

# Mésusage de Prégabaline LYRICA®

Lou Richelle, médecin généraliste et doctorante en sciences médicales au DMG-ULB

## **1. Introduction mésusage GAPAPENTINOÏDES**

Les gabapentinoïdes (le gabapentine NEURONTIN® et la prégabaline LYRICA®) sont l'objet depuis des années de notifications d'ES préoccupants au niveau des organismes de pharmacovigilance dans différents pays européens. Ces substances exposent à des dépendances et des abus, y compris chez des patients sans antécédent de toxicomanie.

Il y aurait 2 profils d'usagers dépendants : ceux ayant fortement augmenté leurs doses pour tenter de soulager leurs douleurs neuropathiques (et non neuropathiques) ou leur anxiété et ceux en ayant fait un usage détourné pour rechercher un effet euphorisant proche de celui des amphétamines (habituellement chez des usagers de drogues). Il semblerait que le potentiel addictogène soit peu important s'il n'y a pas d'usage de toxiques préalable, mais que le risque augmente chez des usagers d'opioïdes. Il y a un risque d'overdose si l'usage est associé à d'autres toxiques tels les opioïdes et les sédatifs.

Pour comprendre ce phénomène, il faut savoir que les gabapentinoïdes possèdent des propriétés GABA mimétiques qui peuvent avoir des effets direct ou indirect sur le système dopaminergique de la récompense. Encore plus marqué dans le cas de la prégabaline qui est caractérisée par un plus grand effet (dose en mg), un taux d'absorption plus rapide (pic à 1 h) et une plus grande biodisponibilité que la gabapentine.

L'arrêt de ces médicaments peuvent s'accompagner de syndrome de sevrage voire de décès.

Nous savons que le LYRICA® a été fortement distribué dans certains camps de réfugiés en Grèce et sur les trajets migratoires pour gérer initialement des troubles anxieux liés au parcours du migrant, et qu'il fait l'objet de consommation récréative principalement en Europe et aux USA. La molécule est déjà classée dans les « controlled drugs » aux USA et en Angleterre.

## **2. Rappels théoriques sur la prégabaline LYRICA®**

### Indications thérapeutiques

- Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte
- Indiqué en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire
- Trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte

### Posologie

- Comprimés existent en 75 mg, 150 mg et 300 mg
- La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises et selon l'indication

### Mécanisme d'action

Il est mal connu mais les effets thérapeutiques seraient expliqués par son action sur la transmission GABAergique. La prégabaline est un analogue du GABA, et sa prescription conduit à une diminution des crises d'épilepsie dès la première semaine. La prégabaline se lie également à une sous-unité spécifique des canaux calciques voltage-dépendants. Cette fixation activerait les voies

noradrénergiques descendantes (impliquées entre autres dans la douleur) et conduit donc à une analgésie.

#### Métabolisme et élimination :

La prégabaline est très peu métabolisée au niveau hépatique et son élimination est principalement rénale sous forme inchangée. Le temps de demi-vie est estimée à 6,3 heures.

#### Effets secondaires :

Les plus fréquents : étourdissement, vertiges, somnolence, augmentation de l'appétit, prise de poids, troubles de l'érection et troubles de la vision (perte de vue, vision trouble ou autres modifications de l'acuité visuelle, la plupart étant à caractère transitoire)

Ont été également rapportés :

- une toxicité centrale avec des symptômes psychiatriques (hallucinations, confusion, dépression, psychoses, difficulté à la concentration, labilité émotionnelle) et/ou une atteinte du SNC (ataxie, troubles de la mémoire, paresthésies)
- une toxicité musculaire avec douleurs, crampes, contractions, arthralgies et rhabdomyolyse
- une toxicité cardiaque avec tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire, FA

La prégabaline augmenterait également les risques suicidaires.

Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse mais l'usage concomitant avec des opiacés (ou autre dépresseur respiratoire) pourrait majorer le risque de dépression respiratoire sévère ainsi que favoriser le ralentissement du transit intestinal.

Il existe par contre une possible potentialisation des effets sur les fonctions cognitives en association avec l'éthanol, le lorazépam, et l'oxycodone.

#### Contre-indications et précautions :

Chez le patient diabétique, une surveillance de la glycémie doit être instaurée en raison des risques de prise de poids. Il faut adapter les doses chez la personne âgée et dans l'insuffisance rénale. Vigilance également chez des personnes avec une atteinte du SNC ou système respiratoire.

Grossesse et allaitement : A éviter, données largement insuffisantes

#### Symptômes de sevrage :

Interruption du traitement par la prégabaline : il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication.

Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients avec des insomnies, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose, et étourdissements. Des convulsions incluant des états de mal épileptiques et des états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.

#### Abus et surdosage :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de surdosage avec la prégabaline sont la somnolence, l'état confusionnel, l'agitation et la nervosité. Des crises convulsives et des comas ont également été rapportés.

Des décès ont été rapportés également principalement chez des patients consommant des opioïdes de manière concomitante.

Rem : Les usagers rapportent un effet de tolérance au produit qui pourrait expliquer les augmentations de posologie rapides et les consommations importantes (on rapporte jusqu'à 3 g/j au plus dans des consommations récréatives)

### 3. Protocole de traitement par prégabaline en période « COVID19 »

En cette période, nous savons que des personnes viendront avec des demandes à ce sujet prétendant à une épilepsie. Difficile de faire la part des choses entre une réelle indication pour épilepsie dans leur pays d'origine pour les personnes migrantes, d'un usage anxiolytique ou d'un usage récréatif, ...etc. Il faudrait faire une anamnèse précise en interrogeant l'historique de la pathologie et de sa médication pour essayer de comprendre si l'indication est réelle ou non et si nous ne risquons pas plutôt d'alimenter le marché noir.

Voici les 2 options de prise en charge qui sont envisagées ici, à évaluer au cas par cas :

- **Première option** : si vous vous retrouvez face à une anamnèse incohérente ou un usage qui semble récréatif : ne pas poursuivre le traitement pour ne pas vous retrouver dans une situation qui vous mettrait à mal
- **Deuxième option** : si vous pensez que le patient consomme réellement du LYRICA® quotidiennement peu importe l'indication (épilepsie/mésusage/trouble anxieux) : poursuivre le traitement en prescrivant une posologie raisonnée (entre 150 mg et **600 mg/jour**) pour ne pas risquer un syndrome de sevrage qui pourrait amener à des symptômes graves surtout si l'épilepsie est réelle
  - Si l'usage semble être abusif, anxiolytique et non lié à un contexte épileptique, il faudrait prévoir une dégressive (minimum une semaine) et un accompagnement psychologique soutenu
  - Si le patient prétend prendre ce traitement dans le cadre d'une épilepsie avec une anamnèse qui vous semble cohérente : prévoyez un dosage de sécurité et essayer d'obtenir une consultation en neurologie au plus vite

NB : Nous notons depuis quelques temps une demande conjointe de prescription de Lyrica® et de Rivotril® à haute dose chez des patients principalement migrants, l'association potentialiserait un effet anxiolytique et euphorisant. Il existe également des associations avec le tramadol. Il faut rester très vigilant dans les prescriptions de ces 2 produits de manière concomitante. Il n'y a pas de littérature scientifique encore à ce jour sur le sujet.

### 4. Références

1. Bonnet U & Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin ? A systematic Review. Eur Neuropsychopharmacol. 2017 Dec;27(12):1185-1215
2. 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;30:647-54
3. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique-CBIP, Répertoire Commenté des médicaments. Prégabaline/Folia Février 2020
4. Lyndon A, Audrey S, Wells C et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. Addiction. 2017 Sep;112(9):1580-1589
4. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, et al. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. BMJ. 2019 Jun 12. 365:l2147
5. Prescrire Rédaction. Prégabaline : suicides. Rev Prescrire. 2019;39:911
6. Prescrire Rédaction. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. Rev Prescrire. 2012;32 (340):116-118
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201807. ANSM 2018, 16 Octobre 2018
8. [www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline](http://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline)