

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.**

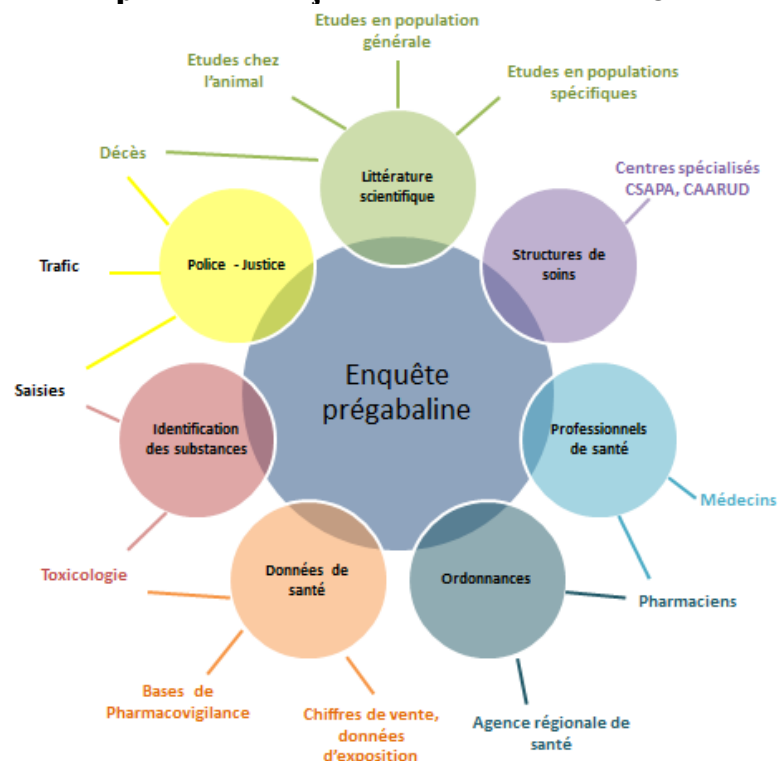
Contexte international du mésusage des gabapentinoïdes

- ✓ 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.

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 2018



Principaux résultats : les points à retenir

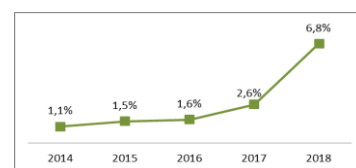
Potentiel d'abus et de mésusage de la prégabaline

- **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'emblée ou après une prise en charge thérapeutique.
Notifications d'Addictovigilance (France)
Al-Husseini 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
Boden 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)



Interaction prégabaline-opioïdes

- Un effet démontré chez l'animal de la **levée de la tolérance aux effets dépressifs respiratoires des opioïdes**.
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

- **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
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 incitent à la **précaution** 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).

Pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance, rendez-vous sur le site : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

