

RAPPORT D'EXPERTISE

- Suivi National
- Enquête officielle
- Point
- Anonymisé

LYRICA®

prégabaline

**LABORATOIRES Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Krka, Mylan, Novartis,
Teva, Zentiva et Zydus**

Envoyé à l'ANSM le 18/09/2020

Date d'ouverture de l'enquête officielle	2012
CEIP rapporteur	TOULOUSE
CEIP Relecteur	Marseille
Nom du ou des laboratoires	Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Krka, Mylan, Novartis, Teva, Zentiva et Zydus
Date(s) de présentation antérieure en CTCEIP	CTCEIP : 22/03/2012 CTCEIP : 11/07/2013 CTCEIP : 18/11/2014 CTCEIP : 28/05/2015 ; CNSP : 25/06/2015 CTCEIP : 21/03/2019 ; CNSP : 27/06/2019
Rapport établi grâce aux données du réseau des CEIP-A (Bx, Cn, Cf, Gr, Ll, Ly, Mp, Ma, Nn, Ny, Pa, Po, To)	

Le Réseau Français d'Addictovigilance : Les 13 Centres d'Addictovigilance de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse

Site : <http://www.addictovigilance.fr/>



TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	3
RESUME	4
I. Historique/Contexte/Objectifs	7
II. Méthodes	9
1. Données du laboratoire (fournies et utilisées)	9
2. Données d'exposition	9
3. Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance	9
4. Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance consultés	10
5. Méthodologie de recherche dans la BNPV	10
6. Méthodologie de recherche bibliographique	10
III. Résultats	11
1. Données d'exposition	11
2. Résultats du suivi national	15
2.1. Données issues des laboratoires pharmaceutiques	15
2.2. Données issues de la BNPV	15
2.3. Données issues du système national d'addictovigilance	16
2.3.1. Notifications spontanées et DivAS 2019	17
2.3.2. Notifications spontanées et DiVAS disponibles en 2020	21
2.3.3. OSIAP	22
2.3.4. DRAMES et DTA	23
2.3.5. OPPIDUM	25
2.3.6. SOUMISSION CHIMIQUE	26
3. Données bibliographiques	26
3.1. Etude chez l'animal	26
3.2. Etudes en population générale	27
3.3. Etudes en milieu carcéral	30
3.4. Etudes chez les sujets abuseurs ou sous MSO	31
3.5. Etudes chez les sujets décédés	32
3.6. Etudes sur d'autres gabapentinoïdes	34
3.6.1. Gabapentine	34
3.6.2. Mirogabaline	36
4. Focus sur un case report co-écrit par le CEIP-A de Toulouse et le CSAPA du CHU	36
IV. Discussion des résultats	38
V. Conclusions et propositions du CEIP-A	41
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXE Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance (Sept 2019)	47
ANNEXE Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS – version 2020	48

ABREVIATIONS

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

ARS : Agence Régionale de Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance

CEIP-A : Centre d'Evaluation et Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

CPD : Conditions de Prescription et de Délivrance

DCI : Dénomination Commune Internationale

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DivAS : Divers Autres Signaux

MSO : Médicaments de Substitution de la dépendance aux Opioides

IV : Intraveineux/se

NotS : Notification spontanée

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies

OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation
Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

SOUCHI : Soumission Chimique

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

RESUME

En 2019, le bilan du suivi national d'addictovigilance sur la prégabaline (période 2014-2018) mettait en évidence une augmentation du nombre de cas d'usage problématique avec ce médicament, avec des cas d'abus en contexte de polyconsommation, de recherche d'effets récréatifs ou de « défonce », escalade des doses, de difficultés à arrêter... Dans les outils des CEIP-A, il était observé : une nette augmentation des ordonnances suspectes en 2018 (enquête OSIAP) et des décès imputables à la prégabaline (identifiés entre 2014 et 2016, 2 dans DRAMES et 4 dans DTA ; à noter que la prégabaline était rarement recherchée sur ces périodes). Une augmentation récente très marquée pour tous les aspects de mésusage était également observée en termes de trafic de rue souligné par l'apparition depuis 2018 de la prégabaline dans les saisies de police, de gendarmerie et des douanes. L'actualisation des données au 31 décembre 2019 a permis de mettre en évidence les éléments nouveaux/marquants suivants :

- L'ampleur du potentiel d'abus de la prégabaline se traduisant désormais par des complications liées à l'abus est dorénavant bien visible en France sur de nombreux indicateurs sanitaires (prise en charge hospitalières, produit ayant entraîné une dépendance, demande de soins spécialisés, responsables de décès).
- La consommation de ce médicament est à l'origine de complications cliniques aiguës graves, dont des décès, essentiellement en contexte de polyconsommation mais pas uniquement puisque des dommages sont désormais aussi rapportés lors d'usage de la prégabaline seule (cas de troubles de la conscience, convulsion et hypoglycémie ayant nécessité une prise en charge hospitalière rapportés en 2019 avec la prégabaline seule, et un cas de décès DTA de 2014 implique la prégabaline seule).
- La mise en évidence de dépendance primaire à la prégabaline retrouvées à la fois dans les outils du réseau (NotS et enquête OPPIDUM) et dans l'étude de cohorte sur l'EGB de Driot¹ vient diversifier la typologie des abuseurs de prégabaline montrant ainsi que les sujets connus pour des antécédents d'abus/dépendance ne sont pas les seuls concernés par cette problématique d'usage.
- Deux autres typologies d'abuseurs de prégabaline précédemment identifiées sont d'ampleur plus importante en 2019 : celles des sujets vus en détention/centre de rétention administrative ou gardés à vue et celle des sujets mineurs.

- Les données collectées par le réseau pendant la période de confinement/déconfinement (SIMAD CONF) ont révélé une poursuite de la problématique d'abus de la prégabaline avec des cas cliniques d'abus et d'addiction.

- La recherche ciblée de la prégabaline dans les décès d'origine toxique a très certainement permis d'identifier l'implication de la prégabaline dans ces décès. Elle permet d'améliorer les connaissances sur les effets de ce médicament psychoactif et de son implication potentielle sur le risque de dépression respiratoire opioïde. La recherche ou le dosage en routine clinique est encore peu répandu et aiderait à documenter les cas.

En cohérence avec ces données globales, les propositions sont les suivantes :

1. Le risque de mésusage et d'abus (usage nocif responsable de complications) de prégabaline concerne les sujets avec ou sans antécédent d'abus. Ces données ont déjà été identifiées dans le précédent rapport et sont confirmées/amplifiées en 2019.

La prégabaline est sur liste I (prescription de 28 jours renouvelable 11 fois) et certains conditionnements sont très importants quelle que soit la dose unitaire (56 gélules pour les dosages à 25mg et 56 gélules pour les dosages à 300 mg). Le rapporteur propose de :

- Limiter la durée maximale de prescription à 28 jours (donc visite médicale mensuelle nécessaire pour un renouvellement d'ordonnance)

Ou,

- Limiter la durée maximale de prescription à 12 semaines (par exemple) : à savoir prescription de 28 jours renouvelable 2 fois, soit visite médicale nécessaire tous les 3 mois pour un renouvellement d'ordonnance

2. La confirmation de cas de dépendance primaire à la prégabaline nécessite d'informer les professionnels de santé d'une vigilance accrue chez tout patient sous prégabaline y compris sans antécédent d'abus. Le format pourrait être celui d'une plaquette réalisée et diffusée par le réseau (sur la modèle des bulletins de l'association), mais les modalités de cette communication pourront être définies plus précisément (notamment à l'issue des échanges lors du comité permanent des stupéfiants psychotropes et addictions, et conjointement avec les sociétés savantes et ordres) afin de trouver le ou les meilleurs vecteurs.

3. Dans le contexte global de mésusage et d'abus des gabapentinoïdes, et parce qu'elle occupe dorénavant une place de première ligne dans le traitement de la douleur neuropathique², il faudrait

surveiller de façon renforcée la gabapentine. Les données sur le potentiel d'abus de la gabapentine ont été largement explorées dans les rapports d'enquête de la prégabaline (littérature internationale, outils d'addictovigilance OPPIDUM et OSIAP, etc) et suggèrent un risque d'abus similaire à celui de la prégabaline ; le rapporteur propose d'ouvrir une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus de la gabapentine.

4. Maintenir la surveillance de la prégabaline. Les données sur la gabapentine et la prégabaline auraient tout intérêt à être traitées conjointement/comparativement (comme actuellement proposé dans les rapports d'enquête de la prégabaline) dans une enquête globale sur les gabapentinoïdes.

RAPPORT

I. Historique/Contexte/Objectifs

Les données de la littérature, l'augmentation de la consommation de la prégabaline en France et en Europe et la notification en Addictovigilance d'un premier cas d'abus de prégabaline en 2011, ont conduit à la mise en place d'une enquête officielle sur le potentiel d'abus de la prégabaline en France en 2012.

En 2013, le bilan du suivi national d'addictovigilance (présenté en CT CEIP du 11/07/2013, portant sur les données de 01/2012 à 06/2013) suggérait de maintenir la surveillance du potentiel d'abus de la prégabaline, au regard des premières données décrivant les effets euphorisants des gabapentinoïdes, et particulièrement de la prégabaline, de l'augmentation de l'exposition en France et en Europe et des usages hors-AMM (dans un contexte de forte pression pour réduire le recours aux benzodiazépines).

En 2014, le bilan du suivi national d'Addictovigilance (présenté en CT CEIP du 18/11/2014, portant sur les données de 05/2012 à 09/2014) mettait en évidence un détournement des prescriptions avec falsification d'ordonnance et un nomadisme médical et/ou pharmaceutique, ainsi qu'une augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque (sujets traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou présentant des antécédents d'abus) avec une évolution vers un mésusage (obtention illégale, finalité non thérapeutique). Suite à ce bilan, un point d'information sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie, a été publié par l'ANSM le 30 juin 2016¹.

En 2015, les données complémentaires issues de l'étude de cohorte rétrospective sur l'EGB réalisée par le CEIP-A de Toulouse ont été présentées (CT CEIP du 28/05/2015, CNSP 26/06/2015, publication Driot et al., 2019). Les résultats montraient, comme dans les études de cohorte réalisées en Suède et au Danemark, que le mésusage de prégabaline (défini comme une dose quotidienne supérieure à la dose maximale recommandée de l'AMM) concernait 12.8% des patients exposés, et que la probabilité de dépasser la dose maximale était significativement plus élevée avec la prégabaline, qu'avec la gabapentine ou la duloxétine. Par ailleurs, une analyse complémentaire avait été faite sur ce qu'il advenait des sujets n'ayant pas d'antécédent de troubles de l'usage de substances avant l'initiation d'un traitement par duloxétine, gabapentine et prégabaline. Les résultats

¹ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-depharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>

de cette analyse secondaire suggéraient une évolution possible vers une dépendance primaire pour 10% des sujets mésuseurs de prégabaline ou de gabapentine, significativement supérieur à ceux mésuseurs de duloxétine.

En 2019, l'actualisation des données d'addictovigilance, sur la période 2014-2018 (présentée en CT CEIP du 21/03/2019) mettait en évidence une augmentation marquée du nombre de cas. L'usage problématique avait pu être caractérisé : abus en contexte de polyconsommation, recherche d'effets récréatifs ou de « défonce », escalade des doses, difficultés à arrêter... Une des populations identifiées comme détournant la prégabaline était celle d'usagers de drogues étrangères y compris mineurs. Dans les outils des CEIP-A, il était observé : une nette augmentation des ordonnances suspectes en 2018 (enquête OSIAP) et des décès imputables à la prégabaline (identifiés entre 2014 et 2016, 2 dans DRAMES et 4 dans DTA ; à noter que la prégabaline n'était pas systématiquement recherchée). Une augmentation récente très marquée pour tous les aspects de mésusage était également observée en termes de trafic de rue souligné par l'apparition depuis 2018 de la prégabaline dans les saisies de police, de gendarmerie et des douanes.

Le 27 juin 2019, la Commission des Stupéfiants & Psychotropes était sollicitée pour rendre un avis sur les propositions de modification de prescriptions et délivrance de la prégabaline et aider à la réflexion d'une communication ciblée vers les populations isolées.

En septembre 2019, l'association Française des Centres d'Addictovigilance a diffusé auprès de l'ensemble de ses partenaires (territoriaux et nationaux) le bulletin dédié aux gabapentinoïdes (http://addictovigilance.fr/IMG/pdf/bulletin_pregabaline.pdf , Annexe).

Le 11 mars 2020, des représentants des CEIP-Addictovigilance et des analystes de la SFTA se sont réunis en vue d'établir des recommandations pour la réalisation d'investigations toxicologiques dans les cas impliquant les nouveaux produits de synthèse (NPS). Cette nouvelle version de recommandations concerne à la fois des situations cliniques d'exposition aux NPS chez le vivant et les décès rencontrés dans la pratique de toxicologie biologique ou médico-judiciaire. Compte tenu des éléments nouveaux (mentionnés dans ce rapport), il a été proposé d'inclure dans les recherches toxicologiques la prégabaline et la gabapentine (<https://www.sfta.org/articles/view/recommandations-de-la-sfta-pour-la-realisation-des-analyses-toxicologiques-impliquant-des-nps-version-2020>, Annexe)

Plusieurs éléments remontés au cours de l'année 2019 et début 2020 (contexte européen, SIMAD, données OSIAP) ont conduit à proposer, un an après le précédent rapport, une actualisation des données d'addictovigilance de la prégabaline. Ce rapport présente l'actualisation des données en France au 31 décembre 2019, ainsi qu'une mise à jour des données de la littérature, depuis le rapport précédent actualisé début 2019.

II. Méthodes

1. Données du laboratoire (fournies et utilisées)

Les laboratoires Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Krka, Mylan, Novartis, Teva, Zentiva et Zydus, commercialisant des spécialités pharmaceutiques contenant de la prégabaline, ont été sollicités pour fournir leurs données d'utilisation en France entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019.

Les laboratoires ont également fourni les cas de mésusages, d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détournés notifiés pour la même période. Les cas extraits d'Eudravigilance ont été identifiés et exclus de l'analyse. Ces données ont été complétées avec les faits marquants et données d'intérêt disponibles au 31 juin 2020.

2. Données d'exposition

Les données OpenMedic de l'assurance maladie ont été utilisées pour estimer la prévalence d'exposition à la prégabaline en France et le nombre d'utilisateurs par région. Les données ont été confrontées à celles de la gabapentine.

3. Méthodologie de recherche via le réseau d'addictovigilance

Le réseau des CEIP-A a été sollicité en mai 2020 pour la transmission des cas d'abus et de dépendance rapportés entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019 avec la prégabaline. Ces données ont été complétées avec les faits marquants et données d'intérêt disponibles au 31 juin 2020.

Les signalements relatifs à des comportements de nomadisme, demandes suspectes de prescription, falsification d'ordonnances ou suspicion de trafic, sans autre information clinique, ont été classés comme « DivAS ». Les déclarations d'abus/dépendance avec la prégabaline et de complications cliniques liées au mésusage ont été classées comme « NotS » lorsqu'elles rassemblaient les critères minimum suivants : 1 sujet (âge ou classe d'âge, genre), effet clinique dont abus/dépendance, ou en « DivAS » lorsque ces critères minimums n'étaient pas réunis.

4. Outils spécifiques du réseau d'addictovigilance consultés

Les outils OSIAP, OPPIDUM, DRAMES, DTA, SOUCHI ont été interrogés pour les années 2017 et/ou 2018 (d'après les dernières données disponibles pour le précédent rapport). Lorsque cela était possible, la requête a été complétée avec les données disponibles pour l'année 2019. Pour l'enquête OSIAP : l'analyse a également porté sur la gabapentine.

Précisions DRAMES / DTA, méthode d'imputabilité (CEIP-A de Grenoble) : l'imputabilité est faite sur les concentrations sanguines (ou autres matrices si pas de sang) et ensuite s'appuie sur différentes références dont une review de C. Hiemke et al. de 2017 (Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology : update 2017). **Pour la prégabaline, la concentration sanguine thérapeutique retenue est de 2 à 5 mg/L, la concentration toxique à 10 mg/L et la concentration potentiellement létale de 25 mg/L.** Cette dernière valeur (qui n'est pas issue de la publication citée), avait été fixé par un laboratoire de toxicologie parisien (Toxlab) et issue d'une publication de 2 cas mortels dont l'un avait une concentration de 25 mg/L (Button et coll. Two fatalities involving pregabalin *Toxicol Clin Pharmacol* 2010, 77 : 247-248).

5. Méthodologie de recherche dans la BNPV

La requête a porté sur les données enregistrées entre le 01/12/2019 et le 31/12/2019, pour la substance active « prégabaline », sans distinction de l'imputabilité OMS (suspect, concomitant, en interaction). Les termes MedDRA suivants ont été sélectionnés pour la requête: *Abus de médicaments et de produits chimiques (HLT), Troubles liés à une substance et troubles addictifs (HLT), Syndrome de manque d'activité (PT), Détournement de médicament (PT), Humeur euphorique (PT), Utilisation de médicament par voie d'administration non approuvée (LLT), Dysthymie (LLT).*

Les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné ont été recherchés dans l'échantillon sélectionné. Les cas de syndromes de sevrage ou de surdosages non intentionnels n'ont pas été retenus. Les cas-doublons enregistrés par le Réseau Français d'Addictovigilance saisis dans la BNPV ont été identifiés et exclus de l'analyse.

6. Méthodologie de recherche bibliographique

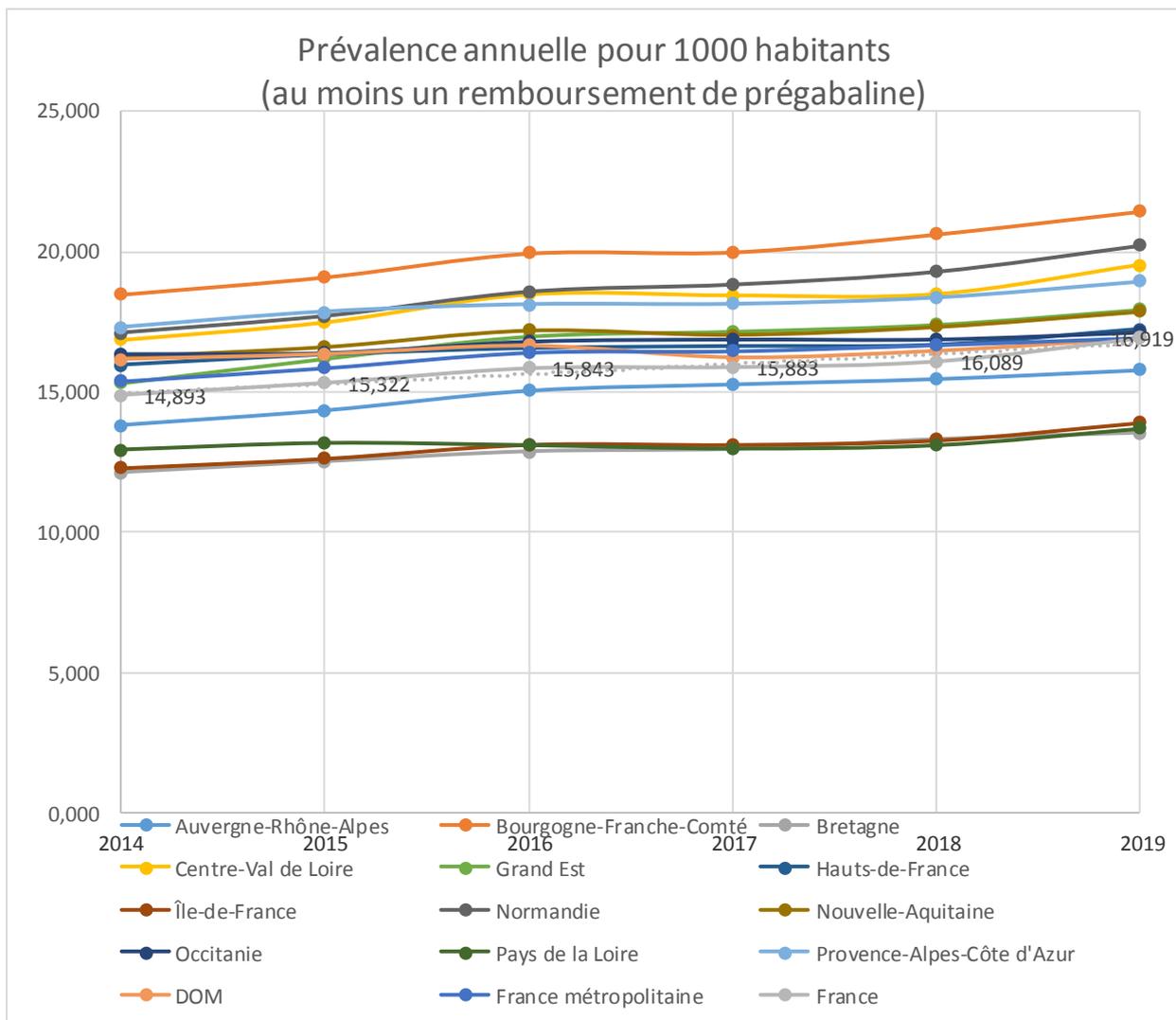
La recherche bibliographique a été faite sur PubMed pour la période du 01 janvier 2019 au 19 juin 2020. La requête utilisée était la suivante : "pregabalin"[MeSH Terms] OR "pregabalin"[All Fields] AND (("substance-related disorders"[MeSH Terms] OR ("substance-related"[All Fields] AND

"disorders"[All Fields]) OR "substance-related disorders"[All Fields] OR "abuse"[All Fields]) OR misuse[All Fields] OR ("behavior, addictive"[MeSH Terms] OR ("behavior"[All Fields] AND "addictive"[All Fields]) OR "addictive behavior"[All Fields] OR "addiction"[All Fields]) OR ("drug overdose"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "overdose"[All Fields]) OR "drug overdose"[All Fields] OR "overdose"[All Fields]). Cette recherche bibliographique a été complétée par les sources identifiées dans les publications ou la bibliographie personnelle des auteurs du rapport.

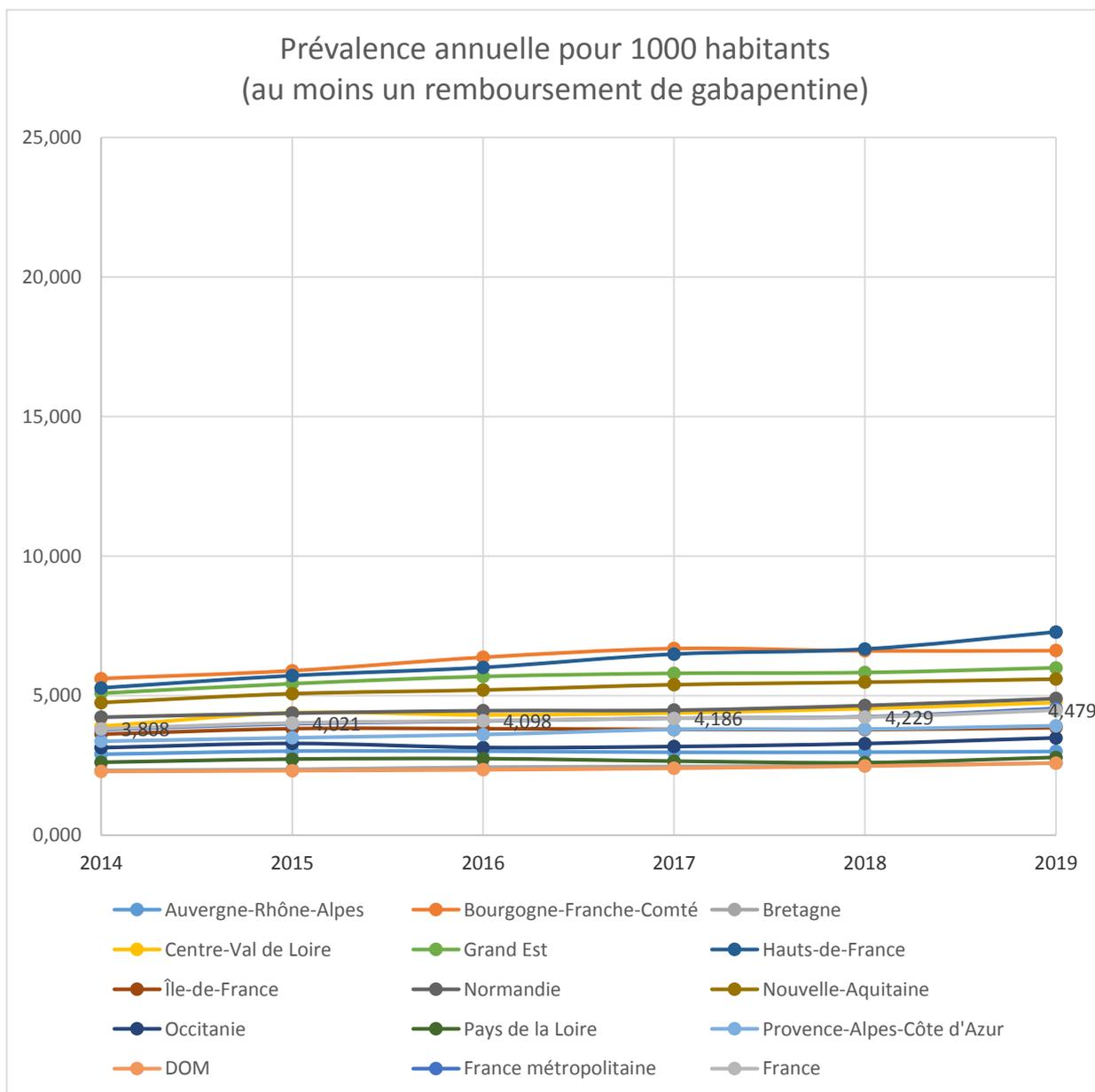
III. Résultats

1. Données d'exposition

Les données OpenMedic de l'assurance maladie ont été utilisées pour estimer la prévalence d'exposition à la prégabaline en France. La figure ci-dessus exprime le **taux de prévalence annuel des bénéficiaires ayant reçu au moins un remboursement de prégabaline dans l'année n, calculé par le nombre de consommateurs pour 1000 personnes** (selon les données de la population française, source INED).

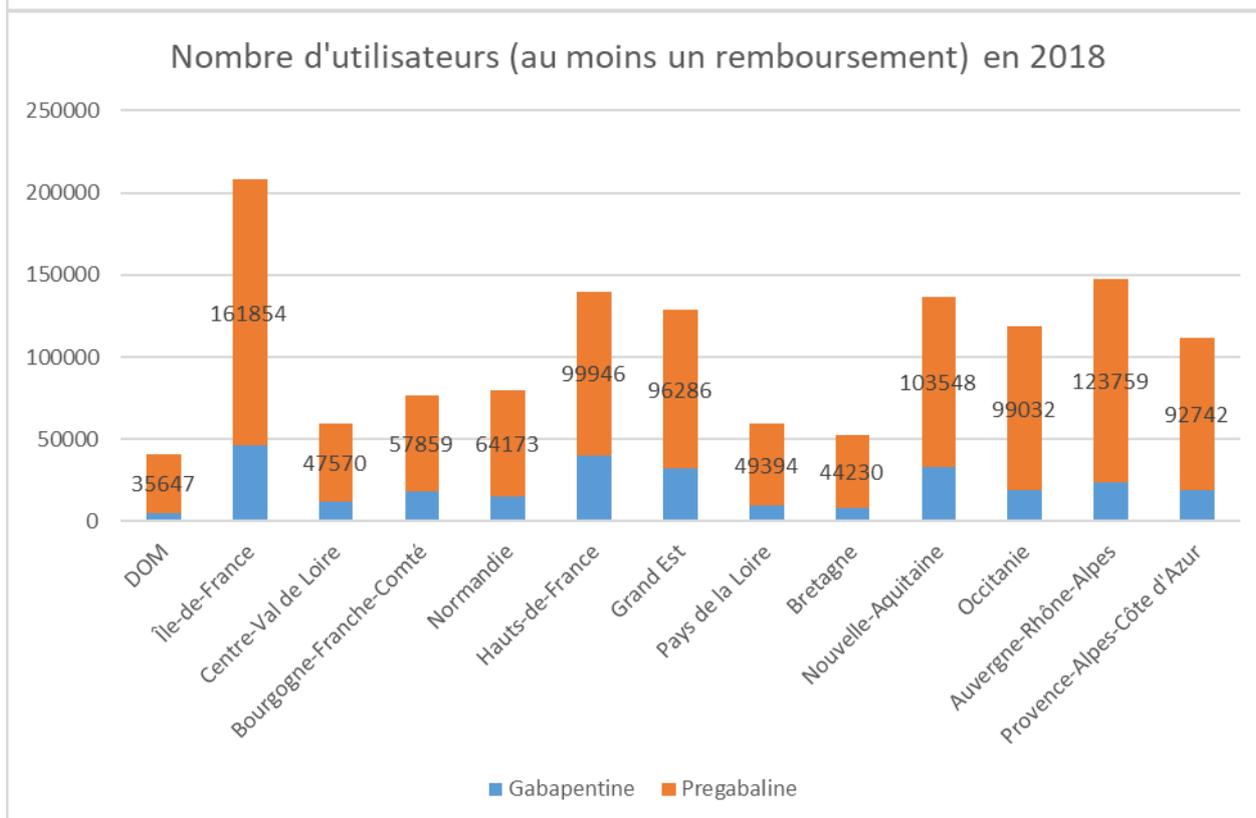
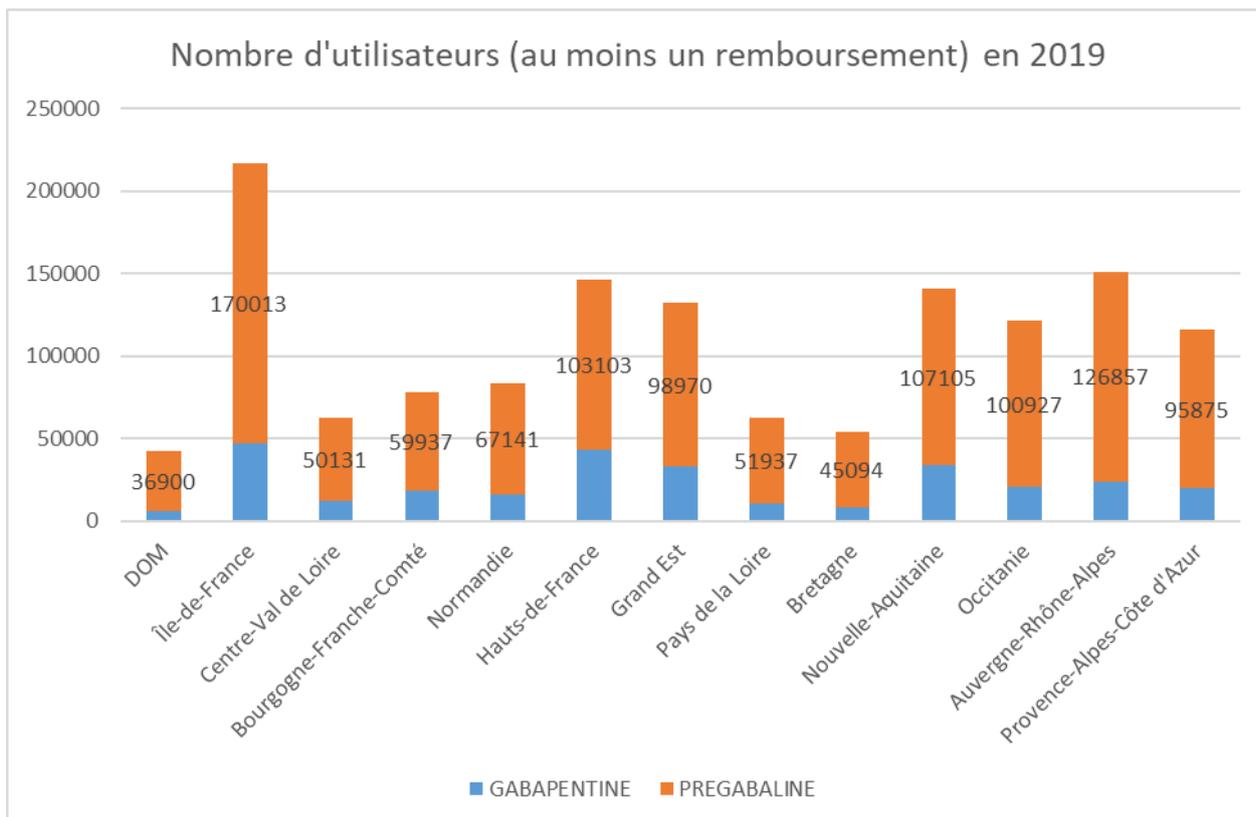


Pour information, voici le même graphique avec la prévalence estimée pour la gabapentine.



En France, 1 115 192 utilisateurs ont bénéficié d'au moins un remboursement de prégabaline en 2019 (294 082 de gabapentine) et 1 076 196 en 2018 (282 900 de gabapentine).

Enfin le nombre d'utilisateurs par région selon l'exposition à la prégabaline ou à la gabapentine est présenté dans la figure suivante pour 2019 (avec une comparaison à la situation 2018). Cette figure montre **une augmentation continue du nombre d'utilisateurs de prégabaline, et ceci dans toutes les régions, à l'exception des Hauts de France. Le nombre d'utilisateurs de gabapentine en comparaison reste environ 4 fois inférieur.**



2. Résultats du suivi national

2.1. Données issues des laboratoires pharmaceutiques

Les données présentées ont été transmises par 12 laboratoires commercialisant les spécialités à base de Prégabaline en France (Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Krka, Mylan, Novartis, Teva, Zentiva et Zydus).

Entre le 1 janvier 2019 et le 31 décembre 2019, parmi 5 cas directement déclarés au laboratoire, 3 ont été exclus (2 cas de surdosages non intentionnels liés à un mauvais schéma d'administration ou erreur médicamenteuse, 1 cas de pharmacovigilance).

Deux signalements d'Addictovigilance ont été retenus :

- En juin 2019, **un patient déclare être pharmacodépendant à la prégabaline, avec difficulté à l'arrêt de la consommation.** Il s'agit d'un homme présentant des antécédents d'abus (benzodiazépines et alcool), de trouble bipolaire et de douleurs. La prégabaline a été instaurée dans le cadre d'un traitement des douleurs neuropathiques. Des complications sont rapportées : anxiété, paranoïa et idées suicidaires.
- En septembre 2019, **un pharmacien d'officine signale une augmentation des prescriptions de prégabaline et Subutex® (buprénorphine).** La prégabaline est généralement prescrite à la dose de 300 mg, 1 gélule par jour et la buprénorphine à 16 mg, 1 comprimé par jour. Le profil de certains demandeurs est décrit : hommes jeunes, présentant des ordonnances venant majoritairement d'un même prescripteur.

Au cours de l'année 2019, aucune information relative à des ventes inhabituelles ou suspicion de trafic n'est signalée par les laboratoires.

En janvier 2020, un laboratoire notifie l'arrestation d'un adolescent retrouvé avec 10 boîtes de prégabaline 300 mg, qui revend les comprimés au marché noir. La notification est faite par la police, qui tente de retrouver la pharmacie ayant délivré et l'origine des prescriptions.

En juin 2020, un laboratoire signale une augmentation des ventes de Prégabaline 300 mg (+38%) sur le 1^{er} trimestre 2020 par rapport au 1^{er} trimestre 2019 ; augmentation que le laboratoire attribue à un sur-stockage par les grossistes en période de confinement COVID-19.

2.2. Données issues de la BNPV

La requête a permis d'identifier 93 cas, mais seuls **2 n'ont pas été collectés par le réseau d'addictovigilance :**

- En juillet 2019, un patient rapporte une **tolérance à l'effet antalgique de la prégabaline avec augmentation des doses consommées** (prescrite pour des douleurs neuropathiques), un « **état de manque** » avec **idées suicidaires** soulagé par la consommation de novo de prégabaline (N° BNPV : RE20190908).
- En août 2019, un **homme de 17 ans, a présenté un coma après avoir ingéré des grandes quantités de clonazépam et prégabaline associés à du cannabis (intentionnalité non**

suicidaire évaluée). Le sujet est connu pour abuser de ces trois substances quotidiennement. L'évolution a été favorable (N° BNPV : PV20190538).

2.3. Données issues du système national d'addictovigilance

Synthèse des signalements entre 2014 et 2019 :

- **Le nombre de signalements (NotS et DivAS) rapportés au réseau est stable entre 2014 et 2017 (représentant moins de 1% des cas du réseau), s'intensifie à partir de 2018 (N=106, 1,6% des cas) et prend une plus grande ampleur en 2019 (N=234, 3,5%) (Figure 1)**
- **Les données cliniques (121 NotS) collectées en 2019 étayent les observations faites dans le précédent rapport :**
 - o **Les sujets sont majoritairement des hommes (82,6%), jeunes (27,6 ans en moyenne), avec une part importante de sujets mineurs (25,6%)**
 - o **L'usage détourné est essentiellement à visée de défonce/euphorie et en contexte de polyconsommation de substances psychoactives. Mais pas uniquement, consommation à des fins thérapeutiques également (anxiolyse, antalgie, y compris hors AMM à visée hypnotique)**
 - o **La majorité des sujets (69%) sont connus pour des antécédents d'abus/dépendance, mais on note un cas pour lequel il est précisé l'absence de tels antécédents (et dans le reste des cas, près d'un tiers, cette information n'est pas connue)**
 - o **Les benzodiazépines sont les premiers médicaments co-consommés par les sujets présentant un trouble d'usage de la prégabaline (retrouvées dans 65,0% des cas impliquant au moins une autre substance). Le clonazépam est cité dans plus de la moitié des cas.**
 - o **La prégabaline est essentiellement obtenue illégalement (deal/achat de rue et nomadisme ou fausse prescription)**
 - o **Le phénomène est décrit en garde-à-vue, détention ou centres de rétention administrative (19% des sujets)**
- **Les données cliniques (121 NotS) collectées en 2019 mettent en évidence d'autres aspects:**
 - o **Les principales complications liées à l'abus/usage détourné de prégabaline sont neuropsychologiques (troubles de la conscience).**
 - o **Des cas de pharmacodépendance à la prégabaline sont rapportés dans 33 cas (et certains sujets sont en demande d'une prise en charge spécifique).**

2.3.1. Notifications spontanées et DivAS 2019

L'analyse des données a porté sur **234 déclarations (113 DivAS et 121 NotS) rapportées par le réseau des CEIP entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019**, soit 3,5% de l'ensemble des cas rapportés au réseau cette même année.

L'évolution du type et du nombre de déclarations analysées dans les enquêtes entre 2014 et 2019 est représentée **Figure 1**.

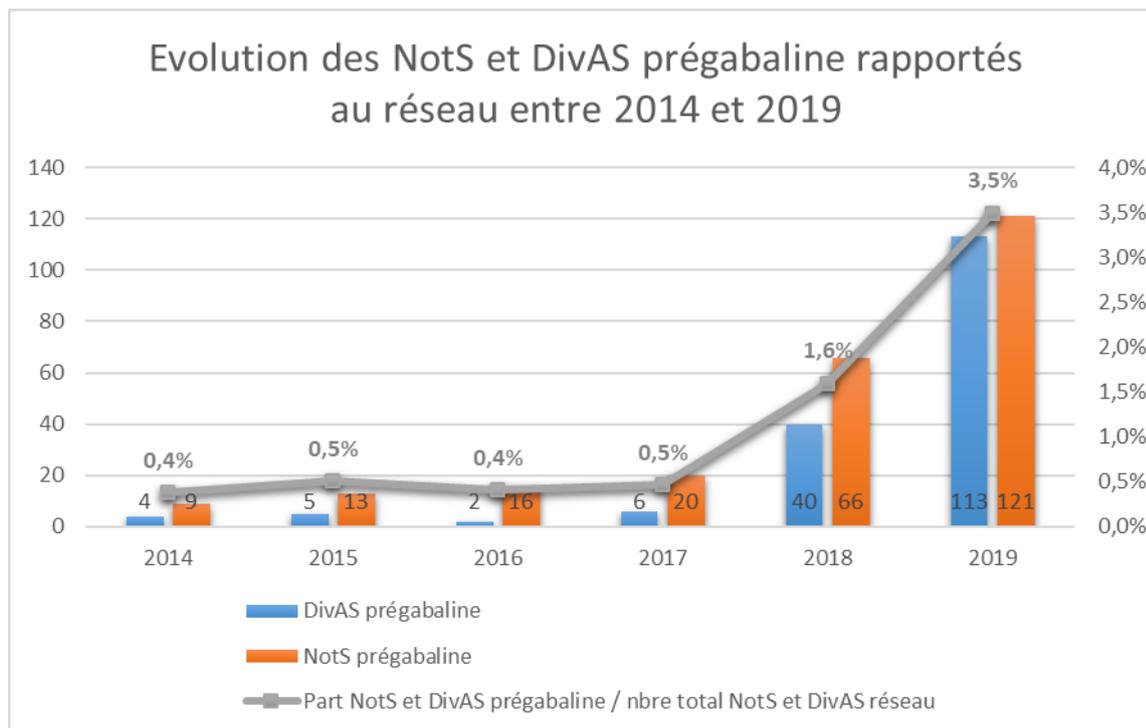


Figure 1

- **Informations issues des 113 DivAS**

Ces signalements mettent en évidence :

- **des comportements suspects de mésusage (n=97)** tels que l'obtention illégale par nomadisme pharmaceutique et/ou médical, *doctor shopping*, falsification/vol d'ordonnances, ordonnances de complaisance, demandes suspectes de prescription ou en pharmacie, obtention de grandes quantités ou encore obtention au marché noir et trafic,
- **des usages détournés dans des populations spécifiques** : mineurs/jeunes de moins de 30 ans) (n=38), sujets vus en garde à vue/détention/centre de rétention administrative (n=20), sujets connus pour troubles d'usage de substance (n=3),
- **des comportements agressifs (n=4)** pour obtenir la prégabaline (auprès de médecins ou pharmaciens),
- **des prescriptions inappropriées de prégabaline (n=2)** : prescription hors-AMM de prégabaline indiquée pour le sevrage en méthadone, prescription inappropriée à la sortie d'hospitalisation en secteur psychiatrique avec association de méthadone à forte dose (120 mg/j), tramadol, prégabaline et benzodiazépines,

- 1 information succincte concerne le témoignage d'un usager ayant administré la naloxone (Nalscue®) à un sujet faisant une overdose opioïde en contexte de consommation d'héroïne et prégabaline.

- **Description clinique et informations issues des 121 NotS**

Description de la population

Parmi les 121 NotS, **100 (82,6%) concernent des hommes** et 21 (17,3%) des femmes. **L'âge moyen est de 27,6 ans (3 données manquantes) et 31 (25,6%) sujets sont mineurs.**

L'origine géographique des sujets est précisée dans 25 (20,7%) cas : les consommateurs sont originaires du Maghreb dans 21/25 cas et des Pays de l'Est-Géorgie et Bulgarie- dans 4/25 cas.

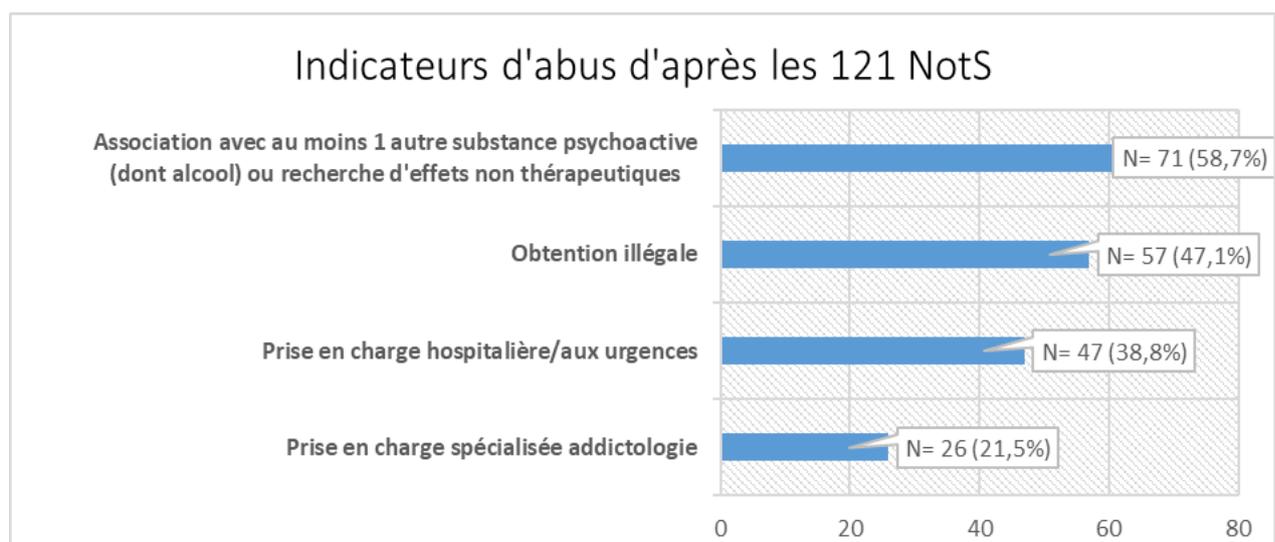
Dans 23 (19,0%) cas, les sujets sont vus lors d'une garde-à-vue, en détention ou dans des centres de rétention administrative.

Des conditions de vie précaires (personnes sans papiers, isolées et/ou migrantes) sont rapportées dans 29 (24,0%) cas.

Des antécédents d'abus/polyconsommation de substances psychoactives sont connus chez 84 (69,4%) sujets, dont 25 consomment des MSO (buprénorphine dans 15 cas et méthadone dans 10 cas). **Dans 1 cas le sujet n'a pas d'antécédent d'abus/dépendance connu, et dans 36 (29,8%) cas l'existence ou non de tels antécédents n'est pas précisée.**

Des antécédents psychiatriques sont connus chez 30 (24,8%) sujets, de douleurs chroniques chez 9 (7,4%) sujets et d'épilepsie chez 3 (2,5%) sujets.

Indicateurs d'abus



Parmi les 121 Nots :

- **71 (58,7%) concernent un usage détourné de prégabaline, avec une consommation associant au moins une autre substance psychoactive (y compris alcool) ou la recherche d'effets non thérapeutiques**
 - o Les substances associées sont : des benzodiazépines (n=35, dont clonazépam dans 18 cas), le cannabis (n=23), la cocaïne (n=18), des opioïdes (n=16), MDMA (n=12), alcool (n=9)
 - o Les effets non thérapeutiques recherchés sont : une euphorie ou défonce (n=24), récréatif sans autre information (n=10), pour limiter la consommation ou remplacer d'autres substances (cocaïne, benzodiazépines ou opioïdes) (n=8), IMV/TS (n=5), potentialiser les effets d'autres substances (cocaïne ou opioïdes) (n=3), à visée psychostimulante (n=3)
 - o La voie intranasale est mentionnée dans 2 cas
- **57 (47,1%) mentionnent au moins un moyen d'obtention illégal** : deal/rue, prescription fausse/falsifiée/suspecte, don. Le mode d'obtention n'est pas précisé dans 48 (39,7%) NotS.
- **47 (38,8%) indiquent une prise en charge hospitalière ou admission aux urgences** (*décrit plus bas dans « Complications cliniques »*)
- **26 (21.5%) sujets sont en demande ou bénéficient d'une prise en charge spécialisée en addictologie en lien avec un trouble d'usage de prégabaline**

Parmi les 31 sujets mineurs :

- 25 hommes, 6 femmes
- l'origine géographique des sujets est précisée dans 7 cas : Maghreb dans 6 cas et des Pays de l'Est (Bulgarie) dans 1 cas
- dans 6 cas, les sujets sont vus lors d'une garde-à-vue, en détention ou dans des centres de rétention administrative. Des conditions de vie précaires (personnes sans papiers, isolées et/ou migrantes) sont rapportées dans 15 cas.
- Obtention : au moins un moyen d'obtention illégal dans 11 cas, 1 cas d'obtention dans la pharmacie familiale et 1 prescription (donnée inconnue dans 18 cas)
- Concernant les autres indicateurs d'abus : 23 ont consommé la prégabaline avec au moins une autre substance psychoactive (y compris alcool) ou la recherche d'effets non thérapeutiques (dont 1 en contexte d'IMV/TS), 20 ont eu une prise en charge hospitalière en lien avec un usage problématique de prégabaline, 4 sont en demande ou bénéficient d'une prise en charge spécialisée en addictologie,

Complications cliniques

- Aigues, ayant nécessité une admission aux urgences ou une hospitalisation (n=47)

Symptômes cliniques	Toutes expositions N=47	Pregabaline seule N = 10	Substances associées N = 37	Détail des substances associées
Troubles de la conscience (GCS > 9, somnolence, désorientation/confusion)	20	7	13	Benzodiazépines, 8 Alcool, 4 Cannabis, 3 ; Amphétamines, 3 Opioides, 2 Cocaine, 2 ; Autres médicaments psychotropes, 2
Coma (GCS ≤ 9)	16	0	16	Benzodiazépines, 13 Cannabis, 8 Opioides, 7 Cocaine, 6 Amphétamines, 5 Alcool, 4 ; Autres médicaments psychotropes, 4
Tableau d'overdose opioïde (trouble de la conscience, détresse respiratoire, myosis)	8	0	8	Opioides, 6 ; Cannabis, 6 Benzodiazépines, 5 Cocaine, 4 Amphétamines, 3 Alcool, 2
Troubles du comportement (agitation, agressivité)	7	0	7	Benzodiazépines, 4 ; Cannabis, 4 Cocaine, 2 Amphétamines, 1 ; Opioides, 1 ; Autres médicaments psychotropes, 1
Intubation	5	0	5	Benzodiazépines, 5 Opioides, 3 Cannabis, 2 ; Autres médicaments psychotropes, 2 Amphétamines, 1 ; Alcool, 1
Décès (inclus dans DRAMES 2019)	4	0	4	Opioides, 4 ; Cocaine, 4 Benzodiazépines, 3 ; Alcool, 3 Autres médicaments psychotropes, 2 Cannabis, 1
Mouvements choréïques /Dyskinésie	2	0	1	Alcool, 1 ; Benzodiazépines, 1 ; Autres médicaments psychotropes, 1 ; Amphétamines, 1
Bradycardie	2	0	2	Benzodiazépines, 2 ; Cocaine, 2 Autres médicaments psychotropes, 1
Tachycardie	2	0	2	Amphétamines, 1 ; Cocaine, 1 ; Cannabis, 1
Hypoglycémie	2	1	1	Benzodiazépines, 1 ; Cocaine, 1 ; Cannabis, 1
Vomissements	2	0	2	Amphétamines, 1 ; Cocaine, 1 ; Alcool, 1
Convulsion	1	1	0	
Defaillance multiviscérale, encéphalopathie toxique	1	0	1	Opioides, 1 ; Benzodiazépines, 1 ; Autres médicaments psychotropes, 1
Hyperthermie	1	0	1	Benzodiazépines, 1 ; Opioides, 1 ; Cannabis, 1 ; Cocaine, 1
Pas de complication décrite	0	1	0	

Les 4 décès sont survenus en 2019 et seront inclus dans DRAMES 2019 (données toxicologiques disponibles). Il s'agit de 4 hommes âgés de 33, 35, 43 et 44 ans. Le fait marquant concerne un décès survenu en milieu festif. D'autres substances psychoactives étaient co-impliquées dont la méthadone et la cocaïne dans les 4 cas.

- Sur le long terme

Sont décrit des cas de :

-Pharmacodépendance à la prégabaline : 33 (27,3%) cas. Des syndromes de sevrage sont décrits (et concernent la prégabaline seule) dans 18 cas : douleurs (5), anxiété (3), sueurs (3), craving (2), paresthésie (1), anorexie (1), asthénie (1), dépression/idées suicidaires (1), trouble du sommeil (1),

nausées (1), hyperhidrose (1), tremblements (1). On compte 5 hospitalisations pour sevrage (dont 3 cas où la prégabaline est la seule substance concernée).

- Troubles du comportement / agressivité : 4 cas
- Ralentissement psychomoteur, troubles cognitifs : 4 cas
- Dépression / dysthymie / humeur basse : 3 cas
- Cardiomyopathie hypertrophique : 1 cas

2.3.2. Notifications spontanées et DiVAS disponibles en 2020

- **Données issues du Centre Anti-Poison - Toxicovigilance de Lille**

- Evolution croissante au cours du temps du nombre d'appels concernant la prégabaline : 28 en 2018, 42 en 2019 et 12 appels au 22/04/2020

- En 2020, 7 cas enregistrés au CAPTV ont été documentés par le CEIP-A de Lille et concernent des faits survenus en 2019 :

- 6 cas concernent des sujets mineurs (14 à 16 ans), en situation de précarité ou d'isolement, ayant présenté des complications neurologiques (coma, somnolence, ralentissement psychomoteur, amnésie) après un usage non médical de prégabaline (doses ingérées 300 mg à 2100 mg/prise, 2 données manquantes). La prégabaline était majoritairement consommée avec d'autres substances (benzodiazépines, tramadol, cocaïne ou alcool).

- 1 cas concerne un homme de 29 ans, présentant des antécédents d'abus d'alcool et cocaïne et mésusage de benzodiazépines et de multiples tentatives de suicide, ayant pris 5 gélules de prégabaline (prescrite) en une prise en contexte suicidaire. Il a été hospitalisé en service de psychiatrie.

- **Données rapportées pendant la période de confinement/déconfinement (SIMAD CONFINEMENT)**^{3,4}

Entre le 06/04/2020 (date du 1^{er} SIMAD CONF rapporté) et 01/07/2020, la prégabaline a fait l'objet de plusieurs signalements. **Le confinement a été le révélateur de cas cliniques d'abus et d'addiction à la prégabaline**, notamment dans des « groupes de jeunes » mineurs vivant souvent dans des foyers (le nombre de cas notifiés est inférieur au nombre de personnes addicts à la prégabaline dans ces foyers). La recherche d'une « défonce » et parfois d'hallucinations était souvent signalée. **Selon les dires mêmes des notificateurs, il s'agirait de la « partie émergée de l'iceberg »** du fait d'autres cas (« groupes de jeunes ») qu'ils ne pouvaient notifier, faute de temps, pour un dossier nominatif. **L'autre particularité de ces cas est que le signalement est effectué par des médecins qui ont des demandes insistantes de prescription de Lyrica® par des jeunes, souvent mineurs,**

au cours du confinement. Avant le confinement, les notifications spontanées provenaient surtout de pharmaciens signalant, notamment, de nombreuses ordonnances falsifiées de Lyrica®. Devant le refus des pharmaciens à délivrer du Lyrica® devant des ordonnances suspectes, les usagers auraient tendance à quérir une ordonnance « en règle » auprès du médecin. La fugue de certains mineurs, partant d'un foyer de jeunes, en période de confinement, peut traduire un refus de ce confinement mais aussi la nécessité d'obtention, « à l'extérieur », du Lyrica®, moins aisé à obtenir.

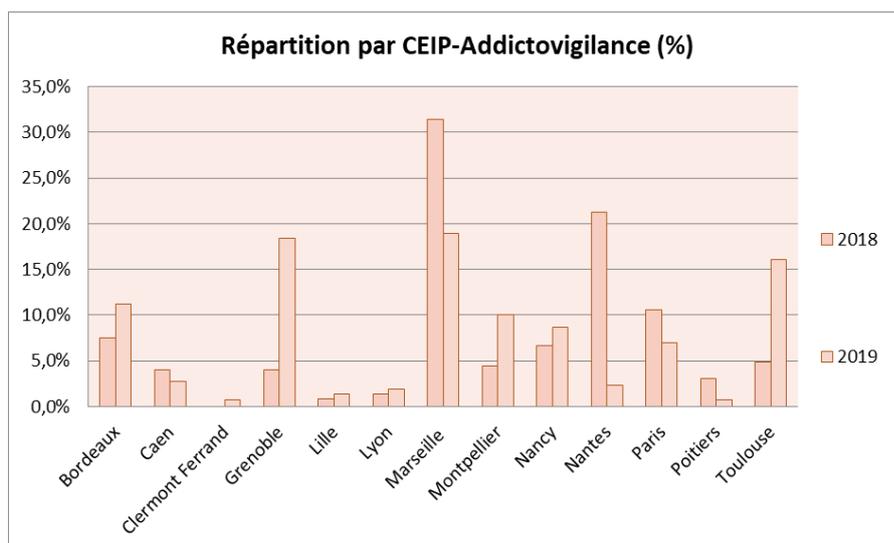
Treize cas cliniques impliquant la prégabaline ont été rapportés au réseau sur cette période, chez 7 hommes et 6 femmes, âgés en moyenne de 25 ± 12,4 ans (médiane de 20 ans pour les hommes et de 17 ans pour les femmes). La prégabaline était consommée seule dans 31% des cas ou en association à d'autres substances psychoactives dans 69% (dont benzodiazépines 78 % avec 29 % de ces cas avec plusieurs benzodiazépines, ecstasy/MDMA 44 %, cannabis 22 % et cocaïne 11 %). Les complications rapportées sont : des troubles de la conscience : 54 %, associations de plusieurs complications : 23 %, troubles du comportement : 15 %, troubles respiratoires : 15 %, hallucinations : 8 %, syndrome de sevrage : 8 % et une problématique de prise en charge sociale est rapportée dans 8 %des cas. Trois patients ont bénéficié d'un dosage toxicologique de prégabaline. **Un cas était un surdosage manifeste, chez un patient de 17 ans, nécessitant une hospitalisation pour dyspnée, somnolence et hallucinations.**

2.3.3.OSIAP

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
OSIAP prégabaline en nombre d'ordonnances (% d'ordonnances mentionnant la prégabaline par rapport au total des OSIAP)	10 (1,1%)	14 (1,5%)	21 (1,6%)	34 (2,6%)	226 (11,6%)	429 (22,5%)
OSIAP gabapentine en nombre d'ordonnances	0	0	0	1	1	1

Le nombre d'OSIAP mentionnant la prégabaline (nb d'ordonnances rapporté sur le total des OSIAP) dans l'enquête OSIAP augmente progressivement entre 2014 et 2017, puis nette augmentation du nombre et de la proportion d'OSIAP prégabaline à partir de 2018 ().

L'ensemble des territoires est concerné (figure ci-dessous) :



En 2018 et 2019, comme sur la période 2014-2017, les OSIAP présentées étaient essentiellement des ordonnances simples, suspectes de falsification essentiellement (ajout, modification). Le nom de spécialité Lyrica® concerne la majorité des citations (75%) (en comparaison aux citations des génériques, 25%).

Les sujets (n=226 en 2018, n=429 en 2019) qui ont présenté les OSIAP en 2018 et 2019 étaient majoritairement des hommes (84,7%), d'âge moyen 31,6 ± 9,8 ans (306/655 valeurs manquantes).

Evolution de l'âge entre 2014- et 2019 :

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	n= 10	14	21	34	226	429
AGE						
Valeurs non manquantes	8	6	11	14	110	239
Moyenne	43	43,8	48	35,1	31,9	31,5
ET	15,7	14,1	18,1	13,4	10,9	9,3
Min	24	30	22	20	17	16
Max	72	63	82	71	65	85

Les 10 médicaments psychoactifs les plus co-cités sur les OSIAP mentionnant la prégabaline au cours des années 2018 et 2019 réunies sont : 1/ clonazepam (28 citations) ; 2/ tramadol seul ou en association (26) ; 3/ diazepam (22) ; 4/ codéine en association (21) ; 5/ tropicamide (16) ; 6/ clorazépate (16) ; 7/ bromazepam (15) ; 8/ buprénorphine haut dosage (14) ; 9/ clomipramine (12) et 10/ olanzapine (7).

2.3.4.DRAMES et DTA

Le détail des cas DRAMES et DTA est présenté en annexe.

Les premières mentions de prégabaline dans ces enquêtes apparaissent en 2014. Sont présentés dans le tableau ci-dessous le nombre de décès pour lesquels la prégabaline a été imputée à un niveau 1 (score d'imputabilité fort) :

	2014	2015	2016	2017	2018
<i>DRAMES</i>					
Nombre de sujets	1	0	1	0	6
<i>DTA</i>					
Nombre de sujets	2	1	1	2	2

- DRAMES :

Parmi les 8 décès, on compte 8 hommes, âgés de 25 à 45 ans.

La prégabaline n'est jamais la seule substance responsable du décès. Les substances conjointement impliquées dans les décès sont : méthadone 4/8 ; cocaïne ou métabolites 3/8 ; olanzapine 2/8, buprénorphine 1/8. Les concentrations de prégabaline varient entre 11 (toxique) et 154 mg/L (4 fois supérieure à la concentration potentiellement létale).

A noter que les résultats DRAMES 2019 ne sont pas disponibles à la date de ce rapport mais 4 décès DRAMES 2019 sont déjà connus (voir page 19).

- DTA :

Parmi les 8 décès, on compte 6 femmes et 2 hommes, âgés de 38 à 76 ans.

Dans 1 seul cas, la prégabaline est la seule substance responsable du décès (concentration toxique à 17 mg/L, avec deux autres molécules présentes mais non responsables du décès, tramadol et cyamémazine). Dans les autres cas, les concentrations de prégabaline varient entre 9 mg/L (dose limite toxique) et 59.5 mg/L (2,4 fois supérieure à la concentration potentiellement létale).

2.3.5.OPPIDUM

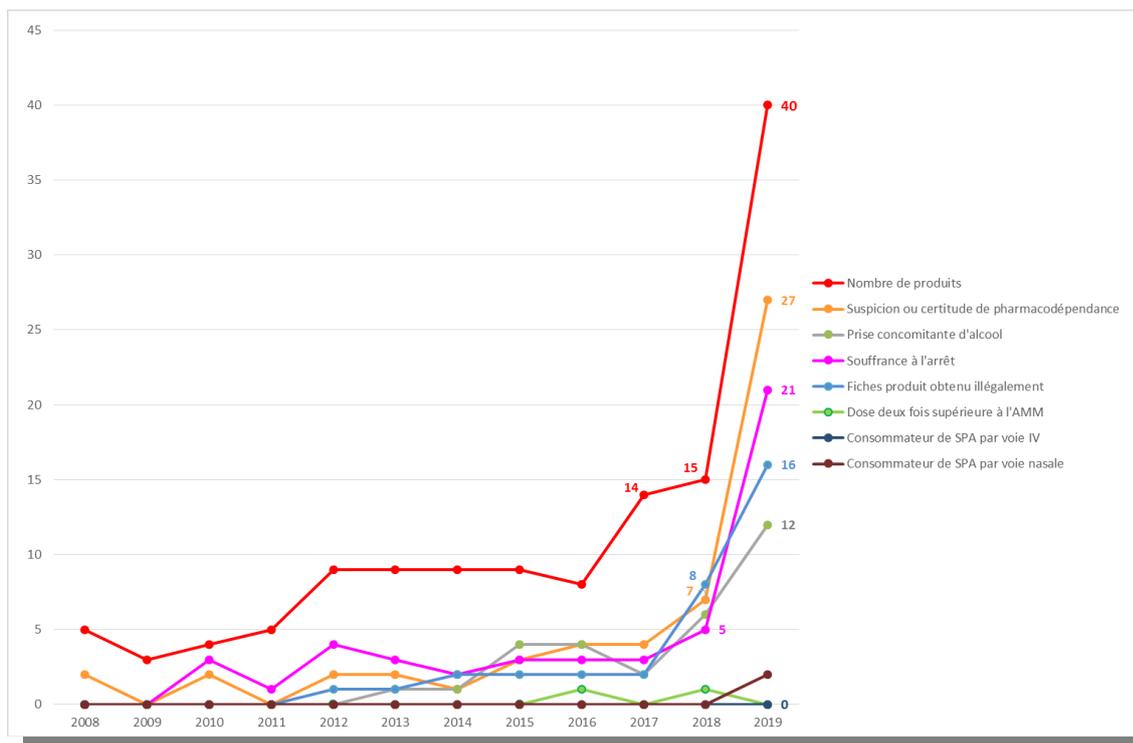
La première mention de prégabaline apparaît dans l'enquête 2008.

Evolution du nombre de sujets consommant de la prégabaline :

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
OPPIDUM en nombre de sujets (% par rapport au nombre total de sujets inclus)	5 (0.1%)	9 (0.2%)	9 (0.2%)	9 (0.2%)	9 (0.2%)	8 (0.2%)	13 (0.2%)	15 (0.3%)	40 (0.7%)

Jusqu'en 2018 le nombre de citations de prégabaline était relativement stable dans OPPIDUM. **En 2019, un niveau de consommation jamais atteint est constaté avec 40 sujets soit un facteur multiplicatif de 2,6 par rapport à 2018** Le profil des sujets consommant de la prégabaline (années 2018 et 2019 confondues) :

- Essentiellement des **hommes** (1 femme en 2018, 3 femmes en 2019)
- Essentiellement **polyconsommateurs**
- Près de 60% sont sous protocole de substitution (essentiellement sous méthadone) (en diminution par rapport à 2017)
- **Plus de la moitié des sujets (55%) sont consommateurs de benzodiazépines et apparentés**
- La prégabaline est consommée par voie orale essentiellement (96.2%), mais on compte 3 mentions d'inhalation et 2 mentions d'administration intranasale (pas de voie IV) ; quotidiennement (94.2%), aux doses de l'AMM (88.1%), dans le cadre d'une dépendance pour 53% des sujets.
- **Plus de la moitié des sujets (51.0%) déclarent une souffrance à l'arrêt de prégabaline, et 35% n'ont jamais arrêté**
- Le mode d'obtention principal de la prégabaline est par prescription suivie (62%), mais au moins un mode d'obtention illégal est mentionné dans une fiche sur deux.
- **En 2019, la prégabaline apparaît pour la première fois comme premier produit ayant entraîné une dépendance chez 2 sujets.**



Evolution des indicateurs de détournement de prégabaline (Rapport OPPIDUM 2019)

2.3.6. SOUMISSION CHIMIQUE

Pas de mention de la prégabaline dans l'enquête 2018 (ni dans les enquêtes précédentes, et ce, depuis l'ouverture de l'enquête)

3. Données bibliographiques

A partir de la requête utilisée dans PubMed, 49 publications ont été identifiées : 22 ont été exclues car n'apportaient pas de données d'intérêt en Addictovigilance ou étaient en langue étrangère (hors anglais), 5 ont déjà été citées dans le précédent rapport (Crossin et al. 2019⁵, Driot et al. 2019¹, Murnion et al. 2019⁶, Cairns et al. 2019⁷ et Coutens et al. 2019⁸) et 22 ont été retenues et décrites ci-dessous.

3.1. Etude chez l'animal

Althobaiti et al. ont exploré : 1/ le potentiel d'abus de différentes doses de prégabaline via le test de préférence de place conditionnée (CPP) et 2/ le rôle potentiel du transporteur du glutamate (GLT-1) dans le comportement de recherche de la prégabaline (transporteur situé dans la membrane des cellules gliales qui capte le glutamate présent dans la fente synaptique) via un pré-traitement par ceftriaxone (puissant activateur de l'expression des transporteurs GLT-1). Les auteurs concluent : **1/ à un effet sur la récompense dose-dépendant de la prégabaline** ; les doses de 60 et 90 mg/kg

induisent une préférence de place conditionnée (contrairement aux doses de 30 mg/kg testées dans cette étude et aux résultats d'autres études ayant testé de plus faibles doses), **2/ en faveur de l'hypothèse glutamatergique du potentiel d'abus de la prégabaline** ; les comportements de recherche aux doses addictives/élevées de prégabaline (60 et 90 mg/kg) étant supprimés avec un pré-traitement par ceftriaxone. En d'autres termes, ces résultats suggèrent que les fortes doses de prégabaline entraîneraient une addiction médiée par l'altération de l'expression des transporteurs GLT-1 (dans le sens d'une down-regulation) ce qui diminuerait la re-capture de glutamate synaptique. La down-regulation de GLT-1 dans le noyau accumbens a été associée à des comportements de recherche et de poursuite d'auto-administration de drogues d'abus comme la cocaïne. D'autres études ont déjà démontré que la ceftriaxone reversait les comportements addictifs induits par une diminution de l'expression de GLT-1 dans les modèles de dépendance à la méthamphétamine, la cocaïne, l'alcool, la nicotine ou l'héroïne.

3.2. Etudes en population générale

Deux articles et une lettre à l'éditeur ont été identifiés⁹⁻¹¹.

- Elsayed et al., ont fait une revue narrative des cas d'**abus de prégabaline par voie intranasale**⁹. Les bases de données sont MEDLINE, EMBASE, Web of Science et EudraVigilance. **Treize cas ont été signalés en 10 ans (2008 à 2018)**, avec une augmentation ces dernières années du nombre de cas signalé. Les données sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Table 1. Enhanced Individual Case Line Listing provided from Eudra Vigilance Data Analysis System (EVDAS), adapted.

Country	Receive Date	Age, Sex	Primary Source Qualification	Serious	Death	Hosp.	Literature Reference	Indication	Concomitant Drugs	Reaction List/Outcome/Medical History
USA	10 December 2008	NS	Healthcare pro	No	No	No	No	No	No reported	intentional misuse/somnolence/ NA
UK	05 January 2013	28 male	Healthcare pro	Yes	No	Yes	No	No	methadone	drug abuse/syncope, recovered/NA
UK	26 July 2013	31 male	Healthcare pro	Yes	No	No	No	No	methadone, DZP	drug dependence/unknown/NA
Den	23 February 2012	20 male	Healthcare pro	Yes	No	Yes	No	GAD	ZLP, Que, Xep	drug abuse/seizure, limb injury, not recovered/schizophrenia
Japan	22 August 2014	63 male	Healthcare pro	Yes	Yes	No	No	neuralgia	nedaplatin, FRS, PCT	drug-induced liver injury/intentional misuse/death/oesophageal carcinoma/DM-II
UK	29 October 2014	NS male	Healthcare pro	Yes	Yes	No	No	No	No reported	death/NA
Ger	11 September 2014	42 male	Healthcare pro	Yes	No	Yes	No	No	No reported	drug dependence/withdrawal/ unknown/hepatitis C/drug dependence
France	29 November 2016	35 male	Healthcare pro	Yes	No	Yes	No	No	clonazepam, PCT	intentional product misuse/recovered/ Asthma/drug dependence
France	13 December 2016	35 male	Healthcare pro	Yes	No	Yes	No	No	No reported	conduction disorder/drug dependence/unknown/drug dependence/subutex
UK	23 June 2017	27 male	Non-Healthcare pro	Yes	No	No	No	anxiety	No reported	anxiety/intentional misuse/condition aggravated/NA
Ger	06 November 2017	NS	Healthcare pro	Yes	No	No	No	No	No reported	drug abuse/unknown/NA
Ger	18 January 2018	27 male	Healthcare pro	No	NA	NA	Snellgrove et al.	No	No reported	drug abuse/unknown/NA
Austria	25 January 2018	NS male	Non-Healthcare pro	Yes	No	No	No	No	No reported	drug abuse/euphoric mood/unknown/ drug withdrawal maintenance

NS = not specified; AA = not available; SAR = severe adverse reaction; Hosp. = Hospitalization; GAD = generalized anxiety disorder; DM = diabetes mellitus; DZP = Diazepam; PCT = Paracetamol; ZLP = Zolpidem; Que = Quetiapine; Xep = Xepion (Paliperidone Palmitate); FRS = Furosemide; PCT = Paclitaxel; NA = non-applicable; Ger = Germany; Den = Denmark.

Le profil d'utilisateur de prégabaline par voie intranasale était similaire à celui d'abuseur de prégabaline par voie orale. On retrouve une majorité d'hommes, de 34,2 ans en moyenne. Sur ces 13 cas, seulement 2 personnes avaient une prescription de prégabaline. A noter que 2 décès sont rapportés (Japon, UK), sans autre information sur le contexte de survenue.

-Isoardi et al. (Australie) ont analysé les **488 admissions à l'accueil des urgences pour une intoxication à la prégabaline, de sujets (> 15 ans) sur 5 ans (2014-2019)**¹⁰. Les sujets sont majoritairement des hommes jeunes (âge médian de 41 ans). Le contexte d'intoxication a changé au fil des ans, **les abus à visée récréative sont passés de 4% en 2014 à 39% en 2019** : au total, il y a eu **121 (25%) expositions à la prégabaline pour ses effets psychoactifs**. Parmi les 488 cas, 427 (88%) survenaient dans un contexte de polyconsommation. Les deux classes de médicaments les plus fréquemment retrouvées sont **les opioïdes (41%) et les benzodiazépines (36%)**. Concernant les effets indésirables, les **comas étaient associés à des doses plus élevées de prégabaline mais très rarement associés à des expositions à la prégabaline seule**. Concernant les cas de comas associant prégabaline et sédatifs, les doses des sédatifs (benzodiazépines et apparentés, oxycodone)

ingérées en plus de la prégabaline étaient supérieures à celles retrouvées pour les patients sans coma. Il est donc difficile d'interpréter la cause de ses comas. Des cas **d'hypotension** et de **convulsions** ont été rapportés, là aussi, les patients avaient une polyconsommation.

Ci-dessous le tableau résumant les caractéristiques des cas.

TABLE 1 Characteristics of pregabalin poisonings

	<u>All pregabalin exposures</u> n = 488	<u>Pregabalin-only</u> n = 59	<u>Deliberate self-poisonings</u> n = 341	<u>Recreational ingestions</u> n = 121
Number of patients	413	58	299	108
Male	237 (57%)	41 (71%)	151 (52%)	88 (81%)
Median age	41 years	39 years	42 years	36 years
IQR	31–50 years	31–50 years	32–50 years	28–43 years
Range	15–89 years	20–76 years	16–73 years	15–58 years
Pregabalin dose documented	396 (81%)	57 (97%)	296 (87%)	83 (69%)
Median pregabalin dose	1200 mg	1500 mg	1500 mg	900 mg
IQR	600–3000 mg	750–2700 mg	700–3150 mg	600–1500 mg
Range	75–16 800 mg	125–16 800 mg	75–16 800 mg	125–16 800 mg
Clinical findings				
Coma	77 (16%)	1 (2%)	56 (16%)	19 (16%)
Hypotension	26 (5%)	1 (2%)	19 (6%)	4 (3%)
Seizure	10 (2%)	3 (5%)	5 (1%)	4 (3%)
Management				
Intubation	50 (10%)	0	42 (12%)	9 (7%)
Vasopressors	15 (3.1%)	0	15 (4%)	0
Disposition				
Remained in ED	69 (14%)	21 (36%)	53 (16%)	14 (12%)
SSW	339 (70%)	38 (64%)	225 (66%)	97 (80%)
ICU	64 (13%)	0	51 (15%)	9 (7%)
Ward	16 (3%)	0	12 (3%)	1 (1%)
Median length of stay	16.6 h	13.1 h	18.2 h	13.4 h
IQR	10–25 h	6–20 h	12–30 h	9–18 h

ED = emergency department, h = hours, ICU = intensive care unit, IQR = interquartile range, SSW = short stay ward.

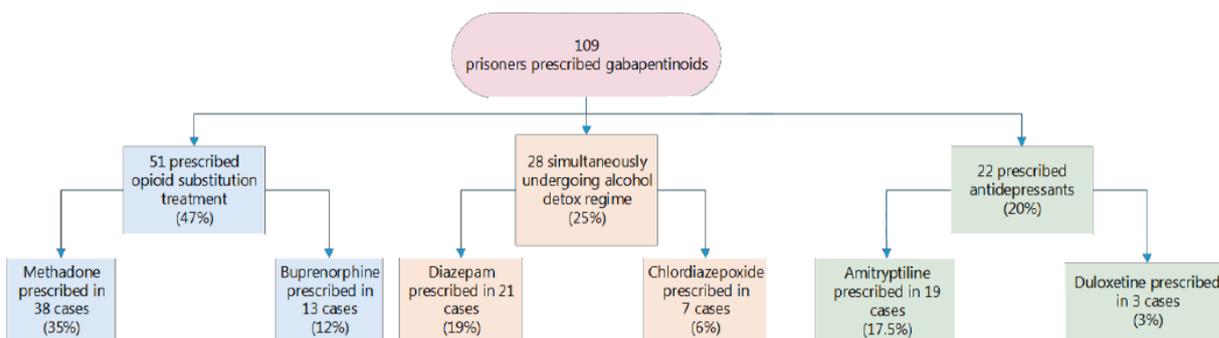
Une attention particulière a été portée aux **patients n'ayant pris aucune autre substance**. Il y a eu **59 cas** (pour 58 patients). **Un cas de coma** a été observé (ingestion de 2400 mg de prégabaline et le patient était naïf) ; 7 heures après la prise son score de Glasgow était à 6, puis, il est remonté à 14 11H après la prise de de prégabaline. **Trois cas de convulsion** ont été rapportés avec **600 mg** (patient ayant des antécédents de convulsions), **900 mg** et **1800 mg** de prégabaline. L'issue était favorable, les 3 patients ont eu une crise d'une minute environ, spontanément résolutive. **L'analyse des effets indésirables est complexe en raison de la polyconsommation des patients et des doses ingérées différentes.**

3.3. Etudes en milieu carcéral

Deux études et 1 lettre à l'éditeur ont été identifiées ¹²⁻¹⁴.

- Deeb et al. (Ecosse) ont analysé **904 échantillons urinaires provenant de détenus**, issus de **8 prisons différentes** ¹². Les participants étaient tous entrés et sortis durant le mois de novembre 2013. L'étude visait à **évaluer la prévalence et le potentiel d'abus des médicaments antiépileptiques dans cette population**. Et par extension les produits illicites consommés. En ce qui concerne la prégabaline et la gabapentine : **118 échantillons étaient positifs à la gabapentine (13%), 32 à la prégabaline (3,5%), et 12 étaient positifs aux deux médicaments (1,3%)**. L'anonymisation des données ne permettait pas de vérifier si les prisonniers possédaient une ordonnance ou non. Les concentrations, issues de dosages urinaires, se situent entre 0.5 et 1100 mg/L pour la gabapentine et entre 0.5 et 440 mg/L pour la prégabaline. Les médianes sont respectivement de 15 mg/L et 7.3 mg/L. **Vingt échantillons pour la gabapentine et 10 échantillons pour la prégabaline avaient des concentrations 5 à 50 fois supérieures aux valeurs médianes retrouvées en thérapeutique.**

- Soni et Walters (Angleterre, Londres) ont étudié la **prévalence de l'utilisation des gabapentinoïdes ainsi que les raisons de leur prescription**¹³. Durant 8 mois (décembre 2017 – juillet 2018), **109 prisonniers** de sexe masculin ont été inclus. Sur 109, il y a 66 prescriptions de prégabaline (61%) et 43 de gabapentine (39%). Parmi ces détenus, **13 % étaient connus pour avoir un usage détourné des gabapentinoïdes. L'indication a été spécifiée dans 72 prescriptions, seulement 50 % de ces indications correspondaient à l'AMM**. En revanche, les dosages et les fréquences d'administration étaient conformes aux recommandations. De plus, les auteurs retrouvent des **co-prescriptions plus ou moins appropriées** (interactions médicamenteuses et manque d'information au patient) (Figure extraite de la publication, ci-dessous)



3.4. Etudes chez les sujets abuseurs ou sous MSO

Quatre études ont été identifiées¹⁵⁻¹⁸.

- L'étude de Buttram et al. (USA) avait pour but d'apporter des informations sur le mésusage de la prégabaline à partir d'entretiens semi-directifs¹⁵. Seules 5 personnes mésusant la prégabaline ont participé. Cette étude n'apporte pas d'information nouvelle sur le profil des mésuseurs ou sur les motivations de mésusage.

- Lancia et al. (Italie) ont examiné les résultats de la **détection de la prégabaline (et autres substances telles que les opioïdes) dans les cheveux de 250 patients sous méthadone**¹⁶. Le but était de savoir si la prégabaline était détectable dans les cheveux des patients. Les auteurs se sont intéressés au lien potentiel entre la dose prescrite de méthadone et la prise de prégabaline. Les 250 patients présentaient des traces de méthadone dans leurs cheveux, ce qui était cohérent avec leur prescription de méthadone. Les opioïdes arrivaient en 1ère position pour les médicaments non prescrits (54 cas sur 250). Le cannabis arrivait à la 1ère place des produits illicites (74 cas sur 250). **La prégabaline non-prescrite a été détectée dans les cheveux de 35 patients (14%) des patients**. Plus de la moitié de ces patients avaient des résultats positifs à d'autres médicaments ou drogues. Selon les auteurs, le profil de patient consommant de la prégabaline non-prescrite correspond à 91% d'hommes dont 49 % avaient moins de 30 ans et 46 % entre 30 et 50 ans. En revanche, les auteurs ont classé les patients de l'étude en 3 groupes : faible, moyenne ou forte posologie de méthadone. Lors de l'étude de ces groupes, **il ne semblait pas y avoir de corrélation entre le dosage de méthadone et la consommation de prégabaline**. En revanche, l'étude ne permettait **pas de faire de lien entre la dose de prégabaline prise et la concentration retrouvée au niveau capillaire**.

- L'étude de Sutherland et al. (Australie) réalisée auprès d'un **échantillon d'usagers de drogues par voie IV** avait deux objectifs¹⁷: 1/ étudier le mode d'obtention (avec ou sans prescription) de la prégabaline, 2/ caractériser les relations entre la consommation de substances, la santé physique/mentale, le contexte sociodémographique et la consommation de prégabaline prescrite et non-prescrite chez ces abuseurs. Les données ont été collectées sur l'année 2018 auprès d'un échantillon non représentatif de 905 sujets injecteurs. Parmi eux, 225 (25%) ont déclaré avoir consommé de la prégabaline au cours des 6 derniers mois, dont seuls 10 % avaient une prescription. Moins de 1 % des usagers de prégabaline la consommaient par injection ; la voie orale était la plus utilisée. Les participants ont également précisé avoir utilisé des benzodiazépines sur prescription et

des médicaments opioïdes sans prescription en association avec la prégabaline (prescrite ou non). **L'utilisation de benzodiazépines non prescrites, de stimulants illicites et de surdosage non fatal dans l'année précédente étaient significativement associés à l'utilisation de prégabaline non prescrite.**

- Roche et Blaise (France) ont publié en 2020 **deux cas cliniques et les prises en charge de patients avec des antécédents d'abus d'opioïdes se présentant en CSAPA pour une demande d'aide au sevrage de prégabaline**¹⁸. Pour ces deux cas, la dépendance à la prégabaline était secondaire au sevrage d'une autre dépendance (opioïde ou à la cocaïne). Les patients ayant repris des consommations opioïdes pendant le sevrage de prégabaline, la prise en charge a notamment consisté en l'instauration de MSO. Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature des cas et séries de cas cliniques publiés jusqu'en août 2019 (y compris issus des données OPPIDUM) ; les points discutés par les auteurs n'apportent aucune information nouvelle comparativement à celles présentées dans les précédents rapports d'addictovigilance sur la prégabaline.

3.5. Etudes chez les sujets décédés

Six articles (dont 1 cas clinique) ont été retenues¹⁹⁻²⁴.

- Nahar et al. (Royaume-Uni) ont déterminé la prévalence de gabapentine et prégabaline dans une population de 3750 sujets décédés (substances non recherchées en routine)¹⁹. Les auteurs concluent que **l'absence de screening systématique conduit à une sous-estimation du nombre de décès associés aux gabapentinoïdes de plus de 50%, et à une prévalence supérieure de ces 2 substances chez les usagers d'héroïne : x4 prégabaline, x2 gabapentine.**

- L'étude de Simonsen et al. publiée en 2020 sur les **décès toxiques chez les abuseurs de drogues rassemblant les données issues de 5 pays nordiques** (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) concernait les décès survenus en 2017 et comparait les évolutions aux données de 1991, 1997, 2002, 2007 et 2012²⁰. **En 2017, les gabapentinoïdes ont été détectés dans les 5 pays, et parfois directement responsables de décès.** La prégabaline était principalement détectée et, comme en 2012, plus fréquemment détectée en Finlande (où elle fait partie des 3 substances les plus prévalentes, avec la buprénorphine et l'amphétamine) et en Suède.

- Lynn et al. (Irlande) se sont intéressés aux **facteurs associés aux décès toxiques impliquant la prégabaline** (sans notion d'imputabilité de la prégabaline) (en Irlande, depuis 2013, la recherche de prégabaline fait partie du screening de routine post-mortem)²¹. **Parmi 1489 décès toxiques (dus à**

l'alcool ou à des substances) survenus en 4 ans, la prégabaline était détectée dans 16% d'entre eux, avec une proportion significativement croissante au cours du temps (5% en 2013 vs 27% en 2016). Les facteurs suivants sont associés aux décès impliquant la prégabaline : le genre féminin, le mésusage d'opioïdes, le fait d'être en traitement pour un trouble d'usage de drogues (notamment sous méthadone) et l'année de décès (2016 vs 2013).

- Torrance et al. (Ecosse) font état de la **forte augmentation des prescriptions de gabapentinoïdes entre 2006 et 2016** (x4 pour la gabapentine, x16 pour la prégabaline). En 2016, les sujets âgés, les femmes et les sujets vivant dans des régions défavorisées sont davantage exposés aux gabapentinoïdes. **Les gabapentinoïdes sont de plus en plus directement impliqués dans les décès, à la 3ème place après les opioïdes et les benzodiazépines**²².

- Thompson et al. (Australie) ont analysé les données de **332 analyses toxicologiques post-mortem (entre janvier 2015 et décembre 2017) recherchant la prégabaline (à la demande du médecin ou d'après les antécédents)**²³. Les auteurs retrouvent que la prégabaline est de plus en plus identifiée au cours des années, et représente près de 5% de l'ensemble des cas analysés par le laboratoire sur la période. Ils **suggèrent d'intégrer la prégabaline dans le screening de routine. Deux cas de décès sont directement imputés à la prégabaline, avec des concentrations de prégabaline sanguines (fémorales) retrouvées de 41 mg/kg** (et d'autres substances co-responsables) **et 16 mg/kg** (sans autre substance détectées) (les concentrations >8 mg/kg sont considérées comme supra thérapeutiques par les auteurs).

- Knapp-Gisclon et al. rapportent l'intoxication mortelle à l'**ivabradine** (1210 ng/mL dans le sang) chez une patiente de 61 ans²⁴. Lors des analyses, la présence de **zopiclone** et de **prégabaline** a des doses supratherapeutiques ont été retrouvées. **La concentration de prégabaline dans le dosage sanguin est de 50 µg/mL soit près de 6 fois les concentrations thérapeutiques** (comprises entre 2 et 8 µg/mL). D'un point de vue clinique, la patiente présentait une **somnolence**, une **bradycardie** et une **hypotension**. Son état s'est aggravé en une **défaillance multiviscérale ayant conduit au décès**.

3.6. Etudes sur d'autres gabapentinoïdes

3.6.1. Gabapentine

Trois études et un cas clinique ont été identifiés et décrits ci-dessous²⁵⁻²⁸. Par ailleurs, les études suivantes se sont intéressées conjointement à la prégabaline et à la gabapentine et ont été décrites plus haut : Deeb et al., 2020 et Soni et al., 2019 (paragraphe 3.3, études en milieu carcéral), Nahar et al., 2019 et Torrance et al., 2020 (paragraphe 3.5, études chez les sujets décédés).

- Les études de Evoy et al. et Vickers-Smith et al., s'appuient sur la base de données de la FDA. Elles mettent en évidence des cas d'abus avec la prégabaline et notamment **l'apparition des cas d'abus liés à la gabapentine**. Evoy et al. ont réalisé une étude de disproportionnalité qui a calculé un PRR de 1.77 des cas d'abus avec la prégabaline en comparaison avec la gabapentine²⁵. Vickers-Smith et al. se sont intéressés aux **effets indésirables à type d'abus de la gabapentine** de 2005 à 2015, qui sont comparés à la prégabaline (contrôle positif) et la duloxétine (contrôle négatif), **et aux effets indésirables associés (co-rapportés) à l'abus**²⁸. Ainsi, **les effets les plus fréquemment co-rapportés aux cas d'abus avec la gabapentine et la prégabaline** (par rapport à la duloxétine) **sont : le syndrome de sevrage médicamenteux, l'humeur euphorique, les hallucinations auditives, les délires et l'agressivité**.

- Chan et al. ont réalisé une enquête en ligne auprès de 1000 résidents de Singapour en 2015²⁶. L'étude collectait trois types d'informations : les données démographiques ; la connaissance et l'utilisation abusive de médicaments sur ordonnance et la connaissance et consommation de drogues récréatives. Le tableau ci-dessous met en évidence plusieurs types de médicaments détournés tels que les benzodiazépines, les opioïdes et les GABAergiques dont la **gabapentine et la prégabaline, avec respectivement 0.6% et 0.1% des participants qui déclarent avoir mésusés ces médicaments au cours de l'année précédente. La connaissance sur le potentiel de mésusage était plus élevée pour la gabapentine (6.0%) que pour la prégabaline (4.1%)**.

Table II. Awareness, lifetime and past-year misuse of prescription medicines and use of recreational drugs/NPS among survey respondents (n = 999).

Drug class	No. (%)		
	Heard of	Lifetime	Past-year
Any prescription medicine	567 (56.8)	67 (6.7)	48 (4.8)
Benzodiazepine			
Alprazolam	183 (18.3)	9 (0.9)	6 (0.6)
Bromazepam	75 (7.5)	5 (0.5)	3 (0.3)
Clonazepam	88 (8.8)	4 (0.4)	2 (0.2)
Diazepam	249 (24.9)	27 (2.7)	16 (1.6)
Lorazepam	151 (15.1)	10 (1.0)	3 (0.3)
Midazolam	146 (14.6)	8 (0.8)	4 (0.4)
Nitrazepam	78 (7.8)	7 (0.7)	2 (0.2)
GABAergic			
Baclofen	103 (10.3)	7 (0.7)	6 (0.6)
Gabapentin	60 (6.0)	9 (0.9)	6 (0.6)
Pregabalin	41 (4.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
Opioid			
Codeine	302 (30.2)	23 (2.3)	9 (0.9)
Dhasedyl	174 (17.4)	16 (1.6)	5 (0.5)
Panadeine	175 (17.5)	15 (1.5)	7 (0.7)
Procodin	125 (12.5)	4 (0.4)	3 (0.3)
Tramadol	136 (13.6)	11 (1.1)	5 (0.5)

Stimulant			
Methylphenidate	132 (13.2)	12 (1.2)	3 (0.3)
Z-drug			
Zolpidem	86 (8.6)	7 (0.7)	5 (0.5)
Zopiclone	67 (6.7)	4 (0.4)	3 (0.3)
Recreational drug			
Any recreational drugs/NPS	854 (85.5)	60 (6.0)	30 (3.0)
Cannabis	735 (73.6)	40 (4.0)	15 (1.5)
Cocaine	813 (81.4)	20 (2.0)	10 (1.0)
MDMA	765 (76.6)	16 (1.6)	5 (0.5)
GHB/GBL	103 (10.3)	5 (0.5)	2 (0.2)
Ketamine	669 (67.0)	11 (1.1)	3 (0.3)
Mephedrone	168 (16.8)	7 (0.7)	2 (0.2)

GABAergics: pertaining to or affecting the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid; GHB/GBL: gamma-hydroxybutyrate/gamma-butyrolactone; MDMA: 3,4-methylenedioxyamphetamine; NPS: novel psychoactive substances

- Martinez et al. rapportent **un cas d'abus de gabapentine chez une patiente ayant des antécédents de dépendance** (alcool, opiacés ...)²⁷. La patiente était initialement traitée pour ses crises d'épilepsie par la gabapentine. La patiente a respecté le dosage prescrit pendant 3 ans puis a progressivement augmenté les doses. Elle a été admise après avoir consommé 24 g de gabapentine. Les effets de l'abus étaient : **l'euphorie**, un **effet high-like** et une **augmentation de l'énergie**. Les effets ont perduré de **1 à 3 jours**. La patiente explique que **l'euphorie était plus importante avec la prise de gabapentine qu'avec les autres substances** (opiacé, alcool etc...). Les symptômes de sevrage quant à eux étaient : **l'anxiété**, **l'agitation**, la **désorientation**, les **tremblements**, la **fatigue**, les **nausées**, les **frissons** et **l'hypersudation**.

3.6.2. Mirogabaline

La mirogabaline est un nouveau ligand $\alpha\delta$ -1. Elle est commercialisée au Japon depuis 2019. La posologie est de 30 mg par jour dans l'indication des douleurs neuropathiques périphériques^{29,30}. Le tableau ci-dessous compare les paramètres pharmacocinétique des 3 gabapentinoïdes actuellement disponibles comme médicaments dans le monde³¹ :

Table 1. Main pharmacokinetic parameters of gabapentinoids.

	Gabapentin	Pregabalin	Mirogabalin
T_{max}	≈3 h	≤1 h	≈1 h
Bioavailability (%)	Dose-dependent	≥90	N/A
PP binding (%)	<1%	<1%	25%
V_d	0.8 L/kg	0.5 L/kg	N/A
Cl_r	125 mL/min	70 mL/min	218 mL/min
$T_{1/2}$	5–6 h	5.5–6.7 h	N/A

Cl_r : Renal clearance; N/A: not available; PP: plasma proteins; $T_{1/2}$: elimination half-life; T_{max} : time to reach maximal blood concentration after oral administration; V_d : apparent volume of distribution.

Par rapport à la prégabaline, la mirogabaline aurait des effets analgésiques plus puissants. Cette différence s'expliquerait par sa dissociation plus lente au $\alpha\delta$ -1.³²

Mendell et al. (USA) ont étudié **le potentiel d'abus de la mirogabaline**³³. Deux études distinctes ont été **menées auprès de sujets consommateurs occasionnels de substances récréatives** âgés de 18 à 55 ans :1/ la comparaison des effets la mirogabaline au diazépam et 2/ la comparaison de la mirogabaline et la prégabaline. Les études sont monocentriques, randomisées, contrôlées par placebo et actifs et croisées en deux phases. Parmi les résultats marquants, on note que : **la prégabaline (à 450 mg) procure des effets psycho-comportementaux similaires aux benzodiazépines. A fortes doses (60 mg et 105 mg) la mirogabaline procure des effets plaisants / positifs**, supérieurs que ceux induits par un placebo et moindres à ceux induits par la prégabaline (200 mg).

4. Focus sur un case report co-écrit par le CEIP-A de Toulouse et le CSAPA du CHU

Publication en Juin 2020 : Galliot et al., 2020³⁴

Le cas clinique décrit l'histoire d'un **homme de 27 ans arrivé en France après un parcours de migration traumatique, vivant à la rue, et se présentant au CSAPA en avril 2019**. Il présente des antécédents d'abus à l'héroïne et à l'alcool, mais est sevré depuis 4 ans.

A son entrée, sont diagnostiqués un **trouble d'usage de prégabaline et un syndrome de stress post-traumatique ('PTSD')**. La consommation de prégabaline a débuté 6 ans auparavant, en 2013, prescrite pour soulager une anxiété quotidienne à 600 mg/jour initialement. En 2019, il rapporte consommer la **prégabaline en auto-médication, 900 mg à 6 g / jour dans le but de lutter contre les ruminations nocturnes, les cauchemars et les souvenirs intrusifs de torture**. Il obtient la prégabaline par nomadisme médical ou achat de rue. **Lorsqu'il n'a pas de prégabaline il peut consommer jusqu'à 3 g de tramadol pour éviter les symptômes de sevrage de prégabaline.**

La prise en charge au CSAPA a consisté en plusieurs stratégies ; notamment des délivrances fractionnées de prégabaline et tramadol, stratégie non concluante car le patient s'est tourné vers le tramadol et la méthadone de rue et l'alcool. **Le patient rapportera rechercher non pas des produits spécifiques, mais ceux disponibles à la rue.** L'instauration de sertraline et diazépam n'aura pas permis d'amélioration clinique ; et le patient obtient toujours la prégabaline et augmente sa consommation de méthadone. Finalement, en septembre 2019, le patient est en demande d'hospitalisation pour instaurer un protocole de méthadone et diminuer les doses de prégabaline à 300 mg/j. A l'issue de l'hospitalisation, les symptômes anxieux ont diminué, l'alliance thérapeutique est meilleure et l'équipe du CSAPA peut se concentrer sur la prise en charge du PTSD.

Les **auteurs font état d'un nombre croissant de sujets se présentant au CSAPA consommant de la prégabaline et présentant un PTSD**. Ils discutent :

- **De la place de la prégabaline dans le traitement du PTSD**

Et notamment de l'absence d'étude clinique évaluant l'efficacité de la prégabaline dans le PTSD, et, à partir des études expérimentales de l'efficacité potentielle de la prégabaline sur l'anxiété aigue mais pas chronique.

- **Des facteurs de risques cliniques et sociodémographiques sur le risque de mésusage de prégabaline**

Qui sont, d'après la revue de la littérature de Evoy et al., 2017, le fait d'être jeune, d'être un homme, d'avoir des bas revenus, d'avoir des antécédents d'abus de substance (notamment opioïdes) et des comorbidités psychiatriques.

- **Du transfert d'une addiction à la prégabaline vers une addiction aux opioïdes**

Dans ce cas, le patient, pour limiter le syndrome de sevrage à la prégabaline se tourne vers les opioïdes. D'autres données appuient le fait que le syndrome de sevrage aux opioïdes serait plus sévère chez les sujets mésusant la prégabaline.

IV. Discussion des résultats

- Les données précliniques disponibles lors du précédent rapport indiquaient que l'effet plaisant de la prégabaline n'était pas médié par la dopamine au niveau des neurones de l'aire tegmentale ventrale, ni par le système opioïde. En 2019, l'étude d'Althobaiti apporte des éléments nouveaux en faveur de **l'hypothèse glutamatergique du potentiel d'abus de la prégabaline**.
- A partir de l'analyse des NotS et DivAS, **la dynamique du phénomène d'usage problématique de la prégabaline s'intensifie en France à partir de 2018** (1,6% des cas rapportés au réseau contre $\leq 0.5\%$ auparavant) **et qui progresse encore en 2019** (3,5% des cas, N= 234). Cette franche augmentation concerne les DivAS (n=40 en 2018, n=113 en 2019, essentiellement représentés par des cas de nomadisme ou obtention illégale) mais aussi les NotS (n=66 en 2018, n=121 en 2019, cas cliniques d'abus et complications liées à l'abus). **Les données cliniques collectées en 2019 (121 NotS) étayent et amplifient les observations faites dans le précédent rapport** : 1/ Les sujets sont majoritairement des hommes (82,6%), jeunes (27,6 ans en moyenne), avec une part importante de sujets mineurs (25,6%) ; 2/ L'usage détourné est essentiellement à visée de défonce/euphorie et en contexte de polyconsommation de substances psychoactives. Mais pas uniquement, consommation à des fins thérapeutiques également (anxiolyse, antalgie, y compris hors AMM à visée hypnotique) ; 3/ Les benzodiazépines sont les premiers médicaments co-consommés par les sujets mésusant la prégabaline (retrouvées dans 65,0% des cas impliquant au moins une autre substance). Le clonazépam est cité dans plus de la moitié de ces cas ; 4/ La prégabaline est essentiellement obtenue illégalement (deal/achat de rue et nomadisme ou fausse prescription).

Les données cliniques collectées en 2019 (121 NotS) mettent en évidence des éléments nouveaux/marquants : 1/ **Les principales complications aiguës liées à l'abus/usage détourné de prégabaline (seule) sont neuropsychologiques (troubles de la conscience), on retrouve aussi 1 cas de convulsion chez un sujet non épileptique connu et 1 cas d'hypoglycémie.** 2/ **Des cas de pharmacodépendance à la prégabaline sont rapportés dans 33 cas (et 26 sujets sont en demande ou bénéficient d'une prise en charge spécialisée en addictologie en lien avec un trouble d'usage de prégabaline).**

- **A ce jour, plusieurs éléments sont en faveur de la survenue possible d'une dépendance primaire à la prégabaline c'est-à-dire chez des sujets n'ayant pas d'antécédent d'abus/dépendance connu :**
 - Rappelons la publication de Driot et al. 2019 (étude de cohorte rétrospective réalisée sur l'EGB qui avait mis en évidence que 12 % des sujets initiant la prégabaline en contexte thérapeutique présentent un mésusage par l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales thérapeutiques) dans laquelle une analyse complémentaire avait été faite sur ce qu'il advenait des sujets n'ayant pas d'antécédent de troubles de l'usage de substances avant l'initiation d'un traitement par duloxétine, gabapentine et prégabaline. Les résultats de cette analyse secondaire suggéraient déjà une **évolution possible vers une dépendance primaire pour 10% des sujets mésuseurs de prégabaline ou de gabapentine, significativement supérieur à ceux mésuseurs de duloxétine.**
 - Parmi les 121 NotS rapportées au réseau en 2019 **une concerne un cas d'abus de prégabaline chez un sujet n'ayant pas d'antécédent d'abus/dépendance connu** (cette information est non précisée dans près d'un tiers des NotS et de tels antécédents sont connus chez 69% des sujets) ce qui constitue un signal compte tenu du phénomène bien connu de sous déclaration
 - **OPPIDUM : en 2019, la prégabaline apparaît pour la première fois comme premier produit ayant entraîné une dépendance chez 2 sujets ce qui est également un signal émergent de tout premier plan.**
- **Deux autres typologies d'abuseurs de prégabaline précédemment identifiées sont d'ampleur plus importante en 2019 : celles des sujets vus en détention/centre de rétention administrative ou gardés à vue (qui n'est pas sans rappeler celle abusant du clonazépam) et celle des sujets mineurs (population vulnérable identifiée dans d'autres problématiques d'usage de substances).**
- **Intensification du phénomène visible en 2018 et 2019 dans les outils d'Addictovigilance :**
 - **OSIAP :** le nombre d'ordonnances de prégabaline augmente significativement à partir de 2018, augmentation qui se poursuit en 2019.

Les données OSIAP et les NotS/DivAS sont en faveur d'une forme de banalisation de l'accès à la prégabaline, avec un marché de rue alimenté par les prescriptions fausses ou avérées.

D'après les informations issues de 8 NotS/DivAS, en 2019, la prégabaline de rue semble un produit peu cher (dosage 150 mg, 10 euros les 14 gélules ; dosage 300 mg, 1 à 2 euros la gélule ou 30 euros la boîte de 56 gélules). Ces éléments incitent à proposer des modifications des conditions de prescription et délivrance de la prégabaline.

- **OPPIDUM** : nombre de citations stable jusqu'en 2018 (0.2 à 0.3% de la population d'enquête), **en 2019 niveau de consommation jamais atteint jusque-là avec 40 sujets consommateurs soit un facteur multiplicatif de 2.6.**
- **Décès : DRAMES : pic du nombre de décès atteint en 2018 avec 6 cas (contre 0 à 1 depuis 2014).** Ce phénomène peut s'expliquer par une sensibilisation des collègues toxicologues analystes notamment pour ceux interagissant très précocement avec les CEIP-Addictovigilance.

D'après les données DRAMES/DTA, dans 1 seul cas, la prégabaline est la seule substance responsable du décès. Les situations de polyconsommation sont majoritaires Dans l'enquête DRAMES, la méthadone est la substance psychoactive la plus fréquemment citée comme co-responsable du décès (4/8 cas) puis la cocaïne (3 cas). Dans l'enquête DTA, c'est le tramadol qui est en tête des substances les plus citées comme co-responsables du décès (5/8 cas).

- **Le cas publié en Juin 2020 par le CEIP-A de Toulouse, en collaboration avec le CSAPA du CHU (Galliot et al., 2020), apporte un éclairage sur la consommation de prégabaline par des sujets présentant un PTSD, et plus largement questionne sur la consommation de prégabaline chez des sujets avec un parcours migratoire traumatique.**

Dans les NotS 2019, parmi 30 sujets présentant des antécédents psychiatriques, 4 sujets sont connus pour avoir un PTSD. Par ailleurs, des conditions de vie précaires (personnes sans papiers, isolées et/ou migrantes) sont rapportées dans 29 (24.0%) cas.

- **Le phénomène d'abus de prégabaline et plus largement de gabapentinoïdes est une situation internationale** (Europe – du Nord, Occidentale et du Sud-, Australie, USA). Depuis 2014, de nombreux pays ont modifié le statut de la prégabaline en raison du risque d'abus, de mésusage et de dépendance. Ces modifications sont principalement des restrictions de la durée de prescription, la suppression de renouvellement, le classement comme substances addictives (le détail de ces mesures a été présenté dans le rapport précédent).

- **Les données de la littérature indiquent un signal d'abus/mésusage avec la gabapentine.** En France, la gabapentine apparaît de manière (encore) anecdotique, dans les NotS (Victorri-Vigneau et al., 2007³⁵, Bossard et al., 2016³⁶, SIMAD de 02/06/2020 du CEIP-A de Toulouse – Réf locale AVTO20200065) ou les outils d'Addictovigilance (données OSIAP), mais, le niveau d'exposition à la gabapentine est environ 4 fois inférieur à celui de la prégabaline.
- **Pour l'année 2020, nous retenons 3 informations/actualités à ce stade :**
 - Les données collectées par le réseau pendant la période de confinement/déconfinement (**SIMAD CONF**) qui ont révélé une poursuite de la problématique d'abus de la prégabaline avec des cas cliniques d'abus et d'addiction.
 - La parution des **recommandations de la SFTA pour la réalisation d'investigations toxicologiques dans les cas impliquant les nouveaux produits de synthèse (NPS)**. Issues d'une réunion entre représentants des CEIP-Addictovigilance et des toxicologues analystes de la SFTA, cette nouvelle version de recommandations concerne à la fois des situations cliniques d'exposition aux NPS chez le vivant et les décès rencontrés dans la pratique de toxicologie biologique ou médico-judiciaire. **Compte tenu des éléments nouveaux (mentionnés dans ce rapport), il a été proposé d'inclure dans les recherches toxicologiques la prégabaline et la gabapentine.**
 - Une demi-journée consacrée à la thématique « Opioides et Gabapentinoïdes » lors du prochain congrès de la **SFTA Grenoble 2020**, journée conjointe SFTA et CEIP-A, avec notamment une communication orale par le CEIP-A de Toulouse sur la prégabaline.

V. Conclusions et propositions du CEIP-A

- **L'ampleur du potentiel d'abus de la prégabaline se traduisant désormais par des complications liées à l'abus est dorénavant bien visible** en France sur de nombreux indicateurs sanitaires (prise en charge hospitalières, produit ayant entraîné une dépendance, demande de soins spécialisés, responsables de décès).
- La consommation de ce médicament est à l'origine de **complications cliniques aiguës graves, dont des décès, essentiellement en contexte de polyconsommation mais pas uniquement puisque des dommages sont désormais aussi rapportés lors d'usage seule de la prégabaline** (cas de troubles de la conscience, convulsion et hypoglycémie ayant nécessité une prise

en charge hospitalière rapportés en 2019 avec la prégabaline seule, et un cas de décès DTA de 2014 implique la prégabaline seule).

- **La mise en évidence de dépendance primaire à la prégabaline** retrouvées à la fois dans les outils du réseau (NotS et enquête OPPIDUM) et dans l'étude de Driot vient diversifier la typologie des abuseurs de prégabaline montrant ainsi que les sujets connus pour des antécédents d'abus/dépendance ne sont pas les seuls concernés par cette problématique d'usage.

- **Deux autres typologies d'abuseurs de prégabaline précédemment identifiées sont d'ampleur plus importante en 2019 : celles des sujets vus en détention/centre de rétention administrative ou gardés à vue** (9 sujets sur la période 2014-2018 vs 23 en 2019, d'après les NotS) et **celle des sujets mineurs** (17 sujets sur la période 2014-2018 et 31 en 2019, d'après les NotS).

- Les données collectées par le réseau pendant la **période de confinement/déconfinement (SIMAD CONF)** ont révélées une poursuite de la problématique d'abus de la prégabaline avec des cas cliniques d'abus et d'addiction.

- **La recherche ciblée de la prégabaline dans les décès d'origine toxique** a très certainement permis d'identifier l'implication de la prégabaline dans ces décès. Elle permet d'améliorer les connaissances sur les effets de ce médicament psychoactif et de son implication potentielle sur le risque de dépression respiratoire opioïde. La recherche ou le dosage en routine clinique est encore peu répandu et aiderait à documenter les cas.

Propositions du rapporteur

5. Le risque de mésusage et d'abus (usage nocif responsable de complications) de prégabaline concerne les sujets avec ou sans antécédent d'abus. Ces données ont déjà été identifiées dans le précédent rapport et sont confirmées/amplifiées en 2019.

La prégabaline est sur liste I (prescription de 28 jours renouvelable 11 fois) et certains conditionnements sont très importants quelle que soit la dose unitaire (56 gélules pour les dosages à 25mg et 56 gélules pour les dosages à 300 mg).

Le rapporteur propose de :

- Limiter la durée maximale de prescription à 28 jours (donc visite médicale mensuelle nécessaire pour un renouvellement d'ordonnance)

Ou,

- Limiter la durée maximale de prescription à 12 semaines (par exemple) : à savoir prescription de 28 jours renouvelable 2 fois, soit visite médicale nécessaire tous les 3 mois pour un renouvellement d'ordonnance
- 6. La confirmation de cas de dépendance primaire à la prégabaline nécessite d'informer les professionnels de santé d'une vigilance accrue chez tout patient sous prégabaline y compris sans antécédent d'abus. Le format pourrait être celui d'une plaquette réalisée et diffusée par le réseau (sur la modèle des bulletins de l'association), mais les modalités de cette communication pourront être définies plus précisément (notamment à l'issue des échanges lors du comité permanent des stupéfiants psychotropes et addictions, et conjointement avec les sociétés savantes et ordres) afin de trouver le ou les meilleurs vecteurs.
- 7. Dans le contexte global de mésusage et d'abus des gabapentinoïdes, et parce qu'elle occupe dorénavant une place de première ligne dans le traitement de la douleur neuropathique², il faudrait surveiller de façon renforcée la gabapentine. Les données sur le potentiel d'abus de la gabapentine ont été largement explorées dans les rapports d'enquête de la prégabaline (littérature internationale, outils d'addictovigilance OPPIDUM et OSIAP, etc) et suggèrent un risque d'abus similaire à celui de la prégabaline ; le rapporteur propose d'ouvrir une enquête d'addictovigilance sur le potentiel d'abus de la gabapentine.
- 8. Maintenir la surveillance de la prégabaline. Les données sur la gabapentine et la prégabaline auraient tout intérêt à être traitées conjointement/comparativement (comme actuellement proposé dans les rapports d'enquête de la prégabaline) dans une enquête globale sur les gabapentinoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte Mh, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations [Internet]. *Revue neurologique*. 2020 [cité 12 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276788/>
2. Lapeyre-Mestre M, Boucher A, Daveluy A, Gibaja V, Jouanjus E, Mallaret M, et al. Addictovigilance contribution during COVID-19 epidemic and lockdown in France. *Therapies* [Internet]. 2020 [cité 17 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720301104>
3. Micallef J, Mallaret M. Rapport d'Addictovigilance sur l'évaluation et la synthèse des cas marquants en période Covid (SIMAD CONFINEMENT). 2020.
4. Crossin R, Scott D, Arunogiri S, Smith K, Dietze PM, Lubman DI. Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012-2017: characteristics of patients and attendances. *Med J Aust*. 2019;210(2):75- 9.
5. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1260- 9.
6. Murnion B, Conigrave KM. Pregabalin misuse: the next wave of prescription medication problems. *Med J Aust*. 2019;210(2):72- 3.
7. Cairns R, Schaffer AL, Ryan N, Pearson S-A, Buckley NA. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilization and intentional poisonings. *Addict Abingdon Engl*. 2019;114(6):1026- 34.
8. Coutens B, Mouldous L, Stella M, Rampon C, Lapeyre-Mestre M, Roussin A, et al. Lack of correlation between the activity of the mesolimbic dopaminergic system and the rewarding properties of pregabalin in mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(7):2069- 82.
9. Elsayed M, Zeiss R, Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Intranasal Pregabalin Administration: A Review of the Literature and the Worldwide Spontaneous Reporting System of Adverse Drug Reactions. *Brain Sci* [Internet]. 2019 [cité 20 juill 2020];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896010/>
10. Isoardi KZ, Polkinghorne G, Harris K, Isbister GK. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 [cité 28 juill 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14348>
11. Schifano F, Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(5):659- 60.
12. Deeb S, Wylie FM, Torrance HJ, Scott KS. An Insight into Gabapentin and Pregabalin in Scottish Prisoners. *J Anal Toxicol*. 2020;44(5):504- 13.
13. Soni A, Walters P. A study of the reasons for prescribing and misuse of gabapentinoids in prison including their co-prescription with opioids and antidepressants. *Int J Prison Health* [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/IJPH-01-2019-0004/full/html>
14. Nicholls G, Samios P, Hampton S. Management of pregabalin and gabapentin prescribing and use in NSW prisons. *Med J Aust*. 2019;211(10):474- 474.e1.
15. Buttram ME, Kurtz SP. Preliminary Evidence of Pregabalin Misuse among Prescription and/or Illicit Opioid (Mis)users. *J Psychoactive Drugs*. 2020;52(2):172- 5.

16. Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [cité 17 juill 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026508/>
17. Sutherland R, Dietze PM, Gisev N, Bruno R, Campbell G, Memedovic S, et al. Patterns and correlates of prescribed and non-prescribed pregabalin use among a sample of people who inject drugs in Australia. *Drug Alcohol Rev.* 2020;39(5):568-74.
18. Roche S, Blaise M. [Pregabalin and risk of addiction: A new care issue?]. *L'Encephale.* 2020;
19. Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol.* 2019;
20. Simonsen KW, Krikkku P, Thelander G, Edvardsen HME, Thordardottir S, Andersen CU, et al. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries in 2017. *Forensic Sci Int.* 2020;313:110343.
21. Lynn E, Cousins G, Lyons S, Bennett KE. A repeated cross-sectional study of factors associated with pregabalin-positive poisoning deaths in Ireland. *Drug Alcohol Depend.* 2020;206:107741.
22. Torrance N, Veluchamy A, Zhou Y, Fletcher EH, Moir E, Hebert HL, et al. Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *Br J Anaesth* [Internet]. 2020 [cité 15 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007091220303731>
23. Thompson A, Morey S, Griffiths A. Pregabalin and Its Involvement in Coronial Cases. *J Anal Toxicol.* 2020;44(1):29-35.
24. Knapp-Gisclon A, Zerah M, Mayer-Duverneuil C, Rambaud C, de la Grandamison GL, Alvarez J-C. Fatal intoxication with ivabradine: First case report. *Forensic Sci Int.* 2020;311:110288.
25. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Soc Adm Pharm.* 1 août 2019;15(8):953-8.
26. Chan WL, Dargan PI, Haynes CM, Green JL, Black JC, Dart RC, et al. Misuse of prescription medicines is as prevalent as the use of recreational drugs and novel psychoactive substances in Singapore: an unrecognised public health issue? *Singapore Med J.* 2020;
27. Martinez GM, Olabisi J, Ruekert L, Hasan S. A Call for Caution in Prescribing Gabapentin to Individuals With Concurrent Polysubstance Abuse: A Case Report. *J Psychiatr Pract.* 2019;25(4):308-312.
28. Vickers-Smith R, Sun J, Charnigo RJ, Lofwall MR, Walsh SL, Havens JR. Gabapentin drug misuse signals: A pharmacovigilance assessment using the FDA adverse event reporting system. *Drug Alcohol Depend.* 2020;206:107709.
29. Daiichi Sankyo Company. Daiichi Sankyo Announces Marketing Approval in Japan of "Tarlige® Tablets" for Pain Treatment [Internet]. daiichisankyo.com. 2019 [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006959.html
30. Résultats de recherche, Résultats Web, National Institutes of Health (NIH). Mirogabalin [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* [cité 29 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/search/intervention=Mirogabalin%20OR%20DS-5565>
31. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263-77.

32. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D, et al. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3253- 61.
33. Mendell J, Levy-Cooperman N, Sellers E, Vince B, Kelsh D, Lee J, et al. Abuse potential of mirogabalin in recreational polydrug users. *Ther Adv Drug Saf [Internet]*. 2019 [cité 29 juill 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452577/>
34. Galliot G, Ponté C, Schmitt L, Hakimi Y, Sergent S, Lapeyre-Mestre M, et al. Case Report: the Comorbidity of Pregabalin-Use Disorder and Post- Traumatic Stress Disorder: Clinical and Pharmacological Issues. *Int J Ment Health Addict*. 2020;
35. Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Jolliet P. Abuse, Dependency and Withdrawal with Gabapentin: A First Case Report. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(1):43- 4.
36. Bossard J-B, Ponté C, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. Disproportionality Analysis for the Assessment of Abuse and Dependence Potential of Pregabalin in the French Pharmacovigilance Database. *Clin Drug Investig*. 2016;36(9):735- 42.



n° 11, Septembre 2019

Addictovigilance

Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance
www.addictovigilance.fr

Article rédigé par le Centre d'Addictovigilance de Toulouse

UNE CRISE DES GABAPENTINOÏDES ?

La prégabaline (Lyrica® et génériques) est indiquée chez l'adulte, dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé. Elle appartient, avec la gabapentine (Neurontin® et génériques), à la classe des gabapentinoïdes. Les gabapentinoïdes, dérivés structurels du GABA sans action directe sur les cibles pharmacologiques du GABA, modifient l'activité des canaux calciques voltage-dépendants localisés à la terminaison synaptique de différents neurones du système nerveux central. Le blocage de ces canaux (présynaptiques) inhibe l'entrée de calcium dans les neurones et la libération secondaire de neurotransmetteurs (dont le glutamate); ils diminuent ainsi l'excitabilité des neurones.

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

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

Ces propriétés sont en faveur d'un potentiel d'abus supérieur de la prégabaline par rapport à celui de la gabapentine.

Contexte international du mésusage des gabapentinoïdes

- ✓ Commercialisation de la gabapentine (fin des années 1990) et de la prégabaline (début des années 2000), présentées alors comme étant sans risque d'abus.
- ✓ 2000 : 1^{er} cas d'abus rapporté en Europe avec la gabapentine
- ✓ 2010 : 1^{ers} signaux d'abus/dépendance de la prégabaline en Suède et en Allemagne. Des premières données retrouvent une implication des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'abus de substances.
- ✓ 2000 : 1^{er} cas d'abus rapporté en Europe avec la gabapentine
- ✓ 2010 : 1^{ers} signaux d'abus/dépendance de la prégabaline en Suède et en Allemagne. Des premières données retrouvent une implication des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'abus de substances.

Historique et bilan des enquêtes précédentes du réseau français d'Addictovigilance

- ✓ 2011 : 1^{er} cas d'usage récréatif de prégabaline en France, rapporté par un médecin généraliste au réseau d'Addictovigilance
- ✓ 2012 : ouverture de l'enquête officielle d'Addictovigilance visant à évaluer le potentiel d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné de la prégabaline
- ✓ 2013 : Utilisations médicales hors indications de l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans un contexte de forte pression pour réduire le recours aux benzodiazépines
- Premiers cas d'usages détournés en France
- ✓ 2015 :
- Obtention par fausses ordonnances ou nomadisme médical/pharmaceutique
- Utilisation par des sujets sous médicaments de substitution opioïde ou avec des antécédents d'abus

Enquête d'Addictovigilance : sources des données utilisées pour la mise à jour au 31 décembre 2015



Le diagramme central est intitulé "Enquête prégabaline". Il est entouré de plusieurs sources de données :

- Études en population générale
- Études en populations spécifiques
- Centres spécialisés CSAPA, CAARUD
- Structures de soins
- Professionnels de santé
- Médecins
- Pharmaciens
- Ordonnances
- Agence régionale de santé
- Chiffres de ventes, données d'exposition
- Bases de pharmacovigilance
- Toxicologie
- Séries
- Identification des substances
- Traffic
- Police - justice
- Déclaire
- Littérature scientifique
- Études chez l'animal

Principaux résultats : les points à retenir

Potentiel d'abus et de mésusage de la prégabaline

- Augmentation récente du nombre de cas d'usages problématiques (complications en contexte de polyconsommation, escalade des doses, difficultés à arrêter...)
Notifications d'Addictovigilance (France)
- Recherche d'effets euphorisants, sédatifs ou de défonce, d'émblée ou après une prise en charge thérapeutique.
Notifications d'Addictovigilance (France)
Al-Hussaini et al. (Jordanie), 2017
- Effet renforçant (incitant à répéter la consommation) montré chez l'animal
Coutens et al., 2019
- Chez des usagers occasionnels de substances récréatives, la prégabaline (450 mg) procure des effets psycho-comportementaux similaires aux benzodiazépines
Mendell et al. (USA-Canada), 2019

Deux populations identifiées :

- Chez des sujets faisant une polyconsommation de substances psychoactives, notamment l'héroïne ou d'autres opioïdes, en contexte non médical ou médical
Notifications d'Addictovigilance (France)
Lyndon et al. (UK, Pays de Galles), 2017
Sason et al. (Israël), 2018
Wagner et al. (Allemagne), 2018
- En population générale : 8 à 12 % des sujets initiant la prégabaline en contexte thérapeutique présentent un mésusage par l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales thérapeutiques
Driot et al. (France), 2019
Schjerning et al. (Danemark), 2016
Boelen et al. (Suède), 2014

- Un moyen d'obtention illégal (deal, fausses ordonnances, nomadisme médical/pharmaceutique) est mentionné dans plus de la moitié des cas d'usage problématique
Notifications d'Addictovigilance (France)
- Un médicament faisant l'objet de deal, disponible au marché de rue
Notifications d'Addictovigilance (France)
Saisies douanières et policières
- Nette augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie mentionnant la prégabaline
Enquête d'Addictovigilance OSIAP (France)



Année	Nombre d'ordonnances falsifiées (%)
2014	1,1%
2015	1,3%
2016	1,6%
2017	2,8%
2018	6,0%

Interaction prégabaline-opioides

- Un effet démontré chez l'animal de la levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires des opioïdes.
- Augmentation du risque de décès par overdose opiacée par un facteur 3 chez des sujets présentant une dépendance aux opioïdes exposés à la prégabaline
Abrahamsson et al. (Suède), 2017
- Prévalence d'usage de la prégabaline supérieure (facteur 4) chez des sujets décédés consommant de l'héroïne
Nahar et al. (UK), 2019

Une faible dose de prégabaline associée à de la morphine entraîne une dépression respiratoire chez des animaux tolérants à la morphine pour lesquels la dose de morphine seule n'entraîne pas de dépression respiratoire.
Lyndon et al., 2017; Hill et al., 2018

D'après cette même étude, l'absence de recherche systématique des gabapentinoïdes dans les décès liés à l'usage de substances conduit à une sous-estimation de plus de 50% du nombre de décès liés à ces produits.

Pour conclure : addictovigilance et prégabaline

L'usage abusif de la prégabaline en France est un phénomène récent, apparu en 2011 et plus marqué en 2018. Depuis 2015, une dizaine de pays dans le monde (Arabie Saoudite, Russie, Emirats Arabes Unis, Argentine, Arménie, Turquie, Jordanie, Norvège, Suède et Royaume-Uni) ont régulé les modalités de prescription et de délivrance de ce médicament, et certains ont étendu ces restrictions à la gabapentine. Bien que présentant des niveaux d'utilisation cinq fois moindre en France, la gabapentine présente un mécanisme d'action similaire à la prégabaline, et doit faire l'objet d'une vigilance.

L'état actuel des connaissances concernant les risques liés à l'interaction entre la prégabaline (comme la gabapentine) et les opioïdes sur la dépression respiratoire incite à la prudence chez les patients traités pour des douleurs et exposés à ces deux médicaments, ainsi que chez les sujets présentant une dépendance aux opioïdes ou sous médicament de substitution aux opioïdes et susceptibles de se voir prescrire la prégabaline (ou de la consommer dans un contexte non thérapeutique).

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments et substances psychoactives, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance



addictovigilance.fr
Le site de l'Association Française des Centres d'Addictovigilance

Bulletin rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance

Retrouvez votre centre d'addictovigilance sur notre site Internet à la rubrique :
www.addictovigilance.fr/centres

Recommandations de la SFTA pour la réalisation des analyses toxicologiques impliquant des NPS – version 2020

SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes involving NPS – 2020 version

Mots clés : recommandations, décès, abus, nouveaux produits de synthèse, analyse toxicologique, [SFTA](#), [Réseau Français Addictovigilance](#)
Keywords: guidelines, deaths, abuse, new psychoactive substances, toxicological analysis, [SFTA](#), [French Addictovigilance Network](#)

Faisant suite aux premières réunions du 6 juillet 2017 et du 14 juin 2019 (1, 2), des analystes de la SFTA et des représentants des CEIP-Addictovigilance se sont réunis le 11 mars 2020 en vue d'établir des recommandations pour la réalisation d'investigations toxicologiques dans les cas impliquant les nouveaux produits de synthèse (NPS).

Cette nouvelle version de recommandations concerne à la fois des situations cliniques d'exposition aux NPS chez le vivant et les décès rencontrés dans la pratique de toxicologie biologique ou médico-judiciaire. Dans ce dernier domaine, il est notable que l'expertise toxicologique de référence, telle que mentionnée dans l'arrêté du 29 septembre 2017 et complétée par la circulaire du 6 novembre 2017 de la Direction des Services Judiciaires, comprend l'identification et le dosage des NPS par chromatographie avec détection par spectrométrie de masse (point I.f).

Les NPS désignent un éventail hétérogène de substances psychoactives qui imitent et amplifient les effets de différents médicaments ou produits illicites ou non encore classés. Principalement issues de la recherche scientifique, puis reproduites par des laboratoires clandestins pour échapper à la loi sur les stupéfiants, les premières substances identifiées en France remontent à 2008. Depuis, essentiellement quatre familles de NPS ont envahi le marché : les cannabinoïdes de synthèse (spices), les cathinones, les opioïdes de synthèse et les benzodiazépines de synthèse.

L'objectif de ces recommandations est de proposer une approche raisonnable dans la mise en place d'une stratégie dans le cadre des investigations toxicologiques impliquant des NPS. Plusieurs points ont été fixés, tels que les NPS à rechercher, les milieux biologiques à analyser, les éventuels métabolites à rechercher et la stabilité des analytes.

Liste recommandée de NPS

Chaque participant au groupe de travail a été invité à présenter les molécules observées dans sa pratique courante au cours des dernières années. La synthèse de ces données a permis d'établir une liste de base couvrant l'essentiel des cas

positifs. Cette liste n'est pas exhaustive et certaines particularités géographiques doivent être prises en compte.

- Opioïdes de synthèse : ocfentanil, carfentanil, furanylfentanyl, U-47700, désomorphine et le 4-ANPP, bio-marqueur proposé pour les dérivés du fentanyl (3)
- Benzodiazépines de synthèse : diclozépam, étizolam, métizolam, flubromazolam, flunitrazolam, phénazépam, deschloroétizolam
- Cathinones : α -PVP, α -PHP, MPHP, MDPHP, méphédron (4-MMC), 3-MMC, 4-MEC, methcathinone, ethcathinone, chloroethcathinone, méthylènedioxypropylalérone, benzylopipezazine, métachlorophenylpiperazine, trifluorométhylphenylpiperazine, butylone, éthylone, éphylone, méthylone, pentédron, 4-MEAP, 4-méthylpentédron
- Autres dérivés des phénylaminés et autres NPS : Ethylphenidate, Diphenidine, 25I-NBOMe, 25C-NBOMe, Methoxethamine, Methiopropamine, 5-MeO-DALT, 2C-E, 2C-I, 2-Fluoroamphétamine, 4-Fluoroamphétamine, 4-MTA, DOC, 3F-Phenmetrazine, 5-iodo-2-aminoindane, 6-APDB, 5-APB, 5-MAPB, 5-APDB, 3-MeO-PCP, 4-MeO-PCP, Méthoxyphénidine (MXP)
- Cannabinoïdes de synthèse* : JWH-018, AB-PINACA, SGT-151, 4F-ADB, 5F-ADB, 5F-AKB48, 5F-AKB57, 5F-MBMB-PICA, 5F-MDMB-2201, MDMB-4enPINACA, ADB-PINACA, AB-FUBINACA

*Liste non exhaustive, pouvant être complétée par tout produit ayant fait l'objet d'une saisie en lien avec le cas, tout en tenant compte des faibles concentrations circulantes et de la forte métabolisation.

Les molécules les plus fréquemment rencontrées ont été soulignées.

En complément de cette liste, le groupe de travail a suggéré d'inclure dans les recherches toxicologiques les molécules suivantes car retrouvées en association avec les NPS : kétamine, LSD, méthylphenidate, dextrométhorphane, GBL/GHB, mitragynine, MDMA, méthamphétamine, prégabaline, gabapentine, et toute autre molécule liée à un contexte spécifique (ex : sildénafil / tadalafil / vardénafil en situation de Chemsex).

Une revue de la littérature, très complète, a été récemment publiée sur les décès impliquant les NPS (4).

Milieux biologiques

Trois milieux biologiques sont recommandés : le sang périphérique ou le plasma / sérum, l'urine et les cheveux.

Le sang périphérique est le milieu biologique de référence en toxicologie médico-légale, puisqu'il permet d'établir le seuil de toxicité en l'imputant directement à une molécule quantifiée. En toxicologie biologique, le plasma ou le sérum est également le milieu à privilégier. Le prélèvement se fera de préférence sur tube héparine-lithium

ou fluorure. L'urine est également recommandée en raison de concentrations (molécule mère et/ou métabolites) souvent plus importantes que dans le sang et pour sa facilité d'analyse. Enfin, un prélèvement de cheveux est fortement préconisé car l'analyse segmentaire capillaire permet d'obtenir des informations sur le profil de consommation du sujet. Dans le domaine du dépistage de l'usage des NPS, d'autres matrices biologiques, telles que la salive ou les ongles, peuvent également présenter un intérêt.

Stabilité pré-analytique

Les éventuelles instabilités *in vitro* doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Des données éparses sont disponibles dans la littérature et il a été mis en évidence une instabilité dans le sang de la méphédronne et de la 3-MMC. Il conviendra pour chaque laboratoire de vérifier cette stabilité des analytes. A ce jour, en absence d'étude spécifique, les recommandations habituelles en matière de conservation des échantillons à caractère médico-judiciaire s'appliquent.

Méthodes d'analyses

Il existe des tests de dépistages urinaires reposant sur des méthodes immunochimiques. Ces tests concernent spécifiquement certains NPS (ex : fentanyl) ou certaines familles de molécules (ex : cathinones de synthèse). Leur utilisation est restreinte à une étape de dépistage, et assujettie à des sensibilités variables, en fonction des taux de réactions croisées.

Si la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) peut permettre la discrimination de certains isomères (ex : méphédronne/3-MMC, 3-MeO-PCP/4-MeO-PCP), la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse apparaît comme l'approche analytique de choix pour la recherche et/ou le dosage des NPS. Les méthodes chromatographiques, en particulier la chromatographie liquide avec détection par spectrométrie de masse haute résolution, offre des possibilités de criblage plus large, d'identification et de dosage plus efficaces.

Le contenu des bases de données des spectres de masse est dépendant du mode d'ionisation, du type de détecteur et du mode d'acquisition. Autrement dit, et contrairement à la GC-MS (impact électronique-MS) pour laquelle les informations analytiques peuvent être échangées d'un laboratoire à un autre, le partage des données analytiques obtenues par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse est compliqué par la diversité des matériels et procédures d'analyses.

Par ailleurs, l'identification formelle du NPS présent dans les milieux biologiques, et la détermination de sa concentration, nécessitent de disposer de la molécule sous forme de substance pure. Les produits purs ne sont pas toujours disponibles auprès des fournisseurs habituels, et une limite financière peut exister. D'autres solutions pour les produits non classés (achats sur l'Internet, utilisation de produits recueillis auprès de victimes, d'utilisateurs) peuvent être envisagées, sous réserve d'une

identification et d'une vérification de leur pureté, en utilisant par exemple des techniques de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Enfin, les méthodes analytiques doivent présenter des limites de détection adaptées aux concentrations biologiques observées en cas d'usage. Ce point est particulièrement critique pour les NPS présentant (i) un ratio dose/effet faible (ex : opioïdes de synthèse, NBOMes, designer benzodiazépines) et en conséquence, des concentrations circulantes faibles, et/ou (ii) une métabolisation intense (ex : cannabinoïdes de synthèse). De ce fait, la recherche de certains métabolites peut permettre de réduire le risque de résultats faussement négatifs (lorsque la concentration sanguine de la substance mère est très faible et/ou lorsque le prélèvement est réalisé à distance de la prise).

D'une manière générale, il est important de travailler en réseau entre analystes et addictovigilants afin de sensibiliser les addictologues, les médecins légistes et les toxicologues cliniciens à ce problème d'obtention de substances pures (produits non classés) afin que, dans leur pratique (prise en charge d'intoxications) l'idée de pouvoir transmettre au toxicologue analyste le produit pur suspecté en même temps que les échantillons biologiques, soit rémanente.
De plus, un travail collaboratif SFTA - Addictovigilants est lancé afin de détecter les NPS impliqués dans les symptomatologies cliniques avec prise en charge hospitalière en France Métropolitaine et Outre-Mer.

Références

1. SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes for deaths involving NPS. *Toxicol Anal Clin.* 2018;30:1-4.
2. SFTA guidelines for the achievement of toxicological analyzes for deaths involving NPS. *Toxicol Anal Clin.* 2019;31:337-339.
3. Salomone A, Palamar J, Bigiarini R et al. Detection of Fentanyl Analogs and Synthetic Opioids in Real Hair Samples. *J Anal Toxicol.* 2019;43:259–265.
4. Kraemer M, Boehmer A, Madea B, Maas A. Death cases involving certain psychoactive substances: A review of the literature. *Forensic Sci Int.* 2019;298:186-267.

Ont participé à ce groupe de travail (édition 2020) : Alice Ameline, Jean-Claude Alvarez, Hélène Eysseric, Jean-Michel Gaulier, Pascal Kintz, Laurence Labat, Michel Mallaret, Joëlle Micallef et Anne-laure Pélissier

Pas de conflit d'intérêt
Auteur correspondant : Pascal Kintz, pascal.kintz@wanadoo.fr

