

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2020

N°60

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES

Spécialité Pharmacie Hospitalière

TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Bérenger LARGEAU, né le 6 décembre 1992 à Tours (37)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 OCTOBRE 2020

**Œdèmes périphériques induits par les gabapentinoïdes :
étude observationnelle à partir de la base nationale de
pharmacovigilance**

JURY

Présidente : Pr. Véronique MAUPOIL-DAVID, Pharmacien, PU de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : Pr. Sébastien FAURE, Pharmacien, PU de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie d'Angers

Dr. Annie-Pierre JONVILLE-BÉRA, Médecin, PH, Service de Pharmacovigilance, CHRU de Tours

Dr. Céline LENGELLÉ, Pharmacien, PH, Service de Pharmacovigilance, CHRU de Tours

Primum non nocere

ANNÉE : 2019-2020

Directrice : Pr. Véronique MAUPOIL-DAVID

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

**Assesseurs : Pr. Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr. Karine
MAHEO, Mme. Audrey OUDIN**

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HÉMATOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS ÉMÉRITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

38 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIÈNE, SANTÉ PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALÉNIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES & MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
HERVÉ-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
MARC	Jillian	BIOMOLÉCULES & BIOTECHNOLOGIES VÉGÉTALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALÉNIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Édouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIÉ	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRES RÉGLEMENTAIRES & MANAGEMENT DE LA QUALITÉ
VIERRON	Émilie	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HÉMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOÉPIDÉMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATION BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres 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.

REMERCIEMENTS

*

À Madame le Professeur Véronique MAUPOIL-DAVID,

Après avoir suscité une vocation, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Vous m'avez fait aimer la pharmacologie depuis les bancs de la faculté et bien que je ne sache où cela me conduira, je m'y rends avec enthousiasme. Je ne peux oublier votre soutien lors de mes demandes d'ouverture de terrains de stage en pharmacologie. Pour l'écoute et la pédagogie avec lesquelles vous accompagnez les étudiant(e)s de la Faculté de Pharmacie de Tours, veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur le Professeur Sébastien FAURE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Annie-Pierre JONVILLE-BÉRA,

Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour avoir tout mis en œuvre à la réalisation de mes projets et objectifs professionnels en me guidant, avec bienveillance et conseils, dans mon choix de spécialisation en pharmacologie. Vous m'avez également offert la possibilité de réaliser ce travail au sein de votre service avec votre entière confiance quant au sujet. Puisse ce travail répondre à vos attentes. J'espère pouvoir continuer d'apprendre à vos côtés.

À Madame le Docteur Céline LENGELLÉ,

Je te remercie pour avoir accepté de juger ce travail, pour ta disponibilité et tes précieux conseils. Je t'adresse tous mes remerciements pour ton soutien de chaque instant lors de la rédaction de cette thèse.

**

À tous ceux à côté de qui j'ai appris et continue d'apprendre,
À Chantal.

À mes proches,
À mes amis.

« Il n'y a pas de hasards, il n'y a que des rendez-vous »

Paul Éluard

Table des matières

INTRODUCTION	1
<u>I PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR LES ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES ET LES GABAPENTINOÏDES</u>	1
I.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES	1
I.1.1 PHYSIOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION	1
I.1.1.1 Anatomie microvasculaire et vasomotricité artériolaire	1
I.1.1.2 Équation de Starling et flux transcapillaire	2
I.1.1.3 Facteurs locaux de régulation de la filtration capillaire	3
I.1.1.3.1 Réponse myogénique	4
I.1.1.3.2 Réflexe veino-artériolaire	4
I.1.2 SYNDROME OEDÉMATEUX PÉRIPHÉRIQUE	4
I.1.2.1 Physiopathologie	4
I.1.2.2 Étiologies	5
I.1.2.2.1 Principales étiologies	5
I.1.2.2.2 Étiologies médicamenteuses	6
I.1.2.2.2.1 Généralités	6
I.1.2.2.2.2 L'exemple des inhibiteurs calciques à visée cardiovasculaire	7
I.1.3 DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE	9
I.2 GÉNÉRALITÉS SUR LA PHARMACOLOGIE DES GABAPENTINOÏDES	10
I.2.1 STRUCTURE ET NOMENCLATURE DES CANAUX CALCIQUES VOLTAGE-DÉPENDANTS	10
I.2.1.1 Sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$	11
I.2.1.2 Médicaments ciblant les canaux calciques voltage-dépendants	11
I.2.2 PHARMACOLOGIE DES GABAPENTINOÏDES	12
I.2.2.1 Propriétés pharmacologiques générales	12
I.2.2.2 Effets pharmacodynamiques	13
<u>II DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</u>	14
II.1 RATIONNEL ET OBJECTIFS	14
II.2 MÉTHODES	14
II.2.1 SOURCE ET REQUÊTE DES DONNÉES	14
II.2.2 RECUEIL DES DONNÉES ET SÉLECTION DES CAS	15
II.2.3 MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ	15
II.2.4 ANALYSE STATISTIQUE	15
II.3 RÉSULTATS	16
II.3.1 GABAPENTINE : CARACTÉRISTIQUES DES CAS	16
II.3.1.1 Caractéristiques des patients	16
II.3.1.2 Caractéristiques de l'exposition	17
II.3.1.3 Caractéristiques des œdèmes périphériques	17

II.3.2 PRÉGABALINE : CARACTÉRISTIQUES DES CAS	17
II.3.2.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques	17
II.3.2.1.1 Caractéristiques des patients	17
II.3.2.1.2 Caractéristiques de l'exposition	18
II.3.2.1.3 Caractéristiques des œdèmes périphériques.....	18
II.3.2.2 Œdèmes périphériques cardiogéniques	18
II.3.2.2.1 Caractéristiques des patients	18
II.3.2.2.2 Caractéristiques de l'exposition	19
II.3.2.2.3 Caractéristiques des décompensations cardiaques	19
II.4 DISCUSSION	20
II.4.1 RÉPARTITION DES CAS SELON LE MÉDICAMENT IMPLIQUÉ	20
II.4.1.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques	20
II.4.1.2 Insuffisance cardiaque aiguë.....	20
II.4.2 HYPOTHÈSE MÉCANISTIQUE	21
II.4.2.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques	22
II.4.2.2 Insuffisance cardiaque aiguë.....	22
II.4.3 FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS	23
II.4.3.1 L'âge.....	23
II.4.3.2 Sexe féminin	24
II.4.3.3 Comorbidités	24
II.4.3.4 Dose-dépendance.....	25
II.4.3.5 Interactions médicamenteuses	26
II.5 FORCES DE L'ÉTUDE	27
II.6 LIMITES DE L'ÉTUDE	27
II.7 PERSPECTIVES	28
II.8 CONCLUSION	28
RÉFÉRENCES	30
ANNEXES	37

Liste des figures

Figure 1 – Anatomie microvasculaire.	2
Figure 2 – Physiologie des échanges liquidiens au sein du lit capillaire.....	3
Figure 3 – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques.	7
Figure 4 – Effets pharmacologiques des dihydropyridines (DHP) et des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) sur la microcirculation.	8
Figure 5 – Algorithme décisionnel devant des œdèmes bilatéraux des membres inférieurs ou un tableau d'anasarque.....	9
Figure 6 – Nomenclature des canaux calciques voltage-dépendants (Ca_v).	10
Figure 7 – Principaux médicaments ciblant les canaux calciques voltage- dépendants (Ca_v).....	11
Figure 8 – Diagramme de flux de sélection des cas.	16

Liste des tableaux

Tableau 1 – Principales étiologies des œdèmes périphériques.....	5
Tableau 2 – Principales propriétés pharmacologiques des gabapentinoïdes.	12
Tableau 3 – Caractéristiques des cas d'œdèmes périphériques non cardiogéniques secondaires aux gabapentinoïdes.....	37
ANNEXE : Tableau 4 – Médicaments concomitants associés à un risque d'œdèmes périphériques.	38
ANNEXE : Tableau 5 – Caractéristiques des cas d'œdèmes périphériques cardiogéniques secondaires à la prégabaline.....	39

INTRODUCTION

Les gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) sont commercialisés depuis environ 20 ans dans le traitement de l'épilepsie partielle et des douleurs neuropathiques. Alors que le risque d'œdèmes périphériques a été identifié dès les essais cliniques, peu de données sont disponibles sur leurs caractéristiques et leur mécanisme. L'objectif de ce travail est, après une description de la physiopathologie des syndromes œdémateux et des médicaments les plus souvent en cause dans cette affection, d'appréhender, à l'aide de leurs propriétés pharmacologiques et d'une série de cas, les mécanismes pouvant expliquer les œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes.

I PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS SUR LES ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES ET LES GABAPENTINOÏDES

I.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES

L'eau corporelle totale est divisée entre les espaces intra- et extra-cellulaires. L'espace extracellulaire, qui représente 20% de l'eau corporelle totale, est composé du secteur vasculaire (5%) et du secteur interstitiel (15%). Alors que le gradient d'osmolarité détermine le transfert d'eau de part et d'autre de la membrane cellulaire, ce sont les différences de pressions hydrostatiques et oncotiques entre les secteurs vasculaire et interstitiel qui régissent les mouvements hydriques à travers la membrane capillaire. Les œdèmes périphériques traduisent l'expansion du compartiment interstitiel. Cette augmentation de volume peut être localisée ou diffuse/généralisée, et s'observer en périphérie ou au niveau viscéral (e.g., pulmonaire, cérébral). Les œdèmes périphériques sont francs lorsque l'augmentation du volume interstitiel représente 3 à 5% du poids corporel [1].

I.1.1 PHYSIOLOGIE DE LA MICROCIRCULATION

I.1.1.1 Anatomie microvasculaire et vasomotricité artériolaire

Les capillaires forment un maillage à l'intérieur des tissus appelé réseau ou lit capillaire, qui est traversé par une métartériole reliant l'artériole à la veinule. Un manchon de cellules musculaires lisses, formant le sphincter pré-capillaire, est présent à l'extrémité artérielle des capillaires. La régulation de la perfusion tissulaire a lieu au niveau de la microcirculation, où le débit sanguin est contrôlé par les artérioles (**Figure 1**). La vasomotricité est due au muscle lisse présent au niveau de la paroi artériolaire qui répond à des stimuli de nature : 1/ barométrique (e.g., tonus myogénique, réflexe veino-artériolaire), 2/ débitmétrique (e.g., vasodilatation débit-dépendant), 3/ nerveuse notamment sympathique, 4/ hormonale (e.g., angiotensine II, arginine vasopressine), 5/ métabolique (e.g., hypoxie, exercice physique) et 6/ endothéliale (e.g., *endothelial-derived hyperpolarization factor*, monoxyde d'azote) [2,3]. Le niveau de contraction des sphincters pré-capillaires est notamment régi par des facteurs

locaux permettant de recruter plus ou moins de capillaires pour réguler la surface d'échange selon les besoins [4,5].

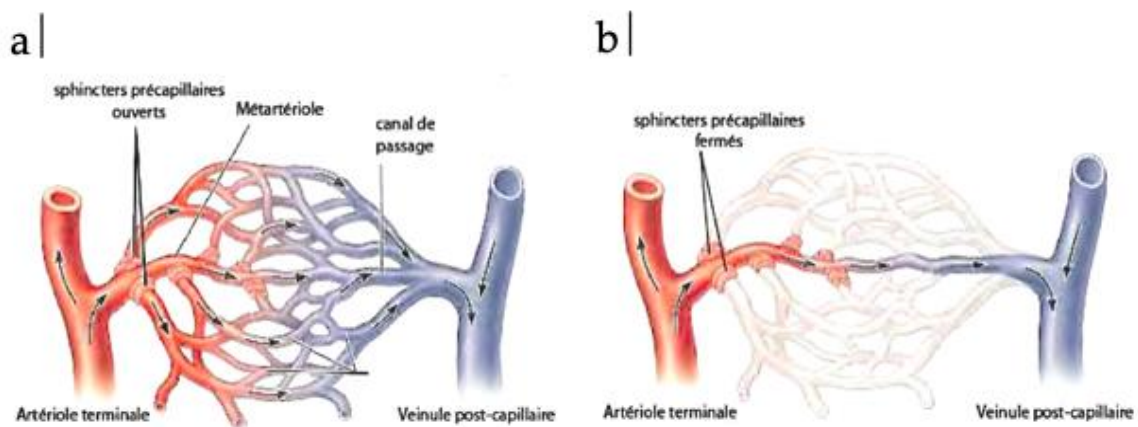


Figure 1 – Anatomie microvasculaire.

a | L'ouverture des sphincters pré-capillaires autorise le passage du sang dans le lit capillaire.

b | La fermeture des sphincters pré-capillaires privilégie le passage du sang à travers la métartériole et le canal de passage.

D'après Mader S.S, *McGraw-Hill Higher Education* 2005 [6] (figure modifiée).

I.1.1.2 Équation de Starling et flux transcapillaire

Les échanges d'eau qui ont lieu à travers la membrane capillaire sont régis par la loi de Starling. Ils dépendent de la résultante entre les forces s'exerçant en faveur d'une transsudation et celles s'y opposant (**Figure 2**). Ces forces, exercées par chacun des deux secteurs (vasculaire et interstitiel), s'établissent selon la différence de pression hydrostatique qui est physiologiquement en faveur d'une extravasation (filtration capillaire) et selon le gradient de pression oncotique dû à la présence de macromolécules (albumine plasmatique et mucopolysaccharides interstitiels), qui, à l'inverse, tend à retenir l'eau dans le secteur vasculaire [5,7]. Les valeurs de pressions hydrostatiques capillaire et interstitielle varient selon le tissu considéré. Au niveau cutané, alors que la pression hydrostatique interstitielle est constante, la pression hydrostatique capillaire est de 32 mmHg en entrée de capillaire contre 15 mmHg au pôle veineux [7]. Ainsi, la pression hydrostatique capillaire diminue le long du trajet du capillaire et devient inférieure à la pression oncotique plasmatique, qui elle, reste stable. En conséquence, la pression nette de filtration est positive en faveur d'une filtration capillaire (transsudation) au pôle artériolaire alors qu'elle est négative en sortie de capillaire responsable d'une réabsorption (transfert d'eau du secteur interstitiel vers celui vasculaire). Pour la plupart des tissus, il existe un déséquilibre entre filtration et réabsorption en faveur d'un excès liquidien dans le secteur interstitiel qui est alors pris en charge par le système lymphatique à hauteur de son débit avant de regagner la circulation sanguine par l'intermédiaire du conduit thoracique. Les autres facteurs qui influencent le flux

transcapillaire sont représentés par la perméabilité de l'endothélium aux protéines et à l'eau ainsi que la surface capillaire disponible pour les échanges liquidiens (**Figure 2**).

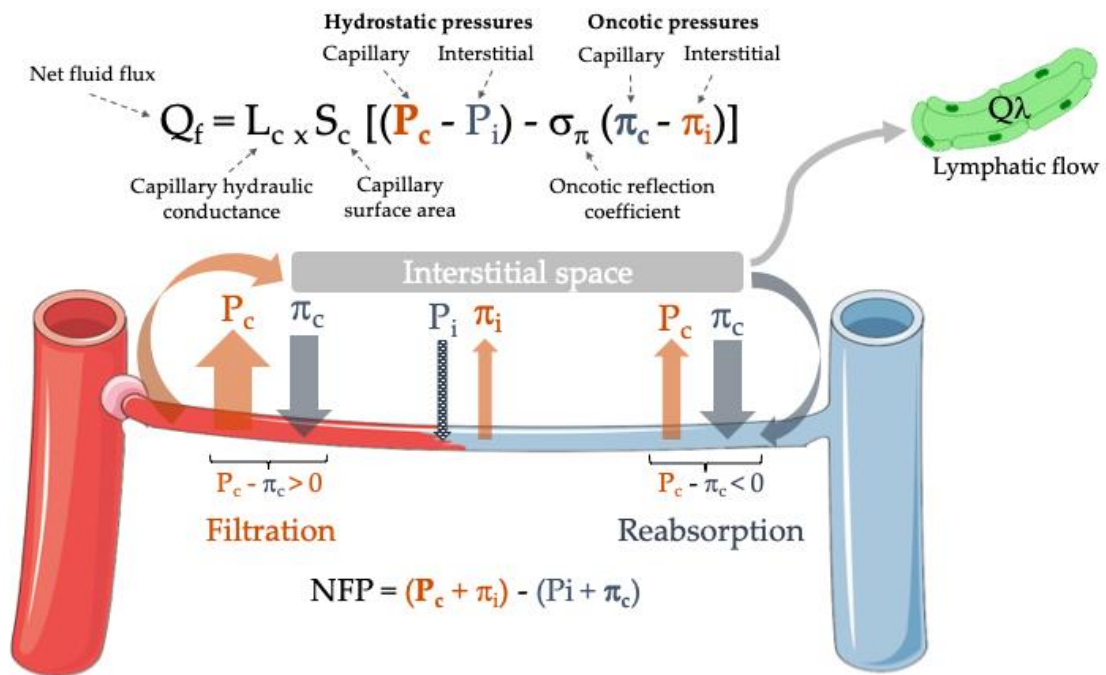


Figure 2 – Physiologie des échanges liquidiens au sein du lit capillaire.

La pression hydrostatique capillaire diminue le long du trajet du capillaire et devient inférieure à la pression oncotique plasmatique, qui elle, reste stable. Ainsi, la pression nette de filtration (NPF, *net filtration pressure*) est positive en faveur d'une filtration capillaire (transsudation) au pôle artériolaire alors qu'elle est négative en sortie de capillaire responsable d'une réabsorption. Pour la plupart des tissus, il existe un déséquilibre entre filtration et réabsorption en faveur d'un excès liquidien dans le secteur interstitiel qui est alors pris en charge par le système lymphatique à hauteur de son débit (Q_λ) et regagne la circulation sanguine systémique.

D'après Largeau *et al.*, Drug-induced peripheral edema: an etiology-based review (*preprint*) [8]

I.1.1.3 Facteurs locaux de régulation de la filtration capillaire

Dans tous les tissus, une élévation brutale de la pression sanguine augmente immédiatement le débit sanguin. Cependant, en moins d'une minute, le flux sanguin retourne presque à son niveau initial malgré une pression artérielle qui reste élevée. Ce maintien d'un débit sanguin constant malgré une augmentation de la pression en amont est appelé autorégulation du débit sanguin [3]. L'autorégulation vise à maintenir constante la tension pariétale d'un vaisseau malgré une pression transmurale accrue. C'est une conséquence métabolique de l'hyperoxie et de la réponse myogénique, cette dernière empêchant l'étirement excessif de la paroi des vaisseaux sanguins dû à une pression élevée [5]. Une épreuve de verticalisation entraîne une redistribution importante du flux sanguin vers le système veineux des membres

inférieurs, augmentant la pression hydrostatique capillaire. Lors du passage à l'orthostatisme, une diminution de la perfusion microcirculatoire cutanée s'opère au niveau des membres inférieurs afin d'éviter toute extravasation massive vers le secteur interstitiel. Cette observation est principalement en rapport avec une vasoconstriction artériolaire, qui, en réduisant le flux capillaire et la densité de capillaires fonctionnels, diminue la fuite liquidienne vers le secteur interstitiel. Cette vasoconstriction repose sur la mise en jeu de deux facteurs vasomoteurs locaux, la réponse myogénique et le réflexe veino-artériolaire [3,5].

I.1.1.3.1 Réponse myogénique

Le tonus myogénique est indépendant de tout stimulus neurohormonal ou endothélial. Il consiste, devant une augmentation de la pression transmurale, en une vasoconstriction pré-capillaire qui diminue la pression hydrostatique capillaire [2]. Bien qu'elle ne disparaisse ni après dénervation ni dénudation endothéliale, la réponse myogénique est modulée par différents systèmes dont les adrénorécepteurs- α_1 qui potentialisent son effet [9]. La transduction d'une variation de pression transmurale en une vasoconstriction myogénique implique différents canaux ioniques [10]. Sont notamment retrouvés les canaux ioniques non sélectifs de la famille des TRP (*transient receptor potential*) [11] et les canaux calciques voltage-dépendants (Cav) notamment ceux d'inactivation lente de type Cav1.2 [12–14].

I.1.1.3.2 Réflexe veino-artériolaire

Une vasoconstriction artériolaire se produit dans un membre inférieur lorsque la pression capillaire veineuse s'élève au-delà de 25 mmHg [3]. Ce phénomène, appelé réflexe veino-artériolaire, maintient la pression capillaire et le taux de filtration capillaire dans des limites normales, protégeant ainsi l'intégrité des capillaires contre une pression hydrostatique élevée. Il est surtout observé dans les membres inférieurs lors d'une stase veineuse [15]. Après avoir longtemps été considéré comme un mécanisme α -adrénergique de la jonction neuroeffectrice sympathique, de récentes études ont remis en question son substrat moléculaire. L'hypothèse actuelle étant que ce réflexe d'axone est médié par des mécanismes myogéniques et une vasoconstriction nerveuse non-adrénergique [3].

I.1.2 SYNDROME OEDÉMATEUX PÉRIPHÉRIQUE

I.1.2.1 Physiopathologie

Toute perturbation de cette homéostasie que ce soit en faveur d'une transsudation ou d'un retour altéré du flux depuis l'espace interstitiel vers le système lymphatique, est susceptible d'entraîner la formation d'œdème. En condition physiopathologique, ce sont principalement deux paramètres qui influencent le flux transcapillaire [7]. D'une part, il s'agit des variations de pressions artérielle/veineuse et des résistances vasculaires pré-/post-capillaires qui modifient la pression hydrostatique capillaire. D'autre part, l'hypoalbuminémie, qui, en réduisant la pression oncotique plasmatique, favorise la filtration capillaire. La formation des

œdèmes généralisés nécessite deux étapes, une altération de l'hémodynamique capillaire et une rétention d'eau et de sodium par les reins [1]. Ainsi, deux grands phénomènes peuvent être responsables de la formation d'œdème : l'hypervolémie vraie caractérisée par une rétention primaire de sodium par les reins au cours de l'insuffisance rénale (aiguë oligo-anurique ou chronique préterminale) et l'hypovolémie efficace (e.g., insuffisance cardiaque droite ou globale, hypoalbuminémie). Classiquement, au cours de l'insuffisance cardiaque, la diminution du débit cardiaque entraîne une diminution de la perfusion rénale activant les systèmes anti-natriurétiques [e.g., système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), *atrial natriuretic peptide*]. De même dans les hypoprotidémies sévères, le passage d'eau et de sodium dans le secteur interstitiel induit une hypovolémie efficace responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire aggravant les œdèmes [1,4,16].

Différentes situations peuvent perturber l'autorégulation locale du débit sanguin et contribuer à la formation d'œdèmes périphériques. Ainsi, la phase lutéale du cycle menstruel [14], le diabète [17], l'hypertension et certains médicaments [18] peuvent altérer le tonus myogénique et/ou le réflexe veino-artériolaire et prédisposent ainsi la formation d'œdèmes des membres inférieurs.

I.1.2.2 Étiologies

I.1.2.2.1 Principales étiologies

Il est important de différencier les œdèmes de cause locale (e.g., infection, insuffisances veineuse et lymphatique) des œdèmes généralisés conséquence d'une positivité de la balance hydrosodée. Dans ce dernier cas et dans sa forme la plus sévère, on parle d'anasarque lorsque des œdèmes généralisés sont associés à un épanchement des séreuses pleurale, péritonéale et/ou péricardique. Les principales étiologies d'œdèmes périphériques et leur mécanisme [1,4,5,16,19] sont synthétisés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 – Principales étiologies des œdèmes périphériques.

Mécanisme	Étiologies	Physiopathologie
Local		
Hypertension veineuse	Insuffisance veineuse chronique, thrombose veineuse profonde, obstruction iliaque, obstruction de la veine cave inférieure, syndrome des loges	$\uparrow P_c$
Obstruction lymphatique	Lymphœdème : primitif ou secondaire (traumatique, néoplasie, post-chirurgical, post-radiothérapie, filariose)	$\downarrow Q_\lambda$
Inflammation	Infection cutanée (e.g., érysipèle), brûlure localisée, piqûre d'insecte, morsure de serpent	$\uparrow L_c$ et $\downarrow \sigma_\pi$
Systémique		
Hypertension veineuse	Péricardite constrictive, cardiomyopathie restrictive, valvulopathie tricuspидienne, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance cardiaque droite/globale, cirrrose	$\uparrow P_c$
Hypervolémie	Insuffisance cardiaque droite/globale, insuffisance rénale, grossesse	$\uparrow P_c$

Hypoprotidémie	Malnutrition/malabsorption, entéropathie exsudative, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, brûlure étendue	$\downarrow \pi_c$
Autre	Syndrome d'hyperperméabilité capillaire, œdème cyclique idiopathique, myxoœdème, médicaments	Variable

π_c , pression oncotique capillaire ; π_i , pression oncotique interstitielle ; $\sigma\pi$, coefficient de réflexion oncotique ; L_c , coefficient de perméabilité hydraulique ; P_c , pression hydrostatique capillaire ; $Q\lambda$, débit lymphatique

I.1.2.2.2 Étiologies médicamenteuses

I.1.2.2.2.1 *Généralités*

De nombreux médicaments peuvent induire ou aggraver des œdèmes périphériques en altérant l'équilibre entre le flux transcapillaire, les mécanismes compensateurs et les capacités de drainage lymphatique (**Figure 3**). Le mécanisme à l'origine de cette perte d'homéostasie peut intéresser chacune des forces motrices détaillées précédemment. Au-delà des mécanismes indirects (e.g., glomérulopathie médicamenteuse), d'un remplissage vasculaire massif et des spécialités apportant une quantité significative de sodium, les œdèmes périphériques médicamenteux peuvent être classés en quatre mécanismes (**Figure 3**) : rétention hydrosodée (œdème d'origine rénale), vasodilatation artériolaire préférentielle (œdème de vasodilatation), insuffisance lymphatique (lymphœdème) et augmentation de la perméabilité capillaire (œdème de perméabilité) [8]. Les médicaments associés à ce dernier mécanisme peuvent être responsables de la forme paroxysmique du syndrome œdémateux, le syndrome d'hyperperméabilité capillaire (i.e., syndrome de fuite capillaire) [20,21]. Les médicaments peuvent également perturber les mécanismes compensateurs mis en jeu lors d'une augmentation de la pression transmurale (i.e., réponse myogénique, réflexe veino-artériolaire). Bien qu'ils soient le plus souvent non-inflammatoires et bilatéraux, certains médicaments sont associés à des œdèmes périphériques volontiers érythémateux (e.g., pemetrexed [22]) ou unilatéraux (e.g., sirolimus [23]). L'étiologie médicamenteuse n'est alors pas systématiquement évoquée en premier lieu et peut être responsable d'une escalade thérapeutique. L'effet indésirable médicamenteux est alors interprété comme un nouveau problème médical motivant une prescription. Ceci est illustré dans la série de D'Angelo *et al.*, [22] où 43% des patients (6/14) avec des œdèmes des membres inférieurs induits par le pemetrexed ont bénéficié d'une antibiothérapie pour une suspicion de cellulite. La connaissance du mécanisme sous-jacent est primordiale dans la mesure où elle conditionne la réponse thérapeutique (e.g., diurétiques en cas de rétention hydrosodée, glucocorticoïdes dans les œdèmes de perméabilité). L'exemple le plus saisissant et le mieux documenté est celui des œdèmes périphériques induits par les inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie, détaillé ci-après.

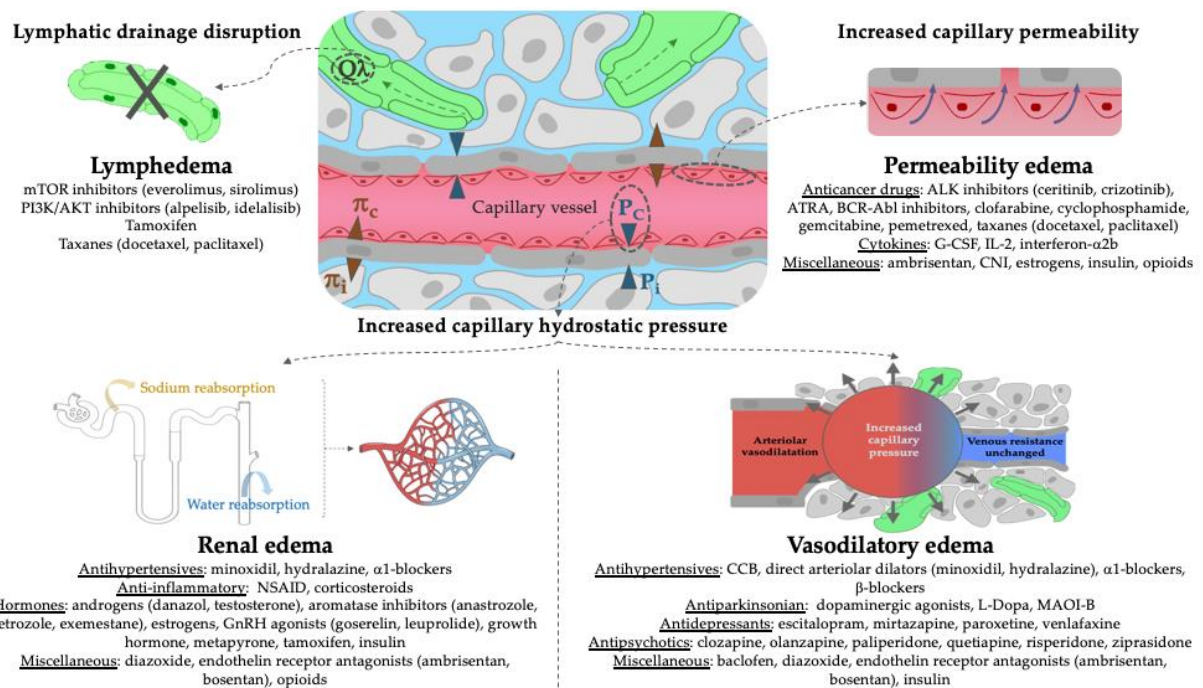


Figure 3 – Principaux mécanismes et médicaments responsables d'œdèmes périphériques.

Les quatre principaux mécanismes sont représentés : lymphœdème (médicaments responsables d'une insuffisance lymphatique empêchant le drainage de la totalité du liquide extravasé), œdème de perméabilité (médicaments pouvant induire l'extravasation d'un fluide riche en protéine due à une diminution du coefficient de réflexion oncotique), œdème d'origine rénale (surcharge volémique transmise au lit capillaire qui peut être due soit à une action directement antinatriurétique/antidiurétique du médicament soit indirectement par activation d'un mécanisme réflexe augmentant la réabsorption tubulaire proximale) et l'œdème de vasodilatation (médicaments avec des effets vasodilatateurs prédominants au niveau artériolaire responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire).

D'après Largeau *et al.*, Drug-induced peripheral edema: an etiology-based review (*preprint*) [8]

ALK, anaplastic lymphoma kinase ; ATRA, All-trans retinoic acid ; BCR-Abl, breakpoint cluster region and Abelson ; CCB, calcium channel blockers ; CNI, calcineurin inhibitors ; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor ; GnRH, gonadotropin releasing hormone ; IL-2, interleukin-2 ; MAOI-B, monoamine oxidase inhibitors type B ; mTOR, mammalian target of rapamycin ; PGI₂, prostacyclin ; PI3K, phosphoinositide 3-kinase ; π_c , pression oncotique capillaire ; π_i , pression oncotique interstitielle ; P_c , pression hydrostatique capillaire ; P_i , pression hydrostatique interstitielle ; QL, débit lymphatique

I.1.2.2.2.2 L'exemple des inhibiteurs calciques à visée cardiovasculaire

L'incidence des œdèmes des membres inférieurs induits par les dihydropyridines (DHP) se situe entre 12 et 16% [24,25]. C'est un effet indésirable concentration-dépendant [24,26] dont l'incidence varie selon l'heure de prise (fréquence moindre lors d'une administration vespérale [27]) et l'âge des patients [26]. Ils ont la caractéristique de se majorer en fin de journée ou lors d'un passage à l'orthostatisme et de s'améliorer voire disparaître lorsque le patient reste en station couchée [19]. Devant ces œdèmes, supposés être en lien avec une rétention hydrosodée, de nombreuses études pharmacoépidémiologiques ont montré qu'un

réflexe thérapeutique très fréquent était d'initier un traitement par diurétique [28,29]. Ainsi, il a été estimé que chez 2,3% des patients de plus de 65 ans nouvellement traités par DHP, un diurétique était instauré dans l'année qui suit l'initiation [28]. Comparativement à l'instauration d'un médicament ciblant le SRAA, le risque d'œdèmes périphériques est significativement augmenté par 2,4 après trois mois de traitement [29]. Néanmoins, les DHP étant intrinsèquement natriurétiques et le mécanisme des œdèmes étant en lien avec : 1/ une vasodilatation pré-capillaire préférentielle [30], 2/ l'inhibition de la réponse myogénique médiée par les $\text{Ca}_v1.2$ [12–14] et 3/ l'inhibition du réflexe veino-artériolaire [18,19], ces œdèmes de vasodilatation sont *de facto* résistants aux diurétiques [26,31]. Ils ont la particularité de régresser avec l'ajout d'un médicament ciblant le SRAA, stratégie permettant de diminuer de manière significative le risque d'arrêt en raison d'œdèmes des membres inférieurs de 62% (risque relatif 0.38; intervalle de confiance à 95%, 0.22-0.66) [31]. Ceci s'explique par l'effet vasodilatateur post-capillaire (i.e., vasodilatation veineuse) des médicaments ciblant le SRAA [30], rétablissant ainsi la pression hydrostatique capillaire (**Figure 4**). Plusieurs stratégies de prise en charge peuvent être discutées selon le contexte clinique : réduction de la posologie, arrêt de la DHP, relai vers une autre DHP ou ajout d'un médicament ciblant le SRAA [24,30]. Les mesures traditionnelles telles que la limitation de la durée en station debout et/ou l'utilisation de bas de compression veineuse sont des thérapies d'appoint également intéressantes pour traiter ces œdèmes « mécaniques » [19].

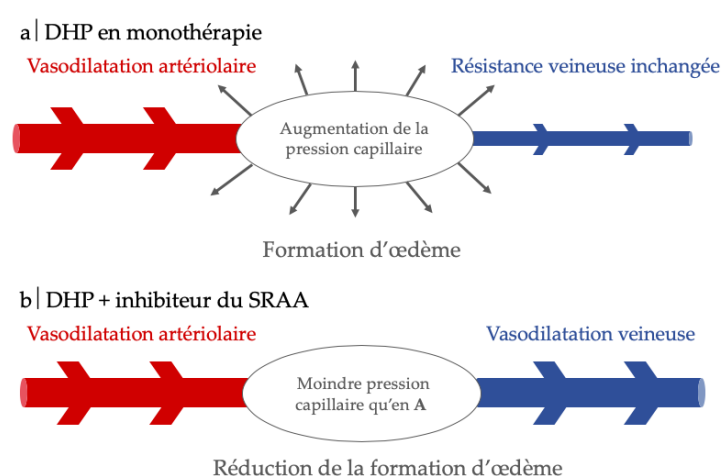


Figure 4 – Effets pharmacologiques des dihydropyridines (DHP) et des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) sur la microcirculation.

a | Un traitement en monothérapie par DHP induit une vasodilatation pré-capillaire préférentielle responsable d'une augmentation de la pression hydrostatique intracapillaire et d'un risque d'œdèmes des membres inférieurs. À ce mécanisme s'ajoute l'altération de l'autorégulation locale qui dépend du tonus myogénique et du réflexe veino-artériolaire (non représentée). **b** | L'ajout d'un médicament ciblant le SRAA normalise la pression hydrostatique intracapillaire en levant la vasoconstriction veineuse médiée par les récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

D'après De la Sierra *et al.*, *J Hum Hypertens* 2009 [30] (figure redessinée).

I.1.3 DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE

Les premiers éléments permettant d'orienter le diagnostic étiologique sont la topographie (i.e., unilatéral/bilatéral, localisé/généralisé), les modalités de survenue (i.e., brutal/progressif) et les arguments anamnestiques à la recherche des principales causes d'œdèmes périphériques [16,32]. Les œdèmes généralisés siègent dans les tissus sous-cutanés et sont volontiers bilatéraux et symétriques. Ils intéressent préférentiellement les zones où la pression hydrostatique capillaire est maximale (i.e., zones déclives) et où la contre-pression des tissus interstitiels est minimale (i.e., orbite de l'œil, scrotum) [7]. Ainsi, en position debout ils sont localisés au niveau des membres inférieurs, initialement les chevilles dont ils effacent le sillon rétro-malléolaire. Ils sont blancs, mous, indolores et prennent le godet. Toutefois, lorsque les œdèmes évoluent depuis plusieurs mois ou années, ils peuvent devenir durs et douloureux, avec des lésions cutanées cyanotiques de stase. Les signes biologiques se limitent à une hémodilution souvent modeste. L'importance du syndrome œdémateux est appréciée par la quantification de la prise de poids et par la présence d'une hyperhydratation intracellulaire. Cinq étiologies seront systématiquement évoquées : cardiaque, rénale, hépatique, digestive et nutritionnelle. La stratégie des examens complémentaires sera dictée par le contexte clinique (**Figure 5**). Ainsi, le traitement sera fonction de la pathologie qui prédispose à la formation des œdèmes et du mécanisme sous-jacent (e.g., diurétiques en cas de rétention hydrosodée, compression veineuse en cas d'insuffisance veineuse chronique) [1,4,16].

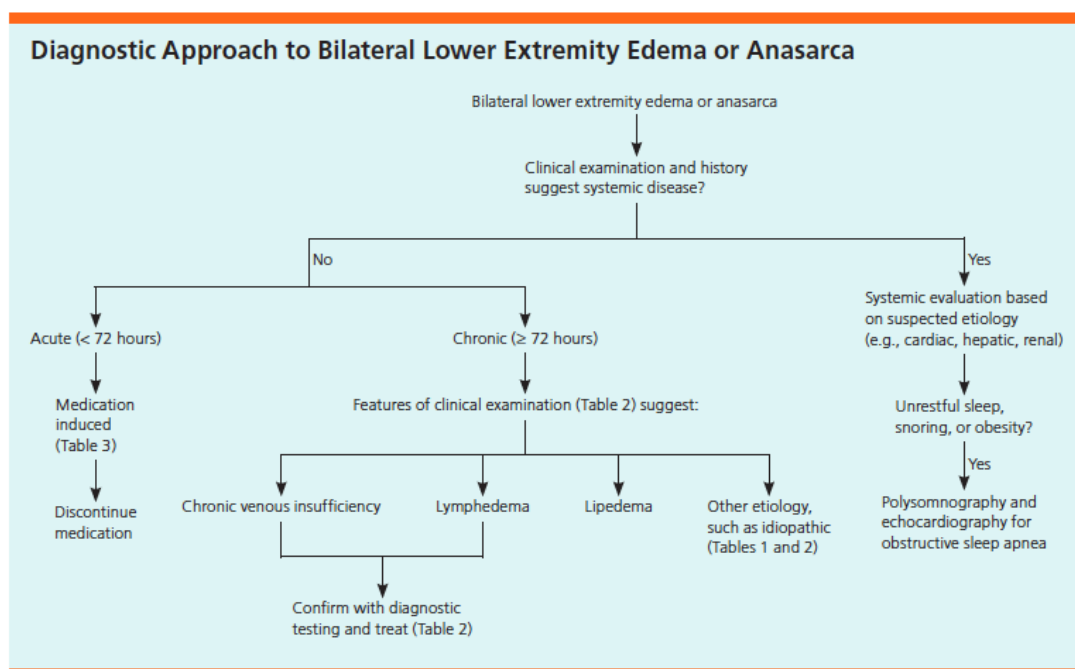


Figure 5 – Algorithme décisionnel devant des œdèmes bilatéraux des membres inférieurs ou un tableau d'anasarque.

D'après Trayes *et al.*, *Am Fam Physician* 2013 [16].

I.2 GÉNÉRALITÉS SUR LA PHARMACOLOGIE DES GABAPENTINOÏDES

La singularité des gabapentinoïdes repose sur le fait qu'ils présentent une affinité négligeable vis-à-vis de la cible pour laquelle ils ont été développés (récepteurs du *gamma-aminobutyric acid*) et que la découverte de leur cible pharmacologique, les sous-types 1 et 2 de la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ des Ca_v , a succédé de nombreuses années leur commercialisation [33].

I.2.1 STRUCTURE ET NOMENCLATURE DES CANAUX CALCIQUES VOLTAGE-DÉPENDANTS

Les Ca_v sont des protéines transmembranaires exprimées au niveau de la membrane plasmique et des membranes des organelles. Ce sont des complexes hétéro-oligomériques composés de la sous-unité principale $\alpha 1$ qui forme le pore du canal, contient le senseur au voltage et des sites de liaison pour certains modulateurs et médicaments ; tandis que les sous-unités auxiliaires $\alpha 2\delta$, β , et γ sont impliquées dans les fonctions de stabilité, d'adressage et de régulation de l'activité du canal. Chacune de ces sous-unités regroupe des protéines codées par des gènes différents et possédant de multiples isoformes d'épissage alternatif. Les dix sous-unités $\alpha 1$ des Ca_v sont regroupées en trois classes $\text{Ca}_v 1$, $\text{Ca}_v 2$ et $\text{Ca}_v 3$ [34]. Selon leurs propriétés électrophysiologiques (e.g., cinétique d'inactivation, conductance, sensibilité à différents agents pharmacologiques), les Ca_v sont classés en 5 types : L-, P/Q-, N-, R-, et T [35] (**Figure 6**).

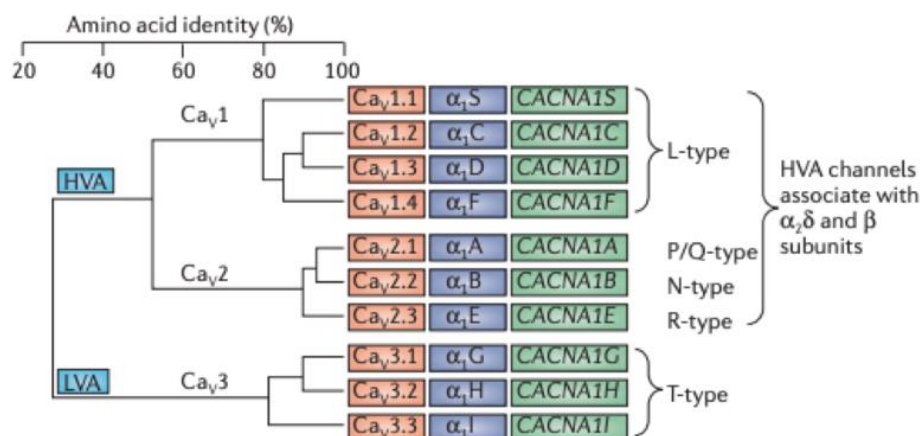


Figure 6 – Nomenclature des canaux calciques voltage-dépendants (Ca_v).

Pour chacune des dix sous-unités $\alpha 1$, la nomenclature Ca_v (rouge), les noms originaux (bleu) et les noms des gènes (vert) sont représentés.

D'après Dolphin *et al.*, *Nat. Rev. Neurosci.* 2012 [36].

HVA, *high-voltage-activated* ; LVA, *low-voltage-activated*

I.2.1.1 Sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$

Les sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta$ sont représentées par quatre protéines différentes, de $\alpha 2\text{-}\delta 1$ à $\alpha 2\text{-}\delta 4$. Tous les canaux sauf les Cav3 sont associés à plusieurs sous-unités auxiliaires $\alpha 2\text{-}\delta$ et β ainsi qu'une sous-unité supplémentaire γ dans le muscle squelettique. La sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 1$ est exprimée de manière ubiquitaire par le muscle squelettique, le myocarde, le muscle lisse vasculaire, le système nerveux ainsi que les tissus endocrines. À l'inverse, la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 2$ est exprimée exclusivement au niveau du système nerveux central et notamment du cervelet [37]. Il existe une spécificité tissulaire d'association des différentes sous-unités des Cav. Par exemple, il a été mis en évidence que pour les Cav1.2 du tissu myocardique, le pore $\alpha 1$ est associé aux sous-unités $\beta 2$ et $\alpha 2\text{-}\delta 1$ [38].

Les sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta$ régulent le trafic et le fonctionnement des Cav1 et Cav2, en augmentant la densité de ces canaux au niveau la membrane plasmique et en permettant un adressage à certains emplacements précis de la membrane. Les sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta$ impactent la cinétique et les propriétés électrophysiologiques des Cav1 et Cav2 [39]. Leur rôle a notamment pu être caractérisé dans un modèle de souris transgénique avec une délétion du gène codant pour la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 1$. Ces souris présentent une réduction de l'amplitude du courant des canaux calciques de type L, responsable d'une contractilité et d'une relaxation myocardique significativement réduites [40].

I.2.1.2 Médicaments ciblant les canaux calciques voltage-dépendants

Il existe plusieurs médicaments qui modulent différents types de Cav (Figure 7). Les inhibiteurs calciques à visée cardiovasculaire (i.e., DHP, vérapamil, diltiazem) antagonisent la sous-unité $\alpha 1$ des Cav1.2 exprimés par les myocytes cardiaques et vasculaires [41]. Alors que le lévétiracétam bloque le pore du canal des Cav2 [42], la flunarizine, l'éthosuximide et le zonisamide inhibent quant à eux différents canaux de la classe des Cav3 [43,44].

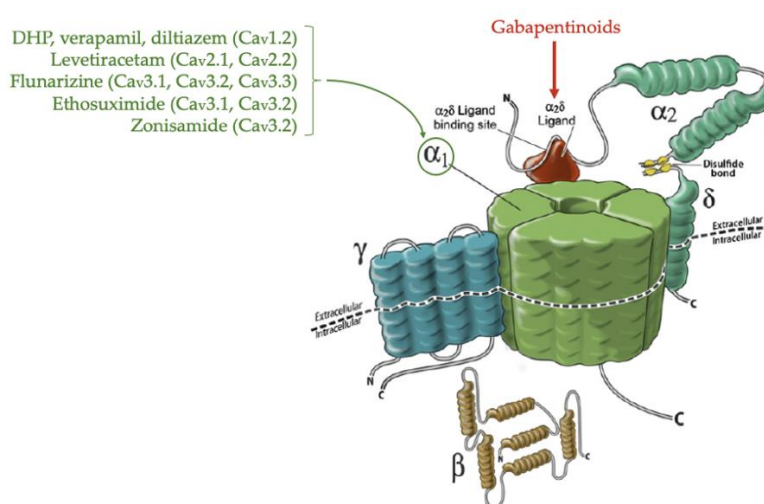


Figure 7 – Principaux médicaments ciblant les canaux calciques voltage-dépendants (Cav).

D'après Doan et al., *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2010 [45] (figure modifiée).

I.2.2 PHARMACOLOGIE DES GABAPENTINOÏDES

I.2.2.1 Propriétés pharmacologiques générales

Les principales indications et caractéristiques pharmacologiques de la gabapentine et de la prégabaline sont résumées dans le **Tableau 2**. La prégabaline a été développée comme médicament « *me-too* » de la gabapentine avec une meilleure puissance pharmacologique [46]. Les gabapentinoïdes sont des ligands spécifiques des sous-types 1 et 2 de la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$, ne présentant par ailleurs aucune affinité pour les sous-types 3 et 4 [33]. Les deux gabapentinoïdes actuellement commercialisés présentent une affinité similaire vis-à-vis des sous-types 1 et 2 de la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ [47,48]. Ils ne possèdent par ailleurs aucune sélectivité significative entre ces deux sous-types de protéines [33,48,49]. La seule véritable différence pharmacologique entre ces deux médicaments repose sur un effet dose-réponse plus marqué avec la prégabaline [50], en partie expliquée par sa plus grande puissance pharmacologique [46] et sa pharmacocinétique qui est linéaire [50].

Tableau 2 – Principales propriétés pharmacologiques des gabapentinoïdes.

	Gabapentine	Prégabaline
Date d'AMM	1994	2004
Indications		
Validées (AMM française)	Épilepsie partielle, douleurs neuropathiques telles que diabétiques ou post-zostériennes	Épilepsie partielle, douleurs neuropathiques périphériques et centrales, trouble anxieux généralisé
Autres (hors-AMM) [51]	Fibromyalgie, prurit urémique	Douleurs post-opératoires, syndrome des jambes sans repos, prurit urémique
Pharmacocinétique [50]		
Absorption/distribution [52]	LAT1 (absorption saturable)	LAT1 et une autre voie additionnelle (absorption non saturable)
Métabolisme	Négligeable <1% de la dose (N-déméthylation)	Négligeable <1% de la dose (N-déméthylation)
Élimination rénale	- Filtration glomérulaire - Faible sécrétion tubulaire (OCTN1, OCT2) [53]	- Filtration glomérulaire - Réabsorption tubulaire
T _{1/2} d'élimination	5-7 heures	6-7 heures
Posologie (AMM)	900-3600 mg/jour	150-600 mg/jour
Pharmacodynamie		
Cible	Sous-types 1 et 2 de la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ des Ca _v	
$\alpha 2\text{-}\delta 1$ (Kd en nM) [47,48]	59	63
$\alpha 2\text{-}\delta 2$ (Kd en nM) [47,48]	153	125
Sélectivité	Non sélectif	Non sélectif

AMM, autorisation de mise sur le marché ; Kd, constante de dissociation ; LAT1, *Large (L-Type) amino acid transporter 1* ; nM, nanomole par litre ; OCTN, *organic cation novel transporter* ; OCT, *organic cation transporter*

I.2.2.2 Effets pharmacodynamiques

Bien que de nombreuses molécules endogènes se fixent aux sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et $\alpha 2\text{-}\delta 2$ (e.g., L-leucine), il n'a pas été démontré qu'elles remplissent le rôle d'agoniste endogène. Le sous-type 1 de cette sous-unité semble être le substrat moléculaire des effets anticonvulsivant, antihyperalgique et anxiolytique des gabapentinoïdes [38,54]. La fixation à la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 2$ pourrait également intervenir dans l'action antiépileptique [55] mais est surtout considérée comme étant à l'origine d'ataxie, un effet indésirable particulièrement prévalent des gabapentinoïdes [38]. Alors que l'exposition aiguë est associée à un faible effet, l'administration chronique de gabapentine inhibe significativement les courants calciques des $\text{Ca}_v2.1$ et $\text{Ca}_v2.2$. Il a également été démontré que la gabapentine diminuait l'expression membranaire des sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$, $\alpha 2\text{-}\delta 2$ et $\alpha 1$ de ces mêmes canaux [38]. L'activité pharmacologique des gabapentinoïdes pourrait être secondaire à la diminution de la synaptogénèse médiée par l'interaction des thrombospondines à la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et la diminution de la libération de différents neurotransmetteurs [38].

II DEUXIÈME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

II.1 RATIONNEL ET OBJECTIFS

La découverte tardive de la cible moléculaire des gabapentinoïdes couplée à leur utilisation qui a triplé au cours des 15 dernières années [56], en raison d'un mésusage croissant [56–58], expliquent que certains contours de leur profil de sécurité commencent à se préciser. Une des principales préoccupations est d'ordre cardiovasculaire avec plusieurs observations cliniques qui font état de décompensation cardiaque induite par les gabapentinoïdes [59,60]. En outre, dès les essais cliniques d'efficacité, un risque substantiel d'œdèmes périphériques a été identifié [61,62]. Toutefois, les caractéristiques de ces œdèmes périphériques, tant en termes de présentation clinique, de profil de patients, de délai de survenue, que de modalités de prise en charge, ne sont pas décrites à ce jour. Or, la méconnaissance de leurs caractéristiques expose à un risque d'autant plus important d'escalade thérapeutique que les gabapentinoïdes sont indiqués chez des patients pouvant présenter de multiples comorbidités cardiovasculaires qui prédisposent à la formation de ces œdèmes (e.g., neuropathie diabétique). Ainsi, l'objectif principal de cette étude était de décrire les cas notifiés d'œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes, qu'ils s'intègrent ou non dans le cadre d'une poussée d'insuffisance cardiaque. Les objectifs secondaires étaient de discuter les potentiels mécanismes physiopathologiques d'une part, et d'identifier d'éventuels facteurs de risque de survenue de ces effets indésirables, d'autre part.

II.2 MÉTHODES

II.2.1 SOURCE ET REQUÊTE DES DONNÉES

Cette étude rétrospective descriptive a été conduite à partir des données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) dans laquelle figure l'ensemble des notifications spontanées qui a été traité, depuis 1985, par le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). En France, la législation impose aux professionnels de santé de déclarer, sans que cela nécessite le consentement du patient, tous les effets indésirables médicamenteux au CRPV dont il dépend géographiquement [63]. Chaque cas bénéficie d'une expertise pharmacologique avant d'être anonymisé. Les effets indésirables médicamenteux suspectés sont enregistrés selon le dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) et le rôle de chaque médicament est codé (i.e., suspect, concomitant, interaction). En raison de sa nature rétrospective et de la source de données utilisée (i.e., notification spontanée anonymisée), cette étude (hors loi Jardé) n'avait pas lieu de faire l'objet d'une soumission à un comité de protection des personnes ni à un comité local d'éthique. L'ensemble des CRPV a été informé par courriel de la réalisation de ce travail et aucune opposition n'a été exprimée. Tous les cas d'œdèmes (MedDRA *High Level Terms*, HLT) ou d'insuffisance cardiaque (MedDRA *High Level Group Terms*, HLGT) associés à une exposition (suspecte, concomitante, d'interaction) à la gabapentine ou à la prégabaline, enregistrés en France entre le 01/01/1994 et le 30/04/2020, ont été considérés.

II.2.2 RECUEIL DES DONNÉES ET SÉLECTION DES CAS

Pour chaque cas, les données extraites comprenaient les caractéristiques : 1/ du patient (i.e., données démographiques, comorbidités, historique médicamenteux), 2/ du traitement par gabapentine ou prégabaline (i.e., dose, indication, arrêt/réintroduction) et 3/ des œdèmes et/ou des décompensations cardiaques (i.e., date de survenue, présentation clinique, gravité, exclusion des diagnostics différentiels, prise en charge thérapeutique, évolution). Les critères de gravité utilisés étaient ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé [63]. En cas de données manquantes, la variable a été considérée comme inconnue.

Seuls les cas suffisamment documentés car incluant les données nécessaires relatives à l'exposition ont été inclus. Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Œdèmes à localisation exclusivement oropharyngée/faciale ou s'intégrant dans une réaction d'hypersensibilité ;
- Angioœdèmes qu'ils soient bradykinique, histaminique ou causés par les leucotriènes ;
- Plusieurs médicaments suspectés être à l'origine des œdèmes périphériques et/ou de l'insuffisance cardiaque aiguë ;
- Absence de régression à distance de l'arrêt du gabapentinoïde, le cas échéant ;
- Rôle du gabapentinoïde pouvant être raisonnablement écarté du fait d'examen complémentaires retrouvant une autre étiologie (e.g., syndrome infectieux et insuffisance cardiaque).

II.2.3 MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ

L'évaluation de l'imputabilité de chaque médicament a été réalisée selon la méthode française [64]. Brièvement, cette méthode permet de distinguer clairement, pour chaque médicament, les données relatives aux caractéristiques individuelles du cas et celles bibliographiques. Cette méthode détermine l'imputabilité intrinsèque en combinant un score chronologique (lien temporel) à un score sémiologique (lien étiologique), et un score extrinsèque, basé sur les rapports de cas similaires. Concernant les gabapentinoïdes, le critère chronologique 'délai de survenue' a été considéré comme 'compatible' si les œdèmes sont apparus après leur instauration et, le cas échéant, moins de 2 jours après leur arrêt du fait de leurs propriétés pharmacocinétiques. Dans cette étude, tous les cas pour lesquels le délai de survenue était chronologiquement 'compatible' ont été considérés.

II.2.4 ANALYSE STATISTIQUE

Seules des statistiques descriptives ont été utilisées. Les variables qualitatives ont été présentées en tant que nombre absolu (pourcentage) et les variables continues sous forme de médiane [intervalle interquartile (IQR) et valeurs extrêmes de la distribution].

II.3 RÉSULTATS

Sur la période d'intérêt, du 1^{er} janvier 1994 (année de l'AMM de la gabapentine) au 30 avril 2020, 768 286 cas ont été enregistrés dans la BNPV. La requête a permis d'identifier 341 cas avec une exposition à un gabapentinoïde parmi lesquels 60 répondaient aux critères de sélection (**Figure 8**). La gabapentine et la prégabaline étaient impliquées dans respectivement 5 et 55 cas. L'âge médian des patients était de 77 ans (IQR 58-85). Le sexe ratio (femme/homme) était de 4:1. Les principales caractéristiques des œdèmes périphériques non cardiogéniques sont synthétisées dans le **Tableau 3 (annexe)**.

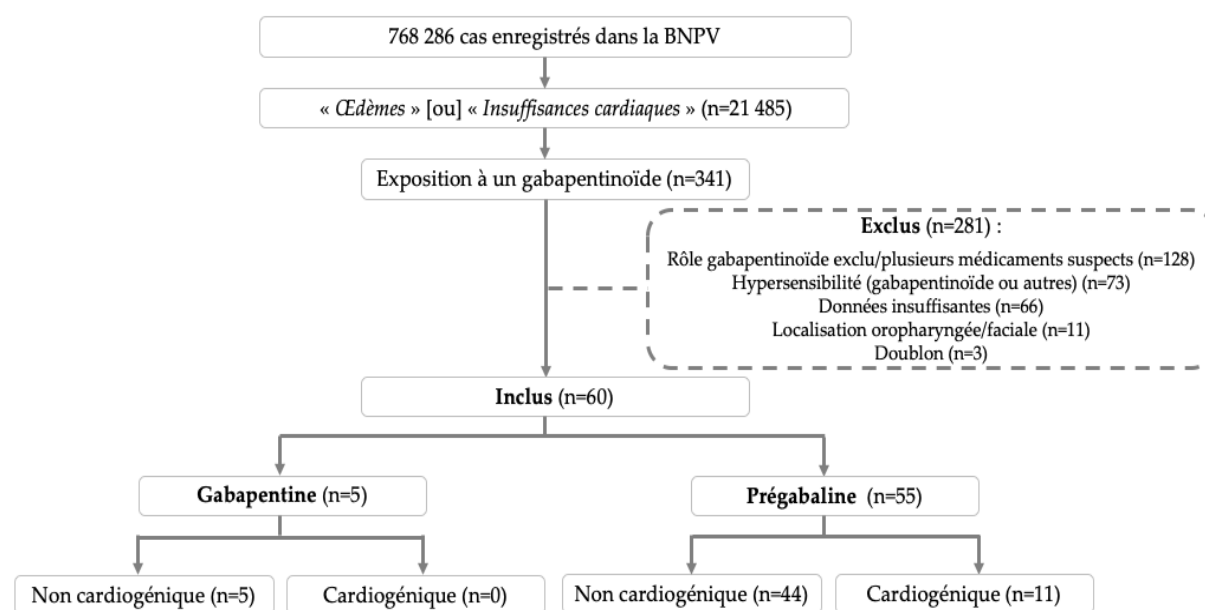


Figure 8 – Diagramme de flux de sélection des cas.

BNPV, base nationale de pharmacovigilance ; HLGT, *High Level Group Terms* ; HLT, *High Level Terms*

II.3.1 GABAPENTINE : CARACTÉRISTIQUES DES CAS

II.3.1.1 Caractéristiques des patients

La gabapentine était impliquée dans la survenue d'œdèmes périphériques chez 5 patients. L'âge des patients s'étendait de 71 à 94 ans (médiane 82, IQR 78-86). Le sexe ratio (femme/homme) était de 4:1. Les principales comorbidités des patients étaient l'hypertension artérielle (1/5, 20%) et le diabète (1/5, 20%). Concernant les facteurs de risque d'œdèmes périphériques, un patient présentait une insuffisance cardiaque préexistante et une hypoalbuminémie était rapportée dans un autre cas. Aucune comorbidité à type d'insuffisance veineuse chronique ou d'insuffisance rénale chronique n'était rapportée. Enfin, 80% (4/5) des patients étaient également traités par au moins un médicament pourvoyeur d'œdèmes périphériques (**Tableau 4 en annexe**).

II.3.1.2 Caractéristiques de l'exposition

La gabapentine était indiquée pour une douleur neuropathique dans 4 cas (post-zostérienne, neuropathie alcoolique, névralgie faciale et une neuropathie non caractérisée) ainsi que pour une épilepsie dans le dernier cas. La dose journalière s'étendait de 600 à 2400 mg (médiane 1800, IQR 1800-1800). Le délai de survenue des œdèmes était variable allant de 6 jours à 3 ans après l'initiation de la gabapentine (médiane 383, IQR 28-821, n=4). Dans tous les cas, les œdèmes sont survenus secondairement à une augmentation posologique avec un délai allant de 2 à 44 jours (médiane 20, IQR 7-34).

II.3.1.3 Caractéristiques des œdèmes périphériques

Aucun cas de décompensation d'insuffisance cardiaque n'a été inclus. Trois patients (60%) présentaient le même critère de gravité, à savoir une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation. Une prise de poids a pu être quantifiée chez 2 patients (3 et 7 kg). Il s'agissait toujours d'œdèmes bilatéraux localisés au moins aux membres inférieurs, et une autre localisation était associée chez 60% (3/5) des patients (face/paupières n=2, membres supérieurs n=2).

La gabapentine a été arrêtée dans 4 cas dont un où le traitement par diurétique initialement instauré s'est avéré inefficace. La gabapentine a été poursuivie à posologie réduite (1500 mg contre initialement 1800 mg) avec l'ajout de bas de compression veineuse dans le dernier cas. Lorsque le recul était suffisant (n=3), l'évolution était dans tous les cas favorable. Le délai de disparition des œdèmes après l'arrêt de la gabapentine était compris entre 2 et 10 jours (n=2). Il n'y a pas eu de tentative de réintroduction de la gabapentine. Un relai vers la prégabaline était rapporté dans un cas mais l'évolution est à ce jour inconnue.

II.3.2 PRÉGABALINE : CARACTÉRISTIQUES DES CAS

II.3.2.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques

II.3.2.1.1 Caractéristiques des patients

La prégabaline était impliquée dans la survenue d'œdèmes périphériques non cardiogéniques chez 44 patients. L'âge des patients était compris entre 32 et 93 ans (médiane 73, IQR 53-84). Le sexe ratio (femme/homme) était de 4:1. Les principales comorbidités étaient l'hypertension artérielle (13/36, 36%) et le diabète (4/36, 11%). Concernant les facteurs de risque d'œdèmes périphériques, 8% (3/38) des patients présentaient une insuffisance cardiaque préexistante et une hypoalbuminémie était rapportée dans un cas (1/13, 8%). Une insuffisance veineuse chronique et/ou une insuffisance rénale chronique étaient rapportées chez respectivement 6% (2/36) et 5% (2/37) des patients. Dans 78% (25/32) des cas au moins un médicament pourvoyeur d'œdèmes périphériques était associé (**Tableau 4 en annexe**).

II.3.2.1.2 Caractéristiques de l'exposition

La prégabaline était indiquée pour une douleur neuropathique dans tous les cas (névralgie n=6, névralgie post-zostérienne n=4, neuropathie post-opératoire n=4, neuropathie arthrosique n=2, neuropathie diabétique n=1, neuropathie liée au VIH n=1, douleurs neuropathiques cancéreuses n=1, neuropathie sur spasticité n=1, neuropathie sur myélite n=1, neuropathie non caractérisée n=23). La dose journalière était comprise entre 50 et 1800 mg (médiane 150, IQR 100-300). Le délai de survenue des œdèmes était variable allant de 1 à 240 jours après l'introduction de la prégabaline (médiane 20, IQR 10-54, n=37). Dans 65% (22/34) des cas, les œdèmes sont survenus secondairement à une augmentation posologique avec un délai allant de 1 à 30 jours (médiane 7, IQR 3-13, n=17).

II.3.2.1.3 Caractéristiques des œdèmes périphériques

Quatorze patients (32%) présentaient un critère de gravité (hospitalisation/prolongation d'hospitalisation n=12, médicalement significatif n=2). Une prise de poids a pu être quantifiée chez 17 patients. Cette prise de poids était variable allant de 2 à 35 kg (médiane 5, IQR 4-10) sur une période d'exposition allant de 4 jours à 1 an (médiane 15, IQR 11-53, n=14). À l'exception d'un cas, les œdèmes étaient toujours bilatéraux (43/44, 98%). Ils étaient localisés aux membres inférieurs dans 91% (40/44) des cas. Une autre localisation était observée dans 41% (18/44) des cas (face/paupières n=7, membres supérieurs n=7) et ils étaient décrits comme généralisés dans 18% des cas (8/44).

Le traitement par prégabaline a été arrêté dans 95% (42/44) des cas alors que la posologie a été réduite dans les 2 autres cas. Parmi les 42 cas où la prégabaline a été arrêtée, 9 patients ont également bénéficié d'un traitement par diurétique. Une résistance aux diurétiques a été objectivée chez les 3 patients où leur efficacité pouvait être évaluée (i.e., lorsque la prise de diurétique et l'arrêt de la prégabaline n'étaient pas simultanés). Dans les deux cas où la prégabaline était poursuivie à posologie réduite (diminution de la dose de respectivement 33 et 40%), une régression de la symptomatologie a été observée. L'évolution était favorable dans tous les cas où le recul était suffisant (n=43). Le délai médian de régression des œdèmes était de 4 jours (IQR 2-13, n=13). Le délai de disparition des œdèmes après l'arrêt de la prégabaline était compris entre 2 et 55 jours (médiane 7, IQR 5-10, n=20). Parmi les 4 tentatives de réintroduction de la prégabaline, 3 se sont soldées par une récurrence du syndrome œdémateux (posologie inchangée n=2, dose inconnue n=1) et une absence de récurrence a été observée dans le dernier cas (posologie réduite de 33%). Un relai vers la gabapentine a été effectué chez 3 patients sans récurrence de l'effet indésirable.

II.3.2.2 Œdèmes périphériques cardiogéniques

II.3.2.2.1 Caractéristiques des patients

La prégabaline était incriminée dans la survenue d'œdèmes périphériques s'intégrant dans une poussée d'insuffisance cardiaque chez 11 patients. Les caractéristiques des cas sont synthétisées dans le **Tableau 5 (Annexe)**. L'âge des patients s'étendait de 62 à 95 ans

(médiane 84, IQR 78-86). Les femmes (n=9) étaient 4,5 fois plus représentées que les hommes (n=2). Les principales comorbidités cardiovasculaires des patients étaient l'hypertension artérielle (4/11, 36%), l'insuffisance cardiaque (4/11, 36%), la fibrillation atriale (3/11, 27%), l'insuffisance coronaire (3/11, 27%) et l'hypertension artérielle pulmonaire (2/11, 18%).

II.3.2.2.2 Caractéristiques de l'exposition

La prégabaline était indiquée pour une douleur neuropathique dans 10 cas (diabétique n=2, post-zostérienne n=2, post-opératoire n=1, neuropathie sur syringomyélie n=1, neuropathie non caractérisée n=4) et pour un trouble anxieux généralisé dans le dernier cas (patiente #2). La dose journalière était comprise entre 50 à 600 mg (médiane 150, IQR 88-150). Le délai de survenue de la poussée d'insuffisance cardiaque était variable allant de 1 à 112 jours après l'instauration de la prégabaline (médiane 30, IQR 4-54, n=11). Dans 22% des cas (2/9), la décompensation cardiaque est survenue secondairement à une augmentation posologique (patients #1 et #7).

II.3.2.2.3 Caractéristiques des décompensations cardiaques

Tous les cas présentaient un critère de gravité (hospitalisation/prolongation d'hospitalisation n=10, médicalement significatif n=1). Au-delà des comorbidités cardiovasculaires, deux patients présentaient un facteur ayant pu contribuer à déclencher la poussée d'insuffisance cardiaque, à savoir une anémie aiguë sur chronique (patient #1) et une hypothyroïdie contemporaine à la décompensation cardiaque (patiente #2). L'insuffisance cardiaque était globale dans 82% des cas (9/11), avec des signes exclusifs de défaillance droite pour un cas (patiente #10 : œdèmes des membres inférieurs et turgescence jugulaire) et non précisée dans le dernier cas (patiente #7). Une prise de poids médiane de 9 kg (IQR 5-13) a été quantifiée pour 4 cas sur une période d'exposition allant de 10 à 30 jours (médiane 18, IQR 14-24, n=3). Lors de la poussée d'insuffisance cardiaque, une tachycardie était rapportée dans 44% (4/9) des cas dont une fibrillation atriale. Une bradycardie était rapportée dans 43% des cas (3/7, trois patients étant porteurs d'un stimulateur cardiaque et fréquence cardiaque inconnue pour le patient #3). Faute de données relatives à une éventuelle imagerie pré-thérapeutique, aucun cas ne décrivait l'impact de l'instauration de la prégabaline sur les paramètres échocardiographiques.

À l'exception des patientes #2 et #3, la prégabaline a été arrêtée dans tous les autres cas. Dans 2 cas, une résistance aux diurétiques a été objectivée jusqu'à ce que la prégabaline soit arrêtée (patientes #4 et #8). L'évolution était favorable dans tous les cas sauf pour la patiente #3, chez qui la poursuite de la prégabaline s'est accompagnée de 3 occurrences de décompensation cardiaque globale dans les mois qui ont suivi le premier épisode. Le délai de régression de la symptomatologie était compris entre 2 et 32 jours (médiane 30, IQR 7-30, n=5). Une réintroduction de la prégabaline a été effectuée à la même posologie sans récurrence de la symptomatologie (patient #1 chez qui le diltiazem avait en parallèle été arrêté). Un relai vers

la gabapentine a été effectuée chez une patiente (#8) sans qu'elle n'expérimente de récurrence de l'effet indésirable (recul d'un mois).

II.4 DISCUSSION

II.4.1 RÉPARTITION DES CAS SELON LE MÉDICAMENT IMPLIQUÉ

II.4.1.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques

Dans cette étude, 49 cas d'œdèmes périphériques non cardiogéniques secondaires à une exposition à un gabapentinoïde ont été inclus. La répartition des cas était déséquilibrée avec seulement 5 cas induits par la gabapentine contre 44 cas secondaires à la prégabaline. Cette observation pourrait s'expliquer par la prescription plus importante de la prégabaline en France, avec environ 4 fois plus d'utilisateurs incidents entre 2006 et 2014 comparativement à la gabapentine [58]. Bien que les taux de notification ne reflètent pas la prévalence des effets indésirables et qu'ils n'ont pas été rapportés à la population exposée (e.g., volume de vente ou de remboursement), cette répartition très inégale pourrait suggérer un risque variable au sein de cette classe pharmacologique. Dans ce sens, à dose équivalente (ratio de 1:6 entre la prégabaline et la gabapentine [46]), les données de la littérature suggèrent un risque plus important d'œdèmes périphériques avec la prégabaline qu'avec la gabapentine. En effet, deux méta-analyses dans les douleurs neuropathiques ont estimé leur incidence à 7% pour la gabapentine à une dose ≥ 1200 mg/jour (n=3325) [62] contre 10% pour la prégabaline entre 150 et 300 mg/jour (n=1212) [61].

II.4.1.2 Insuffisance cardiaque aiguë

Dans cette série de cas, seule la prégabaline était possiblement impliquée dans la survenue de 11 cas de décompensation cardiaque. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, les cas publiés étant plus nombreux avec la prégabaline [60] qu'avec la gabapentine [59]. En effet, 10 cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque ont, à notre connaissance, été publiés avec la prégabaline [60] contre seulement un avec la gabapentine [59]. L'évaluation de ce risque par l'agence européenne du médicament (EMA) a motivé, trois ans après le début de sa commercialisation, l'ajout d'une précaution d'emploi de la prégabaline chez l'insuffisant cardiaque [65]. Ainsi, on peut lire dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Lyrica® (prégabaline) : « *Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été [...] observées lors d'un traitement par la prégabaline essentiellement pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.* » Concernant la gabapentine, ce risque n'a pas été retenu dans le cadre de la procédure européenne d'harmonisation des RCP du Neurontin® (gabapentine) publiée par l'EMA en 2006 [66]. L'ensemble de ces données pourrait par conséquent suggérer un risque plus important d'insuffisance cardiaque avec la prégabaline comparativement à la gabapentine. Toutefois, deux études pharmacoépidémiologiques n'ont pas démontré de différences significatives entre ces deux médicaments vis-à-vis du risque

d'insuffisance cardiaque [67,68]. La plus récente de ces études [68] est une étude de cohorte sur base médico-administrative où le critère d'évaluation principal était la survenue d'une hospitalisation pour décompensation cardiaque dans les 3 mois suivants l'instauration d'un gabapentinoïde. Dans cette population d'insuffisants cardiaques de plus de 50 ans, l'exposition à chacun des deux gabapentinoïdes était appariée 1:1 (n=2790). Les taux d'incidence d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque rapportés à 1000 personnes-années étaient de respectivement 134 cas pour la gabapentine contre 106 cas pour la prégabaline (*hazard ratio* 0.79, intervalle de confiance à 95% 0.50-1.23). La portée de ces résultats reste néanmoins à interpréter à la lumière du faible nombre d'évènements considérés avec respectivement 33 cas pour prégabaline et 43 pour la gabapentine.

Les données sont clairement en faveur d'un effet de classe, mais ces effets indésirables auraient une incidence plus élevée avec la prégabaline, tant pour les œdèmes périphériques non cardiogéniques que pour l'insuffisance cardiaque aiguë, probablement en raison de ses propriétés pharmacologiques. Néanmoins, comme évoqué précédemment, la seule véritable différence connue à ce jour est d'ordre pharmacocinétique et ne permet pas d'expliquer totalement un potentiel risque plus important avec la prégabaline.

II.4.2 HYPOTHÈSE MÉCANISTIQUE

Comme évoqué précédemment, les gabapentinoïdes se lient avec une forte affinité à la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 1$ qui est notamment exprimée par les $\text{Ca}_v 1.2$ du tissu myocardique et du muscle lisse vasculaire [37]. Par ailleurs, il a été démontré que l'administration chronique de gabapentine entraînait une réduction significative du courant calcique des Ca_v constitués de différentes combinaisons de sous-unités $\alpha 1/\beta/\alpha 2\text{-}\delta$ [38]. Or, le blocage du pore $\alpha 1$ des $\text{Ca}_v 1.2$ par les inhibiteurs calciques cardiovasculaires (**Figure 7**), est directement responsable de certains de leurs effets indésirables bien connus tels que les œdèmes périphériques et les décompensations cardiaques. Ces éléments laissent à penser que les gabapentinoïdes pourraient partager certains des effets indésirables *on-target* des inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie. Cette interrogation a été désamorcée dès 2007 dans un article sponsorisé par le laboratoire dépositaire de leur AMM [49], précisant que les gabapentinoïdes : « *ayant une action confinée aux synapses du cerveau et de la moelle épinière [...], leur mode d'action diffère de façon notoire de celui des inhibiteurs calciques cardiovasculaires (dihydropyridines et vérapamil) utilisés en pratique clinique comme antihypertenseurs ou antiarythmiques* ». Néanmoins, d'autres effets indésirables *on-target* des inhibiteurs calciques cardiovasculaires (e.g., bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle PR, blocs auriculoventriculaires) étant également rapportés avec les gabapentinoïdes [69–72], leurs propriétés pharmacologiques ne semblent pas significativement différentes de celles des DHP et/ou des inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque (i.e., vérapamil, diltiazem). Pour étayer cette observation, nous nous sommes intéressés à certains effets indésirables peu fréquents et caractéristiques des inhibiteurs calciques cardiovasculaires : les syndromes extrapyramidaux [73,74], les gynécomasties

[75,76] et les hypertrophies gingivales [77,78]. De manière intéressante, ces effets indésirables sont là encore décrits avec les gabapentinoïdes [76,78,79]. L'hypothèse selon laquelle les gabapentinoïdes pourraient partager une partie du profil de sécurité des inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie est par ailleurs supportée par des données expérimentales qui suggèrent des effets moléculaires communs à ces deux classes médicamenteuses [80–82].

II.4.2.1 Œdèmes périphériques non cardiogéniques

Bannister *et al.*, [80] ont démontré que la prégabaline inhibait le courant calcique médié par les $\text{Ca}_v1.2$ entraînant une vasodilatation aiguë par un effet sur les sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ présentes à la surface de la membrane et un effet vasodilatateur d'avantage prolongé en réduisant l'insertion des sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et $\alpha 1$ sur la membrane de myocytes d'artère cérébrale de rats. La même équipe a également démontré que la prégabaline était un inhibiteur faible du pore du canal des $\text{Ca}_v1.2$ responsable d'une modeste vasodilatation [81]. Ainsi, les œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes pourraient relever du même mécanisme que ceux induits par les inhibiteurs calciques cardiovasculaires. Il s'agirait par conséquent d'un œdème hydrostatique secondaire à un triple mécanisme impliquant : 1/ une vasodilatation artériolaire préférentielle, 2/ une altération du tonus myogénique et 3/ une inhibition du réflexe veino-artériolaire [8]. Dans notre étude, l'observation d'une résistance aux diurétiques dans les 4 cas où leur efficacité pouvait être évaluée, apporte un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse. En effet, bien que limitées en nombre, ces données ne plaident pas en faveur d'un mécanisme de type rétention hydrosodée. Les autres mécanismes que sont l'altération des capacités de drainage lymphatique et l'œdème de perméabilité paraissent moins probables compte tenu des propriétés pharmacologiques et du profil de sécurité des gabapentinoïdes.

II.4.2.2 Insuffisance cardiaque aiguë

De même, certains auteurs ont suggéré que les poussées d'insuffisance cardiaque pourraient être en lien avec un effet inotrope négatif similaire à celui des inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque [60,67]. Cette hypothèse est également étayée par une étude préclinique montrant que la prégabaline peut induire une dysfonction ventriculaire gauche chez le rat [83]. Dans cette étude, il a été démontré qu'au-delà de l'effet inotrope négatif, la prégabaline pouvait être responsable d'une cardiomyopathie hypertrophique possiblement secondaire à une polarisation du SRAA vers la voie de l'enzyme de type 1 de conversion de l'angiotensine (i.e., angiotensine II/récepteurs AT1) au détriment du type 2 de cette même enzyme et de son axe angiotensine 1-7/récepteur Mas [83].

Dans notre étude, une bradycardie était rapportée dans 43% (3/7) des cas, soutenant l'hypothèse d'un effet chronotrope négatif de la prégabaline. Alors qu'elle est absente du RCP du Neurontin®, la bradycardie sinusale est un effet indésirable mentionné dans le RCP du Lyrica® avec une fréquence comprise entre 1% et 1%. Au-delà de l'effet inotrope négatif,

l'effet chronotrope négatif dû à la diminution de l'influx calcique dépendant des $Ca_v1.2$ au niveau des cellules nodales pourrait également participer à la genèse des décompensations cardiaques, comme cela est décrit avec le vérapamil et le diltiazem. À l'inverse, une tachycardie contemporaine de la poussée d'insuffisance cardiaque était observée dans 44% (4/9) des cas. Celle-ci pourrait signer un mécanisme compensateur qui s'observe à la phase aiguë de la poussée d'insuffisance cardiaque pour tenter de contrecarrer la défaillance de la pompe cardiaque. Une autre explication serait que la tachycardie réflexe soit secondaire à la vasodilatation périphérique induite par la prégabaline. En effet, alors que l'hypotension artérielle est seulement rapportée dans le RCP du Lyrica®, l'effet vasodilatateur est bien documenté dans le RCP des deux gabapentinoïdes actuellement commercialisés. Certains auteurs [84] ont par ailleurs suggéré que, sur un tissu atrial pathologique, la stimulation adrénergique réflexe mise en jeu pour compenser les effets vasodilatateurs périphériques des gabapentinoïdes pourrait être le lit des fibrillations atriales observées avec cette classe pharmacologique [85]. Ce mécanisme pourrait être celui sous-tendant la décompensation cardiaque chez la patiente #8 de notre série. Ainsi, bien que le mécanisme semble plus marginal, les effets vasodilatateurs périphériques des gabapentinoïdes pourraient induire, sur un tissu atrial pathologique, un stress adrénergique compensateur précipitant une dysrythmie mal tolérée à l'origine d'une décompensation cardiaque.

II.4.3 FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS

Bien que cette étude n'ait été ni conçue ni dimensionnée pour identifier des facteurs de risque de survenue des œdèmes périphériques et/ou des décompensations cardiaques induits par les gabapentinoïdes, la surreprésentation des sujets âgés, du sexe féminin, des patients avec des comorbidités cardiovasculaires ainsi que la fréquente apparition de ces effets indésirables secondairement à une augmentation de posologie, conduisent à évoquer le rôle de ces derniers comme facteurs favorisants. Ces résultats restent néanmoins à interpréter à la lumière du profil des patients traités par gabapentinoïde. D'après une étude de cohorte sur le profil de prescription des gabapentinoïdes en France, leur utilisation concerne une population majoritairement féminine (60%) dont la moyenne d'âge est d'environ 60 ans [58].

II.4.3.1 L'âge

La population gériatrique était particulièrement représentée dans cette série avec un âge médian de respectivement 73 ans pour les cas d'œdèmes périphériques non cardiogéniques et 84 ans pour les cas de décompensation cardiaque. Concernant l'insuffisance cardiaque, ces données sont cohérentes avec le RCP du Lyrica® et la revue de Buckley *et al.*, [60] portant sur 10 cas publiés d'aggravation d'insuffisance cardiaque (âge médian : 67 ans). Cette caractéristique est également retrouvée avec les œdèmes périphériques induits par les inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie [26], dont le mécanisme est supposé être commun. L'âge est un déterminant important dans les œdèmes périphériques hydrostatiques dans la mesure où le vieillissement est associé à une insuffisance veineuse

fonctionnelle par dysfonction des valvules et que la fonte tissulaire diminue la pression hydrostatique interstitielle, principale contre-force dans les œdèmes périphériques de vasodilatation [19]. Par ailleurs, le vieillissement est associé à une altération du tonus myogénique [86], facteur d'autorégulation permettant notamment de prévenir et de réduire la formation de ces œdèmes. Physiologiquement, il existe une compensation par un gain de fonction du réflexe veino-artériolaire avec l'âge [87] afin de réduire, lors du passage à l'orthostatisme, la pression hydrostatique capillaire dans la circulation des membres inférieurs. Ainsi, comme pour les inhibiteurs calciques cardiovasculaires, les sujets âgés pourraient présenter une plus grande susceptibilité aux œdèmes périphériques induits par les gabapentinoïdes notamment du fait de l'inhibition du réflexe veino-artériolaire médié par les Cav1.2 [18,19] et qui représente le principal mécanisme compensateur dans cette population.

II.4.3.2 Sexe féminin

Dans cette série d'œdèmes périphériques non cardiogéniques, l'apparente surreprésentation des femmes pourrait seulement être le reflet de l'insuffisance veineuse chronique qui est plus prévalente chez la femme [88,89]. La présence de cette affection était une donnée largement manquante dans notre étude, et l'insuffisance veineuse chronique peut par ailleurs être paucisymptomatique. L'insuffisance veineuse, par la stase veineuse qu'elle engendre, prédispose à la formation d'œdèmes des membres inférieurs de nature hydrostatique. La grossesse, de par les altérations hémodynamiques qu'elle induit (e.g., distension du système veineux par surcharge volémique, phénotype prothrombogène), est présumée être l'origine de l'influence du genre sur l'incidence de l'insuffisance veineuse chronique [88,89]. Bien que le sexe féminin soit souvent cité comme un facteur de risque d'œdèmes périphériques associés aux DHP, la plupart des études ne retrouvent pas d'incidences significativement différentes selon le sexe [19].

Concernant les cas d'insuffisance cardiaque, cette observation est d'avantage troublante. D'une part, le sexe ratio de l'insuffisance cardiaque chronique est équilibré dans la population générale, avec un effet du genre qui n'apparaît que lorsque l'on s'intéresse aux sous-types d'insuffisance cardiaque [90]. D'autre part, les données de la littérature décrivent des décompensations cardiaques secondaires à la prégabaline principalement chez des hommes (8/10, 80%) [60]. Pour les inhibiteurs calciques à tropisme cardiaque, il ne semble pas exister de données concernant l'influence du genre sur le risque de décompensation cardiaque [91].

II.4.3.3 Comorbidités

Concernant les cas d'œdèmes périphériques non cardiogéniques, les deux principales comorbidités étaient l'hypertension artérielle (14/41, 34%) et le diabète (5/41, 12%) (**Tableau 3 en annexe**). Au-delà du fait que les hypertendus et les diabétiques étaient logiquement

représentés compte tenu qu'il s'agit d'une cohorte de sujets âgés et que la neuropathie diabétique est une indication des gabapentinoïdes ; ces deux pathologies sont associées à une perturbation des facteurs d'autorégulation locale (e.g., affaiblissement du réflexe veino-artériolaire), prédisposant à la formation des œdèmes [14,17,18]. En outre, l'hypertension artérielle, et dans une moindre mesure le diabète, sont des pathologies caractérisées par une surexpression vasculaire des Cav1.2 [14]. Ainsi, la densité plus importante des Cav1.2 dans ces populations pourrait expliquer une plus grande susceptibilité aux effets indésirables des gabapentinoïdes supposés être médiés par ces mêmes canaux, à l'instar des œdèmes périphériques. Dans ce sens, Bannister *et al.*, [81] ont démontré que l'effet de la prégabaline sur la réduction de la densité membranaire des sous-unités $\alpha 2\text{-}\delta 1$ et $\alpha 1$ des Cav1.2, était significativement plus important chez le rat hypertendu que normotendu. De même, l'effet vasodilatateur de la prégabaline est plus important chez le rat hypertendu [81]. Les mêmes résultats ont par ailleurs été obtenus avec la gabapentine [82], soutenant l'hypothèse que les effets vasomoteurs des gabapentinoïdes puissent être intimement liés aux comorbidités des patients, notamment l'hypertension artérielle.

Les 11 patients ayant développé une insuffisance cardiaque aiguë présentaient de nombreuses comorbidités cardiovasculaires notamment une insuffisance cardiaque chronique (4/11, 36%) et une hypertension artérielle (4/11, 36%). Ces données peuvent suggérer que les effets cardiaques des gabapentinoïdes sont insuffisants, dans la majorité des cas, pour induire une décompensation cardiaque chez les sujets ayant une fonction cardiaque normale. Compte tenu que ces derniers représentent classiquement la population incluse dans les essais cliniques d'une part, et que ce risque semble peu fréquent d'autre part, ce sont les données post-autorisation accumulées qui ont permis d'identifier cette problématique. Notre série de cas confirme donc ce profil de patients à risque qui avait été identifié par l'EMA dès 2007 [65]. Le rôle favorisant de l'hypertension artérielle pourrait résulter de l'effet chronotrope négatif des gabapentinoïdes. En effet, il a été démontré que les effets bradycardisants de la gabapentine sont plus marqués chez le rat hypertendu que celui normotendu [82]. Il convient également de noter que le délai de survenue observé, de 1 à 112 jours avec une médiane de 30 jours, est cohérent avec la revue de Buckley *et al.*, [60]. Dans cette série publiée portant sur 10 cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque, le délai de survenue était compris entre 3 et 90 jours avec une médiane de 21 jours.

II.4.3.4 Dose-dépendance

La proportion élevée d'œdèmes périphériques non cardiogéniques survenus au décours d'une augmentation de la posologie de la gabapentine (4/4, 100%) et de la prégabaline (22/34, 65%) plaide en faveur d'un effet indésirable dose-dépendant. Dans la littérature, la nature dose-dépendante de cet effet indésirable est établie pour la prégabaline [61] mais semble moins évidente pour la gabapentine [92–94]. En effet, les données de sécurité des essais cliniques de la prégabaline dans les douleurs neuropathiques rapportent un risque

d'œdèmes périphériques dont la prévalence varie en fonction de la dose, de 4% (≤ 150 mg/jour, n=859) à 10% (150 - 300 mg/jour, n=1212) et jusqu'à 12% (301 - 600 mg/jour, n=1340) [61]. À l'inverse, la fréquence des œdèmes périphériques issue de trois essais randomisés évaluant différentes doses de gabapentine (1200, 2400 et 3600 mg/jour) [92-94] était similaire, respectivement de 8% (n=169), 7% (n=246) et 8% (n=203), ne suggérant pas de relation dose-dépendante. Concernant les décompensations cardiaques, celles-ci sont survenues secondairement à une augmentation posologique de la prégabaline chez 22% (2/9) des patients.

S'agissant d'effets indésirables probablement secondaires au mécanisme d'action des gabapentinoïdes, leur nature concentration-dépendante peut être supposée. Par ailleurs, la gabapentine ayant une pharmacocinétique non linéaire (i.e., absence de proportionnalité entre la dose administrée et la concentration plasmatique observée), la relation dose-effet indésirable est par conséquent probablement atténuée. En effet, de par son absorption saturable qui est exclusivement dépendante du transporteur LAT-1 [*Large (L-Type) amino acid transporter 1*], la pharmacocinétique de la gabapentine est plus sujette à une variabilité inter- et intra-individuelle et des valeurs élevées d'exposition plasmatique sont plus difficiles à obtenir.

II.4.3.5 Interactions médicamenteuses

Les propriétés pharmacologiques des gabapentinoïdes (**Tableau 2**) expliquent qu'ils ne sont pas sujets à des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. En revanche, pour plusieurs patients il existait probablement une interaction pharmacodynamique. En effet, les patients ayant développé des œdèmes périphériques non cardiogéniques étaient fréquemment traités par d'autres médicaments pourvoyeurs d'œdèmes périphériques (29/37, 78%). Le rôle de ces médicaments concomitants n'a pas été retenu dans la mesure où les œdèmes se sont amendés après l'arrêt du gabapentinoïde et malgré la poursuite des autres thérapeutiques. Pour les cas secondaires à la prégabaline, les opioïdes étaient parmi les médicaments pourvoyeurs d'œdèmes les plus représentés (15/25, 60%) ce qui reflète probablement une stratégie multimodale de la prise en charge de la douleur avec une composante neuropathique. Dans cette série, la forte proportion de patients traités par des inhibiteurs calciques cardiovasculaires est à considérer à la lumière de la fréquence de l'hypertension artérielle. Néanmoins, cette observation soulève la question d'une potentielle interaction d'ordre pharmacodynamique par convergence des effets sur les $\text{Ca}_v1.2$. Cet effet synergique est soutenu par l'additivité des effets hypotenseurs de la gabapentine et de la nifédipine observée lors de leur association chez le rat [82]. Par ailleurs, les deux patients présentant une bradycardie importante (i.e., 52 et 45 bpm) étaient également traités par un inhibiteur calcique à visée cardiovasculaire (diltiazem patient #1, lercanidipine patiente #7), renforçant cette hypothèse.

II.5 FORCES DE L'ÉTUDE

Cette étude, réalisée à partir d'un recueil national, est à ce jour la plus grande série de cas d'œdèmes périphériques et d'insuffisance cardiaque aiguë associés à un traitement par gabapentinoïde. Dans un but d'exhaustivité, la requête des cas a utilisé des termes très larges (i.e., niveaux élevés de termes MedDRA : HLGT, HLT). De plus, des critères d'inclusion restrictifs ont volontairement été appliqués afin de n'inclure que les cas les plus informatifs où l'imputabilité du gabapentinoïde était élevée, comme l'atteste le faible nombre de cas retenu (18%). À partir de 60 cas documentés, cette étude a permis de décrire pour la première fois les circonstances de survenue de ces effets indésirables et de mettre en évidence de potentiels facteurs de risque de survenue (e.g., sexe, âge, comorbidités cardiovasculaires, association aux inhibiteurs calciques cardiovasculaires). Par ailleurs, certaines caractéristiques cliniques comme la localisation des œdèmes périphériques non cardiogéniques, pouvant être multiple, ont pu être décrites et pourront aider à leur identification en pratique clinique. Cela est d'autant plus important que les œdèmes périphériques peuvent être suffisamment graves pour justifier une hospitalisation et que l'évolution est le plus souvent rapidement favorable à l'arrêt du gabapentinoïde. Les résultats de cette étude combinés à une analyse approfondie des données de la littérature ont permis d'étayer avec précision l'hypothèse mécanistique selon laquelle les œdèmes périphériques [95] et les décompensations cardiaques [67] secondaires aux gabapentinoïdes semblent partager une physiopathologie commune à celle observée avec les inhibiteurs calciques cardiovasculaires. En effet, ce travail est le premier à documenter cette hypothèse mécanistique sur la base d'un faisceau d'argument intégrant à la fois le profil de sécurité clinique et les propriétés pharmacodynamiques des inhibiteurs calciques cardiovasculaires et des gabapentinoïdes. Par ailleurs, la mise en évidence d'une résistance aux diurétiques pour les œdèmes périphériques non cardiogéniques, apporte, dans une certaine mesure, un nouvel argument en faveur de cette hypothèse.

II.6 LIMITES DE L'ÉTUDE

Les limites de cette étude sont celles inhérentes à l'utilisation de données rétrospectives issues de la notification spontanée. La principale repose sur la sous-notification qu'elle soit de nature quantitative ou qualitative [96]. D'une part, en France, comme dans d'autres pays, le taux de notification est faible, estimé comme étant inférieur à 10% pour les effets indésirables graves contre moins de 5% pour les effets indésirables sans critère de gravité [97]. Au-delà de la sévérité de l'effet indésirable, il existe également un biais de notoriété qui consiste à d'avantage notifier les effets indésirables qui sont décrits dans la monographie d'un produit [97]. Dans notre étude, l'absence de cas de décompensation cardiaque secondaire à la gabapentine pourrait dans ce contexte trouver une explication, si ce risque est bien réel. D'autre part, les informations transmises lors de la déclaration d'un effet indésirable peuvent parfois être incomplètes. Ainsi, cette étude n'a pas permis de décrire précisément certaines caractéristiques cliniques des œdèmes (e.g., signe du godet) et il

existait des données manquantes pour certaines variables d'intérêt (e.g., délai de survenue, comorbidités). Le nombre de notification n'ayant pas été rapporté à la population exposée sur la période d'étude (e.g., volume de vente ou de remboursement), l'incidence de ces effets indésirables, tenant compte de la sous-notification, n'a par conséquent pas pu être estimée. Enfin, le faible nombre de cas inclus limite la portée de nos résultats.

II.7 PERSPECTIVES

Les résultats générés par ce travail tant en termes de caractérisation des effets indésirables que de meilleure connaissance de leur potentiel substrat physiopathologique, ouvrent la perspective d'une optimisation de la prescription des gabapentinoïdes selon les caractéristiques individuelles des patients. La communication des résultats de cette étude permettra de sensibiliser les professionnels de santé vis-à-vis de ces risques d'effets indésirables afin que l'implication des gabapentinoïdes soit plus souvent évoquée. Le corollaire étant que le risque d'escalade thérapeutique est inversement proportionnel à la connaissance des effets indésirables.

Parallèlement aux études expérimentales nécessaires à la confirmation du substrat pharmacologique des œdèmes périphériques et des insuffisances cardiaques aiguës secondaires aux gabapentinoïdes, une approche intéressante serait de comparer leur profil de sécurité à celui des inhibiteurs calciques cardiovasculaires. Dans ce but, à partir de différentes sources de données, un second travail est envisagé afin d'étudier le degré de superposition du profil d'effets indésirables de ces deux classes pharmacologiques. Si une superposition était confirmée, ces résultats permettraient d'anticiper le profil de sécurité à long terme des gabapentinoïdes, dont les premiers signaux de pharmacovigilance commencent seulement à émerger. L'information générée par une telle approche pourrait contribuer à optimiser la sécurité d'emploi de ces médicaments, fréquemment utilisés chez des patients ayant des comorbidités cardiovasculaires. Cette sécurité d'emploi pourrait intéresser différents aspects tels que le risque d'interaction pharmacodynamique lors de l'association à un (autre) inhibiteur calcique, ou son utilisation chez le patient coronarien, compte tenu du risque théorique d'aggraver ou de révéler un angor en cas d'effets vasodilatateurs périphériques marqués.

II.8 CONCLUSION

À partir d'une série de 60 cas notifiés au réseau des CRPV, cette étude a permis de caractériser les œdèmes périphériques et décompensations cardiaques secondaires aux gabapentinoïdes. Ces effets indésirables sont concentration-dépendants, surviennent principalement chez les femmes (sexe ratio 4:1), les sujets âgés (médiane 77 ans) et dans le premier mois suivant l'instauration du gabapentinoïde (médiane 24 jours, n=52). Alors qu'aucun cas de décompensation cardiaque secondaire à la gabapentine n'a pu être inclus, ceux associés à la prégabaline concernaient majoritairement des patients présentant de lourdes comorbidités cardiovasculaires et notamment une insuffisance cardiaque (36%, 4/11).

Quelle que soit l'origine des œdèmes périphériques, ils ont motivé une hospitalisation ou sa prolongation chez 42% (25/60) des patients. Alors qu'une proportion substantielle de patients ayant développé des œdèmes périphériques non cardiogéniques a bénéficié d'un traitement diurétique (10/49, 20%), ils semblent résistants aux diurétiques, probablement du fait de leur mécanisme supposé. L'évolution des œdèmes périphériques et des insuffisances cardiaques aiguës était rapidement favorable après l'arrêt du gabapentinoïde (médiane 7 jours, n=27). Bien que des études expérimentales complémentaires soient nécessaires, un faisceau d'argument pharmacologique suggère que ces effets indésirables puissent être liés à l'action des gabapentinoïdes sur la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta 1$ des $\text{Ca}_v1.2$. Leur physiopathologie pourrait par conséquent être commune à celle des inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie. Dans ce sens, les œdèmes périphériques non cardiogéniques induits par les gabapentinoïdes pourraient résulter d'une vasodilatation artériolaire préférentielle associée à une altération des facteurs d'autorégulation locale du débit sanguin (i.e., tonus myogénique, réflexe veino-artériolaire). La surexpression notamment vasculaire des $\text{Ca}_v1.2$ étant une caractéristique de l'hypertension artérielle, les patients hypertendus pourraient présenter une plus grande susceptibilité aux effets indésirables des gabapentinoïdes supposés être médiés par ces mêmes canaux. Ceci devrait conduire à évaluer spécifiquement l'utilisation des gabapentinoïdes dans certaines populations théoriquement à risque (e.g., patient coronarien), de même que le risque d'interaction d'ordre pharmacodynamique avec les inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie.

RÉFÉRENCES

- [1] A. Goyal, A.S. Cusick, P. Bansal, Peripheral Edema, in: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554452/> (accessed June 14, 2020).
- [2] A.J. Pappano, W. Gil Wier, Chapter 9 - The Peripheral Circulation and its Control, in: A.J. Pappano, W. Gil Wier (Eds.), Cardiovascular Physiology (Tenth Edition), Content Repository Only!, Philadelphia, 2013: pp. 171–194. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08697-4.00009-5>.
- [3] J.-L. Cracowski, M. Roustit, Human Skin Microcirculation, *Compr Physiol.* 10 (2020) 1105–1154. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190008>.
- [4] S. Cho, J.E. Atwood, Peripheral edema, *Am. J. Med.* 113 (2002) 580–586. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01322-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01322-0).
- [5] J. Scallan, V.H. Huxley, R.J. Korthuis, Capillary Fluid Exchange: Regulation, Functions, and Pathology, Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael (CA), 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53447/> (accessed June 14, 2020).
- [6] S.S. Mader, Understanding Human Anatomy and Physiology, 5th ed., McGraw-Hill Higher Education, 2005.
- [7] A.J. Pappano, W. Gil Wier, Chapter 8 - The Microcirculation and Lymphatics, in: A.J. Pappano, W. Gil Wier (Eds.), Cardiovascular Physiology (Tenth Edition), Content Repository Only!, Philadelphia, 2013: pp. 153–170. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08697-4.00008-3>.
- [8] B. Largeau, J.L. Cracowski, C. Lengellé, B. Sautenet, A.-P. Jonville-Béra, Drug-induced peripheral edema: an etiology-based review, (2020). <https://doi.org/10.22541/au.160133682.27566339>.
- [9] M.J. Davis, Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response, *Microcirculation.* 19 (2012) 99–114. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00131.x>.
- [10] A.F. El-Yazbi, K.S. Abd-Elrahman, ROK and Arteriolar Myogenic Tone Generation: Molecular Evidence in Health and Disease, *Front Pharmacol.* 8 (2017) 87. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00087>.
- [11] R. Schubert, J.E. Brayden, Stretch-activated Cation Channels and the Myogenic Response of Small Arteries, in: A. Kamkin, I. Kiseleva (Eds.), Mechanosensitivity in Cells and Tissues, Academia, Moscow, 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7501/> (accessed July 14, 2020).
- [12] K. Retailleau, M. Arhatte, S. Demolombe, R. Peyronnet, V. Baudrie, M. Jodar, J. Bourreau, D. Henrion, S. Offermanns, F. Nakamura, Y. Feng, A. Patel, F. Duprat, E. Honoré, Arterial Myogenic Activation through Smooth Muscle Filamin A, *Cell Rep.* 14 (2016) 2050–2058. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.02.019>.
- [13] D. Ghosh, A.U. Syed, M.P. Prada, M.A. Nystoriak, L.F. Santana, M. Nieves-Cintrón, M.F. Navedo, Chapter 2 - Calcium Channels in Vascular Smooth Muscle, in: R.A. Khalil (Ed.), Advances in Pharmacology, Academic Press, 2017: pp. 49–87. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.08.002>.
- [14] N.R. Tykocki, E.M. Boerman, W.F. Jackson, Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles, *Compr Physiol.* 7 (2017) 485–581. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160011>.
- [15] P.A. Low, 38 - Venoarteriolar Reflex, in: D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, P.A. Low (Eds.), Primer on the Autonomic Nervous System (Second Edition), Academic Press, San Diego, 2004: pp. 152–153. <https://doi.org/10.1016/B978-012589762-4/50039-6>.

- [16] K.P. Traves, J.S. Studdiford, S. Pickle, A.S. Tully, Edema: diagnosis and management, *Am Fam Physician*. 88 (2013) 102–110.
- [17] Z. Stoyneva, I. Velcheva, N. Antonova, E. Titianova, I. Koleva, Venoarteriolar reflex responses in diabetic patients, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 65 (2017) 57–65. <https://doi.org/10.3233/CH-15106>.
- [18] R. Pedrinelli, G. Dell’Omo, M. Mariani, Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension, *J Hum Hypertens*. 15 (2001) 455–461. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001201>.
- [19] D.A. Sica, Calcium channel blocker-related peripheral edema: can it be resolved?, *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 5 (2003) 291–294, 297. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2003.02402.x>.
- [20] E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan, Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management, *Kidney International*. 92 (2017) 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.029>.
- [21] P. Mertz, B. Lebrun-Vignes, J.-E. Salem, L. Arnaud, Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the World Health Organization Vigibase, *J. Allergy Clin. Immunol.* 143 (2019) 433–436. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.001>.
- [22] S.P. D’Angelo, M.G. Kris, M.C. Pietanza, N.A. Rizvi, C.G. Azzoli, A case series of dose-limiting peripheral edema observed in patients treated with pemetrexed, *J Thorac Oncol*. 6 (2011) 624–626. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318207f788>.
- [23] F. Rashid-Farokhi, H. Afshar, Lymphedema of the Transplanted Kidney and Abdominal Wall with Ipsilateral Pleural Effusion Following Kidney Biopsy in a Patient Treated with Sirolimus: A Case Report and Review of the Literature, *Am J Case Rep*. 18 (2017) 1370–1376. <https://doi.org/10.12659/ajcr.905962>.
- [24] H. Makani, S. Bangalore, J. Romero, N. Htyste, R.S. Berrios, H. Makwana, F.H. Messerli, Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate—a meta-analysis of randomized trials, *J. Hypertens*. 29 (2011) 1270–1280. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283472643>.
- [25] D. Vukadinović, S.S. Scholz, F.H. Messerli, M.A. Weber, B. Williams, M. Böhm, F. Mahfoud, Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials, *J. Hypertens*. 37 (2019) 2093–2103. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002145>.
- [26] F.H. Messerli, Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy, *Curr Cardiol Rep*. 4 (2002) 479–482. <https://doi.org/10.1007/s11886-002-0110-9>.
- [27] R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón, J.R. Fernández, Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing, *Am. J. Hypertens*. 21 (2008) 948–954. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.216>.
- [28] S.M. Vouri, X. Jiang, T.M. Manini, L.M. Solberg, C. Pepine, D.C. Malone, A.G. Winterstein, Magnitude of and Characteristics Associated With the Treatment of Calcium Channel Blocker-Induced Lower-Extremity Edema With Loop Diuretics, *JAMA Netw Open*. 2 (2019) e1918425. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18425>.
- [29] R.D. Savage, J.D. Visentin, S.E. Bronskill, X. Wang, A. Gruneir, V. Giannakeas, J. Guan, K. Lam, M.J. Luke, S.H. Read, N.M. Stall, W. Wu, L. Zhu, P.A. Rochon, L.M. McCarthy, Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension, *JAMA Intern Med.* (2020). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7087>.
- [30] A. de la Sierra, Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension

- by antagonists of the renin-angiotensin system, *J Hum Hypertens.* 23 (2009) 503–511. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.157>.
- [31] H. Makani, S. Bangalore, J. Romero, O. Wever-Pinzon, F.H. Messerli, Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema, *Am. J. Med.* 124 (2011) 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.08.007>.
- [32] A.A. Grada, T.J. Phillips, Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations, *J. Am. Acad. Dermatol.* 77 (2017) 1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.022>.
- [33] E.P. Calandre, F. Rico-Villademoros, M. Slim, Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use, *Expert Rev Neurother.* 16 (2016) 1263–1277. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>.
- [34] M. Campiglio, B.E. Flucher, The role of auxiliary subunits for the functional diversity of voltage-gated calcium channels, *J. Cell. Physiol.* 230 (2015) 2019–2031. <https://doi.org/10.1002/jcp.24998>.
- [35] W.A. Catterall, J. Striessnig, T.P. Snutch, E. Perez-Reyes, International Union of Pharmacology, International Union of Pharmacology. XL. Compendium of voltage-gated ion channels: calcium channels, *Pharmacol. Rev.* 55 (2003) 579–581. <https://doi.org/10.1124/pr.55.4.8>.
- [36] A.C. Dolphin, Calcium channel auxiliary $\alpha 2\delta$ and β subunits: trafficking and one step beyond, *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (2012) 542–555. <https://doi.org/10.1038/nrn3311>.
- [37] A.C. Dolphin, The $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels, *Biochim. Biophys. Acta.* 1828 (2013) 1541–1549. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.11.019>.
- [38] G.W. Zamponi, J. Striessnig, A. Koschak, A.C. Dolphin, The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential, *Pharmacol. Rev.* 67 (2015) 821–870. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009654>.
- [39] A.C. Dolphin, Voltage-gated calcium channel $\alpha 2\delta$ subunits: an assessment of proposed novel roles, *F1000Res.* 7 (2018). <https://doi.org/10.12688/f1000research.16104.1>.
- [40] G.A. Fuller-Bicer, G. Varadi, S.E. Koch, M. Ishii, I. Bodi, N. Kadeer, J.N. Muth, G. Mikala, N.N. Petrashevskaya, M.A. Jordan, S.-P. Zhang, N. Qin, C.M. Flores, I. Isaacsohn, M. Varadi, Y. Mori, W.K. Jones, A. Schwartz, Targeted disruption of the voltage-dependent calcium channel $\alpha 2\delta$ -1-subunit, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 297 (2009) H117–124. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00122.2009>.
- [41] T. Godfraind, Discovery and Development of Calcium Channel Blockers, *Front. Pharmacol.* 8 (2017). <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00286>.
- [42] C. Vogl, S. Mochida, C. Wolff, B.J. Whalley, G.J. Stephens, The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca^{2+} channels through an intracellular pathway, *Mol. Pharmacol.* 82 (2012) 199–208. <https://doi.org/10.1124/mol.111.076687>.
- [43] N. Matar, W. Jin, H. Wrubel, J. Hescheler, T. Schneider, M. Weiergräber, Zonisamide block of cloned human T-type voltage-gated calcium channels, *Epilepsy Res.* 83 (2009) 224–234. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.11.010>.
- [44] B.J. Kopecky, R. Liang, J. Bao, T-type calcium channel blockers as neuroprotective agents, *Pflugers Arch.* 466 (2014) 757–765. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1454-x>.
- [45] L. Doan, Voltage-gated calcium channels and pain, *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* 14 (2010) 42–47. <https://doi.org/10.1053/j.trap.2010.03.003>.
- [46] M. Chincholkar, Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice, *Br J Pain.* 14 (2020) 104–114. <https://doi.org/10.1177/2049463720912496>.

- [47] E. Marais, N. Klugbauer, F. Hofmann, Calcium channel $\alpha(2)\delta$ subunits-structure and Gabapentin binding, *Mol. Pharmacol.* 59 (2001) 1243–1248. <https://doi.org/10.1124/mol.59.5.1243>.
- [48] Y. Domon, N. Arakawa, T. Inoue, F. Matsuda, M. Takahashi, N. Yamamura, K. Kai, Y. Kitano, Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha 2 \delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels, *J Pharmacol Exp Ther.* 365 (2018) 573–582. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.247551>.
- [49] C.P. Taylor, T. Angelotti, E. Fauman, Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2$ -delta ($\alpha 2$ -delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery, *Epilepsy Res.* 73 (2007) 137–150. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2006.09.008>.
- [50] H.N. Bockbrader, D. Wesche, R. Miller, S. Chapel, N. Janiczek, P. Burger, A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin, *Clin Pharmacokinet.* 49 (2010) 661–669. <https://doi.org/10.2165/11536200-000000000-00000>.
- [51] IBM Corporation - Micromedex, In Depth Answers [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2020 [Cited September 26, 2020]. Available from: www.micromedexsolutions.com, (2020). <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=headerLogout#> (accessed September 26, 2020).
- [52] S.R.A. Alles, K. Gomez, A. Moutal, R. Khanna, Putative roles of SLC7A5 (LAT1) transporter in pain, *Neurobiol Pain.* 8 (2020) 100050. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100050>.
- [53] P.A. Yamamoto, J.R.L. Benzi, F.J. Azeredo, F. Dach, E. Ianhez Júnior, C.F. Zanelli, N.V. de Moraes, Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of gabapentin in patients with chronic pain: Effect of OCT2 and OCTN1 gene polymorphisms, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 124 (2019) 266–272. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13126>.
- [54] Z. Li, C.P. Taylor, M. Weber, J. Piechan, F. Prior, F. Bian, M. Cui, D. Hoffman, S. Donevan, Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta$ -1 and $\alpha(2)\delta$ -2 calcium channel subunits, *Eur. J. Pharmacol.* 667 (2011) 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.054>.
- [55] K.A. Beeson, R. Beeson, G.L. Westbrook, E. Schnell, $\alpha 2\delta$ -2 Protein Controls Structure and Function at the Cerebellar Climbing Fiber Synapse, *J. Neurosci.* 40 (2020) 2403–2415. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1514-19.2020>.
- [56] C.W. Goodman, A.S. Brett, A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs, *JAMA Intern Med.* 179 (2019) 695–701. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0086>.
- [57] F. Montastruc, S.Y. Loo, C. Renoux, Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017, *JAMA.* 320 (2018) 2149–2151. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12358>.
- [58] D. Driot, E. Jouanjus, S. Oustric, J. Dupouy, M. Lapeyre-Mestre, Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France, *Br J Clin Pharmacol.* 85 (2019) 1260–1269. <https://doi.org/10.1111/bcp.13892>.
- [59] K.B. Tellor, R. Ngo-Lam, D. Badran, A.L. Armbruster, M.W. Schwarze, A rare case of a gabapentin-induced cardiomyopathy, *J Clin Pharm Ther.* 44 (2019) 644–646. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12840>.
- [60] L.F. Buckley, E. Alsarraf, Cardiovascular Safety of Gabapentinoids, *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 7 (2019) 48–52. <https://doi.org/10.1007/s40138-019-00182-5>.
- [61] R. Freynhagen, M. Serpell, B. Emir, E. Whalen, B. Parsons, A. Clair, M. Latymer, A

- comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain, *Pain Pract.* 15 (2015) 47–57. <https://doi.org/10.1111/papr.12146>.
- [62] P.J. Wiffen, S. Derry, R.F. Bell, A.S. Rice, T.R. Tölle, T. Phillips, R.A. Moore, Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev.* 6 (2017) CD007938. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4>.
- [63] T. Vial, French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives, *Thérapie.* 71 (2016) 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.029>.
- [64] G. Miremont-Salamé, H. Théophile, F. Haramburu, B. Bégaud, Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates, *Thérapie.* 71 (2016) 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.010>.
- [65] EMA, Lyrica: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyrica> (accessed September 21, 2020).
- [66] EMA, Neurontin: Summary Information On Referral Opinion, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/neurontin> (accessed September 21, 2020).
- [67] J.M.-W. Ho, E.M. Macdonald, J. Luo, T. Gomes, T. Antoniou, M.M. Mamdani, D.N. Juurlink, Pregabalin and heart failure: A population-based study, *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 26 (2017) 1087–1092. <https://doi.org/10.1002/pds.4239>.
- [68] M. Lund, G. Poulsen, B. Pasternak, N. Worm Andersson, M. Melbye, H. Svanström, Use of Pregabalin and Worsening Heart Failure: A Nationwide Cohort Study, *Drug Saf.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00969-6>.
- [69] E. Aksakal, E.M. Bakirci, M. Emet, M. Uzkeser, Complete atrioventricular block due to overdose of pregabalin, *Am J Emerg Med.* 30 (2012) 2101.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.02.008>.
- [70] V. Scarano, R. Casillo, S. Bertogliatti, V. Orlando, A.M. Terracciano, [Incomplete atrioventricular block in a patient on pregabalin therapy], *Recenti Prog Med.* 104 (2013) 574–576. <https://doi.org/10.1701/1370.15227>.
- [71] A. Schiavo, F.M. Stagnaro, A. Salzano, A.M. Marra, E. Bobbio, P. Valente, S. Grassi, M. Miniero, M. Arcopinto, M. Matarazzo, R. Napoli, A. Cittadini, Pregabalin-induced first degree atrioventricular block in a young patient treated for pain from extrapulmonary tuberculosis, *Monaldi Arch Chest Dis.* 87 (2017) 838. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2017.838>.
- [72] E. Şengüldür, C. Katı, İ. Aksoy, T. Yardan, A. Baydin, Pregabalin intoxication-induced Prolonged PR Interval on Electrocardiogram, *J Clin Exp Invest.* 9 (2018). <https://doi.org/10.5799/jcei.433821>.
- [73] H.A.G. Teive, F.M.B. Germiniani, L.C. Werneck, Parkinsonian syndrome induced by amlodipine: case report, *Mov. Disord.* 17 (2002) 833–835. <https://doi.org/10.1002/mds.10185>.
- [74] J. López-Sendón, M.A. Mena, J.G. de Yébenes, Drug-induced parkinsonism, *Expert Opin Drug Saf.* 12 (2013) 487–496. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.787065>.
- [75] T. Satoh, Y. Tomikawa, K. Takanashi, S. Itoh, S. Itoh, I. Yoshizawa, Studies on the interactions between drugs and estrogen. III. Inhibitory effects of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the glucuronidation of estradiol, *Biol. Pharm. Bull.* 27 (2004) 1844–1849. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.1844>.
- [76] F.Q. Nuttall, R.S. Warrier, M.C. Gannon, Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71 (2015) 569–578. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1835-x>.

- [77] R. Livada, J. Shiloah, Calcium channel blocker-induced gingival enlargement, *J Hum Hypertens.* 28 (2014) 10–14. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.47>.
- [78] H. Hatahira, J. Abe, Y. Hane, T. Matsui, S. Sasaoka, Y. Motooka, S. Hasegawa, A. Fukuda, M. Naganuma, T. Ohmori, Y. Kinoshita, M. Nakamura, Drug-induced gingival hyperplasia: a retrospective study using spontaneous reporting system databases, *J Pharm Health Care Sci.* 3 (2017) 19. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0088-5>.
- [79] T. Pacheco-Paez, F. Montastruc, V. Rousseau, L. Chebane, M. Lapeyre-Mestre, C. Renoux, J.-L. Montastruc, Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study, *Mov. Disord.* (2019). <https://doi.org/10.1002/mds.27876>.
- [80] J.P. Bannister, A. Adebiyi, G. Zhao, D. Narayanan, C.M. Thomas, J.Y. Feng, J.H. Jaggar, Smooth muscle cell $\alpha_2\delta$ -1 subunits are essential for vasoregulation by CaV1.2 channels, *Circ. Res.* 105 (2009) 948–955. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.203620>.
- [81] J.P. Bannister, S. Bulley, D. Narayanan, C. Thomas-Gatewood, P. Luzny, J. Pachua, J.H. Jaggar, Transcriptional upregulation of $\alpha_2\delta$ -1 elevates arterial smooth muscle cell voltage-dependent Ca²⁺ channel surface expression and cerebrovascular constriction in genetic hypertension, *Hypertension.* 60 (2012) 1006–1015. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199661>.
- [82] M. Behuliak, M. Bencze, K. Polgárová, J. Kuneš, I. Vaněčková, J. Zicha, Hemodynamic Response to Gabapentin in Conscious Spontaneously Hypertensive Rats, *Hypertension.* 72 (2018) 676–685. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.09909>.
- [83] Z.M. Awwad, S.O. El-Ganainy, A.I. ElMallah, S.M. Khedr, M.M. Khattab, A.S. El-Khatib, Assessment of Pregabalin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Mechanistic Role of Angiotensin 1-7, *Cardiovasc. Toxicol.* 20 (2020) 301–311. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09553-6>.
- [84] M.-A. Laville, B. de la Gastine, B. Husson, R. Le Boisselier, B. Mosquet, A. Coquerel, [Should we care about pregabalin for elderly patients with a history of cardiac dysrhythmia?], *Rev Med Interne.* 29 (2008) 152–154. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.07.009>.
- [85] L. Ortiz de Landaluce, P. Carbonell, C. Asensio, N. Escoda, P. López, J.-R. Laporte, Gabapentin and Pregabalin and Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in an Electronic Prescription Database, *Drug Saf.* 41 (2018) 1325–1331. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0695-6>.
- [86] O.F. Harraz, L.J. Jensen, Aging, calcium channel signaling and vascular tone, *Mech. Ageing Dev.* 191 (2020) 111336. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111336>.
- [87] J.-K. Yoo, D.-D. Sun, R.S. Parker, M.A. Urey, S.A. Romero, J.S. Lawley, S. Sarma, W. Vongpatanasin, C.G. Crandall, Q. Fu, Augmented venoarteriolar response with ageing is associated with morning blood pressure surge, *Exp. Physiol.* 103 (2018) 1448–1455. <https://doi.org/10.1113/EP087166>.
- [88] J.M. Lohr, R.L. Bush, Venous disease in women: epidemiology, manifestations, and treatment, *J. Vasc. Surg.* 57 (2013) 37S–45S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.121>.
- [89] M.E. Vuylsteke, R. Colman, S. Thomis, G. Guillaume, E. Degrande, I. Staelens, The influence of age and gender on venous symptomatology. An epidemiological survey in Belgium and Luxembourg, *Phlebology.* 31 (2016) 325–333. <https://doi.org/10.1177/0268355515589224>.
- [90] C.S.P. Lam, C. Arnott, A.L. Beale, C. Chandramouli, D. Hilfiker-Kleiner, D.M. Kaye, B. Ky, B.T. Santema, K. Sliwa, A.A. Voors, Sex differences in heart failure, *Eur. Heart J.* 40 (2019) 3859–3868c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>.

- [91] J. Tamargo, G. Rosano, T. Walther, J. Duarte, A. Niessner, J.C. Kaski, C. Ceconi, H. Drexel, K. Kjeldsen, G. Savarese, C. Torp-Pedersen, D. Atar, B.S. Lewis, S. Agewall, Gender differences in the effects of cardiovascular drugs, *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 3 (2017) 163–182. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw042>.
- [92] A.S. Rice, S. Maton, Postherpetic Neuralgia Study Group, Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study, *Pain.* 94 (2001) 215–224. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00407-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00407-9).
- [93] R. Rauck, C.W. Makumi, S. Schwartz, O. Graff, G. Meno-Tetang, C.F. Bell, S.T. Kavanagh, C.L. McClung, A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy, *Pain Pract.* 13 (2013) 485–496. <https://doi.org/10.1111/papr.12014>.
- [94] L. Zhang, M. Rainka, R. Freeman, R.N. Harden, C.F. Bell, C. Chen, O. Graff, K. Harding, S. Hunter, S. Kavanagh, B. Laurijssens, C. Schwartzbach, S. Warren, C. McClung, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748), *J Pain.* 14 (2013) 590–603. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.768>.
- [95] A. Finegan, U. Mabrouk, L.A. Nelson, Gabapentin-induced bilateral lower extremity edema in a patient with pervasive developmental disorder and schizoaffective disorder, *Ment Health Clin.* 10 (2020) 250–253. <https://doi.org/10.9740/mhc.2020.07.250>.
- [96] F. Thiessard, E. Roux, G. Miremont-Salamé, A. Fourrier-Réglat, F. Haramburu, P. Tubert-Bitter, B. Bégaud, Trends in spontaneous adverse drug reaction reports to the French pharmacovigilance system (1986-2001), *Drug Saf.* 28 (2005) 731–740. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00007>.
- [97] M. Alomar, A.M. Tawfiq, N. Hassan, S. Palaian, Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future, *Ther Adv Drug Saf.* 11 (2020) 2042098620938595. <https://doi.org/10.1177/2042098620938595>.
- [98] F. Uguz, Rapid weight gain associated with edema after use of paroxetine and venlafaxine: 2 case reports, *Clin Neuropharmacol.* 37 (2014) 34–35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000012>.
- [99] P.M. Yeo, W.L. Koh, S.P.R. Lim, Tramadol-induced peripheral oedema, *Clin. Exp. Dermatol.* 41 (2016) 557–558. <https://doi.org/10.1111/ced.12822>.
- [100] J. Gardner-Nix, Opioids causing peripheral edema, *J Pain Symptom Manage.* 23 (2002) 453–455. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00404-9](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00404-9).
- [101] E. Veizi, M. Tornero-Bold, S.M. Hayek, Resolution of Intrathecal Hydromorphone or Morphine-induced Peripheral Edema by Opioid Rotation to Fentanyl: A Case Series, *Pain Pract.* 16 (2016) E94-98. <https://doi.org/10.1111/papr.12443>.
- [102] G. Brunner, C. Athmann, J.H. Boldt, Reversible peripheral edema in female patients taking proton pump inhibitors for peptic acid diseases, *Dig. Dis. Sci.* 46 (2001) 993–996. <https://doi.org/10.1023/a:1010745624971>.

ANNEXES

Tableau 3 – Caractéristiques des cas d'œdèmes périphériques non cardiogéniques secondaires aux gabapentinoïdes.

Caractéristiques	Gabapentine (n=5)	Prégabaline (n=44)
Démographiques		
Sexe ratio (femme/homme)	4 : 1	4 : 1
Âge, médiane (IQR) ; [min-max]	82 (78-86) ; [71-94]	73 (53-84) ; [32-93]
Comorbidités, n (%)		
Hypertension artérielle	1/5 (20)	13/36 (36)
Diabète	1/5 (20)	4/36 (11)
Insuffisance cardiaque	1/5 (20)	3/38 (8)
Gabapentinoïde		
Indications, n (%)		
Douleurs neuropathiques	4/5 (80)	44/44 (100)
Épilepsie	1/5 (20)	0 (0)
Dose et délai de survenue		
Dose en mg/jour, médiane (IQR) ; [min-max]	1800 (1800-1800) ; [600-2400]	150 (100-300) ; [50-1800]
Délai de survenue en jours, médiane (IQR) ; [min-max]	383 (28-821) ; [6-1095] n=4	20 (10-54) ; [1-240] n=37
Après augmentation posologique, n (%)	4/4 (100)	22/34 (65)
Délai' de survenue ^s en jours, médiane (IQR) ; [min-max]	20 (7-34) ; [2-44] n=4	7 (3-13) ; [1-30] n=17
Œdèmes périphériques, n (%)		
Non grave	2/5 (40)	30/44 (68)
Critère de gravité	3/5 (60)	14/44 (32)
Plusieurs localisations	3/5 (60)	18/44 (41)
Généralisé	0 (0)	8/44 (18)
Membres inférieurs	5/5 (100)	40/44 (91)
Membres supérieurs	2/5 (40)	7/44 (16)
Face/paupières	2/5 (40)	5/44 (11)
Évolution, n (%)		
Arrêt du gabapentinoïde	4/5 (80)	42/44 (95)
Réduction de la posologie	1/5 (20)	2/44 (5)
Favorable	3/5 (60)	43/44 (98)
Non rétabli	2/5 (40)	1/44 (2)
Délai de disparition en jours, médiane (IQR) ; [min-max]	6 (4-8) ; [2-10] n=2	7 (5-10) ; [2-55] n=20

^sDélai' de survenue : délai de survenue après une augmentation posologique.

ANNEXE : Tableau 4 – Médicaments concomitants associés à un risque d'œdèmes périphériques.

	Gabapentine (n=5)	Prégabaline (n=44)	Références
Traitements concomitants rapportés, n (%)	5/5 (100)	32/44 (73)	
Cas avec ≥ 1 médicaments pourvoyeurs, n (%)	4/5 (80)	25/32 (78)	
Nombre de médicaments pourvoyeurs par cas, médiane [min-max]	1.5 [1-2]	2.0 [1-3]	
Médicaments concomitants, n (%)			
Inhibiteurs calciques	2/4 (50)	7/25 (28)	
Amlodipine	1	4	RCP
Lercanidipine	1	0	RCP
Isradipine	0	1	RCP
Vérapamil	0	1	RCP
Diltiazem	0	1	RCP
Bêtabloquants	3/4 (75)	4/25 (16)	
Acébutolol	2	1	RCP américain
Nébivolol	1	1	RCP
Sotalol	0	2	RCP
Antidépresseurs	0 (0)	6/25 (24)	
Paroxétine		3	RCP
Escitalopram		1	RCP
Venlafaxine		2	[98]
Antipsychotiques	0 (0)	3	
Aripiprazole		1	RCP
Cyamémazine		1	RCP
Quétiapine		1	RCP
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens	0 (0)	1/25 (4)	
Kétoprofène		1	RCP
Opioides	0 (0)	15/25 (60)	
Tramadol		10	[99]
Morphine		2	[100,101]
Fentanyl		1	RCP
Oxycodone		1	RCP
Méthadone		1	RCP
Inhibiteurs de la pompe à protons	1/4 (25)	5/25 (20)	
Esomeprazole	1	2	RCP
Lansoprazole	0	1	[102]
Oméprazole	0	1	RCP
Rabéprazole	0	1	RCP

~~~~~  
RCP, résumé des caractéristiques du produit (lorsque la version de la monographie n'est pas précisée la référence est faite à celle française/européenne)



**ANNEXE : Tableau 5 – Caractéristiques des cas d'œdèmes périphériques cardiogéniques secondaires à la prégabaline.**

| N° | Sexe /âge | Comorbidités                                                         | Dose (mg/j) | TTO (jours) | Caractéristiques décompensation cardiaque                                                                         | Médicaments concomitants à visée CV         | Facteurs favorisants identifiés | Prise en charge                                             | Évolution                                                                            |
|----|-----------|----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| #1 | M/81      | Angor, AOMI, HTA, diabète, IRC                                       | 50          | 30          | IC globale<br>FC : 52 bpm<br>ETT : FEVG 50%, OG dilatée sans valvulopathie, myocardiopathie diastolique           | Diltiazem<br>HCTZ                           | Anémie aiguë sur chronique      | - Arrêt diltiazem et prégabaline<br>- Majoration diurétique | - Disparition des signes d'IC à J2<br>- Reprise prégabaline sans récurrence à 3 mois |
| #2 | F/88      | IC, insuffisance mitrale, FA, BPCO avec HTAP, IRC, hypothyroïdie     | 100         | 77          | IC globale<br>Bradycardie<br>NT-proBNP 3575 ng/L                                                                  | Amiodarone<br>Furosémide                    | Hypothyroïdie                   | - Majoration furosémide<br>- Majoration lévothyroxine       | Favorable                                                                            |
| #3 | F/77      | Aucune                                                               | 600         | 30          | IC globale                                                                                                        | Aucun                                       | Aucun                           | Instauration furosémide                                     | 3 épisodes d'IC globale <sup>†</sup>                                                 |
| #4 | F/90      | Valvuloplastie aortique, BAV complet appareillé                      | 50          | 30          | IC globale<br>FC : 72 bpm<br>FEVG 42%                                                                             | Eplérénone<br>Furosémide                    | Aucun                           | - Arrêt prégabaline<br>- Majoration furosémide              | Régression des œdèmes à J6                                                           |
| #5 | F/78      | Coronaropathie, FA, lymphome de Hodgkin en rémission, diabète        | 75          | 5           | IC globale<br>FC : 110 bpm                                                                                        | Carvédilol<br>Périndopril<br>Furosémide     | Aucun                           | - Arrêt prégabaline<br>- Majoration Furosémide              | Favorable                                                                            |
| #6 | F/84      | HTA, IRC                                                             | 300         | 112         | IC globale<br>ECG normal                                                                                          | Inconnue                                    | Aucun                           | - Arrêt prégabaline<br>- Instauration bumétanide            | Favorable                                                                            |
| #7 | F/95      | IC, HTA, asthme traité par corticothérapie <i>per os</i>             | 150         | 17          | Bradycardie sinusale [45 bpm (holter)] se majorant lors de l'augmentation de dose et compliquée d'un épisode d'IC | Lercanidipine<br>Urapidil<br>Furosémide     | Aucun                           | Arrêt prégabaline                                           | Favorable avec FC à 60 bpm à J8 de l'arrêt                                           |
| #8 | F/84      | IC (FEVG 35%), pacemaker, FA, HTA, diabète                           | 100         | 80          | IC globale<br>ECG en FA rapide<br>BNP 237 ng/L                                                                    | Digoxine<br>Spironolactone<br>Furosémide    | Aucun                           | - Majoration furosémide                                     | Récidive à 3 mois motivant relai vers gabapentine sans récurrence à 1 mois           |
| #9 | F/84      | Insuffisance mitrale, flutter atrial ablaté, pacemaker sur BAV, HTAP | 150         | 3           | IC globale<br>ETT : FEVG 50%, cavités droites dilatées avec dysfonction VD                                        | Bisoprolol<br>Périndopril<br>Spironolactone | Aucun                           | - Arrêt prégabaline<br>- Majoration furosémide              | Favorable                                                                            |

|     |      |                                                                                 |     |   | NT-proBNP 3511 ng/L                                                                                                                                       | Furosémide |       |                                                                         |                                                    |
|-----|------|---------------------------------------------------------------------------------|-----|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| #10 | M/73 | Aucune                                                                          | 75  | 2 | IC droite<br>Tachycardie sinusale à 120 bpm                                                                                                               | Aucun      | Aucun | - Arrêt prégabaline<br>- Instauration furosémide                        | Régression en 7 jours                              |
| #11 | F/62 | IC (hypothèse d'une IC préexistante révélée par la prégabaline), coronaropathie | 150 | 1 | Dyspnée évoluant depuis 2 mois avec aggravation NYHA IV et signes d'IC droite à J1<br>FC : 101 bpm<br>ETT : FEVG 20% avec VG très dilaté<br>BNP 1695 ng/L | Aucun      | Aucun | - Arrêt prégabaline<br>- Instauration traitement pour l'IC <sup>§</sup> | Asymptomatique à 2 mois avec FEVG persistant à 20% |

†Récidive sous la forme de 3 épisodes d'insuffisance cardiaque globale en quelques mois sans étiologie retrouvée.

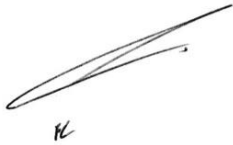
§Instauration d'un traitement par bisoprolol, sacubitril/valsartan et furosémide.

.....  
AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; BAV, bloc auriculo-ventriculaire ; BNP, *brain natriuretic peptide* ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive, Bpm, battements par minute ; CV, cardiovasculaire ; ECG, électrocardiogramme ; ETT, échocardiographie transthoracique ; F, féminin ; FA, fibrillation atriale ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; HCTZ, hydrochlorothiazide ; HTA, hypertension artérielle ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; IC, insuffisance cardiaque ; IRC, insuffisance rénale chronique ; M, masculin ; NT-proBNP, fragment N-terminal du proBNP ; NYHA, *New York Heart Association* ; OG, oreillette gauche ; TTO, délai de survenue (*time to onset*) ; VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

---

Je, soussigné, **Bérenger LARGEAU**, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992). En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, overlapping strokes that form a stylized, elongated shape. Below the main signature, there is a small, distinct mark that appears to be the letter 'H'.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THÈSE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21002794

N° de Thèse : 60

Prénom et NOM : Béranger LARGEAU

Sujet : Œdèmes périphériques induits par les gabapentinoïdes : étude observationnelle à partir de la base nationale de pharmacovigilance

Tours, le 26 octobre 2020

La Directrice de Thèse :

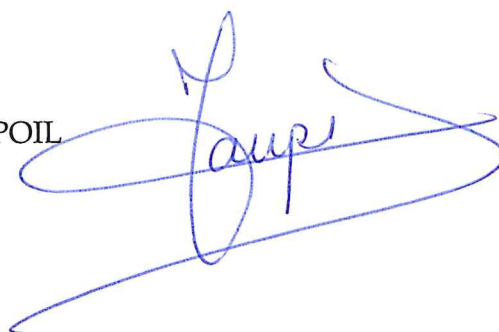
Dr. Annie-Pierre JONVILLE-BÉRA



Vu et Transmis

La Doyenne :

Pr. Véronique MAUPOIL



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Bérenger LARGEAU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N°60 |
| TITRE DE LA THÈSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |
| <b>Cedèmes périphériques induits par les gabapentinoïdes : étude observationnelle à partir de la base nationale de pharmacovigilance</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| RÉSUMÉ DE LA THÈSE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |
| <p>Alors que le risque d'œdèmes périphériques associés aux gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) a été identifié dès les essais cliniques, peu de données sont disponibles sur leurs caractéristiques. L'objectif de cette étude était de décrire, à partir des cas notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance, les circonstances de survenue des œdèmes périphériques secondaires aux gabapentinoïdes.</p> <p>Soixante des 341 cas identifiés ont été inclus, impliquant la gabapentine et la prégabaline dans respectivement 5 et 55 cas. Ces effets indésirables sont survenus principalement chez des sujets âgés (médiane 77 ans), de sexe féminin (sexe ratio 4:1), dans le premier mois suivant l'instauration du gabapentinoïde (médiane 24 jours, n=52) et après une augmentation posologique (28/47, 60%). Ils ont conduit à une hospitalisation ou à sa prolongation dans 42% (25/60) des cas. Ces œdèmes périphériques s'intégraient dans une poussée d'insuffisance cardiaque secondaire à la prégabaline chez 11 patients (aucun cas avec la gabapentine). Quelle que soit l'origine des œdèmes, l'évolution était rapidement favorable après l'arrêt du gabapentinoïde avec un délai médian de 7 jours (IQR 5-13, n=27). La physiopathologie de ces effets indésirables pourrait relever de l'action des gabapentinoïdes sur la sous-unité <math>\alpha 2\text{-}\delta 1</math> des canaux calciques voltage-dépendants de type <math>\text{Ca}_v1.2</math> et pourrait par conséquent être commune à celle des inhibiteurs calciques utilisés en cardiologie. Ceci devrait conduire à évaluer spécifiquement l'utilisation des gabapentinoïdes dans certaines populations à risque (e.g., patient coronarien), de même que le risque d'interaction pharmacodynamique avec les inhibiteurs calciques à visée cardiovasculaire.</p> |      |
| MOTS-CLÉS : Gabapentinoïdes ; Pharmacovigilance ; Cedèmes périphériques ; Insuffisance cardiaque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
| JURY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |
| <p>Présidente : Pr. Véronique MAUPOIL-DAVID, Pharmacien, PU de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Tours</p> <p>Membres : Pr. Sébastien FAURE, Pharmacien, PU de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie d'Angers</p> <p>Dr. Annie-Pierre JONVILLE-BÉRA, Médecin, PH, Service de Pharmacosurveillance, CHRU de Tours</p> <p>Dr. Céline LENGELLÉ, Pharmacien, PH, Service de Pharmacosurveillance, CHRU de Tours</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |
| DATE ET LIEU DE SOUTENANCE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |
| 26 octobre 2020, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Tours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |