52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

PharmacoVigilance des médicaments antihyperalgésiants

R Fuzier[1,2], I Serres[1,2], M Lapeyre-Mestre[2], JL Montastruc[2]

[1]Pôle anesthésie-réanimation, CHU Purpan, Faculté de Médecine, Toulouse

[2]Service de pharmacologie, Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'informations sur le Médicament (EA3696), CHU de Toulouse, Faculté de Médecine, Toulouse.

Email : fuzier.r@chu-toulouse.fr

POINTS ESSENTIELS

- La PharmacoVigilance correspond à l'étude des effets indésirables des médicaments. Cette méthode descriptive complète les données issues des essais cliniques.
- Les effets indésirables notifiés par les médecins, dentistes ou sages-femmes aux centres régionaux de PharmacoVigilance sont évalués par des professionnels de la PharmacoVigilance, avant d'être intégrés dans une banque nationale.
- Les médicaments antihyperalgésiants sont de plus en plus utilisés en postopératoire pour prévenir la survenue de douleurs neuropathiques.
- Le nefopam augmente le risque de tachycardie et de sueurs en postopératoire. Une étude de PharmacoVigilance a permis de mettre en évidence les risques d'hallucinations, de confusion et de réactions allergiques avec ce médicament, aux puissantes propriétés latérales atropiniques.
- Les principaux effets indésirables du tramadol sont comparables à ceux des opiacés. Des cas de convulsions ont été décrits. Associé au paracétamol, les effets indésirables notifiés dans la banque nationale de PharmacoVigilance étaient plus fréquents et plus graves par rapport à l'association paracétamol-codéine.
- Les anesthésiques locaux augmentent le risque de complications neurologiques et cardiovasculaires. Une étude récente de PharmacoVigilance a permis de mettre en exergue d'autres effets indésirables moins connus, comme l'échec de la rachianesthésie à la bupivacaïne ou des cas de réactions allergiques d'hypersensibilité immédiate.
- La gabapentine et la prégabaline sont responsables d'effets indésirables essentiellement neurologiques (somnolence, ataxie, vertiges). L'analyse de la Banque

Nationale de PharmacoVigilance a permis de mettre en évidence des réactions allergiques, ainsi que des atteintes hépatiques ou hématologiques.

INTRODUCTION

La connaissance des effets indésirables (EI) des médicaments commence le plus souvent chez l'animal, puis se poursuit lors des études cliniques au préalable à l'obtention de l'AMM mais également tout au long de la vie du médicament (phase IV). Par ailleurs certaines études ont pour objectif d'analyser des complications spécifiques liées à l'usage du médicament. Ces travaux se focalisent généralement sur des complications les plus fréquentes ou potentiellement les plus graves, avec pour conséquence la sélection d'une population particulière. Par ailleurs, ces études nécessitent souvent l'obtention d'un consentement de participation, introduisant de ce fait, un potentiel biais de sélection.

Comme le rappelait le Dr P Olivier dans le numéro de janvier 2010 du Bulletin d'Information de Pharmacologie du CHU de Toulouse (www.bip31.fr), les méthodes « analytiques » (essais cliniques) bien qu'ayant un niveau de preuves plus important, apportent généralement des informations sur des effets indésirables le plus souvent déjà connus. A l'opposé, les méthodes « descriptives » (cas isolés, études descriptives, base de données nationale, séries de cas) apportent de nouvelles informations ou détectent des effets indésirables rares et inconnus. L'analyse des données issues du système français de PharmacoVigilance fait partie de ces méthodes descriptives, moins connues par le corps médical. Un de ses principaux avantages est de pouvoir mettre en évidence sur une population générale certaines complications qui, à l'échelon de l'individu, ne peuvent être identifiées.

Ces dernières années, de nombreux traitements visant à diminuer les douleurs postopératoires ont obtenu une AMM, notamment dans le cadre de la prise en charge des douleurs neuropathiques. Un grand nombre de médicaments ayant des propriétés « anti-hyperalgésiantes » ont ainsi été proposés [1]. Ces médicaments sont responsables d'EI plus ou moins bien connus. Le but de ce travail, par une approche de PharmacoVigilance, est d'améliorer nos connaissances sur les EI des principaux médicaments ayant une action préventive ou curative envers les douleurs neuropathiques.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PHARMACOVIGILANCE

Le système français de PharmacoVigilance regroupe un réseau de 31 centres régionaux de PharmacoVigilance. Il a été créé en 1985 pour enregistrer des notifications spontanées d'EI liés à l'utilisation des médicaments. Conformément au Code de la Santé publique, tout prescripteur, médecin, dentiste ou sage-femme, ainsi que tout pharmacien doit notifier au centre régional de PharmacoVigilance dont il dépend, tout EI qualifié de « grave » ou « inattendu » lié à l'usage d'un médicament. Un EI « grave » est défini comme un effet « fatal

ou mettant en jeu le pronostic vital, à l'origine d'une hospitalisation, d'un prolongement d'hospitalisation ou d'incapacité permanente ou significative » (recommandations du comité international d'harmonisation de l'Organisation mondiale de la santé). Un EI « inattendu » est défini comme un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit. Tous les rapports sont analysés et l'imputabilité du médicament est définie après enquête par le centre régional de PharmacoVigilance avant d'être enregistrés dans la Base française de PharmacoVigilance gérée par l'Afssaps. Cette procédure augmente la crédibilité et la pertinence des rapports, grâce à la validation par un référent en PharmacoVigilance. Chaque notification comprend le ou les médicaments suspects, l'année de survenue, l'âge, le poids, la taille, le genre du patient, et le ou les EI (nombre, symptômes cliniques, gravité et évolution), ainsi que le score d'imputabilité [2] [3]. La « gravité » d'un EI est évaluée par les centres régionaux de PharmacoVigilance avant d'être enregistrée dans la banque nationale de PharmacoVigilance (BNPV), selon la définition établie lors de la conférence internationale sur l'harmonisation [4]. Il s'agit d'une classification en six stades : 1 = gravité inconnue, 2 = non grave, 3 = hospitalisation ou prolongement d'une hospitalisation, 4 = incapacité permanente, 5 = mise en jeu du pronostic vital, 6 = décès. Une classification similaire en 7 stades s'applique à l'évolution : évolution inconnue, guérison sans séquelle, guérison avec séquelle, sujet non encore rétabli, effet ayant pu entraîner le décès, décès sans rapport avec l'effet, décès dû à l'effet.

L'imputabilité correspond à l'évaluation de la probable responsabilité d'un médicament dans l'occurrence d'un EI. Ceci est mesuré par la méthode française d'imputabilité reposant sur le moment de survenue de l'effet indésirable par rapport à l'administration du médicament, son évolution à l'arrêt (éventuel) et son éventuelle réapparition lors de la réintroduction du médicament (score chronologique = C), les facteurs de risque et la recherche des autres causes (score sémiologique = S). Selon les valeurs de ces deux scores (C et S), l'imputabilité intrinsèque est classée en 5 niveaux (I0 à I4): I0 = « incompatible »,I1 = « possible », I2 = « plausible », I3 = « vraisemblable » et I4 = « très vraisemblable » [2].

Ainsi, le système français de PharmacoVigilance constitue un outil essentiel de surveillance systématique de la sécurité d'emploi des médicaments, avec un contrôle de qualité à chaque niveau : les professionnels de santé notifient les EI dont les critères d'imputabilité sont évalués par des professionnels de la PharmacoVigilance [5].

La principale limite de ce système concerne l'exhaustivité des EI rapportés. Les notifications auprès de la BNPV d'EI survenant lors de l'usage d'un médicament sont une obligation légale. Il a pourtant été rapporté qu'environ seulement 5% des EI étaient déclarés [6]. Les notifications spontanées d'EI représentent toujours le moyen le plus efficace et le plus utilisé pour identifier de nouveaux EI. Malheureusement, ce système est entravé par une sous-notification à la fois quantitative et qualitative [5]. Il est toutefois important de souligner que le taux de notification en France est l'un des plus élevés parmi les pays européens [7], taux avoisinant les 400 notifications par millions d'habitants et par an. Par ailleurs, il a été montré que, quelle que soit l'amplitude de la sous-notification, cela n'affecte pas les résultats lorsque les médicaments comparés appartiennent à une même classe pharmacologique [8].

PHARMACOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS ANTI-HYPERALGÉSIANTS

- Néfopam

Les qualités analgésiques postopératoires du néfopam ont été confirmées dans une récente méta-analyse [9]. Ce médicament diminue les scores de douleur et permet une épargne morphinique dans les 24 premières heures postopératoires. Par ailleurs, des propriétés antihyperalgésiantes ont été mises en évidence chez le rat [10]. Enfin, ce médicament diminuerait l'incidence des frissons postopératoires [11], surtout en association avec les morphiniques comme l'alfentanil [12]. Un certain nombre d'effets indésirables a été colligé dans le dossier d'AMM. Si l'on se réfère aux études qui ont pris en compte les EI de ce médicament, il semble que le risque de tachycardie (RR = 3,12 [IC95% 1,11-8,79]) et de sueurs postopératoires (RR = 4,92 [IC95% 2-12,1]) soient les plus importants [9].

Une étude de PharmacoVigilance a été réalisée en France à partir des données de la BNPV [13]. Cette étude a permis de confirmer la prévalence des EI déjà connus avec ce médicament (sueurs, nausées, vomissements, malaise et tachycardie). Cependant, des EI inattendus étaient notifiés dans 54% des cas avec des scores d'imputabilité allant de I2 à I4. Ces EI inattendus comprenaient des cas d'hallucinations, de confusion, d'atteintes cutanées (érythème, prurit, urticaire) ou d'anaphylaxie (dont 4 chocs anaphylactiques). Les EI étaient considérés comme « graves » dans 23% des cas. Un patient était décédé suite à des convulsions. Une majorité des EI peut être rattachée aux propriétés latérales méconnues atropiniques de ce médicament, responsables notamment de troubles de la mémoire et de syndromes confusionnels.

- Tramadol

Le tramadol est un analgésique central de synthèse qui agit à la fois comme un agoniste opioïde faible et comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Il peut être administré seul ou en association avec d'autres antalgiques. Certaines formes galéniques proposent cette association, notamment avec le paracétamol. De nombreux travaux ont confirmé son efficacité sur l'analgésie postopératoire [14]. Il est également proposé dans le traitement des douleurs neuropathiques, en seconde intention [15]. Enfin, il réduirait l'incidence de survenue des frissons postopératoires [16].

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, les principaux EI du tramadol sont similaires à ceux des opiacés, excepté la dépression respiratoire, absente aux doses thérapeutiques : nausées, vomissements, vertiges, céphalées, sécheresse de la bouche, rétention d'urine, … Des cas de convulsions ont également été rapportés aux doses thérapeutiques. Une attention particulière est à porter chez des patients ayant des antécédents d'épilepsie ou en cas de prise concomitante de médicaments inhibant la recapture de la sérotonine (antidépresseurs tricycliques, …) [17].

L’analyse de la BNPV a montré que les notifications comportant du paracétamol associé au tramadol étaient plus fréquentes et plus graves que celles associant paracétamol et dextropropoxyphène ou codéine [18]. Ces EI étaient principalement gastro-intestinaux, vasculaires, neurologiques (convulsions, mouvements anormaux), psychiatriques (délires, confusion, troubles du comportement) et cutanés.

- Anesthésiques locaux

L’efficacité analgésique des anesthésiques locaux (AL) n’est plus à démontrer. L’intérêt actuel de ces médicaments dépasse largement le simple cadre de la douleur postopératoire (réhabilitation postopératoire, immuno-modulation, …). En raison de leur mécanisme d’action, ils préviennent la chronicisation des douleurs. Des effets antihyperalgésiques ont été démontrés chez des patients présentant des lésions nerveuses périphériques [19].

Les EI de ces médicaments sont connus depuis de nombreuses années et sont en rapport avec leur effet pharmacologique, notamment d’inhibition du canal sodique. Les principaux EI sont neurologiques et cardiovasculaires [20]. En France, l’équipe de SOS-ALR a permis d’appréhender l’incidence des EI les plus graves au cours de la pratique des anesthésies locorégionales (ALR) [21].

Ces études se focalisent cependant sur des EI spécifiques, généralement les plus graves. Or ces derniers ne sont pas forcément les plus fréquents. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles approches.

L’analyse de la BNPV est un moyen permettant de mettre en exergue des EI peu étudiés, en plaçant le médicament au centre de l’étude et en incluant toutes les complications, survenant dans la population générale (du nouveau-né au sujet âgé), et observées sur une longue période (depuis 1985). Si notre étude a permis de confirmer l’importance des complications cardiovasculaires et neurologiques, de manière surprenante, l’échec de rachianesthésie à la bupivacaïne arrivait en tête des EI répertoriés par les médecins (27,7% des notifications impliquant un AL) [22]. Dans 91% des cas (165 sur 181), la bupivacaïne était le seul médicament « suspect ». Dans tous les cas, l’anesthésiste mentionnait un reflux de liquide céphalorachidien (LCR) au niveau de l’aiguille et une injection correcte de l’AL.

À partir de ces résultats, une étude prospective nationale incluant plus de 1200 rachianesthésies avec reflux de LCR et injection d’AL a mis en évidence une incidence de 3,2% (IC95% 2,2-4,2) d’échecs, avec absence totale de bloc sensitif dans 41% des cas (données personnelles).

L’analyse de la BNPV a également permis d’identifier des cas d’allergies vraies aux AL du groupe amide. De ces résultats, un travail commun avec le GERAP (Groupe d’Études des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) a présenté des cas détaillés (histoire et résultats positifs aux tests cutanés) de réactions allergiques aux AL de type amide [23]. Plus surprenant encore ont été les 11 cas de réactions allergiques de type immédiat, attestant, pour la première

fois, de la possibilité de survenue de réactions allergiques de type I avec les AL du groupe amide.

- Gabapentine/prégabaline

La gabapentine et la prégabaline présentent un intérêt certain dans le cadre de l'analgésie postopératoire. Ils diminuent les scores de douleur, permettent une épargne morphinique, et une anxiolyse [24]. Leur action semble synergique avec les autres antalgiques utilisés dans le cadre de l'analgésie multimodale [25]. La gabapentine pourrait diminuer l'incidence des douleurs chroniques après certaines chirurgies [26]. Il existe moins de données dans la littérature avec la prégabaline. Cependant, une récente méta-analyse a conclu à l'effet bénéfique de ce médicament dans le cadre des douleurs neuropathiques chez le patient diabétique [27].

Les principaux EI rapportés dans la littérature sont d'origine neurologique, aussi bien avec la gabapentine que la prégabaline [28-29]. Deux revues systématiques de la Cochrane Database ont apporté des précisions sur ces EI. Comparée au placebo, l'incidence des céphalées et des nausées ne semble pas différente ; en revanche l'incidence de survenue de vertiges (OR 2,22 [1,46-3,37]), d'ataxie (OR 2,04 [1,19-3,49]), de fatigue (OR 2,28 [1,35-3,84]) et de somnolence (OR 2,01 [1,39-2,92]) est significativement augmentée dans le groupe gabapentine [30]. Pour la prégabaline à la posologie de 150 mg par jour, une incidence plus élevée est notée pour la survenue d'une somnolence (OR 2,49 [1,64-3,77]) et des vertiges (OR 1,68 [1,19-2,37]) [31]. Les OR augmentent parallèlement à la posologie.

Nous avons mené une étude de PharmacoVigilance sur ces deux médicaments à partir de la BNPV. L'ensemble des notifications pour lesquelles un EI possiblement en rapport avec la prégabaline ou la gabapentine a été identifié. Seules les notifications ayant un score d'imputabilité de I2 ou plus pour ces médicaments ont été analysées. Ainsi, parmi les 1370 notifications impliquant la prégabaline ou la gabapentine, nous avons sélectionné 298 dossiers (prégabaline = 154, gabapentine = 144) rapportant 594 EI (prégabaline = 321, gabapentine = 273). Les notifications concernaient essentiellement des adultes de plus de 60 ans, majoritairement de sexe féminin, surtout dans le groupe prégabaline (tableau1). Dans plus de 40% des cas, l'EI était considéré « grave ». Le médicament était le seul impliqué dans 43% et 55% des cas respectivement avec la gabapentine et la prégabaline ($p<0,05$). La répartition des scores d'évolution et d'imputabilité est rapportée dans le tableau 1. Parmi les principaux EI, les manifestations neuropsychiatriques arrivaient en tête dans les deux groupes, suivis par les réactions allergiques et les atteintes hépatiques (tableau 2).

Ce travail a permis de confirmer la fréquence élevée des EI déjà connus avec ces médicaments. En revanche, les réactions allergiques, plus fréquentes avec la gabapentine, sont moins bien décrites, d'autant que ce médicament ne possède pas de noyau aromatique, responsable des cas de réactions d'hypersensibilité [32]. Les perturbations du bilan hépatique (11 cas d'hépatite (44%), principalement avec la gabapentine) méritent des investigations supplémentaires, d'autant que ces médicaments, éliminés par les reins principalement sous

forme inchangée, ne présentent pas d'interactions avec les enzymes hépatiques [33]. De la même façon, les atteintes hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie) mises en évidence dans le groupe prégabaline nécessitent une étude approfondie. Ces réactions peuvent entrer dans le cadre de réactions d'hypersensibilité [32].

CONCLUSION

L'étude des EI centrée sur le médicament, comme le permet la PharmacoVigilance apporte des informations complémentaires aux études classiques dites « analytiques ». L'intérêt majeur est de permettre, grâce à une méthodologie validée par l'OMS, de mettre en évidence des EI difficilement identifiables à l'échelon d'un individu ou d'un service. Par ailleurs, les résultats reflètent une pratique de terrain. Ainsi, l'analyse de la BNPV apporte des compléments d'information sur les EI des principaux médicaments ayant une activité antihyperalgésiante. A partir de ces données, de nouvelles études devraient permettre de mieux appréhender certains EI peu ou mal étudiés.

REFERENCES

1. Chauvin M, Fletcher D, Richebe P. Quelle utilisation des antihyperalgesiques ? Ann Fr Anesth Reanim 2009;28:e13-25.
2. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used un France. Therapie 1985;40:111-8.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000;356:1255-9.
4. International Conference on Harmonisation; guidance on Addendum to E2C Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs; availability. Notice. Fed Regist 2004;69:5551-2.
5. Thiessard F, Roux E, Miremont-Salame G, et al. Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001). Drug Saf 2005;28:731-40.
6. Begaud B, Martin K, Haramburu F, et al. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. Jama 2002;288:1588.
7. Belton KJ. Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. The European Pharmacovigilance Research Group. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:423-7.
8. Pierfitte C, Begaud B, Lagnaoui R, et al. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? Br J Clin Pharmacol 1999;47:329-31.
9. Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. Br J Anaesth 2008;101:610-7.

10. Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebe P, et al. Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. Anesth Analg 2009;109:623-31.
11. Alfonsi P, Adam F, Passard A, et al. Nefopam, a nonsedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. Anesthesiology 2004;100:37-43.
12. Alfonsi P, Passard A, Gaude-Joindreau V, et al. Nefopam and alfentanil additively reduce the shivering threshold in humans whereas nefopam and clonidine do not. Anesthesiology 2009;111:102-9.
13. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, et al. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol 2007;21:555-8.
14. Moore A, Collins S, Carroll D, et al. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. Pain 1997;70:193-201.
15. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85:S3-14.
16. De Witte JL, Kim JS, Sessler DI, et al. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. Anesth Analg 1998;87:173-9.
17. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000;60:139-76.
18. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). Br J Clin Pharmacol 2009;68:422-6.
19. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, et al. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. Neurology 2004;62:218-25.
20. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M. Safety of amide local anaesthetics : new trends. Expert Opin Drug Saf 2010;Sous presse.
21. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. Anesthesiology 2002;97:1274-80.
22. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Samii K, et al. Adverse drug reactions to local anaesthetics: a review of the French pharmacovigilance database. Drug Saf 2009;32:345-56.
23. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:595-601.
24. Morel L, Fuzier R, Salces-y-Nédéo A, et al. Place de la gabapentine et de la prégabaline en péri-opératoire. Webanesthésie 2010;4:10008.
25. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, et al. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. Reg Anesth Pain Med 2006;31:237-47.

26. Fassoulaki A, Triga A, Melemeni A, et al. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. Anesth Analg 2005;101:1427-32.
27. Hurley RW, Lesley MR, Adams MC, et al. Pregabalin as a treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. Reg Anesth Pain Med 2008;33:389-94.
28. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. Drug Saf 2000;23:35-56.
29. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, et al. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. Clin Ther 2007;29:26-48.
30. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005:CD005452.
31. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD007076.
32. Handoko KB, van Puijenbroek EP, Bijl AH, et al. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: the role of the aromatic ring. Drug Saf 2008;31:695-702.
33. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. Drug Saf 2006;29:95-118.

Tableau 1. Données démographiques, gravité, nombre de médicaments impliqués, nombre d'EI, évolution et score d'imputabilité selon le type de médicament.

		Prégabaline (*n* = 154)	**Gabapentine (*n* = 144)**
Sexe ratio F/H		97 (63) / 57 (37)	77 (54) / 66 (46)*
Age		66 [49-79] (14-97)	66 [49-77] (0-99)
EI Grave		61 (40)	69 (48)*
Médicament seul / associé		84 (55) / 70 (45)	62 (43) / 82 (57)*
Nombre de médicaments associés		1 [1-3] (1-14)	2 [1-3] (1-8)
Nombre d'EI		321 2[1-3]	273 2 [1-2]
Evolution			
Guérison sans séquelle		127 (82)	126 (87)
Sujet non encore rétabli		10 (6,5)	5 (3,5)
Guérison en cours		10 (6,5)	2 (1)
Effets ayant pu entrainer le décès		0	0
Inconnu		1 (0,5)	3 (2)
Guérison sans séquelle		1 (0,5)	6 (4,5)
Décès dû à l'effet		1 (0,5)	0
Non renseigné		4 (2,5)	2 (2)
Score Imputabilité	**I2**	120 (78)	119 (83)
	I3	33 (21)	25 (17)
	I4	1 (1)	0

Les résultats sont exprimés en nombre (%) ou médiane [IC25-75] (extrêmes). * = p<0,05.

Tableau 2. Répartition des EI en fonction du type de médicament.

	Prégabaline (*n* = 154)	**Gabapentine (*n* = 144)**
Neuropsychiatriques	68 (44,2)	64 (44,5)
Allergiques	12 (7,8)	24 (16,7)
Hépatiques	9 (5,8)	16 (11,1)
Hématologiques	10 (6,5)	3 (2,1)
Digestifs	6 (3,9)	10 (6,9)
Cardiorespiratoires	7 (4,5)	1 (0,7)
Œdèmes isolés	8 (5,2)	1 (0,7)
Rénaux	6 (3,9)	2 (1,4)
Autres	28 (18,2)	23 (15,9)

TOTAL	154 (100)	144 (100)

Les résultats sont exprimés en nombre (%).