



# 5<sup>ème</sup> journée Pharma-Psy Grand-Est APHAL-ABCPH

---

AUDE LAMBERT

CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT DE STRASBOURG

LE 28 MARS 2023

NANCY

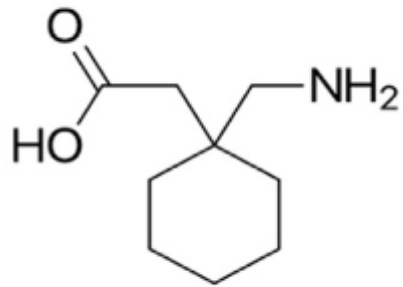


# Gabapentinoïdes & risque de suicidalité

---

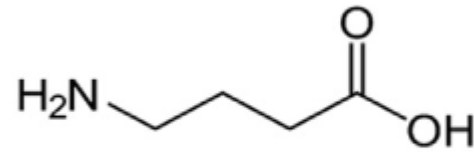
# Gabapentinoïdes - Structures

## ANALOGUES STRUCTURELS DU GABA

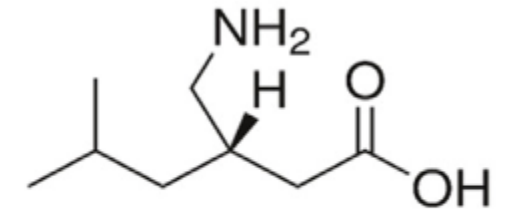


**Gabapentine (Neurontin®)**

Date d'AMM : 12/10/1994



**GABA**



**Prégabaline (Lyrica®)**

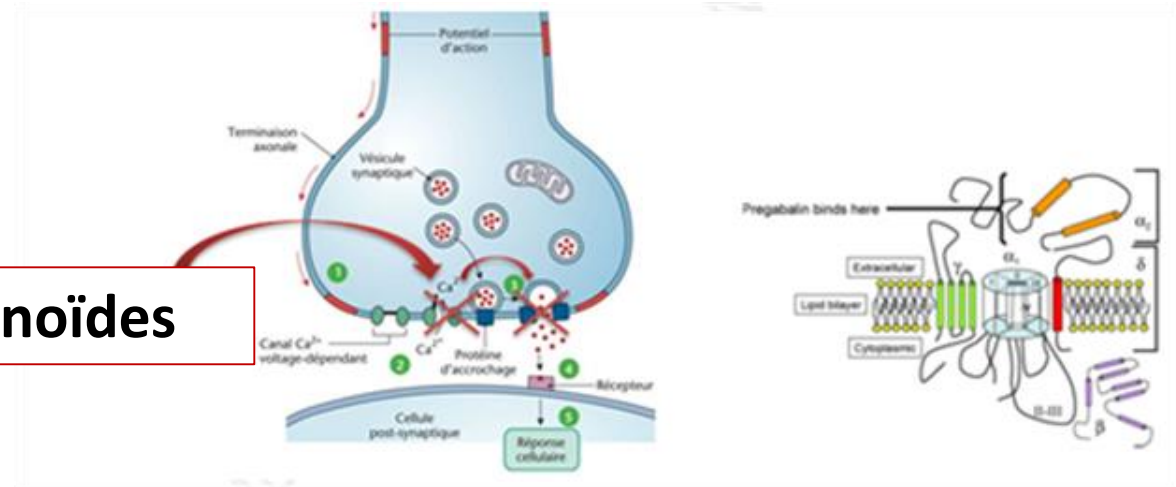
Date d'AMM : 5/07/2004

# Gabapentinoïdes - Pharmacodynamie

Modifient l'activité des canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques

↘ l'influx de calcium → ↘ la libération des neurotransmetteurs excitateurs

**Gabapentinoïdes**



Pas d'interaction avec le système GABAergique

# Gabapentinoïdes - Pharmacinétique

	Gabapentine	Prégabaline
Absorption orale	Lente	Rapide
Cmax	3-4 heures	1 heure
Absorption	Non linéaire, saturable	Linéaire, non saturable
Biodisponibilité	60% (dose 900 mg) à 33% (dose 3600 mg)	> 90% (pas d'effet dose)

# Gabapentinoïdes – Indications

---

## GABAPENTINE

- ✓ Douleurs neuropathiques
- ✓ Epilepsies

## PRÉGABALINE

- ✓ Douleurs neuropathiques
- ✓ Epilepsies
- ✓ Troubles anxieux généralisés

+ fibromyalgie (EU, Canada)

A propos d'un cas ...

---



Mr X de 44 ans

Sans antécédent d'acte suicidaire

Traitement par **prégabaline** (Lyrica®) pour une anxiété de fond et une névralgie d'Arnold

2 jours

**Idées suicidaires tenaces avec désinhibition**

3 jours

**2 tentatives de suicide au gaz d'échappement**

Hospitalisation en psychiatrie → Evolution favorable à l'arrêt

**Cas marquant**

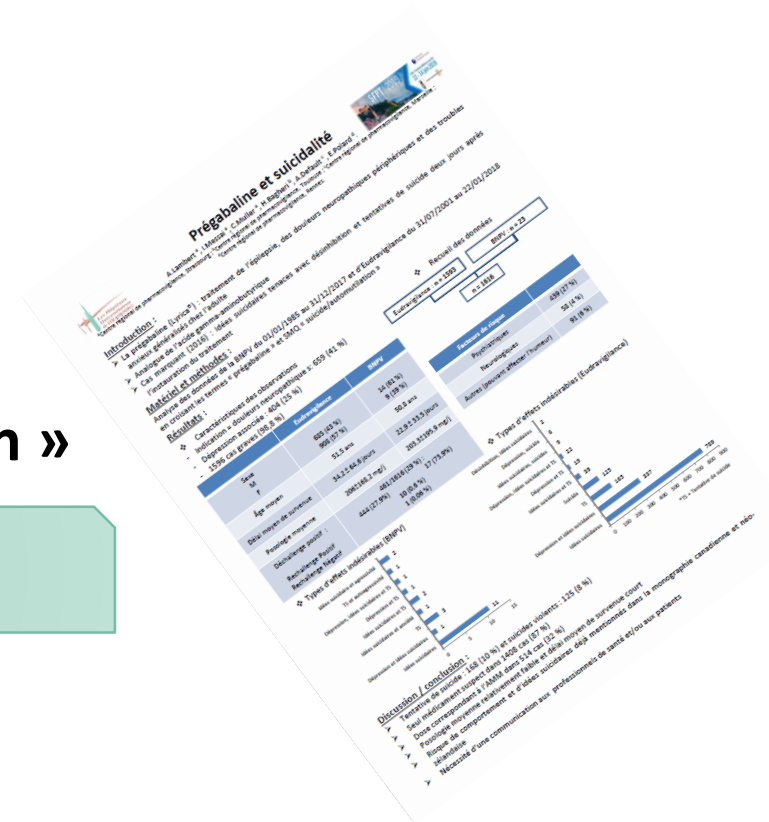
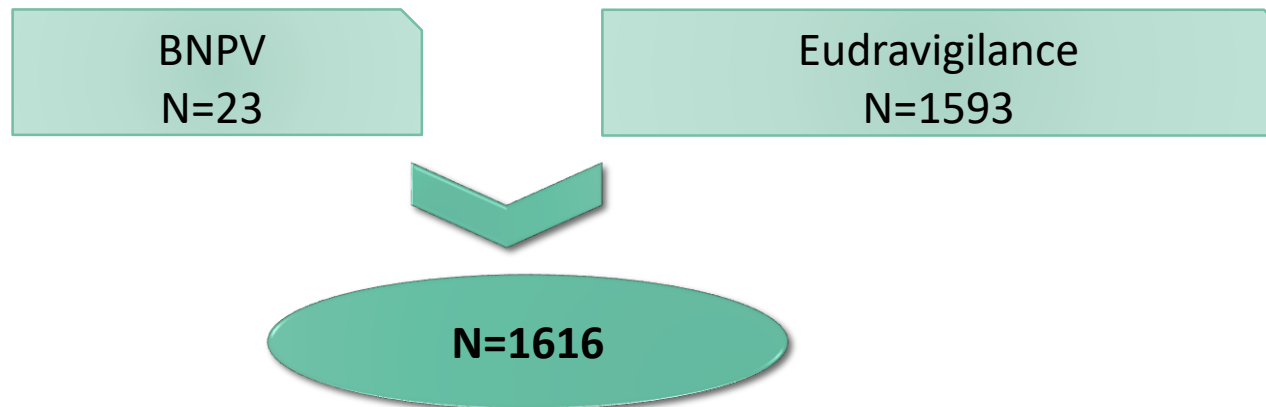


# Risque de suicidalité avec les spécialités à base de prégabaline

## 2018 : CRPV de Strasbourg → Étude observationnelle descriptive

- BNPV du 01/01/1985 au 31/12/2017
- Eudravigilance du 31/07/2001 au 22/01/2018

« prégabaline » + SMQ « suicide/automutilation »



# Caractéristiques des observations

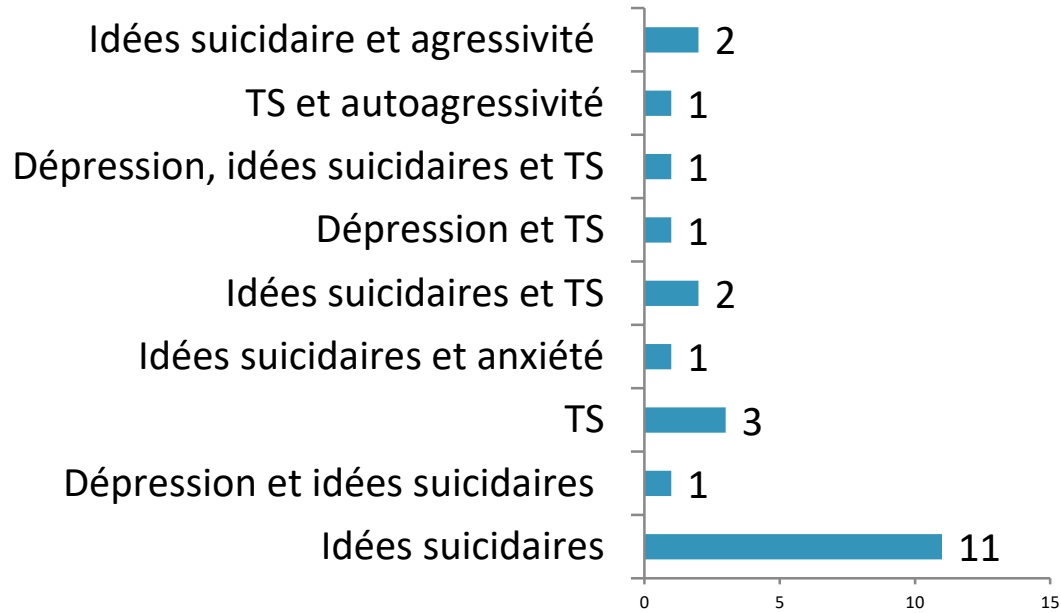
	Eudravigilance N=1593	BNPV N=23
<b>Cas Graves</b>	1576 (98,9%) Dont 142 décès	20 (87%)
<b>Sexe</b>		
<b>M</b>	685 (43 %)	14 (61 %)
<b>F</b>	908 (57 %)	9 (39 %)
<b>Âge moyen</b>	51,5 ans	50,8 ans
<b>Délai moyen de survenue</b>	34,2 ± 64,6 jours	22,9 ± 33,5 jours
<b>Posologie moyenne</b>	206±168,2 mg/j	203,3±195,9 mg/j
<b>Déchallenge positif :</b>	461/1616 (29 %) :	
	444 (27,9%)	17 (73,9%)
<b>Rechallenge Positif</b>	10 (0,6 %)	
<b>Rechallenge Négatif</b>	1 (0,06 %)	

Facteurs de risque	
Psychiatriques	439 (27 %)
Neurologiques	58 (4 %)
Autres (pouvant affecter l'humeur)	91 (6 %)

- ✓ Seul médicament suspect dans 1408 cas (87 %)
- ✓ Indication = douleurs neuropathiques: 659 (41 %)
- ✓ Dépression associée : 404 (25 %)

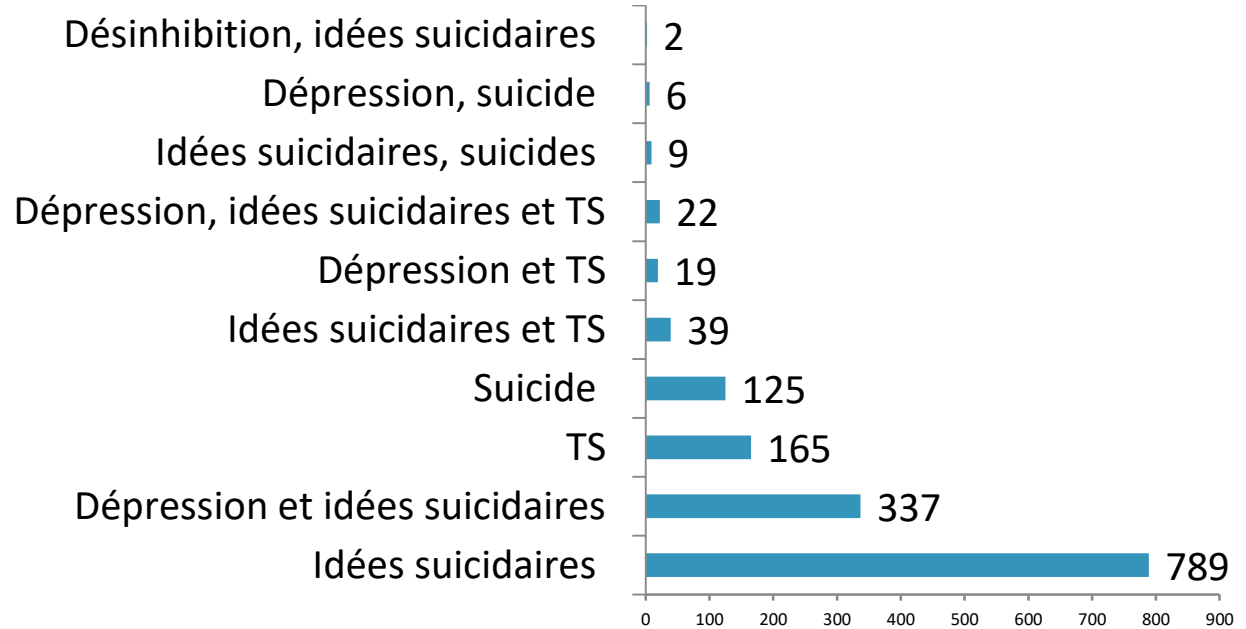
# Types d'effets indésirables

## BNPV



Idées suicidaires  
N=18

## Eudravigilance

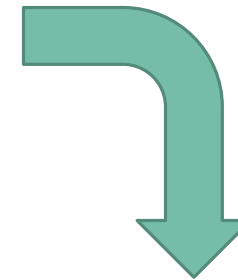


Idées suicidaires  
N=1198

- Tentatives de suicide : 168 (10 %)
- Suicides violents : 125 (8 %)

# Suicidalité et monographies (2018)

	Monographie américaine	Monographie canadienne	Monographie australienne	Monographie néo-zélandaise	Monographie Française
<b>Précautions d'emploi</b>	Idées et comportements suicidaires (...) anti-épileptiques dont la prégabaline	Comportements et idées suicidaires (...) chez des patients traités par prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) anti-épileptiques dont la prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) anti-épileptiques dont la prégabaline	Idées et comportements suicidaires (...) avec des agents anti-épileptiques
<b>Effets indésirables</b>	Auto-agressivité	-Comportement et idées suicidaires (...) -Ensemble de l'organisme : (...) tentative de suicide (...)	Aucune mention	Antiépileptiques associées à une augmentation du risque d'idées ou de comportements suicidaires	Aucune mention



Le CRPV demande l'ajout d'idées suicidaires et tentatives de suicide en **4.8 du RCP**

# Résumé des caractéristiques du Produit Lyrica® (17/03/2023)

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Idées et comportement suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Des cas d'idées et de comportement suicidaires ont été observés chez des patients traités par prégabaline après commercialisation (voir rubrique 4.8). Une étude épidémiologique où chaque patient est son propre témoin (comparant les périodes de traitement et les périodes sans traitement chez un même individu) a mis en évidence un risque augmenté de décès par suicide et d'apparition de comportement suicidaire chez les patients traités par prégabaline.

Il convient de conseiller aux patients (et aux aidants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes de comportement suicidaire ou d'idées suicidaires. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportement suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. L'arrêt du traitement par prégabaline doit être envisagé en cas d'idées et de comportement suicidaires.

## 4.8 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Rare	Désinhibition, comportement suicidaire, idées suicidaires
Fréquence indéterminée	Dépendance au médicament

# Résumé des caractéristiques du Produit Neurontin® (17/03/2023)

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi .

### Idées et comportement suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été observés chez les patients traités par la gabapentine après commercialisation (voir rubrique 4.8).

Il doit être conseillé aux patients (et aux aidants des patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement adapté doit être envisagé. L'arrêt du traitement par la gabapentine doit être envisagé en cas d'idées et de comportements suicidaires.

## 4.8. Effets indésirables .

<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée.
Peu fréquent	Agitation.
Fréquence indéterminée	<i>Idées suicidaires, hallucinations.</i>

# Données de pharmacovigilance actualisées *(24 Mars 2023)*

---

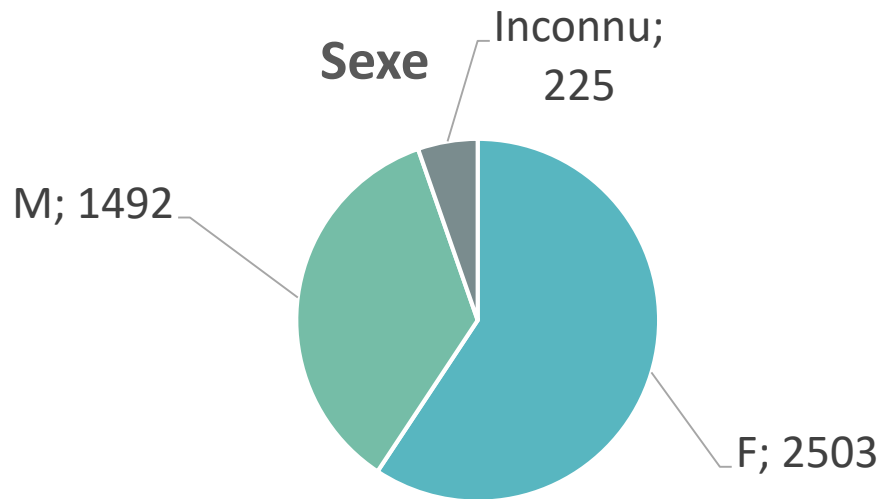
VIGIBASE

AI: Pregabalin x

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury x



**4220 cas**

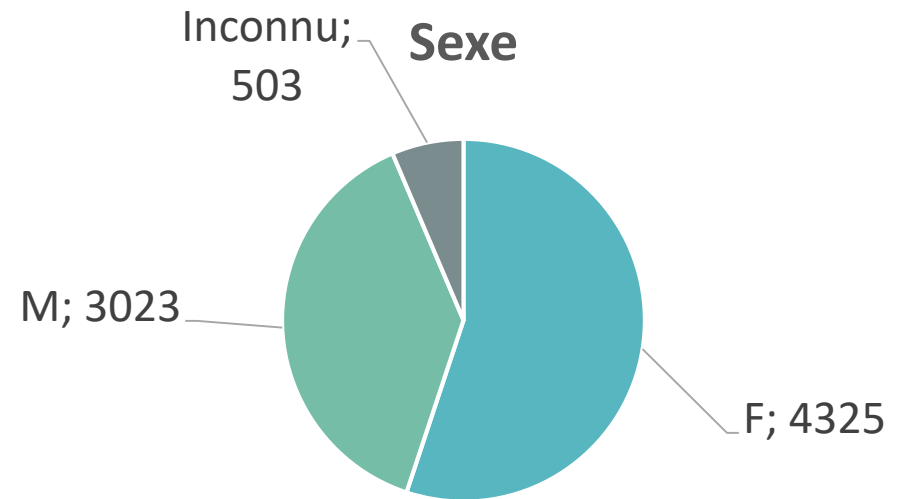


AI: Gabapentin x

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury x



**7851 cas**



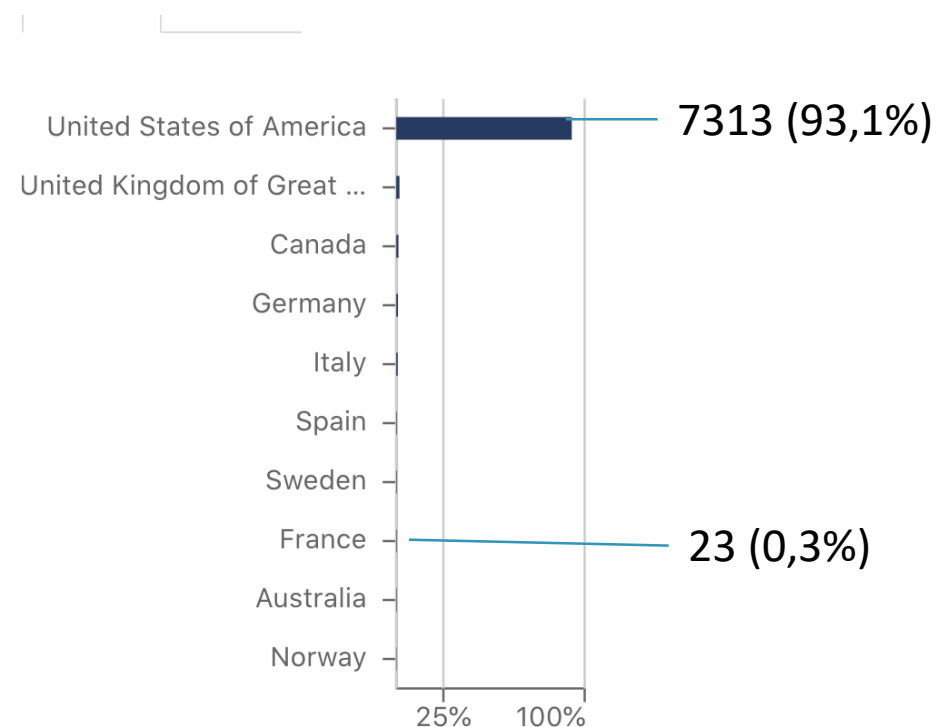
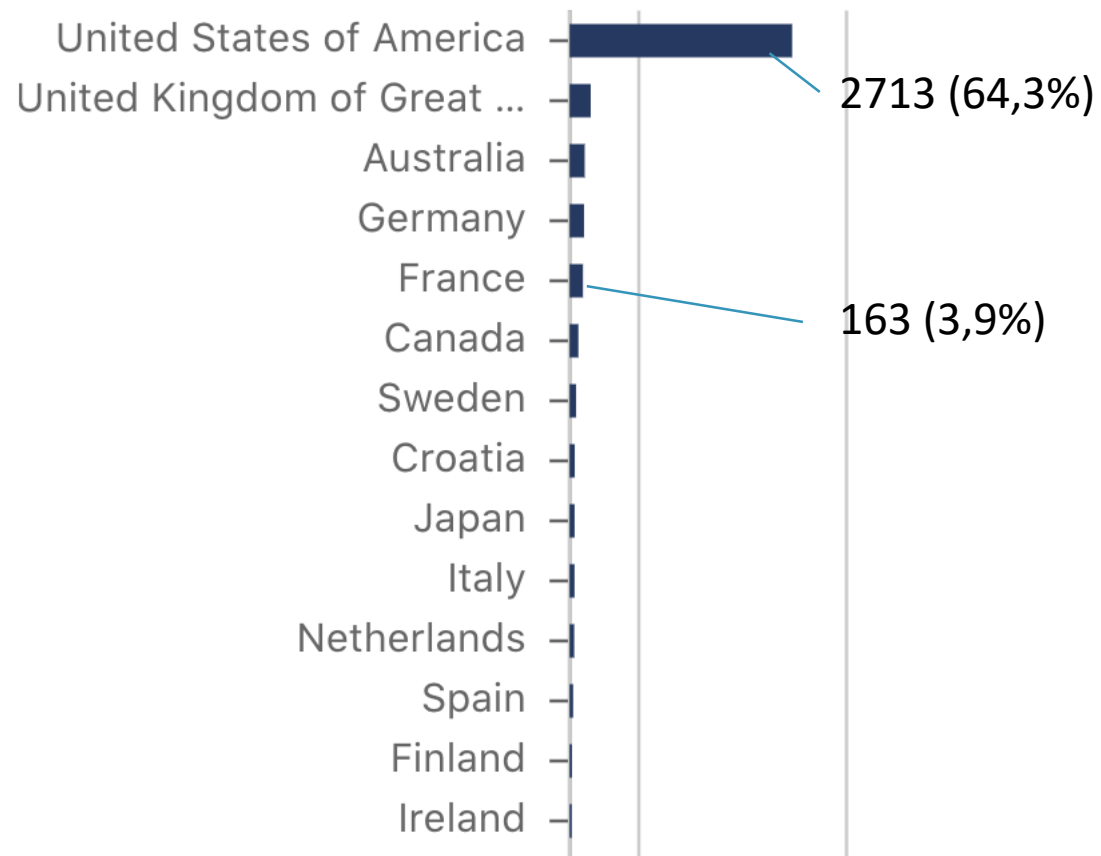


AI: Pregabalin x

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury x

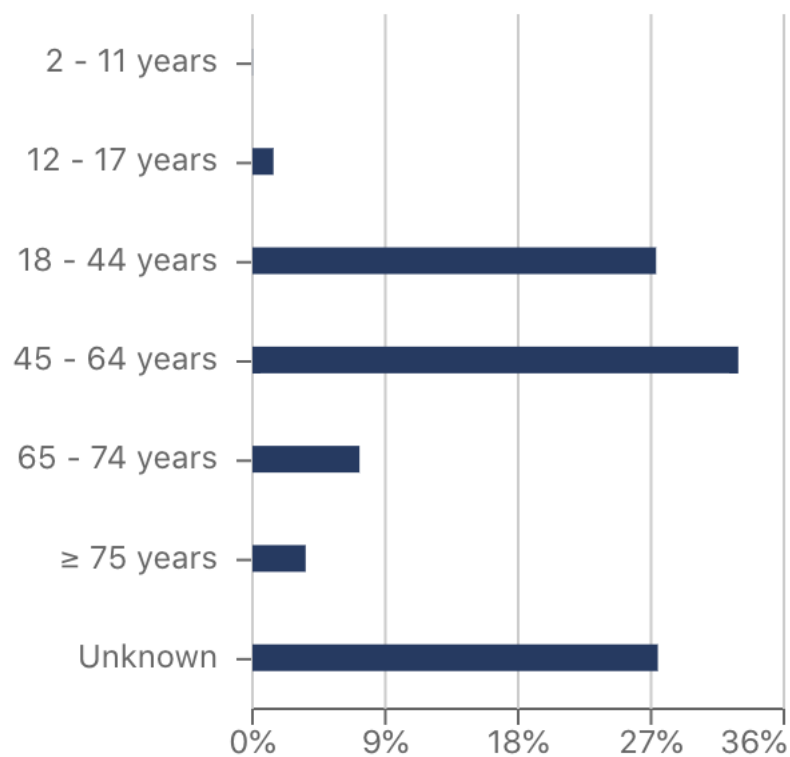
AI: Gabapentin x

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury x



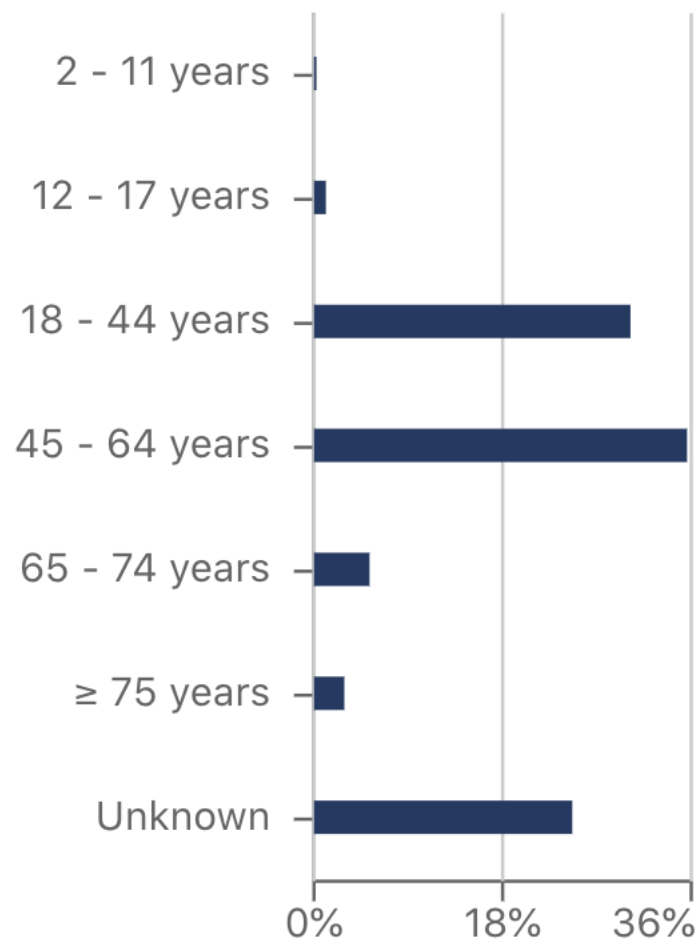
AI: Pregabalin ✕

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕



AI: Gabapentin ✕

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕



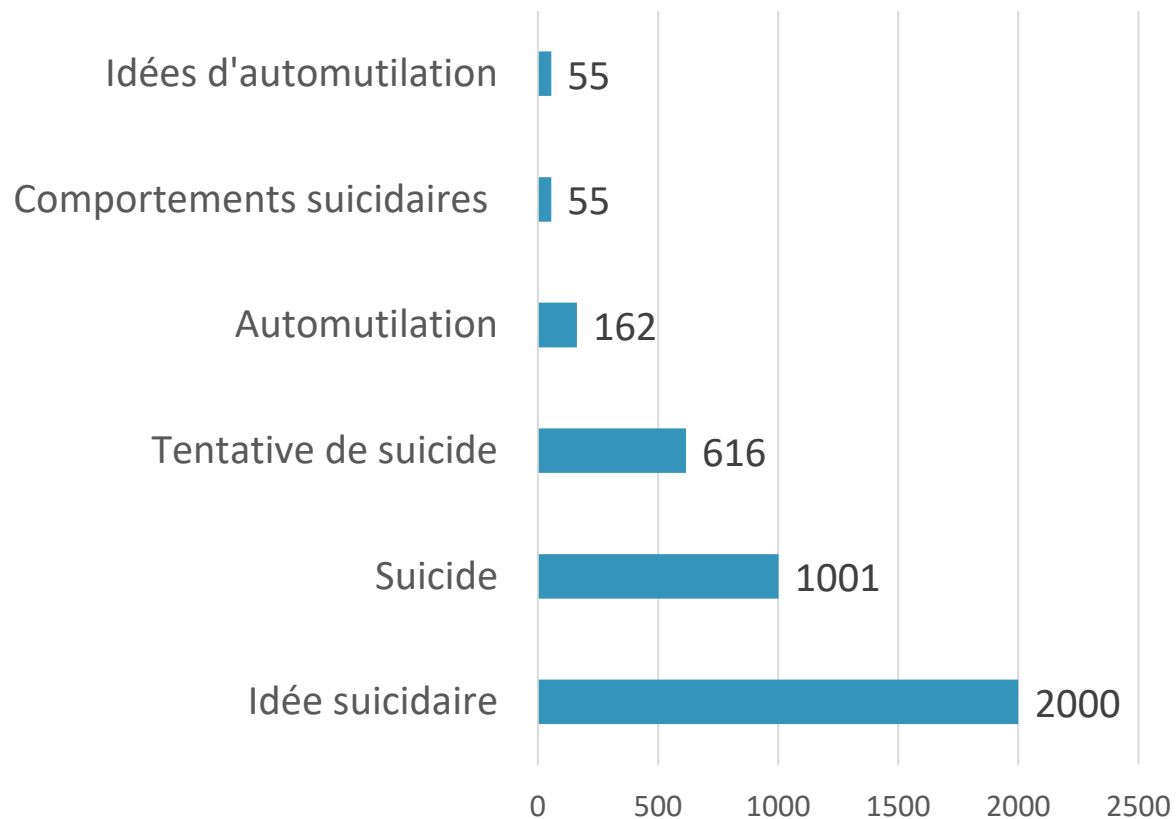
AI: Pregabalin ✕

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕

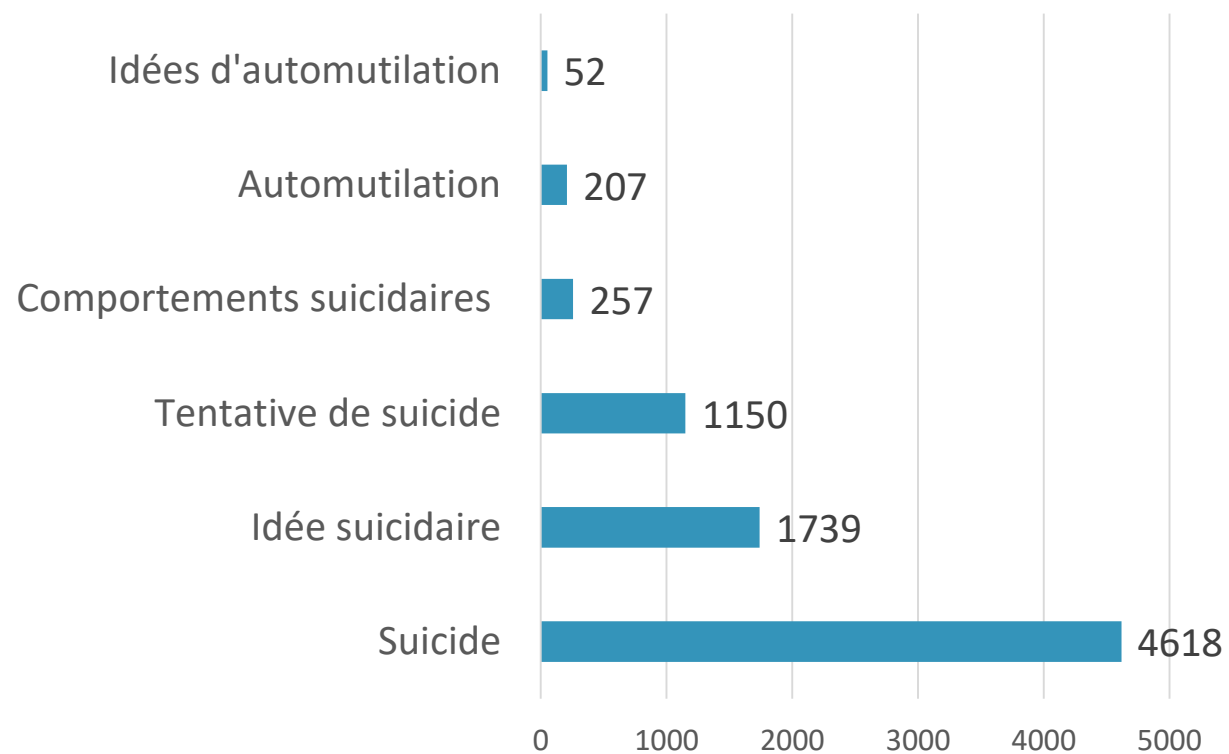
AI: Gabapentin ✕

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕

## Prégabaline



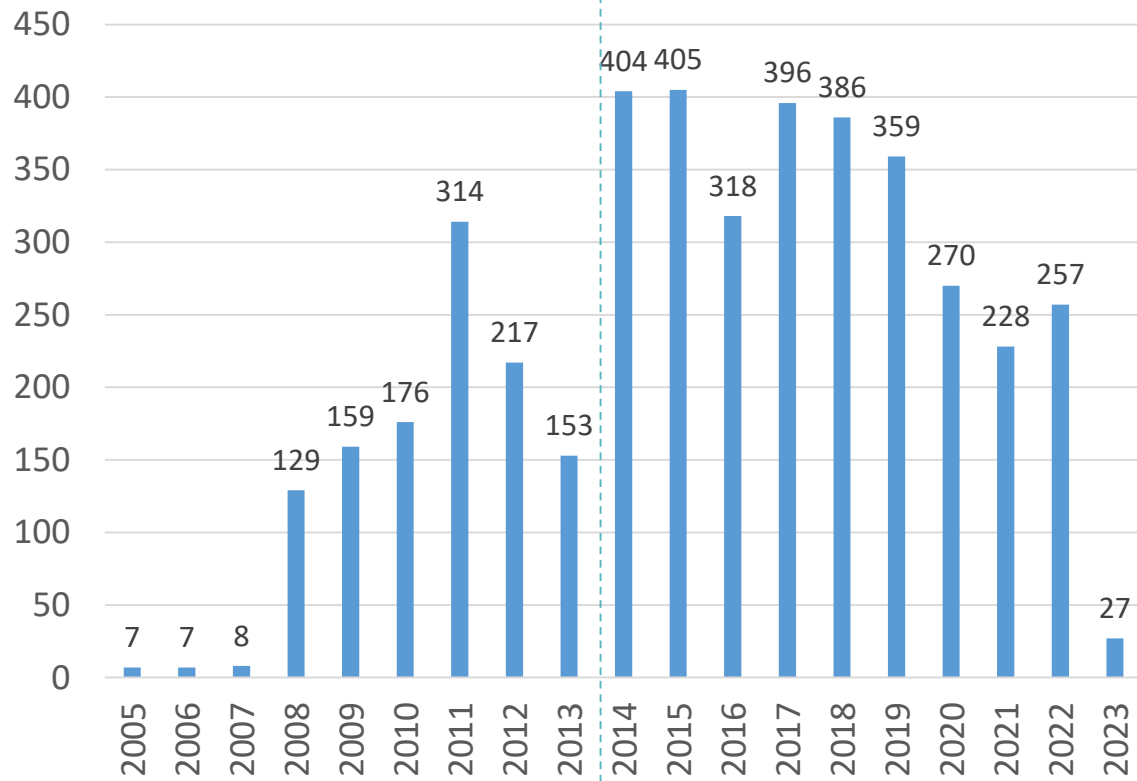
## Gabapentine



AI: Pregabalin ✕

SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕

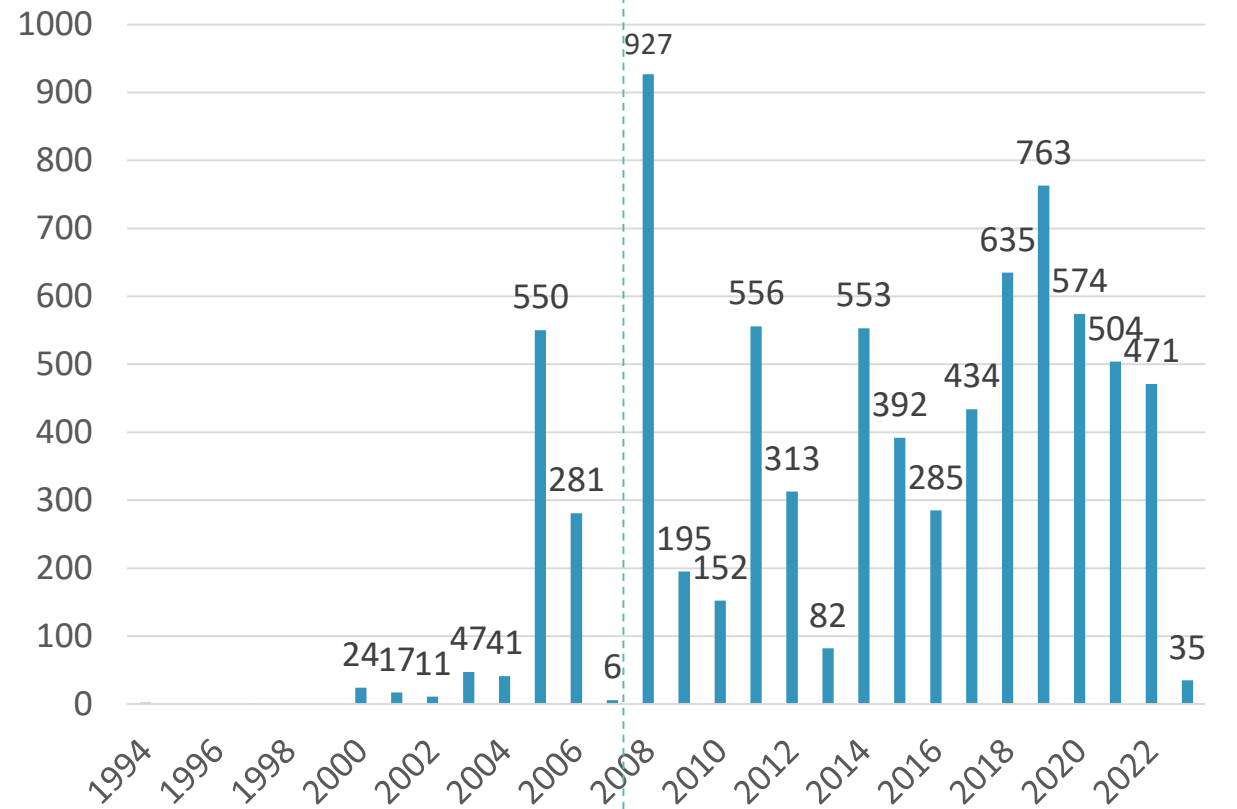
## Pregabaline



AI: Gabapentin ✕

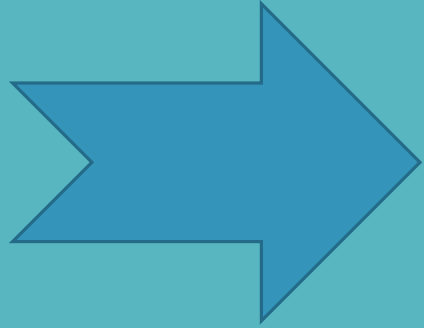
SMQ - Narrow: Suicide/self-injury ✕

## Gabapentine



# Ce que dit la littérature ...

---



## 2 Etudes (2010)

→ pas de mise en évidence d'association entre l'exposition à la gabapentine / prégabaline et le risque de suicidalité

> [Pharmacoepidemiol Drug Saf.](#) 2010 Dec;19(12):1241-7. doi: 10.1002/pds.2036. Epub 2010 Oct 4.

### Gabapentin and suicide attempts

Robert D Gibbons <sup>1</sup>, Kwan Hur, C Hendricks Brown, J John Mann

Affiliations + expand

PMID: 20922708 PMCID: [PMC2992093](#) DOI: [10.1002/pds.2036](#)

> [Neurology.](#) 2010 Jul 27;75(4):335-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e.

### Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior

Frank Andersohn <sup>1</sup>, René Schade, Stefan N Willich, Edeltraut Garbe

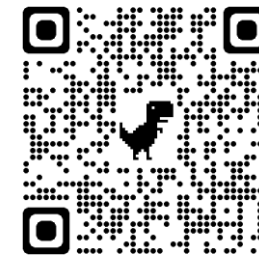


# Gabapentin and suicide attempts

Robert D Gibbons <sup>1</sup>, Kwan Hur, C Hendricks Brown, J John Mann

Affiliations + expand

<b>Typier d'étude</b>	Etude de pharmaco-épidémiologie
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Période d'exposition</b>	2000 - 2006
<b>Patients</b>	131 178
<b>Exposition</b>	Gabapentine <i>(suivi des patients pendant 1 année, avant et après prescription gabapentine)</i>
<b>Évènements</b>	<b>Tentatives de suicide</b> → <b>Absence de différence significative entre les 2 périodes de suivi</b>



# Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior

Frank Andersohn <sup>1</sup>, René Schade, Stefan N Willich, Edeltraut Garbe

<b>Typier d'étude</b>	Etude cas-témoins (nichée dans une cohorte)
<b>Patients</b>	44 300 patients (épilepsie) traités par Antiépileptiques 453 cas et 8 962 témoins
<b>Exposition</b>	4 groupes d'antiépileptiques : Barbituriques, antiépileptiques dits conventionnels, nouveaux antiépileptiques à faible potentiel dépressif (lamotrigine, gabapentine, prégabaline, oxcarbazépine) et nouveaux antiépileptiques à fort potentiel dépressif (levetiracetam, tiagabine, topiramate, vigabatrin)
<b>Évènements</b>	<b>Automutilations, idées suicidaires</b>
<b>OR</b>	Nouveaux médicaments antiépileptiques à fort potentiel : OR = 3,08 ; IC <sub>95%</sub> : 1,22-7,77 <b>Nouveaux antiépileptiques à faible potentiel dépressif : OR = 0,87 ; IC<sub>95%</sub> : 0,47-1,59</b>



# Cases report

## Gabapentin-related suicide: Myth or fact?

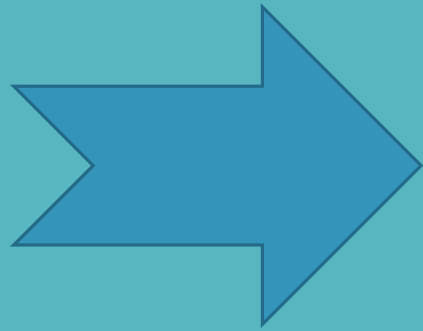
Ramsis F Ghaly<sup>1 2 3</sup>, Ana Plesca<sup>1</sup>, Shalini Rana<sup>1</sup>, Kenneth D Candido<sup>1 3</sup>,  
Nebojsa Nick Knezevic<sup>1 3</sup>

## SNI case of the week: Initial concomitant use of gabapentin, clonidine, and prednisone may enhance suicidal ideation: A case report

Ramsis F Ghaly<sup>1 2 3</sup>, Ana Plesca<sup>1</sup>, Kenneth D Candido<sup>1 3</sup>, Nebojsa Nick Knezevic<sup>1 3</sup>

Références	Gabapentin-related suicide: Myth or fact?	SNI case of the week: Initial concomitant use of gabapentin, clonidine, and prednisone may enhance suicidal ideation: A case report.
<b>Patient</b>	M, 28 ans	M, 43 ans
<b>Facteurs de risques</b>	Patient souffrant de douleurs chroniques / dépression	Antécédent de dépression sévère, alcoolisme, obésité
<b>Type E.I</b>	Agressivité, tentative de suicide	Suicide par arme à feu
<b>Délai d'apparition des E.I</b>	4 semaines	8 jours
<b>Indication Gabapentine</b>	Douleurs chroniques dorsales	Dépression
<b>Déchallenge</b>	Positif	Non applicable

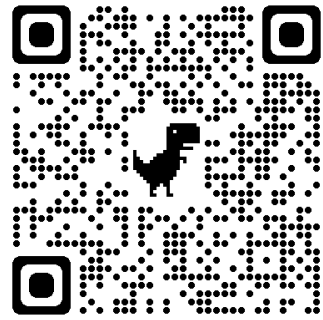
Références	Pregabalin- induced suicidal ideations (2011)	Pregabalin- induced self- harm behavior (2013)	Depression and attempted suicide under pregabalin therapy (2014)	Changes in mood, depression and suicidal ideation after commencing pregabalin for neuropathic pain 2014)		
<b>Type E.I</b>	idées suicidaires	Automutilation	Idées et comportements suicidaires, TS	Idées noires, dépression, idées suicidaires	Idées suicidaires, détérioration de l'humeur	Symptômes dépressifs, crise d'angoisse, idées suicidaires
<b>Identité</b>	Femme de 21 ans	Homme de 21 ans	Homme de 20 ans	Femme de 48 ans	Femme de 53 ans	Homme de 42 ans
<b>Facteurs de risques</b>	Pas d'antécédents de dépression, mais anxiété généralisée	∅	∅	Bipolarité stabilisée	Dysthymie, sans idées suicidaire (Clonazepam, Oxazepam depuis des années)	Dépression (mirtazapine, amitriptyline)
<b>Délai d'apparition des E.I</b>	25 jours	2 mois	1 mois	11 jours	1 mois	Non connu
<b>Indication</b>	Anxiété généralisée	Douleurs chroniques	Dyskinésie orofaciale	Douleurs neuropathiques diabétiques	Douleurs neuropathiques diabétiques	Douleurs chroniques
<b>Déchallenge</b>	Diminution idées suicidaires après diminution dose	Les symptômes dépressif ont diminué en 8 jours	Amélioration rapide après l'arrêt de pregabalin	Disparition des idées suicidaires et des symptômes dépressifs	Amélioration de l'humeur à l'arrêt de pregabalin	Diminution de la dose de PGB à 50 mg 2x/j, disparition des symptômes en 2j



**L'exposition à la gabapentine /prégabaline est associée à une augmentation du risque de suicidalité**

## Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder

Jon C Collins <sup>1</sup>, Bentson H McFarland



<b>Typier d'étude</b>	Etude comparative
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Période d'exposition</b>	1998 and 2003
<b>Patients</b>	12 662 patients (troubles bipolaires)
<b>Exposition</b>	Divalproex, Gabapentine, lithium, carbamazepine, ou autre anticonvulsivant (lamotrigine or oxcarbazepine) <b>→ Gabapentine : n= 4 025 patients (31,8%)</b>
<b>Évènements</b>	12 suicides et 81 tentatives de suicides <b>→ Gabapentine : 7 suicides et 19 tentatives de suicide</b>
<b>Hazard ratio</b>	Gabapentine (par rapport au lithium) <b>→ Suicide : HR = 2,6 (p-value &lt;0,001)</b> → TS : HR = 1,6 (p-value à 0,2)



## Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death

Elisabetta Patorno <sup>1</sup>, Rhonda L Bohn, Peter M Wahl, Jerry Avorn, Amanda R Patrick, Jun Liu, Sebastian Schneeweiss

<b>Typologie d'étude</b>	Etude de cohorte
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Période d'exposition</b>	Juillet 2001 – Décembre 2006
<b>Patients</b>	297 620 patients initiant un traitement anticonvulsivant
<b>Exposition</b>	carbamazepine, ethosuximide, felbamate, gabapentine, lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, prégabaline, primidone, tiagabine, topiramate, valproate, zonisamide <b>→ Gabapentine : 142 865 (48,0%) ; F (60,8%)</b>
<b>Évènements</b>	26 suicides et 801 tentatives de suicide <b>→ Gabapentine : 8 Suicides (0,2%) et 228 tentatives de suicide (6,9%)</b>
<b>Hazard ratio</b>	<b>Gabapentine (par rapport au topiramate)</b> Actes suicidaires : <b>HR = 1,42 (IC<sub>95%</sub> : 1,11 – 1,80)</b>



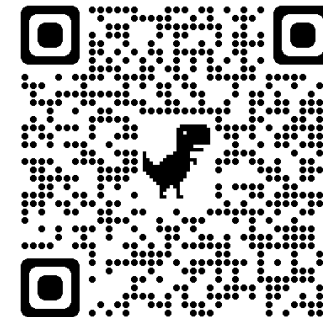
Clinical Investigations

## Antiepileptic Drug Monotherapy Exposure and Suicide-Related Behavior in Older Veterans

Mary Jo V. Pugh PhD ✉, Laurel A. Copeland PhD, John E. Zeber PhD, Chen-Pin Wang PhD, Megan E. Amuan MPH, Eric M. Mortensen MD, MSc, Jeffrey V. Tabares MS ... [See all authors](#) ▾

First published: 30 October 2012 | <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04207.x> | Citations: 22

<b>Typier d'étude</b>	Etude observationnelle descriptive rétrospective
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Période d'exposition</b>	2004 - 2006
<b>Patients</b>	Sujets âgés (âge ≥ 65 ans)
<b>Exposition</b>	gabapentine, phénytoïne, lamotrigine, lévétiracetam, topiramate, et valproate de sodium
<b>Évènements</b>	332 TS
<b>Hazard ratio</b>	<b>Gabapentine</b> → augmentation significative du risque de TS



## Impact of varying outcomes and definitions of suicidality on the associations of antiepileptic drugs and suicidality: comparisons from UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) and Danish national registries (DNR)

Markus Schuerch <sup>1</sup>, Christiane Gasse <sup>2</sup>, Noah Jamie Robinson <sup>1</sup>, Yolanda Alvarez <sup>3</sup>, Robert Walls <sup>1</sup>, Ole Mors <sup>4 5</sup>, Jakob Christensen <sup>4 6</sup>, Ulrik Hesse <sup>7</sup>, Mark de Groot <sup>8</sup>, Raymond Schlienger <sup>9</sup>, Robert Reynolds <sup>10</sup>, Olaf Klungel <sup>8</sup>, Frank de Vries <sup>8 11</sup>

<b>Typers d'étude</b>	Etude de cohorte - comparative
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Période d'exposition</b>	Juillet 1996 – Décembre 2011
<b>Patients</b>	Registre UK, N= 151 769 et registres danois, N= 258 180 patients traités par antiépileptiques
<b>Exposition</b>	carbamazepine, gabapentine, lamotrigine, phénytoïne, prégabaline, topiramate, valproate Registre UK : Gabapentine : N= 66 907 et Prégabaline : N= 28 803 Registre Danois : Gabapentine : N= 117 928 et Prégabaline : N= 57 670
<b>Évènements</b>	<b>Suicides, Tentatives de suicide, automutilations</b>
<b>Hazard ratio</b>	<b>Gabapentine HR = 1,35 (IC<sub>95%</sub> : 1,04- 1,74)</b> <b>Prégabaline HR = 1,38 (IC<sub>95%</sub> : 0,90- 2,12)</b>





doi: 10.1097/YIC.0000000000000242.

# The association between gabapentin and suicidality in bipolar patients

Wendv M Leith <sup>1</sup>. William E Lambert <sup>2</sup>. James K Boehnlein <sup>3</sup>. Michael D Freeman <sup>3</sup>

Typier d'étude	Etude observationnelle rétrospective
Source	Base de données médico-administratives
Patients	47918 patients (âge ≥ 18 ans)
Exposition	<b>Gabapentine n=2421</b> Lithium n = 3 101
Évènements	<b>Gabapentine : 21 suicides /automutilations</b> Lithium : 16 suicides / automutilations
Hazard ratio	<b>HR = 2,3 (IC<sub>95%</sub> : 1,2- 4,5)</b> <i>Après ajustement sur facteurs de confusion (comorbidités, âge, sexe, antécédents suicide, automutilation)</i>



# A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database

Takenao Koseki <sup>1</sup>, Mikako Horie <sup>1</sup>, Satomi Kumazawa <sup>1</sup>, Tetsuo Nakabayashi <sup>2</sup>, Shigeki Yamada <sup>1</sup>

<b>Typier d'étude</b>	Etude observationnelle descriptive – étude de disproportionnalité
<b>Source</b>	Base de pharmacovigilance (JADER database)
<b>Période d'exposition</b>	Avril 2004 – Décembre 2021
<b>Patients</b>	673 845 cas (SMQ : Suicide/self-injury – Antiépileptiques)
<b>Exposition</b>	acetazolamide, acetylpheneturide, carbamazepine, clonazepam, clobazam, ethosuximide, ethotoin, GBP, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, nitrazepam, perampanel hydrate, phenytoin, phenytoin · phenobarbital, phenobarbital, primidone, sodium valproate, sultiame, topiramate, trimethadione, and zonisamide
<b>Évènements</b>	<b>Gabapentine : 336 évènements</b> <b>→7 (évènements de type suicide / automutilation où gabapentine est imputée)</b>
<b>ROR</b>	<b>ROR : 3,86 (IC<sub>95%</sub> : 1,82- 8,16)</b>

# Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden

Yasmina Molero <sup>1 2 3</sup>, Henrik Larsson <sup>2 4</sup>, Brian M D'Onofrio <sup>2 5</sup>, David J Sharp <sup>6</sup>, Seena Fazel <sup>7</sup>

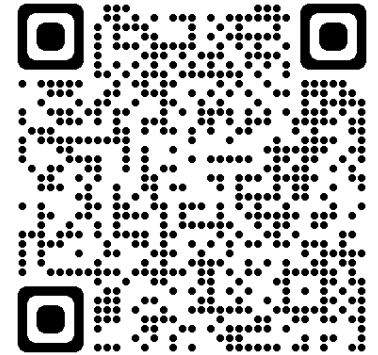
FULL TEXT LINKS

BMJ Open Access Full Text

FREE Full text PMC

ACTIONS

“ Cite



<b>Typers d'étude</b>	Etude de cohorte méthode « <i>within individual design</i> » (chaque patient est son propre témoin)
<b>Source</b>	Base de données médico-administratives
<b>Patients</b>	Patients issus du registre suédois, âge ≥ 15 ans
<b>Exposition</b>	Prescription/ dispensation de <b>prégabaline ou gabapentine</b>
<b>Période</b>	2006 à 2013
<b>Évènements</b>	Tentative de suicide et décès par suicide Surdosage non intentionnel Automutilation Risque d'accident de la route et d'infraction

**Comparaison de 2 périodes chez un même patient :**  
**→ avec traitement // sans traitement**

## ❖ Caractéristiques des patients

Characteristics	Gabapentinoid cohort (n=191 973)	Pregabalin cohort (n=120 664)*	Gabapentin cohort (n=85 360)*
Sex:			
Men	40.9 (78 476)	40.4 (48 796)	41.5 (35 457)
Women	59.1 (113 497)	59.6 (71 868)	58.5 (49 923)
Age at start of treatment (years):			
<25	3.7 (7 117)	4.8 (5 830)	1.8 (1 574)
25-34	8.1 (15 488)	10.4 (12 538)	4.6 (3 910)
35-44	12.8 (24 486)	15.2 (18 299)	9.4 (8 008)
45-54	16.7 (32 115)	18.5 (22 343)	14.3 (12 235)
55-64	17.6 (33 805)	17.6 (21 239)	17.9 (15 302)
≥65	41.1 (78 962)	33.5 (40 415)	51.9 (44 331)
Occupation in 2006†:			
Employed	34.6 (66 469)	36.6 (44 123)	31.5 (26 864)
Student	4.6 (8 840)	6.0 (7 192)	2.5 (2 089)
Receiving state benefits‡	7.9 (15 230)	9.8 (11 869)	5.2 (4 451)
Receiving benefits owing to disability	24.7 (47 364)	26.4 (31 867)	23.5 (20 071)
Outcomes 2006-13:			
Suicidal behaviour and deaths from suicide	5.2 (10 026)	7.3 (8 800)	2.5 (2 091)
Unintentional overdoses	8.9 (17 144)	11.7 (14 099)	5.4 (4 605)
Head/body injuries	36.7 (70 522)	37.8 (45 633)	35.9 (30 635)
Road traffic incidents and offences	6.3 (12 070)	7.3 (8 828)	4.9 (4 170)
Convictions for violent crime	2.5 (4 787)	3.8 (4 070)	1.3 (1 085)
Arrests for violent crime	4.1 (7 984)	5.6 (6 763)	2.2 (1 863)

# ❖ Associations entre évènements et gabapentinoïdes

Hazard ratio  
(95% CI)

Hazard ratio  
(95% CI)

## Suicidal behaviour and deaths from suicide

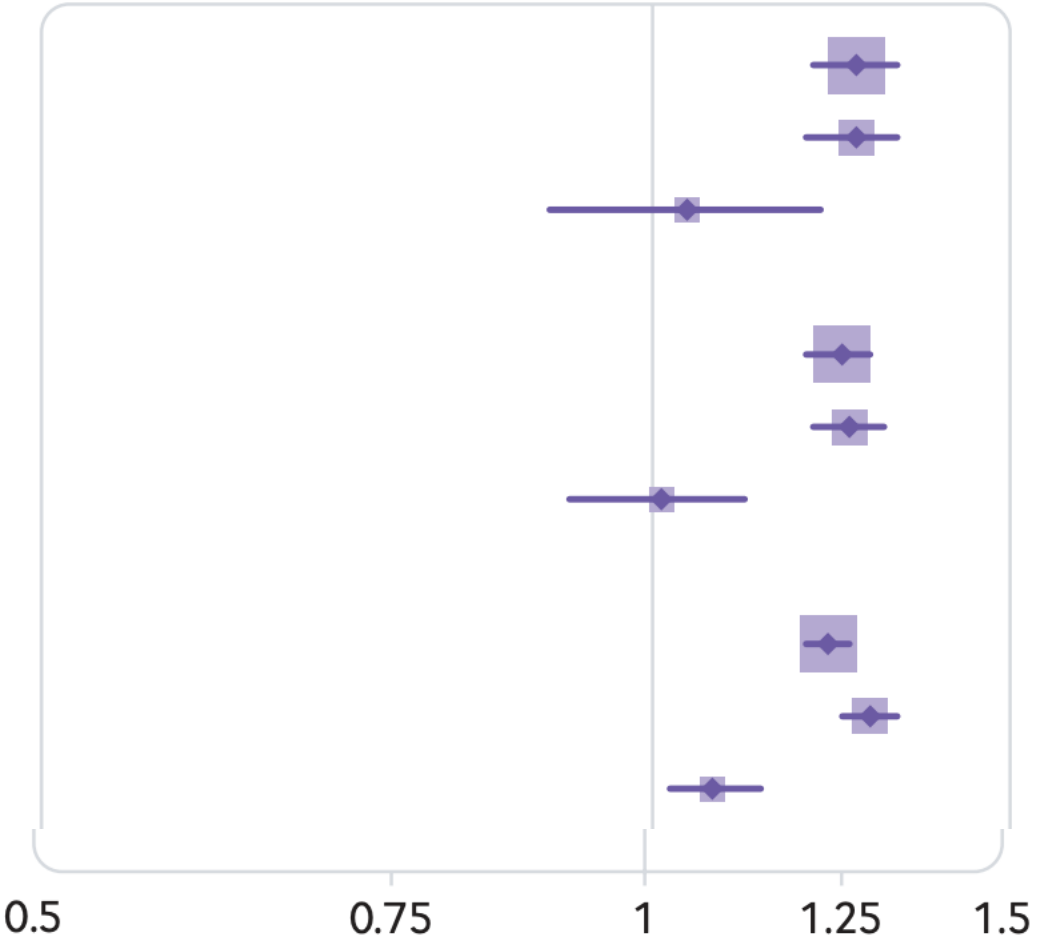
- All gabapentinoids
- Pregabalin only
- Gabapentin only

## Unintentional overdoses

- All gabapentinoids
- Pregabalin only
- Gabapentin only

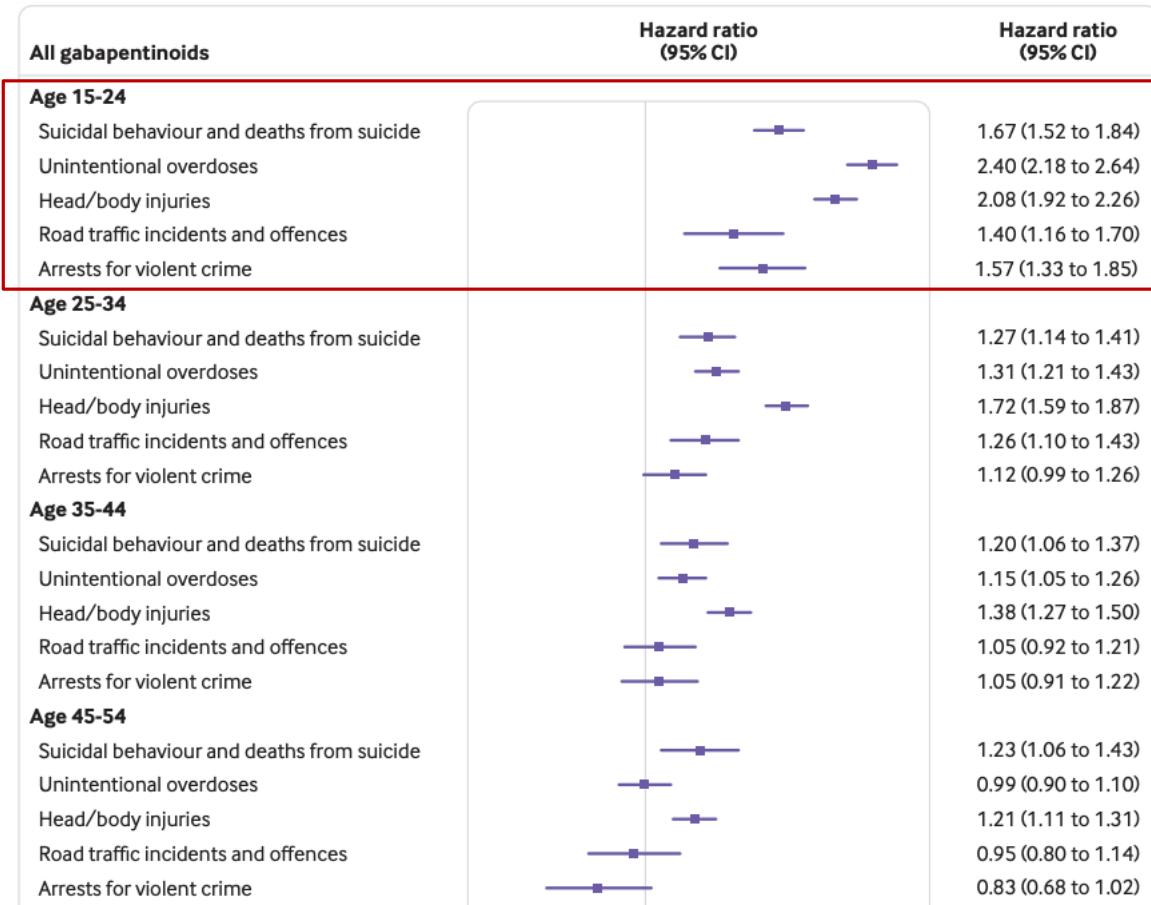
## Head/body injuries

- All gabapentinoids
- Pregabalin only
- Gabapentin only



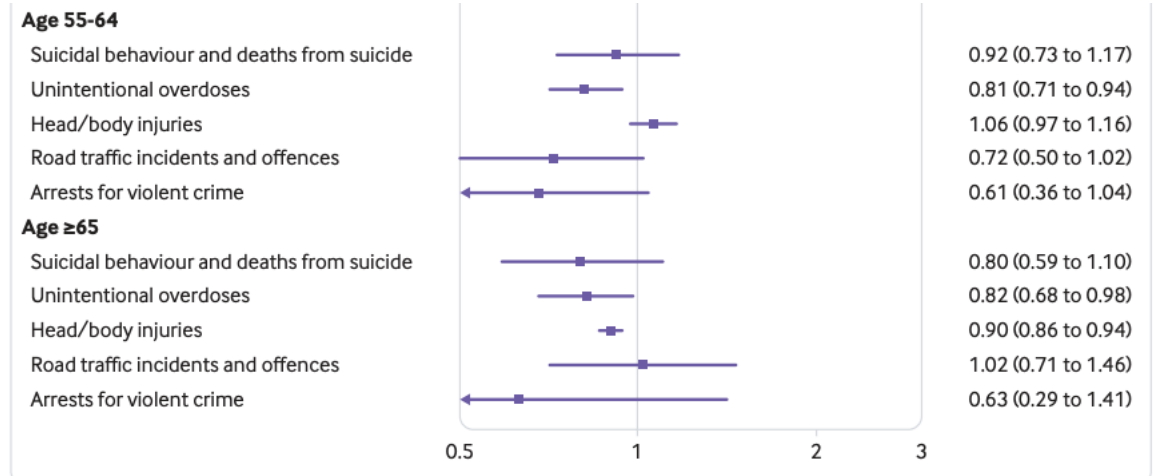
1.26 (1.20 to 1.32)  
 1.26 (1.19 to 1.32)  
 1.04 (0.89 to 1.21)  
 1.24 (1.19 to 1.28)  
 1.25 (1.20 to 1.30)  
 1.01 (0.91 to 1.11)  
 1.22 (1.19 to 1.25)  
 1.28 (1.24 to 1.32)  
 1.07 (1.02 to 1.13)

# ❖ Associations entre évènements et gabapentinoïdes selon les âges



↑ du risque chez les sujets d'âge < 55 ans

↓ du risque chez les sujets d'âge > 55 ans

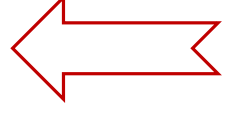
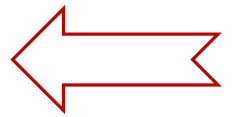
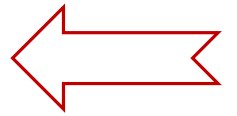


## ❖ Associations entre évènements et gabapentinoïdes après exclusion

### ❖ Patients traités par un autre antiépileptique

### ❖ Patients (mésusage)

<b>Adverse outcomes by excluded participants</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>
Excluding those who used other antiepileptics during follow-up (n=158 562):	
Suicidal behaviour and deaths from suicide	1.30 (1.18 to 1.40)
Unintentional overdoses	1.24 (1.17 to 1.32)
Head/body injuries	1.13 (1.10 to 1.17)
Road traffic incidents and offences	1.10 (1.02 to 1.18)
Arrests for violent crime	1.01 (0.94 to 1.11)
Excluding those with substance use disorders during follow-up (n=170 629):	
Suicidal behaviour and deaths from suicide	1.14 (1.04 to 1.24)
Unintentional overdoses	0.99 (0.91 to 1.08)
Head/body injuries	1.09 (1.06 to 1.12)
Road traffic incidents and offences	0.94 (0.85 to 1.04)
Arrests for violent crime	0.83 (0.71 to 0.96)



## ❖ Associations entre évènements et gabapentinoïdes selon la dose

<b>Adverse outcomes</b>	<b>Low use (&lt;1 DDD)</b>	<b>Moderate use (1-2 DDDs)</b>	<b>High use (&gt;2 DDDs)</b>
Suicidal behaviour and deaths from suicide	1.33 (1.26 to 1.41)	1.31 (1.22 to 1.40)	1.38 (1.27 to 1.50)
Unintentional overdoses	1.25 (1.20 to 1.30)	1.25 (1.18 to 1.32)	1.39 (1.30 to 1.48)
Head/body injuries	1.17 (1.14 to 1.20)	1.28 (1.23 to 1.34)	1.42 (1.34 to 1.50)
Road traffic incidents and offences	1.15 (1.06 to 1.25)	1.21 (1.09 to 1.34)	1.32 (1.19 to 1.47)
Arrests for violent crime	1.10 (1.01 to 1.20)	1.06 (0.96 to 1.18)	1.24 (1.12 to 1.37)
Reference category was periods with no use. Number of intervals with no use (16 071 061, 81.8%), low use (2 288 928, 11.7%), moderate use (788 068, 4.0%), and high use (496 935, 2.5%).			



# Mécanisme : suicidalité et anti-épileptiques

- Hyperactivité de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien
- Dysfonctionnement du système GABAergique et glutamatergique
- Dysfonctionnement du système sérotoninergique :
  - Diminution de la concentration en 5HT (associée à l'acte suicidaire)
  - Rôle des récepteurs à la 5HT (associé à l'intention au suicide)
- EI psychiatriques qui peuvent potentiellement faciliter la survenue des idées suicidaires et le passage à l'acte
- Association des comorbidités lors de l'instauration du traitement par prégabaline
  - Dépression, atteinte des fonctions cognitives, ou présence d'antécédents suicidaires personnels et/ou familiaux

# Conclusion

---

- ❖ Risque de suicidalité augmenté au cours d'un traitement par gabapentinoïdes
- ❖ Population à risque (15-64 ans)

- Modalités des prescriptions selon population (comorbidités+++)?
- Communication sur le risque, auprès des professionnels de santé?