioïdes en milieu hospitalier chez les patients chirurgicaux Code : ICD 9 et ICD10</p> <p>Deux bras : - Groupe Opioïde - Groupe gabapentinoïdes + opioïdes Période de surveillance de J0 à J+30 post opératoire</p>	<p>Adulte (<math>\geq 18</math> ans) subissant une chirurgie importante (arthroplastie de la hanche ou du genou, pontage coronarien, cholécystectomie, résection colorectale, cystectomie, œsophagectomie, gastrectomie, hystérectomie, laminectomie ou fusion vertébrale, lobectomie, mastectomie, néphrectomie, pancréatectomie ou chirurgie pour fracture ou luxation de la hanche)</p>	<p>Calcul du Hazard ratio ajusté et du score de propension</p>	<p>Patients : 63,5 ans en moyenne et 39,6 % d'homme 4 655 183 patients avaient des opioïdes à J0 892 484 patients avaient des gabapentinoïdes et des opioïdes à J0 - 545 870 : gabapentine - 313 243 prégabaline - 33 371 : gabapentine + prégabaline Overdose : - Groupe Opioïdes : 205 (0,007%) - Groupe gabapentinoïdes + opioïdes : 94 (0,013%) Dépression respiratoire : - Groupe Opioïdes : 5128 (0,17%) - Groupe Gabapentinoïdes + Opioïdes : 2001 (0,27%)</p>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Abrahamsson	2017	Juillet 2005 à Décembre 2012	4501 personnes	<p>Base de données : registres nationaux suédois (NBHW) et Registres des médicaments prescrits et registre des causes de décès et des hospitalisation</p> <p>Patient suédois ayant une prescription de méthadone ou de buprénorphine dans le cadre d'un TSO</p> <p>Code : CIM10</p> <p>Le critère de jugement principal était le décès par surdose</p>	<p>Patient de 18 à 50 ans</p> <p>Exclusion : méthadone ou buprénorphine dans une indication pour la douleur.</p>	<p>Analyses de régression de Cox</p> <p>Facteurs de confusion potentiels identifiés : le sexe et l'âge, surdose antérieure non mortelle, traitement antérieur en psychiatrie hospitalière, tentative de suicide antérieure et le statut de TSO.</p>	<p>4501 personnes : méthadone (1280 personnes) buprénorphine (2369 personnes) et méthadone et buprénorphine (852 personnes)</p> <p>Co-prescription : BZD (32,4%) médicament Z (40,8%), prégabaline (22,2%)</p> <p>Au cours de la période d'observation, 356 individus (7,9 %) sont décédés. La majorité des décès ont été causés par une overdose (54,2 %, n = 193)</p> <p>Les périodes d'utilisation de la prégabaline étaient significativement associées aux décès par overdose (2,82, IC95 [1,79–4,43]) et à la mortalité toutes causes confondues (2,01, IC95 [1,38–2,91]), mais pas aux décès sans surdose.</p> <p>Lors de l'évaluation des seules périodes de traitement à la méthadone, les prescriptions de prégabaline étaient associées à une overdose (3,39, IC95 [1,53-7,5]) et à une mortalité toutes causes confondues (2,12, IC95 [1,18-3,83]).</p> <p>Périodes de traitement à la buprénorphine : les prescriptions de médicaments z étaient significativement associées à une overdose (4,38, IC95 [2,09–9,17]) et à la mortalité toutes causes confondues (2,69, IC95 [1,48–4,89]), alors qu'aucun des sédatifs sur ordonnance n'était significativement associé à une mortalité sans overdose</p>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Peckham	2017	2013-2015	796 330	<p>Base de données : Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounters (Etats-Unis)</p> <p>Population : toute la population exposée à la prégabaline ou la gabapentine Suivi de 12 mois</p> <p>L'objectif était d'évaluer les préjudices subis par les patients, définis comme l'utilisation des services hospitaliers ou des services d'urgence, associés à une surconsommation de gabapentine avec ou sans surconsommation concomitante d'opioïdes.</p>	<p>Patients âgés de 16 à 64 ans d'utilisateurs de gabapentine et/ou d'opioïdes 6 mois avant et 12 mois après une consultation facturée</p> <p>Les critères d'éligibilité étaient deux réclamations ou plus (consultations facturées) et 120 jours de traitement avec de la gabapentine et/ou des opioïdes.</p>	<p>Test de régression linéaire.</p> <p>Rapport de côte (IC95%)</p>	<p>Au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabapentine seule : 44 152</li> <li>- Opioïdes seuls : 736 835</li> <li>- les deux : 15 343</li> </ul> <p>Parmi ceux avec une surutilisation prolongée des deux médicaments, 19,8 % ont eu un séjour hospitalier toutes causes confondues, 14,3 % un séjour potentiellement lié à un médicament et 4,8 % un séjour pour dépression respiratoire, au cours de la période de mesure des résultats.</p> <p>Patients du groupe gabapentine + opioïdes : les taux de séjours liés à une dépression respiratoire variaient de 3,0 % à 3,6 %, soit environ le double de ceux des sujets n'abusant pas de gabapentine/opioïdes (1,7 %) et environ six à sept fois celui des sujets non abusifs traités avec des opioïdes seuls (0,5 %).</p> <p>La surutilisation prolongée de la gabapentine seule, par rapport à l'utilisation de la gabapentine sans surutilisation, a été associée à une augmentation des hospitalisations.</p> <p>Une surutilisation prolongée de gabapentine seule n'était pas significativement associée à une dépression respiratoire.</p> <p>L'utilisation concomitante de gabapentine et d'opioïdes, même sans signe de surconsommation, doublait approximativement les probabilités de séjour toutes causes confondues (RC 1,988, IC95 [1,838–2,151]) et multiplié les chances d'hospitalisation liés à un médicament de 1,645</p>

Auteur	Année	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Laporta	2020	1 <sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2017	1974 opérations	<p>Base de données : pas d'information précise</p> <p>Femme adulte : chirurgie : hystérectomie primaire sous AG. Anesthésie générale multimodale, associant opioïdes, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, kétamine et gabapentine</p> <p>Code : pas d'information</p> <p>Objectif : Observation de la dépression respiratoire lors d'un hystérectomie en fonction de différents facteurs.</p>	Femme subissant une hystérectomie	Régression logistique multivariée	<p>Patiente de 57ans</p> <p>253 dépressions respiratoires dans la salle de réveil :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 162 (8,2%) épisodes d'hypoventilation</li> <li>- 94 (4,8%) épisodes d'hypoxémie</li> <li>- 75 (3,8%) épisodes d'apnée</li> <li>- 8 (0,4%) cas d'inadéquation douleur-sédation</li> <li>- 2 (0,1%) cas d'application non planifiée d'appareils à pression positive</li> <li>- 11 (4,3%) administrations de naloxone (dose médiane 0,4 mg).</li> </ul> <p>- Aucun patient n'a eu besoin d'être réintubé en salle de réveil.</p> <p>La gabapentine était associée à des taux accrus de sursédation (OR 1,58, IC95 [1,25-2,01]), mais non associée à une réduction des taux de douleur intense (OR 0,81, IC95 [0,64-1,02]).</p> <p>Risque de dépression respiratoire avec la gabapentine (OR 1,37, IC95 [0,91-2,08] : NON significatif.</p>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Tan	2015-2018	253 013 patients : 19 121 recevant des gabapentinoïdes	<p>Base de données : Premier Research Database</p> <p>Femmes adultes ayant subi une chirurgie gynécologique élective de 2015 à 2018 et qui ont reçu soit de la gabapentine soit de la prégabaline le jour de la chirurgie ont été identifiées.</p> <p>Codes : CIM-10</p> <p>Critère de jugement principal : complications pulmonaires postopératoires, qui comprend l'insuffisance respiratoire, la pneumonie, la réintubation, l'œdème pulmonaire et la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive.</p>	Les femmes adultes (18 ans) : une chirurgie gynécologique	<p>Statistiques descriptives</p> <p>Rapport de côte et IC95.</p> <p>Modèles mixtes linéaires généralisés bruts et multivariés.</p> <p>Les variables liées aux soins de santé ou à la procédure et les facteurs hospitaliers ou payeurs sont stratifiés en fonction de la présence ou de l'absence d'administration de gabapentinoïdes le jour de la chirurgie</p>	<p>Augmentation des maladies pulmonaires post opératoire en lien avec gabapentinoïdes (OR 1,19, IC95 [1,03-1,38]).</p> <p>Au total, 7,6% (19 121) des patients ont reçu des gabapentinoïdes : gabapentine (15 845 (6,3 %)) et prégabaline (3 276 (1,3 %))</p> <p>Les doses médianes : gabapentine (600mg) et de prégabaline (100 mg)</p> <p>L'utilisation des gabapentinoïdes est passée de 3,9% en 2015 à 12,3 % en 2018</p> <p>L'incidence des complications pulmonaires postopératoires était plus élevée chez les patients recevant des gabapentinoïdes (3,2 %) par rapport aux patients qui n'en avaient pas (1,5 %)</p> <p>L'administration de gabapentinoïde le jour de la chirurgie était associée à</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un risque accru de complications pulmonaires postopératoires (OR 1,19 ; IC95 (1,03–1,38))</li> <li>- une incidence plus élevée de ventilation non invasive,</li> <li>- une durée d'hospitalisation plus longue,</li> <li>- des doses quotidiennes d'antiémétiques plus élevées le jour de la chirurgie</li> <li>- consommation quotidienne moyenne (4,59 mg) et totale (8,74 mg) d'opioïdes plus élevée par rapport aux patients qui n'ont pas reçu de gabapentinoïdes</li> </ul>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Lili Zhou	2011-2016	71 005 patients	<p>Base de données : bénéficiaires de "Medicare", ce qui correspond à l'assurance maladie aux Etats-Unis</p> <p>Codes : CIM 9 et 10</p> <p>Objectif : d'étudier la durée de prescription et l'overdose lors de la co-prescription opioïdes et gabapentinoïdes (prégabaline ou gabapentine)</p> <p>Doses quotidiennes moyennes d'opioïdes :</p> <p>Faible : &lt;50 mEq Moyenne : 50-90 mEq Forte : &gt;90 mEq</p> <p>Doses quotidiennes moyennes de gabapentinoïdes :</p> <p>Faible : gabapentine &lt; 600 mg ou prégabaline &lt; 300 mg Modérée : 600 à 900 mg de gabapentine ou 300 à 450 mg de prégabaline Forte : gabapentine &gt; 900 mg ou prégabaline &gt; 450 mg</p>	Patients ayant une prescription d'opioïdes ou d'opioïde + gabapentinoïdes dans une indication de douleurs (de fibromyalgie, de lombalgie, de neuropathie et/ou d'arthrose)	Statistique descriptive Modèle de Cox Hazard ratio ajusté et IC95	<p>L'âge moyen était de 65,5 ans et 68,1 % étaient des femmes</p> <p>Risque de surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisateurs d'opioïdes à dose seule (HRa 4,57, IC95 [2,99-6,98])</li> <li>- Utilisateurs constants d'opioïdes et gabapentinoïdes à faible dose (HRa 2,49, IC95 [1,76-3,52])</li> <li>- Opioïdes à faible dose constant et les utilisateurs de gabapentinoïdes à forte dose (HRa 2,46, IC95 [1,71-3,53])</li> <li>- Utilisateurs constants d'opioïdes à forte dose et de gabapentinoïdes à dose modérée (HRa 7,22, IC95 [4,46-11,69])</li> </ul>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Cavalcante	1 <sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 juillet 2014	8567 patients : 8670 procédures de laparoscopies	<p>Base de données : département d'anesthésiologie, hôpital Saint Marys et hôpital de Rochester dans le Minnesota</p> <p>Objectif : déterminer si la gabapentine était associée à une dépression respiratoire lors de la récupération post-anesthésie de phase I après des procédures laparoscopiques majeures.</p>	Patients adultes (> 18 ans) qui ont subi une chirurgie laparoscopique ≥ 90 minutes.	Analyses de régression logistique multivariable La régression logistique a été utilisée pour calculer les scores de propension en utilisant des variables confusionnelles potentielles	<p>L'incidence de la dépression respiratoire était de 153 épisodes pour 1 000 cas. La gabapentine était associée avec dépression respiratoire (OR 1,47 [IC95 [1,22–1,76]). Les patients plus âgés et ceux qui ont reçu plus d'opioïdes peropératoires avaient un risque accru de dépression respiratoire. Sur les 8567 cas index, 1311 ont eu des épisodes de dépression respiratoire.</p> <p>Sur 965 patients qui ont reçu de la gabapentine, 1930 patients ont été appariés par le score de propension. Dans cette analyse, la gabapentine était associée à une probabilité accrue de dépression respiratoire (OR 1,26, IC95 [1,02-1,58])</p>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Weingarten	1 <sup>er</sup> janvier 2008, au 31 décembre 2012	11 970 patients	<p>Base de données : clinique Mayo de Rochester États-Unis.</p> <p>Objectif : étudier si les antalgiques sédatifs utilisés dans l'analgésie multimodal sont associés à un taux accru de dépression respiratoire post-anesthésie de phase I</p>	Les patients adultes ( $\geq 18$ ans) ayant subi l'intervention sous anesthésie neuraxiale (rachidienne ou péridurale) ou générale en utilisant la voie antalgique multimodale.	Une régression logistique multivariée a été utilisée pour explorer l'association avec les caractéristiques cliniques.	<p>Sur 11 970 patients ayant subi une arthroplastie, 2 836 ont eu des épisodes de dépression respiratoire.</p> <p>Un taux plus élevé de dépression respiratoire a été observé chez les patients ayant subi une anesthésie générale (312 pour 1 000 cas) que pour l'anesthésie neuraxiale (144 pour 1 000 cas).</p> <p>La dépression respiratoire était associée à l'utilisation pré-opératoire de gabapentine (&gt; 300 mg) et d'oxycodone LP (&gt; 10 mg)</p> <p>Comparaison des patients avec et sans événements respiratoires dans le groupe d'anesthésie neuraxiale gabapentine :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabapentine faible dose (<math>\leq 300</math> mg) (OR 1,105 IC95 [0,793–1538]) : non significatif</li> <li>- Gabapentine forte dose (&gt;300 mg) (OR 1,600 IC95 [1,269–2,018])</li> <li>- Faible dose d'oxycodone (<math>\leq 10</math> mg) (OR 1,140 IC95 [0,937–1,386])</li> <li>- Forte dose d'oxycodone (&gt;10 mg) OR 1,549 [1,177–2,037])</li> </ul>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
Macleod	1 <sup>er</sup> janvier 1998 et 31 juillet 2014	12 118 patients	<p>Base de données : CPRD (Clinical Practice Research Datalink)</p> <p>Patients sous TSO (méthadone ou buprénorphine)</p> <p>Objectif principal : risque de mortalité lors de co-prescription BZD et TSO</p>	<p>Patients âgés de 15 à 64 ans avec une prescription de TSO</p> <p>Suivi des patients pendant la durée de traitement jusqu'à un an après l'arrêt de la prescription.</p>	<p>Modèles de régression linéaire et de risques proportionnels de Cox pour évaluer les associations de co-prescription</p> <p>Un ajustement a été effectué pour le sexe, l'âge, l'année de traitement, la comorbidité, la région du Royaume-Uni, le type de TSO et la période TSO</p>	<p>Prescriptions : Méthadone (65%), Buprénorphine (22 %) et Méthadone et Buprénorphine (13%)</p> <p>Sexe : Homme (2/3) - Age moyen (39 ans) - Suivi moyen par patient (3,4 ans)</p> <p>Co-prescription au cours de la période d'observation : BZD : 42% Médicaments Z : 20% Gabapentinoïdes : 8%</p> <p>La co-prescription de BZD était associée à un risque accru d'overdose (HRa 2,96, IC95 [1,97-4,43]), avec des preuves d'un effet dose-réponse.</p> <p>La co-prescription de médicaments z a montré des preuves d'une association avec un risque accru d'overdose (HRa 2,75 IC95 [1,57 à 4,83])</p> <p>Il n'y avait aucune preuve d'une association entre la co-prescription de gabapentinoïde et d'overdose (HR 1,54 IC95 [0,60 à 3,98]), mais des preuves d'une association avec une augmentation décès sans overdose (HR 1,83 IC95 [1,28 à 2,62])</p>
Savelloni	1 <sup>er</sup> mars 2014 et 30 septembre 2016	153 épisodes d'administration de naloxone pour 125 patients	<p>Données : hôpital UC San Diego Health</p> <p>Objectif : Comparer l'association de l'administration de naloxone avec la dépression respiratoire entre le groupe non gabapentinoïde et le groupe gabapentinoïde.</p> <p>Code : CIM-9</p> <p>Doses quotidiennes totales de gabapentinoïdes : doses élevées : <math>\geq 1800</math> mg de gabapentine ou <math>\geq 300</math> mg de prégabaline doses faibles : <math>&lt;1800</math> mg de gabapentine ou <math>&lt;300</math> mg de prégabaline</p>	<p>Patients adultes (<math>\geq 18</math> ans) hospitalisés recevant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- naloxone et opioïdes)</li> <li>- naloxone, opioïdes et gabapentinoïdes</li> </ul>	<p>Test Chi2 et Test de Fisher</p>	<p>Association significative entre la dépression respiratoire et la chirurgie dans les 24H précédentes ainsi que la dépression respiratoire et l'âge <math>&gt; 65</math> ans pour les patients du groupe non gabapentinoïde par rapport au groupe gabapentinoïde.</p> <p>125 patients : 89 patients dans le groupe non gabapentinoïde et 36 patients dans le groupe gabapentinoïde.</p> <p>Au total : 153 épisodes d'administration de naloxone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 102 épisodes dans le groupe non gabapentinoïde</li> <li>- 51 épisodes dans le groupe gabapentinoïde</li> </ul> <p>Au total 50 épisodes de dépression respiratoire : 33 épisodes de dépression respiratoire associés au groupe non gabapentinoïde (<math>33/102 = 32,4\%</math>) versus 17 épisodes de dépression respiratoire avec le groupe gabapentinoïde (<math>17/51 = 33,3\%</math>)</p> <p>La dose quotidienne équivalente moyenne de morphine dans le groupe non gabapentinoïde était de 63,9 mg contre 89,9 mg dans le groupe gabapentinoïde.</p>

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Patients	Méthode d'analyse statistique	Résultats
McGauvran	2012 à 2018	70 336 patients	Base de données : Premier Healthcare database Code : ICD 9 et ICD10 Le critère de jugement principal : insuffisance respiratoire aiguë, de pneumonie, de réintubation, d'œdème pulmonaire, de ventilation non invasive et de ventilation mécanique invasive.	Patient adulte ayant subi une thoracotomie ouverte élective, une chirurgie thoracique assistée par vidéo ou robot	Analyses du score de propension Modèle de régression logistique Analyse de sensibilité en ajoutant la consommation d'opioïdes le jour de la chirurgie comme facteur de confusion dans le modèle	8 142 (12 %) patients ont reçu des gabapentinoïdes le jour de la chirurgie : 6 383 patients (9,1 %) ont reçu de la gabapentine et 1 888 (2,7 %) ont reçu de la prégabaline l'âge moyen de 65,2 ; 47,0 % d'homme L'utilisation de gabapentinoïdes le jour de la chirurgie était associée à un risque plus élevé de complications pulmonaires postopératoires (OR 1,19, IC95 [1,11-1,28]), ventilation non invasive (OR 1,30, IC95 [1,16-1,45]) et ventilation mécanique invasive (OR 1,14, IC95 [1,02-1,28]). L'utilisation de gabapentinoïdes était associée à une augmentation de la consommation d'opioïdes le jour de la chirurgie (3,5 mg, IC95 [2,6-4,5]), ainsi qu'à une augmentation de la consommation quotidienne moyenne d'opioïdes après la chirurgie (4,2 mg, IC95 [2,6-4,5]).
Madden	1 <sup>er</sup> février au 1 <sup>er</sup> décembre 2017	508	Base de données : centre de soins de support du cancer au Texas  Objectifs : Déterminer la fréquence d'utilisation combinée des gabapentinoïdes chez les patients recevant des opioïdes pour des douleurs liées au cancer + les effets indésirables associés	Patients adultes ( $\geq 18$ ans) avec un diagnostic de cancer local, avancé ou métastatique avec au moins 3 visites à la clinique externe de soins de soutien prenant soit un opioïde soit un opioïde et un gabapentinoïde	Statistiques descriptives Modèles de régression linéaire multivariée	Au total : 508 patients : - Opioïdes : 257 - Opioïdes et gabapentinoïdes : 251 Un cas d'essoufflement dans les deux bras de l'étude.  Doses médianes : Opioïdes : 75 mg (mEq) Gabapentine : 900 mg

**ANNEXE 6** : Recueil de données des études cliniques

Auteur	Période de l'étude	Taille de l'échantillon	Population à l'étude	Méthodologie de l'étude	Patients
Myhre	novembre 2011 à février 2012	12	Etudiants volontaire de l'Université d'Oslo (Norvège)	<p>Etude croisée complète randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo avec quatre bras de traitements :</p> <p>(1) prégabaline + rémifentanyl,                      (2) prégabaline + placebo,                      (3) placebo + rémifentanyl                      (4) placebo + placebo</p> <p>Chaque participant a reçu les quatre bras de traitement dans une séquence randomisée</p> <p>Temps de sevrage de 72h entre deux traitements</p> <p>La fonction ventilatoire a été mesurée par spirométrie. Les effets ventilatoires ont été évalués par l'ETco2, la fréquence respiratoire et le volume minute.</p>	<p>12 adultes en bonne santé : 6 femmes et 6 hommes, âgés de 20 à 28 ans avec un poids compris entre 54 à 87 kg</p> <p>Aucun des participants n'avait d'allergie médicamenteuse connue ni n'utilisait de médicament avant ou pendant l'étude.</p> <p>Exclusion : antécédent d'abus d'alcool ou de drogues</p>
Garcia	NC	22	Hôpital universitaire de Cleveland (Etats-Unis) Patient ayant subi une intervention chirurgicale : décompression lombaire	<p>Etude randomisée en double aveugle</p> <p>2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- groupe traitement : analgésie multimodale (le célécoxib, la prégabaline et l'oxycodone LP)</li> <li>- groupe témoin avec la morphine IV uniquement</li> </ul> <p>Critères de jugement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la quantité de morphine intraveineuse nécessaire tout au long de l'évolution postopératoire de chaque patient</li> <li>- les niveaux de douleur postopératoire mesurés par l'échelle visuelle analogique de la douleur</li> <li>- les complications : majeures et mineures</li> </ul>	<p>Groupe traitement : 10 patients</p> <p>Groupe témoin : 12 patients</p> <p>Inclusion : tout patient qui devait subir une première intervention chirurgicale de type laminectomie lombaire pour une sténose spinale symptomatique.</p>

Auteur	Informations relatives aux opioïdes			Informations relatives aux gabapentinoïdes			Méthode d'analyse statistique	Résultats
	Exposition	Quantité	Durée de l'exposition	Exposition	Quantités	Durée d'exposition		
Myhre	Rémifentanil 20 µg/ml ou un placebo (solution saline) en perfusion	Concentrations croissantes de 0,6, 1,2 et 2,4 ng/ml (niveaux 1 à 3)	Chaque niveau maintenu environ 40min	Prégabaline	150 mg	13H avant le début de l'essai et 1H avant	La taille de l'échantillon a été calculée à l'aide du logiciel nQuery Advisor®	Prégabaline seule : pas de modification de l'ETco2 par rapport au placebo : 1,8 mmHg au niveau 0, (modifications mineures aux autres niveaux). Rémifentanil : augmentation de l'ETco2 de 4,1 mmHg au niveau 1, 8,6 mmHg au niveau 2 et 10,1 mmHg au niveau 3 par rapport au placebo. Prégabaline + rémifentanil : augmentation de l'ETco2 de 6,6 mmHg au niveau 1, de 11,7 mmHg au niveau 2 et de 16,4 au niveau 3 par rapport au placebo. Au niveau 3 : potentialisation de l'effet dépresseur ventilatoire du rémifentanil de 62 % (IC95, 10 à 113 %) induite par la prégabaline Effets indésirables : - Rémifentanil : incidence accrue de sédation, d'étourdissements et de nausées - Prégabaline + Rémifentanil : différences mineures des effets secondaires rapportés par rapport au rémifentanil seul
Garcia	Morphine sulfate IV Morphine sulfate IV Fentanyl IV Oxycodone LI	0,15 mg/Kg SB 1 à 2 µg/kg 10 mg	Pré-opératoire Post-opératoire	Prégabaline Prégabaline	75 mg 75 mg	débuté 1H avant l'opération 2x/j pendant l'hospitalisation	Test de Student Test Chi2	Le temps de la 1 <sup>ère</sup> injection IV de morphine n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. Le besoin global moyen en morphine dans le groupe de traitement était de 22,2 ± 11,7 mg contre 53,3 ± 28,9 mg dans le groupe témoin Aucune complication majeure n'est survenue dans cette série Complications mineures : Groupe Témoin : confusion (2 patients) ; nausées (2 patients) ; rétention urinaire (3 patients) Groupe Analgésie : nausées (2 patients) ; rétention urinaire (3 patients)

## SERMENT DE GALIEN

---

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;  
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

**AUTHOR** : Marine TAMBON

**TITLE** : RISK OF RESPIRATORY DEPRESSION AND DEATH RELATED WITH  
CONCOMITANT USE OF OPIOIDS AND GABAPENTINOIDS IN HUMAN : A SYSTEMATIC  
REVIEW

**THESIS DIRECTED BY** : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE

---

### **ENGLISH ABSTRACT**

**Introduction** : The risk of respiratory depression and death from opioid overdose is reported in the literature in the association of opioids with gabapentinoids (gabapentin and pregabalin). Experimental studies suggest that this increased risk should be linked to the reversibility of opioid tolerance. This association is widely found in perioperative analgesia and chronic pain, as well as in subjects dependent on opioids, treated or not by opioid maintenance treatment.

**Objective** : To characterize and quantify the risk of respiratory depression during this combination in different situations.

**Method** : Review of international scientific literature (following PRISMA recommendations) with no start limit until December 31, 2021. All patient profiles and all contexts of use are included.

**Results** : The review included 25 articles : 4 case report articles, 5 case-control studies, 12 cohort studies, 2 descriptive studies and 2 clinical trials. There is a significantly increased risk of respiratory depression and opioid-related death when taking opioids and gabapentinoids concomitantly (risk assessment from 1.22 (odds ratio in perioperative context) to 3,4 (relative risk in substituted patients) in all contexts and a dose related risk (both opioids and gabapentinoids for overdose deaths).

**Conclusion** : Cases of respiratory depression and overdose related to the opioid-gabapentinoid combination are increasingly described in the literature. Therefore, it is important that all healthcare professionals and users are aware of this risk.

---

**KEYWORDS** : Respiratory depression, Death, Opioid overdose, Gabapentin, Mirogabalin, Pregabalin and Opioids

---

**AUTEUR** : Marine TAMBON

**TITRE** : REVUE SYSTEMATIQUE DU RISQUE DE DEPRESSION RESPIRATOIRE ET DE MORTALITE LIE A LA PRISE CONCOMITANTE D'OPIOÏDES ET DE GABAPENTINOÏDES CHEZ L'HOMME

---

**RESUME en français :**

**Introduction** : Le risque de dépression respiratoire et de décès par surdosage opioïde est rapporté dans la littérature lors de l'association d'opioïdes avec les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline). Des études expérimentales suggèrent que ce risque augmenté serait lié à la réversibilité de la tolérance aux opioïdes. Cette association est retrouvée largement en thérapeutique pour l'analgésie péri-opératoire et dans les douleurs chroniques, de même que chez les sujets dépendants aux opioïdes, traités ou non par agonistes opioïdes à visée substitutive.

**Objectif** : Caractériser et quantifier le risque de dépression respiratoire lors de cette association dans les différentes situations de co-exposition.

**Méthode** : Revue de la littérature scientifique internationale (suivant les recommandations PRISMA) sans limite de début jusqu'au 31 décembre 2021. Tous les profils de patients et tous les contextes d'utilisation sont inclus.

**Résultats** : La revue a inclus 25 articles, dont 4 articles de rapports de cas, 5 études cas-témoins, 12 études de cohorte, 2 études descriptives et 2 essais cliniques. Il existe une augmentation significative du risque de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes lors de la prise concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (avec des estimateurs de risque allant de 1,22 (odds ratio en contexte péri-opératoire) à 3,4 (risque relatif chez des patients substitués) dans tous les contextes et un risque croissant objectivé selon les doses (à la fois d'opioïdes et de gabapentinoïdes pour les décès par surdosage).

**Conclusion** : Les cas de dépression respiratoire et d'overdose liés à l'association opioïde-gabapentinoïdes sont de plus en plus décrits dans la littérature. Il est donc important que tous les professionnels de santé ainsi que les utilisateurs (patients et usagers) prennent connaissance de ce risque.

---

**Titre et résumé en Anglais** : voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

---

**MOTS-CLES** : Dépression respiratoire, Décès, Overdose, Gabapentine, Mirogabaline, Prégabaline, Opioides

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

*Université Paul Sabatier Toulouse III  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 chemin des Maraîchers  
31 062 Toulouse Cedex 04*

---

**DIRECTEUR DE THESE** : Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE