

Mésusage de la prégabaline : un problème de santé publique en pleine émergence

Pregabalin misuse : an emerging public health problem

POINT C. et HEIN M.

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques, de l'épilepsie et du trouble anxieux généralisé. Or, malgré les effets thérapeutiques positifs démontrés de la Prégabaline, son mésusage a fortement augmenté au cours de ces dernières années en Europe. Ce mésusage de la prégabaline semble être lié aux propriétés GABA-mimétiques de cette molécule qui peuvent avoir des effets directs ou indirects sur le système dopaminergique de la récompense (fortement impliqué dans les abus de substances). Par ailleurs, parmi les patients ayant un mésusage de la prégabaline, deux profils particuliers ont été mis en évidence en fonction de l'effet recherché : autodestructeur vs récréatif. Indépendamment de cet effet recherché, le mésusage de la prégabaline est un important problème de santé publique vu les risques de symptômes de sevrage, de surdosage et d'interaction avec les autres produits déprimeurs du système nerveux central (alcool, benzodiazépines ou opioïdes). Donc, cette émergence du mésusage de la prégabaline semble justifier une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé afin d'améliorer la prévention des potentielles conséquences négatives associées à cette utilisation détournée de la prégabaline.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 165-168

Doi : 10.30637/2022.22-026

ABSTRACT

Pregabalin is indicated for the treatment of neuropathic pain, epilepsy and generalized anxiety disorder. However, despite the demonstrated positive therapeutic effects of pregabalin, its misuse has significantly increased in recent years in Europe. This pregabalin misuse seems to be linked to the GABA-mimetic properties of this drug that may have direct or indirect effects on the dopamine reward system (strongly involved in substance abuse). Furthermore, among patients misusing pregabalin, two specific profiles have been identified depending on the desired effect: self-destructive vs. recreational. However, regardless of this desired effect, the pregabalin misuse is a major public health problem given the risk of withdrawal symptoms, overdose and interaction with other central nervous system depressants (alcohol, benzodiazepines or opioids). Thus, this emergence of the pregabalin misuse seems to justify a better awareness of healthcare professionals in order to allow improved prevention of the potential negative consequences related to this pregabalin misuse.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 165-168

Doi : 10.30637/2022.22-026

Key words : pregabalin, misuse, epidemiology, pharmaceutical properties

INTRODUCTION À LA PRÉGABALINE

Indications thérapeutiques de la prégabaline¹

La prégabaline est indiquée :

- Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte ;
- Dans le traitement adjuvant des crises épileptiques focales avec ou sans généralisation secondaire ;
- Dans le traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte.

Mécanisme d'action de la prégabaline²

La prégabaline fait partie de la famille des gabapentinoïdes qui sont des dérivés de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Cette molécule est un inhibiteur des sous-unités α_2 -delta des canaux calciques « voltage dépendant » présynaptiques dans le système nerveux central, ce qui induit une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs au niveau de la fente synaptique suite à une diminution de l'influx de calcium au niveau des terminaisons présynaptiques. Cette inhibition des sous-unités α_2 -delta des canaux calciques « voltage dépendant » présynaptiques dans le système nerveux central semble être responsable de l'action anticonvulsivante, analgésique et anxiolytique de la prégabaline.

Métabolisme et élimination³

La prégabaline présente une très faible métabolisation hépatique. Elle est éliminée principalement par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6 heures.

Posologie et conditionnement⁴

Indépendamment de l'indication, il est conseillé de débiter la prégabaline par 150 mg par jour puis augmenter progressivement jusqu'à 300 à 600 mg en 2 à 3 prises par jour. En Belgique, la prégabaline est disponible en gélule de 25 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg. En cas d'interruption de traitement, la prégabaline doit être arrêtée progressivement sur une durée minimale d'une semaine afin d'éviter la survenue d'éventuels symptômes de sevrage.

Effets secondaires⁴

Les effets secondaires les plus fréquents de la prégabaline ($\geq 1/100$ patients) sont disponibles dans le tableau 1.

Contre-indications et précautions⁴

La principale contre-indication à la prégabaline est une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Les précautions d'utilisation de la prégabaline sont disponibles dans le tableau 2.

Tableau 1

Effets secondaires les plus fréquents de la prégabaline ($\geq 1/100$ patients).

ES métaboliques	Augmentation de l'appétit et prise de poids
ES psychiatriques	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, fatigue et diminution de la libido
ES neurologiques	Étourdissements, somnolence, céphalées, ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sensation d'ébriété, sensations anormales, sédation, troubles de l'équilibre et léthargie
ES visuels	Troubles de la vision et diplopie
ES ORL	Vertiges et nasopharyngites
ES digestifs	Vomissements, nausées, constipation, diarrhées, flatulences, distension abdominale et sécheresse buccale
ES locomoteurs	Crampes musculaires, arthralgies, dorsalgies, douleur des membres, spasmes cervicaux, œdèmes périphériques, troubles de la marche et chutes
ES urologiques	Troubles de l'érection

ES = effets secondaires

Tableau 2

Précautions d'utilisation de la prégabaline.

	Problèmes potentiels	Précautions
Patients avec insuffisance rénale	Accumulation potentielle suite à l'altération de l'élimination rénale	Adaptation de la posologie nécessaire
Patients avec insuffisance hépatique	Absence de métabolisation hépatique	Aucune adaptation de la posologie
Sujets âgés	Accumulation potentielle suite à l'altération de l'élimination rénale	Adaptation de la posologie nécessaire
Populations pédiatriques	Peu de données disponibles sur la sécurité d'emploi et l'efficacité	Absences de recommandation pour le dosage
Patients diabétiques	Risque de prise de poids	Surveillance régulière de la glycémie
Patients avec lésions du SNC	Risque accru d'effets secondaires neurologiques (effet additif résultant de l'utilisation concomitante fréquente de médicaments avec une action sur le SNC)	Monitoring accru des potentiels effets secondaires neurologiques
Patients épileptiques	Absence de données pour une utilisation en monothérapie	Utilisation combinée avec d'autres antiépileptiques
Patients sous benzodiazépines et/ou consommateurs d'alcool	Potentialisation des effets des benzodiazépines et de l'alcool	Précaution accrue en cas d'utilisation concomitante de benzodiazépines et/ou de consommation d'alcool
Patients sous opioïdes	Risque accru de décès liés aux opioïdes (effet dépresseur additif sur le SNC)	Précaution accrue en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes
Professionnels de la route ou conducteurs de machines	Influence potentielle sur l'aptitude à la conduite	Évaluation systématique de l'aptitude à la conduite
Autres	Survenue potentielle d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires	Dépistage systématique et mise en place de traitements adaptés

SNC = système nerveux central

Grossesse et allaitement⁵

Vu l'absence de données disponibles, l'utilisation de la prégabaline doit être évitée chez les femmes enceintes ou allaitantes sauf nécessité absolue.

Sevrage⁶

En cas d'interruption brutale d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage (insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhées, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements) peuvent survenir chez certains patients, ce qui suggère l'existence d'une potentielle dépendance physique.

Surdosage⁷

Les symptômes les plus fréquents en cas de surdosage sont la somnolence, l'état confusionnel, l'agitation, la nervosité, les crises convulsives et le coma. Le traitement d'un surdosage de la prégabaline est symptomatique et peut nécessiter une hémodialyse dans certains cas.

MÉSUSAGE DE LA PRÉGABALINE

Epidémiologie

Au cours des dernières années, le nombre de notification concernant les abus de prégabaline a fortement augmenté en Europe⁸. En effet, 7.639 des 115.616 notifications spontanées d'abus médicamenteux entre 2004 et 2016 (6,6 %) concernaient la prégabaline dans la base de données de l'Agence européenne des Médicaments *Eudravigilance*.⁹

En France, la problématique a été décrite en 2021 par l'Agence de Pharmacovigilance française :

234 déclarations de mésusage de la prégabaline en 2019, contre 106 en 2018 et 18 en 2016 (majoritairement des hommes avec un âge moyen de 27 ans) ;

Les patients prenaient souvent d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines et/ou opioïdes) ;

La prégabaline avait été obtenue illégalement dans 50 % des cas¹⁰.

En Belgique, une augmentation des cas de mésusage de la prégabaline a également été constatée par les services d'inspection de l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé suite à des signalements par les professionnels de santé de première ligne (principalement les pharmaciens). Les patients tentaient d'obtenir la prégabaline à l'aide de fausses ordonnances ou en pratiquant le « shopping médical ». Enfin, comme en France, le mésusage de la prégabaline était fréquemment associé au mésusage d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines et/ou opioïdes)¹¹.

Concernant le Royaume-Uni et les Etats-Unis, l'augmentation du mésusage de la prégabaline a entraîné sa mise sur la liste des « *controlled drug* » (médicaments dont la production, la délivrance, le stockage et la prescription sont strictement réglementés par les autorités)¹².

Profil des patients avec mésusage de la prégabaline¹³

En fonction du but recherché, il est possible de distinguer deux types de patients ayant un mésusage de la prégabaline :

- Les patients avec un comportement autodestructeur ;
- Les patients avec un usage récréatif (effet euphorisant et calmant).

Facteurs pharmacodynamiques associés au mésusage de la prégabaline¹⁴

La prégabaline possède des propriétés GABA-mimétiques qui peuvent avoir des effets directs ou indirects sur le système dopaminergique de la récompense (fortement impliqué dans les abus de substances). De plus, étant rapidement absorbée (concentration plasmatique maximale dans l'heure) et ayant une puissance (effet par mg) très élevée, le risque d'abus est augmenté lorsque la prégabaline est consommée à des doses élevées.

Recommandations pratiques¹¹

Afin de limiter le risque de mésusage de la prégabaline, le Centre Belge de Pharmacovigilance et le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique recommandent :

- Aux médecins d'être particulièrement attentifs avant d'initier un traitement par prégabaline ou de renouveler une prescription chez un patient qui n'est pas régulièrement suivi par le médecin. La prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues/médicaments et d'utilisation concomitante d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépine et/ou opioïde) ;
- Aux pharmaciens, dans le cadre des soins pharmaceutiques, de bien vérifier la conformité de la prescription et de contacter le prescripteur en cas de doute ;
- Aux médecins et pharmaciens, de porter plainte auprès de la police en cas de découverte de fausses prescriptions.

CONCLUSION

Malgré les effets thérapeutiques positifs démontrés de la prégabaline, cette émergence de mésusage semble justifier une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé afin d'améliorer la prévention des potentielles conséquences négatives associées à cette utilisation détournée de la prégabaline.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Federico CA, Wang T, Doussau A, Mogil JS, Fergusson D, Kimmelman J. Assessment of Pregabalin Postapproval Trials and the Suggestion of Efficacy for New Indications: A Systematic Review. *JAMA Intern Med.* 2019;179(1):90-97.
2. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(6):332-9.
3. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):661-9.
4. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (Consulté le 23/02/2022) Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8888>
5. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K *et al.* BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1698-1702.
6. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R *et al.* Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(5):685-95.
7. Rietjens SJ, Sikma MA, Hunault CC, de Lange DW, Hondebrink L. Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(3):1288-97.
8. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs.* 2021;81(1):125-56.
9. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs.* 2016;30(7):647-54.
10. Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Prégabaline (Lyrica et génériques): modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. Actualisation du 21/05/2021.
11. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2021.
12. Papazisis G, Spachos D, Siafis S, Pandria N, Deligianni E, Tsakiridis I *et al.* Assessment of the Safety Signal for the Abuse Potential of Pregabalin and Gabapentin Using the FAERS Database and Big Data Search Analytics. *Front Psychiatry.* 2021;12:640264.
13. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs.* 2017;77(4):403-26.
14. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs.* 2014;28(6):491-6.

Travail reçu le 28 février 2022 ; accepté dans sa version définitive le 2 mars 2022.

CORRESPONDANCE :

C. POINT et M. HEIN
Hôpital Erasme

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : camille.point@erasme.ulb.ac.be – matthieu.hein@erasme.ulb.ac.be