



Université
de Toulouse

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2021

THESE 2021/TOU3/2049

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du
Mémoire du diplôme d'étude spécialisé de pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2021

par

Yan HAKIMI

Né le 25 juillet 1994 à Toulon (83)

ABUS ET MÉSUSAGE DE PRÉGABALINE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTS

Directrice de thèse : Dr PONTÉ Camille
Co-directrice de thèse : Dr HEREDIA-RODIER Pascale

JURY

Président : Pr ROUSSIN Anne
1er assesseur : Dr LAPEYRE-MESTRE Maryse
2ème assesseur : Dr JOUANJUS Emilie
3ème assesseur : Dr NAVARRO Nicolas
4ème assesseur : Pr MICALLEF Joëlle

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A. S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

Remerciements

A Madame le Professeur Anne Roussin,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Camille Ponté,

Je pense que je pourrai dédier une thèse entière pour les remerciements qui te sont dus. Merci d'avoir été là pour les (rares) fois où j'étais en proie à la panique ou au doute. Ta rigueur, ta gentillesse et ta passion pour l'addictologie ont été des atouts inestimables au cours de ce travail. Je n'aurai pas pu espérer avoir une meilleure directrice de thèse ou un modèle auquel aspirer. De notre première visite de l'UHSI jusqu'aux corrections de dernières minutes du manuscrit tu m'as accompagné et fait découvrir tout un univers fascinant. Merci énormément.

A Madame le Docteur Pascale Heredia-Rodier

Merci pour votre accompagnement et vos conseils tout au long de ce travail. Votre bienveillance et votre passion ont été de véritables tremplins pour cette étude. Travailler à Marchant durant deux semestres en lien avec l'ELSA était une opportunité incroyablement stimulante et enrichissante.

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury et pour ces six mois de stage au sein de votre service sans lesquels ce travail de thèse n'aurait jamais vu le jour.

Je vous remercie également pour m'avoir fait autant découvrir et apprécier l'addictologie.

A Madame le Docteur Emilie Jouanjus

Merci pour ton soutien et tes conseils tout au long de ce travail, que ce soit sur le versant addictologie ou même administratif ! Je mesure à quel point j'ai été chanceux de pouvoir être encadré par quelqu'un d'aussi passionné et pédagogue.

A Monsieur le Docteur Nicolas Navarro

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et également pour votre aide et toute celle du Centre Dide. C'est grâce à votre bienveillance et vos connaissances qu'a débuté ce travail de thèse. Merci de m'avoir fait découvrir votre univers.

A Madame le Professeur Joelle Micallef

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'est au cours de mon stage d'externat au sein de votre équipe que j'ai pu découvrir pour la première fois la pharmacovigilance et l'addictovigilance ce qui a sans aucun doute façonné le futur professionnel de santé que j'aspire à devenir.

A mes amis d'avant la faculté de pharmacie,

A **Marine** avec qui on a réussi l'exploit de se connaître et se fréquenter depuis le collège ! Merci d'avoir été là lors de ces années, les délires au fil des ans, les discussions sur les profs et plus encore ! Malheureusement c'est mal parti pour qu'on réalise notre pacte et je m'en excuse, mais je pense que c'est pour le mieux ainsi

(même si je suis sûr que notre enfant aurait été magnifique et super intelligent vu le patrimoine).

A **Marjolaine** qui a indéniablement rendu le lycée plus intéressant et tolérable ! Je ne pourrai même pas lister nos délires tout au long de nos années et c'est impressionnant de voir que j'ai débuté en tant que stagiaire pour finir pharmacien ! Merci d'avoir toujours été là malgré la distance (parfois celle d'un océan Atlantique !) et d'avoir fait mon éducation sur les jeux-vidéos et les séries. Tu es une amie sur laquelle on peut compter et je te souhaite un avenir rempli de connexions fluides et de PPDF.

A **Alexandra** (aussi connu sous le doux nom de « maman »), on ne s'est plus quittés depuis cette merveilleuse PACES où tu étais ma correspondante là-haut sur ta colline ! C'est sans doute en majeure partie grâce à toi que j'ai pu garder ma santé mentale tout au long de cette merveilleuse année. Si c'était à refaire ce serait avec plaisir rien que pour avoir eu l'opportunité de te rencontrer. J'ai hâte qu'on puisse se retrouver pour un petit aligot dans l'Aveyron !

A tous les collègues que j'ai lâchement abandonnés à Marseille ; **Alexia et Aurélien** que je continue tant bien que mal à apprécier après m'avoir fait saliver durant des mois avec des clichés magnifiques de Tahiti (je vous pardonne si vous m'invitez). A **Estelle**, la fille la plus badass que je connaisse. A **Daniela** qui me manque terriblement depuis que j'ai décidé de quitter le sud-est ! A **Romain, Flo et Matthieu** qui arrivaient à rendre même les cours d'anglais fascinants. A **Lady Lulu**, co-créatrice de la règle des 3F et de plein d'autres choses. A **Vicky et Alicia** qui ont su transformer des TPs barbant en séances de ragots croustillants. A **Quentin D**, je n'oublie pas que tu es censé m'épargner le jour où tu prendras le pouvoir. Et enfin à **Quentin M**, une belle amitié qui s'est faite au décours d'un QCM d'informatique !

A mes rencontres toulousaines ; **Alexia et Max**, cela valait bien la peine de me faire malmener par mon externe ! Vous êtes tous les deux d'excellents compagnons de restos et de beuverie (entre autres). A **Solène** avec qui je partage (également entre

autres) mon amour pour nos maîtres incontestés les chats. A **Sophie** qui a fait de mon expérience à l'IUC un stage (presque) supportable. A **Pauline** que j'adore tout simplement et avec qui je partage tant de valeurs. Avec **Cyrielle**, véritable rayon de soleil et de bonne humeur. A **Claire** qui est l'incarnation même de la gentillesse et de la bienveillance. A **Sylvain**, ainsi que **Lucie, Anne et Aurore** qui ont su (plus ou moins) me supporter au cours de ce stage d'appro (et bonus pour Sylvain qui a dû en plus me supporter aux chimios !!!) ! A tous mes anciens super externes ; **Javor** avec son chat star d'instagram, **Rémi** et son humour inégalable, **Justine** qui est une autre fan incontestable de nos amis félins et enfin **Morgane** co-fondatrice du fan club de Wanda et de The Expanse. Et enfin à tous les autres que j'ai scandaleusement oublié !

A ma « belle-famille » qui m'a énormément soutenu tout au long de ces derniers mois et bien avant cela.

Pierre, j'espère avoir de nombreuses occasions de pouvoir échanger avec toi autour d'un verre de vin. J'apprécie énormément nos conversations et je comprends pourquoi Romain te tiens en aussi haute estime.

Emilie, j'adore échanger nos connaissances littéraires et cinématographiques. Tu es un véritable modèle de compassion et ta passion pour aider ton prochain est une source d'inspiration pour moi. Tu es l'exemple auquel tout soignant devrait aspirer à devenir.

Claudie, je pourrai consacrer tout une thèse pour faire tes éloges. Tu es quelqu'un de passionnée et passionnante. Tes connaissances sur la psychiatrie, ta gentillesse, ta bonne humeur, ta sensibilité, tes valeurs que je partage, sans oublier ton merveilleux cake à la noix de coco...! Je pense que l'on partage beaucoup de choses et j'espère qu'à la fin de ma carrière j'arriverai à avoir au moins la moitié de tes connaissances cliniques tout en ayant ta compassion et ta bienveillance. Merci de m'avoir accepté dans ta famille.

A ma famille que j'aime énormément et à qui je devrai le dire bien plus souvent. Vous m'avez tous légués des cadeaux sublimes.

Mamie, tu m'as donné, je l'espère, ta douceur et ta gentillesse. Toi qui a encore parfois trop l'impression de déranger je tiens à te dire combien je t'aime et à quel point tu comptes pour moi. Merci pour tous ces merveilleux moments qu'on a partagés. Même s'ils sont loin désormais, je n'oublierai jamais ces fameux jours passés ensemble sur cette belle villa perchée dans les collines nîmoises.

Léo, qui m'a légué sa passion des jeux de mots (parfois) hilarants et son humour hors-norme. Tu es sûrement la personne la plus calme, ouverte et tolérante que je connaisse, tu es un véritable modèle pour moi sur ces domaines et tu l'as toujours été.

Sonia qui m'a confié un peu de sa rigueur, sa curiosité et des goûts indéniables en musique. Tu es juste impressionnante et je suis fier d'être ton frère et de marcher dans tes pas. Même si les années avancent j'ai l'impression que ces jours à jouer à Tomb Raider sur l'ordinateur familial avec The Offspring en fond sont si proches. J'aimerais tant y retourner.

Mon père, qui est un homme si sage que tous ses collègues l'appelaient Yoda (même s'il ne saisissait pas la référence). Tu m'as dit un jour que la gentillesse, dans notre monde, devenait parfois un défaut. Tu n'appliques pourtant pas ce conseil car tu n'as eu de cesse de vouloir aider ton prochain. J'ai appris tant de choses à tes côtés sur le plan émotionnel et intellectuel. Merci d'avoir partagé toutes tes valeurs, d'avoir été un véritable modèle pour moi mais également pour m'avoir toujours soutenu même dans les pires instants de l'adolescence. Je suis fier d'être ton fils.

Enfin, à **ma mère** qui m'a légué énormément de choses. Certaines moins sympas comme une attraction beaucoup trop importante pour les glaces et le chocolat. Mais également ton goût pour la littérature, ton intelligence, ta sensibilité, tes valeurs, ton amour pour l'histoire. Tu m'impressionnes et m'inspires, par ton histoire, ton courage, par le fait que tu aies montré autant d'abnégation pour nous élever tous les trois et nous donner tout ce que tu aurais espéré avoir plus jeune. Je t'aime énormément.

Et pour clore ce chapitre, **Romain** qui m'a soutenu du début jusqu'à la fin de ce travail. Je pourrai te dédier un roman entier pour expliquer à quel point tu as été là pour moi et ce que je ressens (et tu le mériterais) mais je vais essayer de le faire en un paragraphe. Tu es quelqu'un d'exceptionnel et on se complète sur tellement de points que c'en est parfois effrayant. Je n'aurai jamais pu achever ce travail sans ton aide, ta passion pour ta profession que tu as su me transmettre, ta gentillesse...

Pour nous deux ce n'est que le début et j'ai hâte de découvrir le reste de cette aventure à tes côtés. Je t'aime tellement.

Table des matières

Liste des annexes	12
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	14
Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	17
I. Gabapentinoïdes : généralités.....	19
I.1. Historique	19
I.2. Pharmacologie.....	20
I.2.1. Structure chimique.....	20
I.2.2. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	21
I.3. Indications	27
I.4. Effets indésirables décrits dans le RCP	31
I.5. Utilisation des gabapentinoïdes dans le monde et développement marketing.....	32
II. Evaluation du potentiel d'abus de la prégabaline.....	38
II.1. Evaluation pré-AMM	38
II.1.1. Evaluation chez l'animal	38
II.1.2. Evaluation chez l'Homme	43
II.1.3. Données de la prégabaline chez l'animal	45
II.1.4. Données de la prégabaline chez l'Homme	47
II.2. Evaluation post-AMM.....	48
II.2.1. Données chez l'animal.....	48
II.2.2. Données chez l'humain : généralités	49
II.2.3. Evolution des signalements d'abus au niveau international.....	53
II.2.4. Données du réseau français d'Addictovigilance.....	55
III. Synthèse des connaissances actuelles.....	60
III.1. Typologie du mésusage.....	60
III.2. Risques associés au mésusage.....	62
III.3. Limites	63
IV. Enquête auprès des patients	68
IV.1. Objectif	68
IV.2. Méthode	68
IV.3. Rédaction et pré-diffusion	68
IV.3.1. Population cible.....	68
IV.3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	69
IV.3.3. Sélection des lieux d'enquête et communication auprès des professionnels	69
IV.4. Contenu du questionnaire	71

IV.5.	Résultats attendus.....	73
IV.6.	Autorisation auprès de la CNIL	73
IV.7.	Période d'enquête et modalités de recueil des données	74
V.	Résultats de l'enquête	75
V.1.	Participation.....	75
V.2.	Analyse des questionnaires collectés.....	75
V.2.1.	Spécialité et lieu d'exercice du professionnel sollicité.....	75
V.2.2.	Caractéristiques générales des patients	77
V.2.3.	Caractéristiques liées à l'usage de prégabaline	82
V.2.4.	Caractéristiques relatives à la pharmacodépendance à la prégabaline.....	85
V.2.5.	Caractéristiques relatives à la connaissance des risques liés à la consommation concomitante de prégabaline et d'autres substances psychoactives.....	88
V.2.6.	Addictovigilance	89
V.3.	Retour d'expérience des professionnels	89
V.4.	Verbatim des patients.....	90
VI.	Discussion	92
VI.1.	Typologie des sujets mésuseurs de prégabaline inclus dans l'enquête.....	92
VI.1.1.	Résultats de l'enquête étayés par les données de la littérature.....	92
VI.1.2.	Nouveaux aspects et données complémentaires issues de l'enquête	94
VI.2.	Evaluation des dommages chez les sujets mésuseurs de prégabaline	97
VI.2.1.	Confirmation d'un potentiel d'abus/dépendance intrinsèque à la prégabaline	97
VI.2.2.	Focus sur les passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs	99
VI.3.	Diversité des prises en charge et stratégies de sevrage chez les sujets mésuseurs de prégabaline	101
VI.3.1.	Stratégies de sevrage à l'initiative du patient.....	101
VI.3.2.	Stratégies de sevrage par les professionnels de santé.....	101
VI.3.3.	Sevrage contraint : le cas des centres de détention	102
VI.4.	Connaissance des risques liés à l'interaction prégabaline-opioïdes.....	102
VI.5.	Sous-notification en Addictovigilance.....	103
VI.6.	Forces et limites	103
	Conclusion.....	107
	Références bibliographiques.....	109

Liste des annexes

Annexe 1 : Avis du CESRESS du 18/03/2021	117
Annexe 2 : Déclaration de conformité de la CNIL.....	119
Annexe 3 : Questionnaire de l'enquête.....	120
Annexe 4 : Formulaire du retour d'expérience.....	124
Annexe 5 : Arrêté du 12 février 2021 relatif aux nouvelles conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline	126

Liste des figures

Figure 1: Structures chimiques respectivement du GABA, de la gabapentine et de la prégabaline.....	20
Figure 2: Concentrations plasmatiques en prégabaline et gabapentine après administration orale répétée toutes les 8h chez des sujets sains	22
Figure 3: Structure des canaux calciques voltage-dépendant	24
Figure 4: Evolution des ventes de prégabaline par unité en France à l'hôpital et en ville	35
Figure 5: Nouvelles prescriptions de gabapentine et prégabaline selon la caisse primaire d'assurance maladie du Royaume-Uni de 2013 à 2017	36
Figure 6 : Modèle d'une étude d'auto-administration	40
Figure 7 : Modèle d'une étude de discrimination	41
Figure 8 : Modèle d'une étude de sevrage	42
Figure 9 : Modèle d'une étude de préférence de place conditionnée	43
Figure 10 : Cycle de vie du médicament	50
Figure 11: Organisation du réseau d'addictovigilance en France	52
Figure 12: Evolution des NotS (Notification spontanées) et DivAS (Divers autres signaux) concernant la prégabaline rapportés au réseau d'addictovigilance entre 2014 et 2018.....	57
Figure 13 : Prescription de gabapentinoïdes en France et pourcentage de falsification d'ordonnances selon le recueil OSIAP de 2010 à 2019	58
Figure 14: Répartition des questionnaires remplis par service	76
Figure 15: Répartition des questionnaires remplis par profession	77
Figure 16: Répartition de l'âge des patients	80
Figure 17 : Consommations de substances rapportées par les 18 sujets présentant des antécédents d'usage de substance psychoactive (hors alcool et tabac)	82
Figure 18 : Répartition des moyens d'obtention de la prégabaline	84
Figure 19 : Nombre de patients présentant des critères de pharmacodépendance .	86
Figure 20: Verbatim des patients.....	91
Figure 21 : Gélule de prégabaline, "Saroukh"	96

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des propriétés pharmacologiques de la prégabaline et la gabapentine.....	26
Tableau 2: Indication des gabapentinoïdes en France et aux Etats-Unis.....	30
Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients par groupe.....	79

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AVP : Accident de la Voie Publique

CATTP : Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel

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

CESREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé

CMAX : Concentration Maximale

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CMP : Centre Médico-Psychologique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRPV : Centre Régionale de PharmacoVigilance

DivAS : Divers autres signaux

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

DTA : Décès Toxiques par Antalgiques

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EWS: Early Warning System

FDA: Food and Drugs Administration

GABA : Acide GammaAminoButyrique

GHB : Acide Gamma-HydroxyButyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

IMV : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés

NoTS : Notifications Spontanées

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

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

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

PPC : Préférence de Place Conditionnée

PTSD : Post Traumatic Syndrome Disease

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TMAX : Temps d'atteinte de la concentration Maximale

VD : Volume de distribution

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

« Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison ».

Par cette citation Paracelse évoquait l'un des principaux fondements de la médecine et du système de santé en général ; il n'existe pas une dichotomie franche entre le médicament bénéfique et le poison mortel. Tout médicament, qu'il soit utilisé à une dose supérieure aux posologies normales ou dans une indication non justifiée peut s'avérer néfaste. Même lorsqu'il est indiqué et que toutes les recommandations sont respectées, il n'est pas exempt de danger pour le patient.

Ce paradoxe qui incite les professionnels de santé à perpétuellement évaluer la meilleure thérapeutique possible est illustrée par la balance bénéfique/risque. Cette représentation accompagnera chaque médicament de sa conception jusqu'à sa mise sur le marché et au-delà. Lorsque l'on évoque la sécurité du médicament et l'évaluation de ses risques, la pharmacovigilance est la discipline qui semble le mieux régir cet aspect du cycle du médicament par la surveillance des effets indésirables en vie réelle et la perpétuelle réévaluation de cette balance bénéfique/risque. Cependant, la sécurité du médicament n'implique pas exclusivement la surveillance, l'enregistrement et l'analyse des effets indésirables et la pharmacovigilance n'est pas l'unique verrou face aux risques médicamenteux.

En effet, là où Paracelse avait relevé que tout médicament pouvait devenir toxique, il aurait pu également être précisé que bon nombre d'entre eux peuvent entraîner une dépendance. Une des leçons procurées par la crise des opiacés aux Etats-Unis est que l'on peut parfaitement connaître le profil des effets indésirables d'un médicament mais pour autant négliger les risques d'addiction et de pharmacodépendance. Dans cette optique, l'addictovigilance a pour objectif de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus qu'elles soient médicamenteuses ou non (à l'exception de l'alcool et du tabac). Bien que promulguée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les années 1990 l'instauration de système d'addictovigilance permettant la surveillance des signaux d'abus et de dépendance n'a été appliquée que dans quelques pays et demeure, pour la France, une spécificité européenne.

Là où des signaux de pharmacovigilance ont pu dévoiler plusieurs scandales tels que l'affaire Médiator® ou permettre la réévaluation de nombreux traitements

médicamenteux, les centres d'addictovigilance ont été à l'origine de plusieurs alertes jouant un rôle clef dans la sécurisation du circuit du médicament. Ce sont des travaux récents d'addictovigilance qui ont permis de mettre en évidence le potentiel d'abus de la codéine par un public jeune, une substance isolée et connue pourtant depuis 1832. Cette surveillance de potentiel d'abus apparaît d'autant plus essentielle de nos jours avec l'arrivée continue de nouvelles thérapeutiques, mais également concernant des molécules anciennes qui paraissent relativement sûres et exemptes d'effets indésirables graves.

La mise en évidence du potentiel d'abus des gabapentinoïdes, et en particulier de la prégabaline, est un exemple idéal de l'intérêt de cette réévaluation perpétuelle du potentiel de dépendance des substances médicamenteuses. Médicament utilisé depuis le début des années 2000, parfois banalisé, perçu comme facile d'utilisation et dépourvu de risques majeurs pour les patients, la prégabaline a fait l'objet d'une surveillance et d'analyses récentes par les centres français d'addictovigilance concernant son potentiel d'abus. Bien que le phénomène soit désormais mieux connu, le mésusage demeure toujours peu décrit et évalué par les professionnels de santé.

Ce mémoire de thèse se divise en six parties. La première partie est consacrée à la présentation générale de la pharmacologie des gabapentinoïdes et de leur place dans l'arsenal thérapeutique. La seconde partie est dédiée à la présentation des méthodes d'évaluation du potentiel d'abus des substances psychoactives au cours du développement du médicament et en vie réelle d'utilisation. Ces informations sont illustrées avec les données sur les gabapentinoïdes. La troisième partie est une synthèse des connaissances actuelles sur le potentiel d'abus de la prégabaline et consiste également en un rationnel de l'étude de terrain réalisée pour ce mémoire. Les parties IV, V et VI sont relatives à la méthode, aux résultats et à discussion des résultats obtenus dans l'étude.

I. Gabapentinoïdes : généralités

I.1. Historique

La prégabaline, ainsi que son chef de file la gabapentine, sont deux médicaments de la classe des gabapentinoïdes.

La gabapentine a été identifiée et présentée par Satzinger et Hartenstein en 1975 comme un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) permettant un meilleur passage à travers la barrière hémato-encéphalique par simple diffusion passive par rapport au baclofène (1). Son action antiépileptique a alors été démontrée sur plusieurs modèles animaliers. Sous le nom commercial Neurontin®, la gabapentine a obtenu sa première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au Royaume-Uni en 1993 en tant que traitement adjuvant de l'épilepsie chez l'adulte (2) puis en France en 1994 avec une extension de l'indication chez les enfants en 2000, uniquement à l'étranger (3).

Durant les premières années de commercialisation du Neurontin®, plusieurs articles ont fait mention de l'efficacité de la gabapentine pour le traitement de la névralgie post-herpétique (4) et la douleur neuropathique permettant une extension de l'AMM dans ces indications en 2000. Plusieurs essais cliniques ont été menés au cours des années 2000 afin d'évaluer l'efficacité de la gabapentine dans le traitement des troubles anxieux généralisés. Bien que certaines études aient pu mettre en évidence une efficacité supérieure à celle du placebo au cours d'essais randomisés, les doses utilisées de gabapentine étaient élevées et une AMM n'a pas été obtenue dans cette indication (5).

La prégabaline a été commercialisée en France en 2004 sous le nom commercial Lyrica®. Synthétisée dans le but d'avoir une efficacité supérieure à la gabapentine, la prégabaline a obtenu une AMM dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Il a été également avancé parmi les différents avantages lors de la commercialisation un faible potentiel d'abus de ce médicament (6). Contrairement à son chef de file, la prégabaline a pu obtenir une AMM dans le cadre des troubles anxieux généralisés à la suite de nombreuses études démontrant son efficacité avec les mêmes posologies utilisées dans le cadre de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques (7). Dans plusieurs pays anglo-saxons, les propriétés anxiolytiques de

la prégabaline ont été comparées à celles des benzodiazépines et la prégabaline est parfois nommée « le nouveau Valium » (8).

I.2. Pharmacologie

I.2.1. Structure chimique

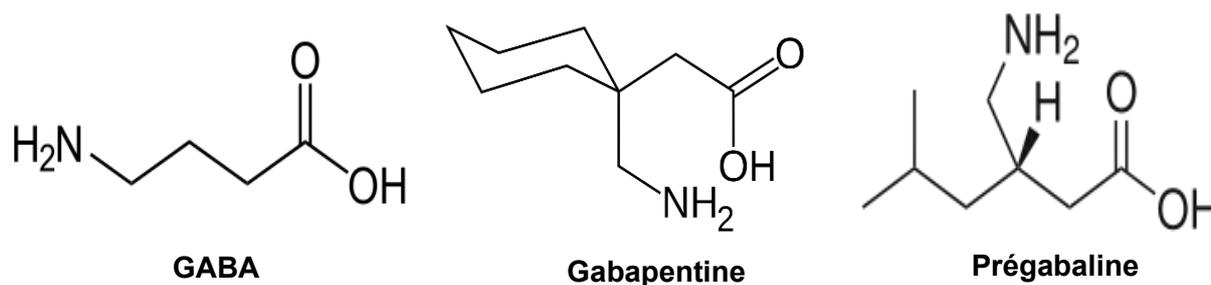


Figure 1: Structures chimiques respectivement du GABA, de la gabapentine et de la prégabaline

Les gabapentinoïdes possèdent une analogie structurelle avec le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (Figure 1).

Le nom chimique de la gabapentine est acide 1-(aminométhyl) cyclohexaneacétique et est représentée par la formule moléculaire C₉H₁₇NO₂. La molécule est soluble dans l'eau ainsi que dans les solutions acides ou basiques (9).

Le nom chimique de la prégabaline est acide (S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque et est représentée par la formule moléculaire C₈H₁₇NO₂. Au-delà de sa structure chimique fortement similaire à celle de la gabapentine, elle est également soluble dans l'eau et dans les solutions acides et basiques et se présente comme un solide cristallin blanc (10). La formule chimique de la prégabaline est obtenue par addition d'une chaîne aliphatique en position 3 sur la structure du GABA (11).

I.2.2. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La prégabaline est rapidement absorbée dans l'organisme, son T_{max} (temps d'atteinte de la concentration maximale) étant compris entre 0,7 et 1,3 heures avec une biodisponibilité orale dose-indépendante d'environ 90%. Si la prégabaline est administrée de façon répétée, l'état d'équilibre est obtenu entre 24 et 48 heures. La prise alimentaire réduit le C_{max} (concentration maximale) et T_{max} respectivement d'environ 30% et 2,6h. Cependant il a été observé que cette incidence sur les paramètres pharmacocinétiques n'entraînait pas de modification de la biodisponibilité de la prégabaline et n'avait pas d'impact clinique significatif (12).

Concernant la gabapentine, elle est uniquement transportée par la protéine LAT1 tandis que la prégabaline utilise également d'autres transporteurs de façon minoritaire. Ce mécanisme additionnel entraîne une absorption plus complète de la prégabaline (13). De plus, l'absorption de la prégabaline est non saturable permettant une augmentation linéaire et continue des concentrations plasmatiques avec la dose orale administrée, tandis qu'il apparaît rapidement avec la gabapentine un phénomène de saturation avec effet plateau (14). Cela se traduit par une modification de la biodisponibilité de la gabapentine selon la dose : elle peut varier entre 80% après une prise unique de 100mg jusqu'à 27% après administration répétée toutes les 8h de 1600mg (15). Quant à la prégabaline, la biodisponibilité absolue demeure identique peu importe la dose administrée (Figure 2). Cette diminution de la biodisponibilité exclusive chez la gabapentine entraîne également une variation interindividuelle des concentrations plasmatiques compliquant la possibilité d'extrapoler les concentrations par rapport à la dose administrée (16).

Ainsi, l'absorption de la prégabaline est beaucoup plus importante que la gabapentine : le taux maximal est trois fois supérieur par rapport à son chef de file. De plus, chez les sujets sains, le T_{max} de la prégabaline est estimé à environ 1h tandis que l'absorption est plus lente chez la gabapentine avec un T_{max} estimé à 3h. Ce délai est dû au fait que la gabapentine est principalement absorbée par l'intestin grêle contrairement à la prégabaline qui est absorbée sur une plus grande portion du tractus gastro-intestinal (17).

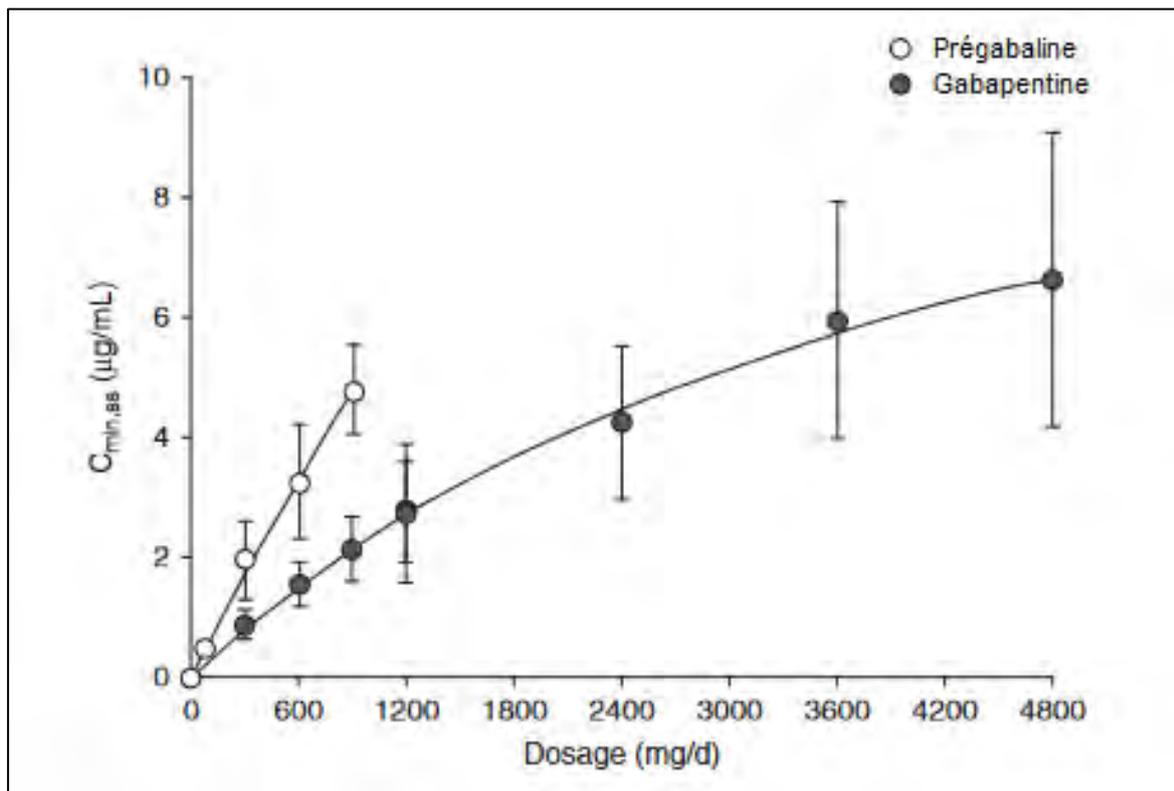


Figure 2: Concentrations plasmatiques en prégabaline et gabapentine après administration orale répétée toutes les 8h chez des sujets sains

Concernant la distribution, les deux molécules sont bien plus équivalentes. La prégabaline étant une molécule très hydrosoluble, son Vd (volume de distribution) est faible et est estimé à 0,56L/kg. Les paramètres de distribution de la prégabaline et de la gabapentine sont très similaires, avec des Vd proches (0,80L/kg pour la gabapentine) ce qui peut s'expliquer par leur similarité structurale (18). La prégabaline reste majoritairement confinée dans le compartiment plasmatique avec une diffusion tissulaire réduite. Cependant, elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique et le placenta chez la rate et l'humain (19). Ce transport ne se réalise pas par diffusion passive contrairement à ce qui a été suggéré par Satzinger et Hartenstein mais exclusivement par l'action de plusieurs transporteurs actifs dont la protéine LAT1 (20). La liaison aux protéines plasmatiques est considérée comme négligeable pour les deux molécules.

La métabolisation de la prégabaline est extrêmement faible chez l'homme, un radiomarquage ayant mis en évidence qu'elle était retrouvée à 98% dans les urines sous forme inchangée (21). Le métabolite principal de la prégabaline, la N-méthylprégabaline, représentait uniquement 0.9% de la dose retrouvée dans les

urines. Les métabolismes de la prégabaline et de la gabapentine sont également semblables et indépendants des cytochromes (22). Cependant, comme évoqué précédemment, à des posologies de gabapentine supérieures à 1800mg/j, soit la moitié de la dose maximale recommandée, 50 à 75% de la dose ne sera pas absorbée (23). Ainsi, tout médicament ou substance augmentant le temps de contact entre la gabapentine et l'intestin grêle majorera la biodisponibilité du médicament et donc pourra favoriser l'apparition d'effets indésirables par surdosage (24). Théoriquement, l'effet inverse serait également possible ; les agents diminuant la motilité de l'intestin grêle pourraient diminuer la biodisponibilité de la gabapentine, mais cela n'a pas été observé en pratique. Cette variation n'a pas été retrouvée avec la prégabaline.

L'élimination de la prégabaline est réalisée principalement par voie urinaire sous forme inchangée, le pourcentage d'élimination est indépendant de la dose. La demi-vie d'élimination est également indépendante de la dose et varie entre 4,6 et 6,8h. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine, elle est également éliminée du plasma par hémodialyse. L'élimination par voie rénale étant majeure, une adaptation posologique est nécessaire chez le sujet insuffisant rénal même modéré (débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 60mL/min) (25). Là encore, les mécanismes d'élimination de la prégabaline et de la gabapentine sont comparables, ainsi que leurs demi-vies d'élimination.

Bien que la prégabaline et la gabapentine soient des analogues structuraux du GABA, leur mécanisme d'action commun en est indépendant : ils n'agissent pas sur les récepteurs GABA ou miment ou stimulent son activité. La substitution de la chaîne aliphatique en position 3 sur la molécule du GABA confère à la prégabaline une forte affinité pour un récepteur cérébral : la sous-unité auxiliaire alpha2-delta ($\alpha 2-\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants (26).

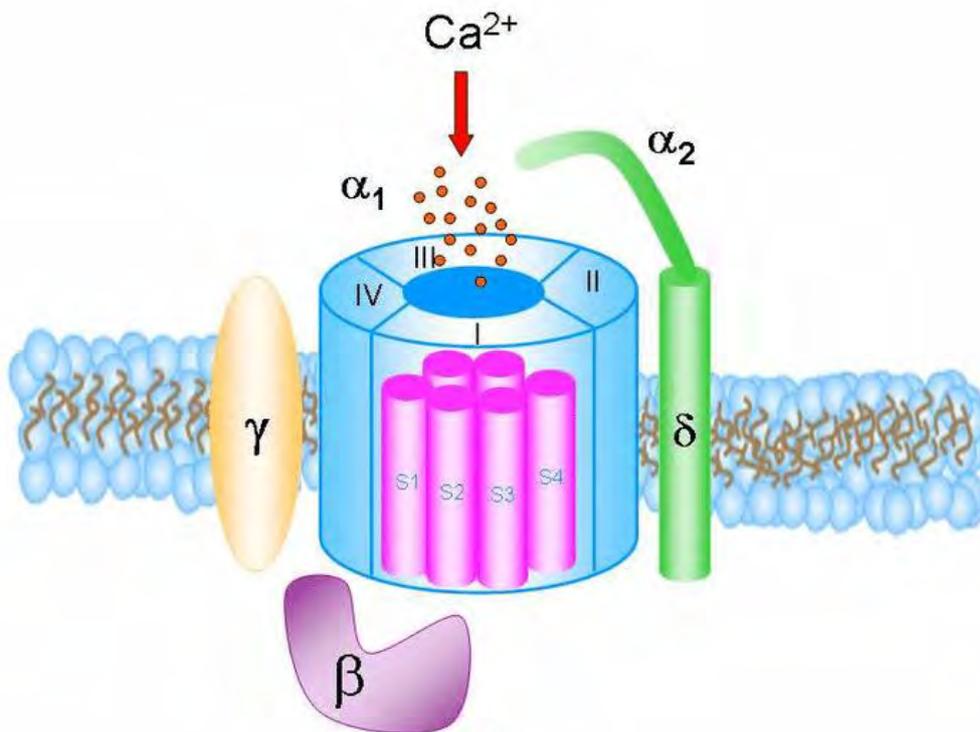


Figure 3: Structure des canaux calciques voltage-dépendant

Cette protéine auxiliaire est associée aux canaux calciques voltage dépendant présents dans le cerveau et les muscles et se décompose en quatre sous-unités (Figure 3) :

- Les sous-unités I et II fixent la pré-gabaline avec une forte affinité.
- Les sous-unités III et IV sont dépourvues d'un pouvoir de fixation (11).

La fixation de la pré-gabaline sur ces sous-unités entraîne une inhibition de l'activité des canaux-calciques voltage dépendant. Cette inhibition permet une réduction de la libération de plusieurs neurotransmetteurs (glutamate, protéine P, calcitonine) entraînant à son tour une diminution de l'hyperactivité neuronale expliquant le potentiel antiépileptique, analgésiant et anxiolytique de la pré-gabaline (27).

Bien que le mécanisme d'action de la pré-gabaline n'ait pas été clairement élucidé, des hypothèses ont été proposées dans la littérature quant aux propriétés analgésiques de la molécule. Ainsi, la pré-gabaline diminuerait également l'activité du cortex insulaire et de l'amygdale, tous deux acteurs du processus émotionnel de la douleur (28). Ce mécanisme serait également impliqué concernant l'activité anxiolytique de ce médicament (29). Enfin, une autre hypothèse concernerait l'implication des canaux

calciques voltage-dépendant dans l'activité des thrombospondines, protéines astrocytaires impliquées dans l'excitabilité neuronale. Le blocage des canaux calciques par la prégabaline diminuerait leur activité et contribuerait par ce second mécanisme à la diminution de l'hyperexcitabilité neuronale responsable du signal de la douleur (30).

Ainsi, même si le mécanisme d'action de la prégabaline ne semble pas influencer directement sur l'activité du GABA, elle agit parallèlement sur de multiples récepteurs dont le glutamate, principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central. Les métabolismes du GABA et du glutamate étant intimement liés, cette action indirecte par le blocage des canaux calciques serait à l'origine des principales propriétés de la prégabaline. Ainsi il a été retrouvé *in vitro* ainsi que chez l'animal une augmentation de l'activité glutamatergique suite à l'administration de prégabaline ce qui jouerait un rôle concernant les propriétés antalgiques des gabapentinoïdes (31). Ce mécanisme d'action est partagé avec la gabapentine, et les deux molécules sont considérées comme ayant des propriétés pharmacodynamiques similaires avec une efficacité comparable.

Enfin, un dernier point important concerne les posologies usuelles efficaces de la gabapentine qui varient entre 900 et 3600mg/j, avec des dosages de comprimés ou gélules disponibles de 100 à 800mg. En comparaison, les doses efficaces de prégabaline se situent entre 150 et 600mg/j et les formulations oscillent entre des gélules dosées à 25 et 300mg. La galénique même de la prégabaline permet une prise facilitée du médicament à la dose maximale recommandée avec un nombre plus réduit de gélules à prendre par le patient (Tableau 1).

	Prégabaline	Gabapentine
Date de commercialisation	2004	1994
Formule chimique	C ₉ H ₁₇ NO ₂	C ₈ H ₁₇ NO ₂
Indications	Epilepsie Douleur neuropathique Trouble anxieux généralisé	Epilepsie Douleur neuropathique
Galénique	Gélules de 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300mg	Gélules de 100, 300, 400, 600 et 800mg Comprimés sécables de 600 et 800mg
Posologie usuelle	150-600mg/j	300-3600mg/j
Tmax	1h	3h
Biodisponibilité	90%	60%
Transporteur	LAT1 et autres transporteurs minoritaires	LAT1 exclusivement
Absorption	Linéaire non saturable	Saturable avec effet plateau
Volume de distribution	0,56L/kg	0,80L/kg
Demi-vie	6,3h	6h

Tableau 1 : Comparaison des propriétés pharmacologiques de la prégabaline et la gabapentine

En conclusion, la prégabaline et la gabapentine possèdent un mécanisme d'action semblable et des propriétés pharmacodynamiques similaires. Cependant, certaines divergences pharmacocinétiques notamment l'absorption orale plus importante et rapide de la prégabaline ainsi que son absence de saturation des concentrations lui confèrent un potentiel de mésusage à priori supérieur.

I.3. Indications

Malgré leur similarité structurale ainsi que leurs propriétés pharmacodynamiques comparables, la gabapentine et la prégabaline possèdent plusieurs indications communes et spécifiques. Bien que ces molécules aient été synthétisées dans le but d'avoir une action agoniste puissante du GABA à visée antiépileptique et qu'il s'agisse là de leur première indication historique, les gabapentinoïdes sont majoritairement prescrits dans le monde dans des indications de douleur (32). Aux Etats-Unis, les indications de la prégabaline et gabapentine sont bien distinctes ; la prégabaline ayant obtenu de nombreuses extensions d'utilisations par rapport à son chef de file. Ainsi sur le sol américain les indications sont :

- Pour la gabapentine, le traitement des crises épileptiques partielles, avec ou sans généralisation secondaire, uniquement en association chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans. Les indications analgésiques de la gabapentine sont limitées à la névralgie post-zostérienne de l'adulte.
- Pour la prégabaline, l'utilisation dans l'épilepsie est limitée avec uniquement une indication dans le traitement des épilepsies partielles en association chez l'adulte et l'enfant de plus de quatre ans. Cependant ses indications dans la douleur sont bien plus diversifiées par rapport à son chef de file ; on retrouve à nouveau la névralgie post-zostérienne, chez l'adulte mais également chez l'enfant, ainsi que d'autres indications annexes (douleur neuropathique associée à une neuropathie périphérique diabétique, fibromyalgie ou encore la douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière) (33).

En Europe, les indications de la prégabaline et gabapentine sont harmonisées ; ainsi elles sont similaires au Royaume-Uni par exemple et en France. Sur le sol français, la gabapentine a deux indications distinctes :

- Le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, en association. La gabapentine a également une indication en monothérapie chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Les doses usuelles efficaces sont comprises entre 300 et 3600mg/j avec une titration progressive (300mg le premier jour, 600mg le deuxième et 900mg le troisième). La dose initiale en pédiatrie est de 10 et 15 mg/kg/jour et la dose efficace est atteinte par titration croissante sur une période d'environ

trois jours. La dose efficace de gabapentine chez l'enfant à partir de 6 ans est de 25 à 35 mg/kg/jour.

- Le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte avec des posologies et une titration similaire à celle recommandée dans l'épilepsie. La posologie initiale peut être plus élevée, par exemple 900mg/j.

Dans ces deux indications, la HAS (Haute Autorité de Santé) a évalué le service médical rendu (SMR) de la gabapentine comme important. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) n'a pas été évaluée (34).

Pour la prégabaline, on retrouve trois indications distinctes :

- Le traitement des crises épileptiques partielles chez l'adulte avec ou sans généralisation secondaire uniquement en association. La posologie maximale est de 600mg par jour, à administrer en deux à trois prises. L'introduction de la prégabaline doit se réaliser de manière progressive : instauration à 150mg par jour en deux à trois prises puis augmentation à 300mg par jour au bout d'une semaine selon la tolérance et l'efficacité chez le patient.
- Le traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte, qu'elles soient périphériques ou centrales. La posologie maximale est là encore de 600mg par jour et nécessite une introduction progressive comparable à son utilisation dans l'épilepsie.
- Le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte. Il est recommandé d'introduire la prégabaline à 150mg par jour et attendre une semaine pour augmenter à 300mg par jour si nécessaire. Une augmentation supplémentaire à 450mg peut être faite après une nouvelle semaine de traitement. La dose maximale est de 600mg par jour. Il s'agit de la seule indication qui ne soit pas partagée avec son chef de file, la gabapentine, les essais cliniques n'ayant pas réussi à mettre en évidence son efficacité dans le trouble anxieux généralisé à des posologies standards (6) (Tableau 2).

L'utilisation de la prégabaline n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans en raison de l'absence de sécurité d'emploi démontrée. Plusieurs études ont essayé de mettre en évidence l'efficacité de la prégabaline en population pédiatrique et il a été observé une diminution du nombre de convulsions chez des enfants de manière inconstante par rapport au placebo (12).

La HAS a évalué le service médical rendu de la prégabaline comme important pour l'épilepsie et la douleur neuropathique et faible concernant le trouble anxieux généralisé (médicament de troisième intention et rapport bénéfice/risque modeste). Il a également été décidé que la prégabaline n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la gabapentine concernant l'épilepsie et la douleur neuropathique et a donc bénéficié d'un ASMR V par rapport aux traitements habituellement prescrits dans ces indications (35).

		Indications					
		Epilepsie		Douleur neuropathique		TAG	
		Détails	Posologie	Détails	Posologie	Détails	Posologie
Prégabaline	Etats-Unis	Epilepsie partielle sans généralisation secondaire A partir de 4 ans En association uniquement	Max 600mg/j Enfant : 14mg/kg/j	Neuropathie périphérique diabétique Néuralgie post-zostérienne Fibromyalgie Lésion de la moelle épinière	Max 300mg/j Max 600mg/j Max 450mg/j Max 600mg/j	Pas d'AMM	Pas d'AMM
	Europe	Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire Chez l'adulte et en association uniquement	150-600mg/j	Douleurs centrales et périphériques	150-600mg/j	-	150-600mg/j
Gabapentine	Etats-Unis	Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire A partir de 3 ans En association uniquement	Max 1800mg/j Enfant : 15mg/kg/j	Néuralgie post-zostérienne	Max 1800mg/j	Pas d'AMM	Pas d'AMM
	Europe	Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire A partir de 6 ans En association uniquement	Max 3600mg/j Enfant : 15mg/kg/j	Douleurs périphériques (Néuralgie post-zostérienne, neuropathie diabétique)	Max 3600mg/j	Pas d'AMM	Pas d'AMM

Tableau 2: Indication des gabapentinoïdes en France et aux Etats-Unis

I.4. Effets indésirables décrits dans le RCP

Les gabapentinoïdes sont des molécules pour lesquelles peu d'effets indésirables graves sont décrits.

Pour la gabapentine aussi bien que la prégabaline, les effets indésirables les plus rapportés au cours des essais cliniques ont été les étourdissements et la somnolence. Concernant les effets indésirables fréquents et très fréquents communs (incidence supérieure à 1 patient sur 100) on retrouve :

- Des atteintes infectieuses avec préférentiellement pour la gabapentine des infections virales et pour la prégabaline la survenue de nasopharyngite ;
- Des troubles du métabolisme et de la nutrition avec une augmentation de l'appétit. Cependant il a été également rapporté avec la gabapentine des anorexies ;
- Des symptômes psychiatriques avec une irritabilité, des confusions, des désorientations ;
- Des atteintes neurologiques qu'elles soient motrices (tremblements, troubles de la coordination) ou autres (amnésie, sédation, sensations vertigineuses) ;
- Des affections oculaires, notamment des diplopies ;
- Des affections de l'oreille avec des vertiges ;
- Des atteintes gastro-intestinales (vomissements, nausées, constipation) ;
- Des atteintes sexuelles avec des troubles de l'érection ;
- Des troubles musculosquelettiques (arthralgie, myalgie) ;
- Des effets indésirables généraux de type fatigue, fièvre ou œdème périphérique et douleur.

Il existe également des effets indésirables fréquents décrits uniquement pour la gabapentine comme des atteintes hématologiques (leucopénie) vasculaires (hypertension artérielle, vasodilatation) et respiratoires (dyspnée, bronchite).

Concernant les effets indésirables fréquents uniquement retrouvés avec la prégabaline on retrouve certaines affections psychiatriques (euphorie et baisse de la libido) et des prises de poids.

Au sein d'études cliniques visant à évaluer l'observance de la prégabaline en relation avec la survenue d'effets indésirables, 12% des patients ont arrêté le traitement à la suite d'effets indésirables contre 5% pour le placebo (25).

Il est également rapporté dans le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) de la prégabaline la possible survenue d'un syndrome de sevrage après interruption d'un traitement à court ou long terme. Les effets suivants ont été rapportés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Il est précisé que les données semblaient suggérer un effet dose-dépendant concernant l'incidence et la sévérité de ces symptômes. Peu importe l'indication, le résumé des caractéristiques du produit de la prégabaline recommande un arrêt progressif du traitement, avec une période d'arrêt minimale fixée à une semaine.

I.5. Utilisation des gabapentinoïdes dans le monde et développement marketing

La commercialisation de la gabapentine a été marquée par une promotion très rapide par le laboratoire de l'utilisation dans des indications hors-AMM. Bien qu'originellement uniquement indiquée dans les épilepsies en association, une communication appuyée a été faite par le laboratoire sur l'efficacité en monothérapie et également dans d'autres indications de la gabapentine telles que le traitement de la douleur en général ou les troubles bipolaires. Une des lignes directrices données par le laboratoire aux agents chargés de promouvoir le médicament était l'absence d'effet indésirable grave et de potentiel d'abus (36).

« I want you out there every day selling Neurontin... We all know Neurontin's not growing for adjunctive therapy, besides that's not where the money is. Pain management, now that's money. Monotherapy [for epilepsy], that's money... We can't wait for [physicians] to ask, we need [to] get out there and tell them up front. Dinner programs, CME programs, consultant-ships all work great but don't forget the one-on-one. That's where we need to be, holding their hand and whispering in their ear, Neurontin for pain, Neurontin for monotherapy, Neurontin for bipolar, Neurontin for everything. I don't want to see a single patient coming off Neurontin before they've been up to at least 4800 mg/day. I don't want to hear that safety crap either, have you

tried Neurontin, every one of you should take one just to see there is nothing, it's a great drug. » Divulgence d'information de consignes émises par un dirigeant de Parke-Davis le 22 avril 1996, succursale de Warner-Lambert, rapportée par le biochimiste David Franklin.

Au cours des années 1990, les antiépileptiques étaient massivement utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques résistantes aux antalgiques classiques, un phénomène dont a sensiblement profité la gabapentine. Suite à cette campagne appuyée, dès 2001 l'indication principale de la gabapentine était la douleur neuropathique (83% des prescriptions américaines) (37). Malgré cette prise de position, la FDA (Food and Drugs Administration) n'a autorisé en 2002 qu'une indication dans les névralgies post-herpétiques et le laboratoire a été sanctionné quant à un marketing jugé inadapté sur l'utilisation de la gabapentine dans des indications hors-AMM (38). Cependant, la même année, la gabapentine a obtenu l'AMM pour les douleurs neuropathiques périphériques en Europe, une extension refusée par la FDA devant l'absence de preuve d'efficacité (39). Une étude plus rapprochée du dossier du procès a pu mettre en évidence que les résultats des études cliniques évaluant l'efficacité de la gabapentine dans plusieurs indications hors-AMM (notamment les douleurs neuropathiques, la prophylaxie de la migraine et la bipolarité) ont été altérés au profit du médicament (40). Bien que le laboratoire ait cessé suite à ces procès une campagne active pour l'utilisation hors-AMM, les prescriptions hors-indication autorisée ont prospéré sur le sol américain et dans le reste du monde. En 2004, le brevet de la gabapentine expire permettant l'apparition de nombreux génériques avec un nombre massif de recettes mondiales tandis que le laboratoire débute en parallèle la commercialisation de la prégabaline (41).

Malgré cette perte du brevet exclusif, l'expansion des ventes de gabapentine a perduré au Etats-Unis et dans le reste du monde. La prescription annuelle aux Etats-Unis était chiffrée à 44 millions en 2013 et est passée à 68 millions en 2017 lui octroyant le titre de dixième médicament le plus prescrit sur le sol américain. Cette augmentation majeure ne peut être expliquée uniquement par une hausse de prescription dans les indications approuvées mais plus vraisemblablement par une utilisation prononcée dans des cas de douleurs ne figurant pas dans les indications de l'AMM (42).

La commercialisation de la prégabaline est également marquée par une histoire similaire. En 2004, la prégabaline obtient une AMM aux Etats-Unis uniquement pour les douleurs neuropathiques associées à une neuropathie périphérique diabétique et

les neuropathies post-zostériennes ; il s'agit du premier médicament américain ayant reçu une approbation de la FDA dans cette indication. Sur le sol américain, l'indication dans l'épilepsie en association ne sera accordée qu'en 2005 (43). La prégabaline est par la suite majoritairement utilisée dans des cas de douleurs neuropathiques centrales et périphériques ne figurant pas dans l'AMM. Une politique de promotion comparable de l'hors-AMM a été réalisée par le laboratoire, ce dernier ayant payé une amende en 2009 auprès du gouvernement américain pour informations fallacieuses et promotion illégale du médicament dans des indications hors-AMM (44). Malgré tout, à la suite de réalisation d'essais cliniques montrant son efficacité, la FDA a accordé à la prégabaline plusieurs extensions d'utilisation :

- La fibromyalgie en 2007 ;
- Les douleurs neuropathiques ayant pour origine une atteinte de la moelle épinière en 2012 (45).

En 2004, la prégabaline a obtenu une AMM européenne pour les crises d'épilepsie partielles en association mais également pour les douleurs neuropathiques périphériques. Deux extensions ont été accordées en 2006 ; le trouble anxieux généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques centrales (46).

Malgré les procès et mesures légales employées, la commercialisation des gabapentinoïdes a été un franc succès avec une augmentation régulière des prescriptions aux Etats-Unis et dans le reste du monde. Sur le sol américain, la prescription de gabapentinoïdes a triplé au cours des quinze premières années de commercialisation, une tendance qui est également retrouvée dans le reste du monde avec une expansion similaire en Europe (47). En France, les ventes de prégabaline ont doublé entre 2010 et 2018 et le nombre d'utilisateurs continue d'augmenter entre 2018 et 2019 (Figure 4). Les dépenses annuelles américaines en prégabaline s'élevaient à 2,4 milliards de dollars en 2013 puis à 4,9 milliards de dollars en 2017. Les dépenses étaient alors les sixième plus importantes derrière des médicaments particulièrement onéreux tels que l'adalimumab, l'infliximab ou les traitements de l'hépatite C. A l'échelle mondiale en 2017 la prégabaline était le dixième médicament ayant engendré le plus de recettes, estimées à 5,1 milliards de dollars avec un taux de croissance annuel mesuré à 2,8% (48).

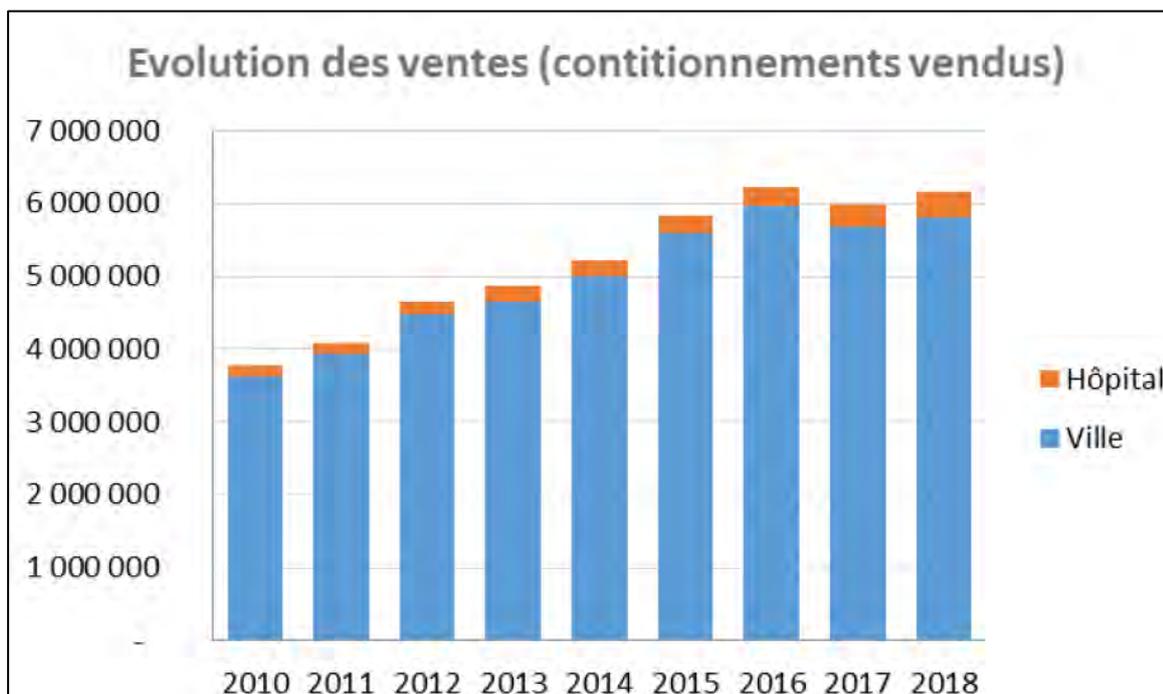


Figure 4: Evolution des ventes de prégabaline par unité en France à l'hôpital et en ville

Cette augmentation de prescription de gabapentinoïdes est principalement marquée par l'utilisation massive en hors-AMM qu'il s'agisse d'indications ou de posologies ne figurant pas dans les recommandations officielles. Concernant les posologies, il a été mis en évidence une augmentation de la prescription de doses de prégabaline supérieures aux doses maximales recommandées :

- Au Royaume-Uni, un patient sur 100 traité par prégabaline avait une prescription dépassant la dose maximale journalière de 600mg par jour de 2004 à 2009 (49).
- Dans le reste de l'Europe (données danoises et suédoises) près de 10% des patients traités par prégabaline avaient une prescription dépassant la dose maximale journalière de 600mg par jour pour une période supérieure à 6 mois (50).

Concernant les indications hors-AMM, au Royaume-Uni une étude a pu mettre en évidence qu'en parallèle de l'augmentation de prescription de gabapentinoïdes l'utilisation dans des indications non recommandées se faisait majoritaire au fur et à mesure des années si bien qu'à partir 2013 l'utilisation hors-AMM était prépondérante (Figure 5).

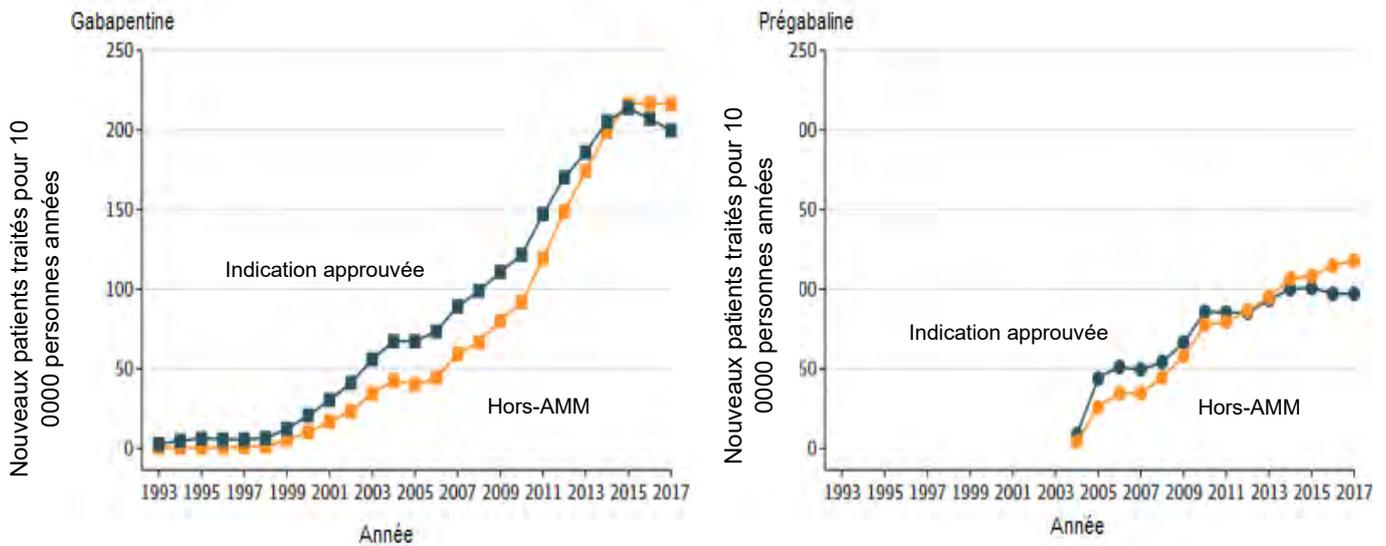


Figure 5: Nouvelles prescriptions de gabapentine et prégabaline selon la caisse primaire d'assurance maladie du Royaume-Uni de 2013 à 2017

Parmi les indications hors-AMM fréquemment décrites dans la littérature pour les gabapentinoïdes on retrouve l'insomnie chez les personnes dépendantes aux hypnotiques (51), le sevrage aux benzodiazépines (52), le sevrage alcoolique (53) ou encore la migraine, le syndrome des jambes sans repos et certains symptômes vasomoteurs des menstruations (54). Plusieurs études ont rapporté l'utilisation de gabapentinoïdes dans des indications où elles n'avaient pas démontré leur efficacité comme la neuropathie engendrée par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) (55). Des cas d'interchangeabilité ont également été relevés ; des patients étaient traités par prégabaline pour une indication uniquement autorisée pour la gabapentine et inversement (56).

Une autre conséquence indirecte de la campagne marketing des gabapentinoïdes sur leur efficacité dans tout type de douleur et leur sécurité d'emploi est le statut de délivrance de la prégabaline et gabapentine dans certains pays. Ainsi, principalement en Europe de l'Est et Moyen-Orient, la prégabaline était et reste parfois disponible en vente libre pour le traitement de la douleur (57).

Ainsi, la commercialisation des gabapentinoïdes a été marquée par une augmentation croissante des prescriptions et surtout de l'utilisation hors-AMM que ce soit par des prescriptions dans des indications non autorisées ou à des posologies supérieures aux doses maximales. Cet usage non conforme aux recommandations, banalisé et élargi, peut être considéré comme un des premiers témoins de l'usage détourné des gabapentinoïdes. De plus, cette politique de marketing par le laboratoire a

principalement été basée sur le postulat selon lequel la prégabaline avait peu d'effets indésirables ainsi qu'un potentiel d'abus très limité, un aspect que nous étudierons dans un second temps par l'intermédiaire des données pré-cliniques fournies par le laboratoire.

II. Evaluation du potentiel d'abus de la prégabaline

II.1. Evaluation pré-AMM

II.1.1. Evaluation chez l'animal

L'évaluation du potentiel de dépendance d'une substance est une caractéristique obligatoire à évaluer pour tout médicament, ou métabolite associé, pénétrant la barrière hémato-encéphalique selon la guidance EMA 2006 (Agence Européenne des Médicaments) « Guidance sur l'investigation non-clinique du potentiel de dépendance des médicaments ». En cas de passage au niveau du système nerveux central, il est alors demandé d'évaluer si des récepteurs connus dans le processus de dépendance sont impliqués (dopamine, GABA, récepteurs opiacés) et de comparer leur sélectivité et spécificité à des molécules de référence. Il est ensuite demandé, si une activité a été avérée au niveau du système nerveux central, de réaliser une évaluation du potentiel d'abus chez l'animal lors de la soumission du dossier pré-AMM du médicament. Ainsi, parmi les différents processus de dépendance on peut noter le système de récompense qui va inciter le sujet à effectuer ou répéter des tâches similaires afin d'obtenir un sentiment positif, généralement du plaisir ou de l'euphorie dans le cadre des substances actives (58). Le système dopaminergique de l'aire tegmentale ventrale est un des principaux acteurs des processus motivationnels des renforcements. Tout médicament stimulant la libération de dopamine peut indirectement agir sur ce système de récompense et son potentiel d'abus doit alors être étudié. Des études ultérieures ont pu montrer que d'autres neurotransmetteurs tels que le glutamate pouvaient également activer la libération de dopamine et donc contribuer à ce renforcement positif (59).

Il est recommandé d'effectuer les évaluations chez l'animal au moins après la fin de la phase 2 de développement du médicament afin de pouvoir sélectionner et évaluer la dose standard de la substance qui sera proposée chez l'humain. En effet, l'évaluation de doses ou concentrations sanguines en médicament chez l'animal trop différentes de celles utilisées en pratique chez l'humain ne permettra pas d'extrapolation et donc ne sera pas une source fiable d'évaluation du potentiel d'abus de la substance.

Une seule espèce de modèle animal est généralement évaluée, de préférence le modèle rongeur ou à défaut le primate s'il a été démontré que le modèle rongeur n'était pas adapté (réponse différente au médicament entre l'humain et le rat par exemple).

Il est également convenu que plusieurs modèles d'études doivent être réalisés pour obtenir une opinion préclinique précise du potentiel d'abus d'une substance. Parmi les modèles recommandés et utilisés on en retrouve quatre principaux différents.

En premier lieu, l'auto-administration dont l'objectif est essentiellement de mettre en évidence le potentiel addictif d'une substance donnée et d'en étudier les effets sur le comportement (60) (Figure 6). Les produits y sont utilisés comme renforcement positif dans le but de maintenir un comportement de recherche de drogue (ou drug-seeking behavior). L'animal, généralement un rongeur, est placé dans une boîte, isolé des possibles stimuli extérieurs. Le sujet a accès à deux leviers ; un active la substance testée qui sert de récompense, et l'autre inactive son administration. Un signal lumineux est parfois utilisé pour signifier une période réfractaire, durée pendant laquelle l'obtention de la substance sera impossible afin d'éviter un surdosage. L'administration se fait le plus fréquemment par voie intraveineuse car elle permet une absorption immédiate de la substance et mime les comportements d'addiction en vie réelle. Dans les études d'auto-administration, les produits sont utilisés comme renforcement pharmacologique positif à la place de la nourriture. Un rapide développement de la dépendance physique est alors observé. Le potentiel addictif d'une substance est mesuré à la tendance que va avoir l'animal à activer le levier responsable de l'administration de la substance. Ce test est sensible aux psychostimulants comme l'amphétamine et la cocaïne, aux opiacés tels que la morphine et l'héroïne, la phencyclidine, les barbituriques, les benzodiazépines, l'éthanol, la nicotine et quelques solvants volatils. Il s'agit d'un des modèles de tests jugés les plus valides pour mesurer le potentiel addictif d'une substance.

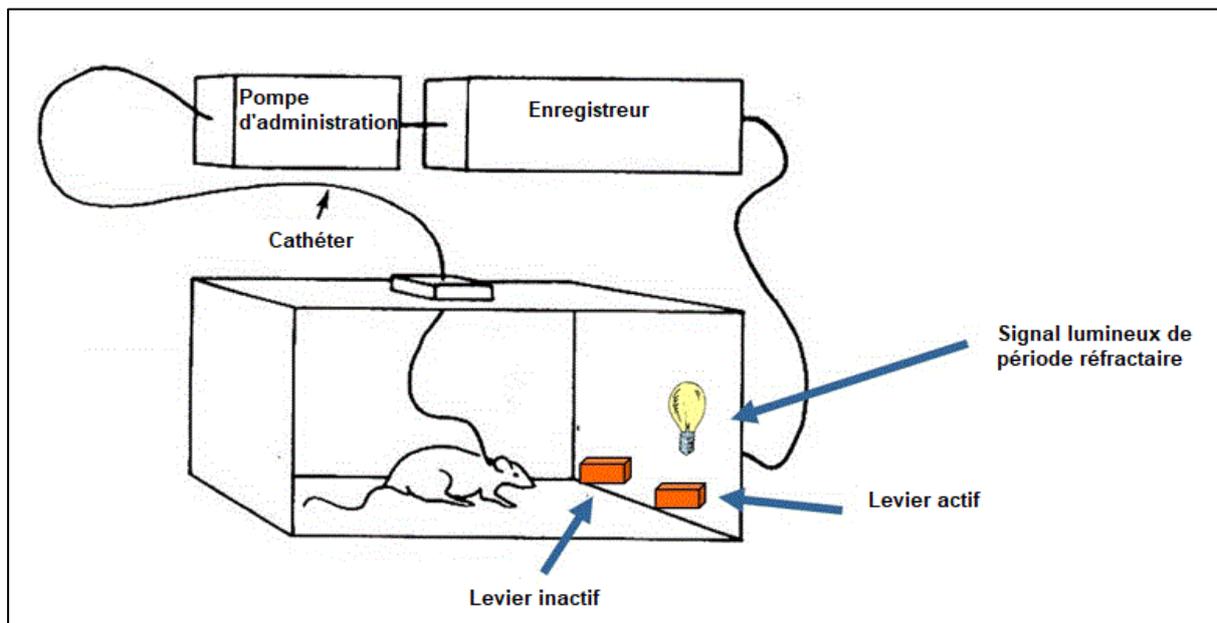


Figure 6 : Modèle d'une étude d'auto-administration

Ensuite, on retrouve les études de discrimination dont le but est d'évaluer les dépendances psychiques d'une substance (Figure 7). Dans la plupart des études de ce type, un animal est entraîné, en renforçant une réponse liée à l'injection d'une substance, à produire une autre réponse suivant l'injection d'une autre solution. Les effets des substances sont utilisés comme stimulus discriminatifs indiquant combien de renforcements peuvent être obtenus. Les animaux sont entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture après administration d'une substance potentiellement addictive et à appuyer sur un second levier en présence d'une solution de chlorure de sodium (placebo). Lorsque la discrimination est assimilée, les animaux appuient sur le levier approprié selon qu'ils aient reçu la substance d'entraînement ou la solution saline. Ainsi il est possible de comparer le potentiel addictif de deux substances selon le comportement animal et la solution qu'il choisit de s'administrer (61).

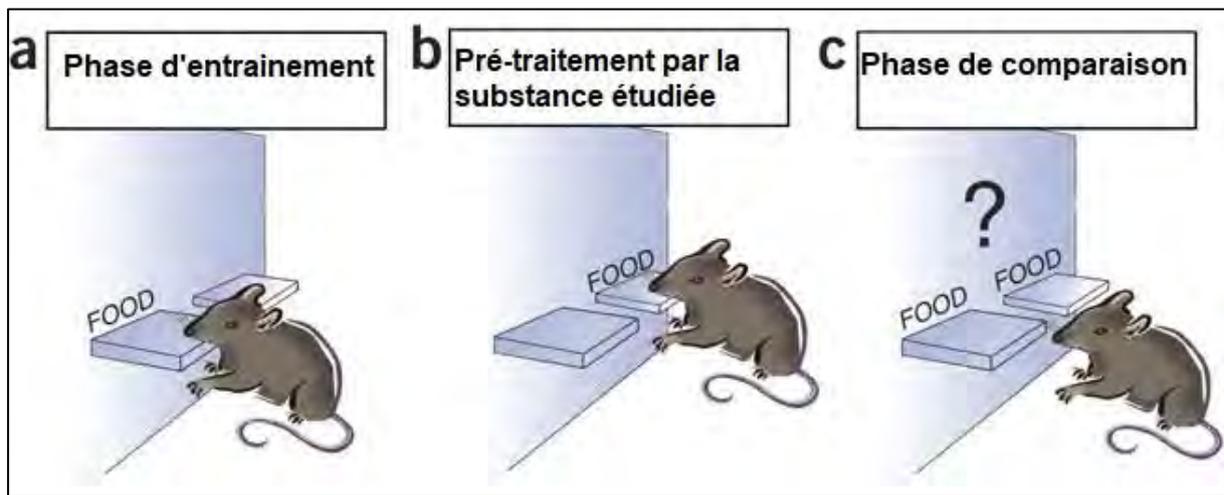


Figure 7 : Modèle d'une étude de discrimination

Les études de sevrage quant à elles permettent de démasquer la dépendance physique, reflétant ainsi un processus adaptatif de l'administration des substances étudiées. Plusieurs méthodologies peuvent être utilisées pour mettre en évidence ce phénomène ; par exemple le sevrage spontané où l'on administre de façon chronique la substance étudiée avant un arrêt brutal (Figure 8). On peut également recourir à un sevrage précipité avec induction d'un sevrage par administration d'un antagoniste aux récepteurs de la substance étudiée (par exemple la naloxone lors de l'étude de la dépendance à des substances opiacées) (62). On étudie alors les différents symptômes évocateurs du sevrage (moteurs, système nerveux autonome et sur le comportement).



Figure 8 : Modèle d'une étude de sevrage

Enfin on retrouve les études de préférence de place conditionnée où le sujet étudié, traditionnellement un rongeur, est placé dans une boîte séparée en deux compartiments (ou chambres). Les compartiments sont visuellement distinctifs et discernés ; un des deux est associé à l'administration de la substance étudiée et l'autre à celle d'un placebo (Figure 9). Le potentiel d'abus de la substance est évalué par le temps préférentiellement passé par l'animal dans le compartiment associé à l'administration du médicament (63).

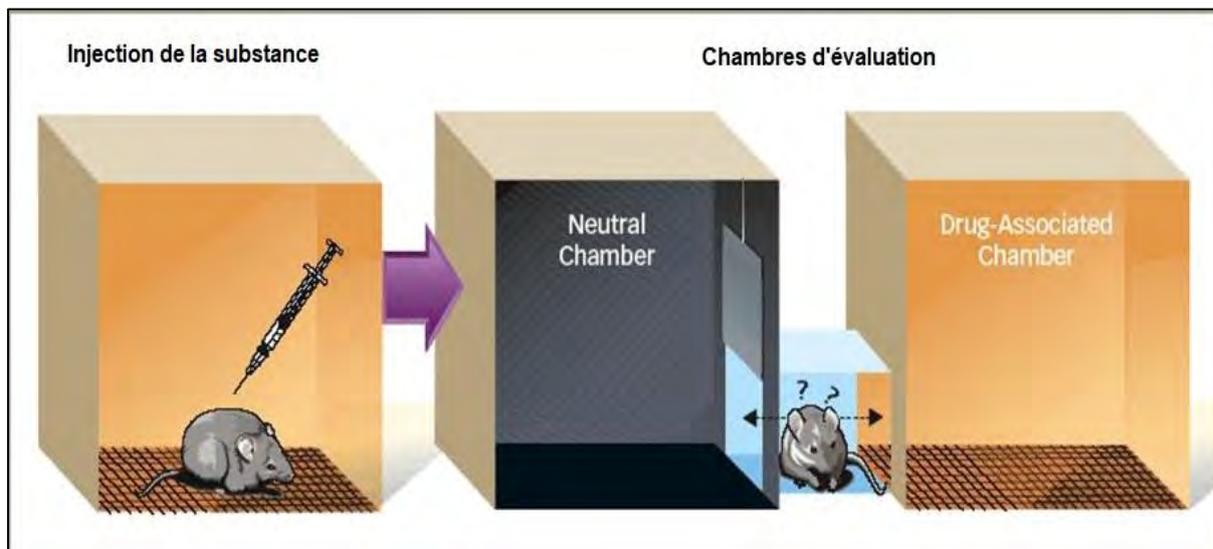


Figure 9 : Modèle d'une étude de préférence de place conditionnée

Afin d'être le plus fidèle aux conditions réelles d'utilisation du médicament, il est recommandé au cours de ces études d'utiliser des doses proches du Cmax produit par la dose thérapeutique la plus élevée chez l'humain. Cependant, il est également conseillé d'utiliser des doses deux à trois fois supérieures considérant qu'il est courant que les usagers de drogues détournent de nombreux médicaments à des doses supra-thérapeutiques.

Dans la situation où les études menées chez l'animal montrent des réponses similaires à celles retrouvées dans l'abus ou la dépendance de substances ou un mécanisme de récompense ou de préférence de place ou des effets indésirables fréquemment associés à l'abus de médicaments alors il est recommandé de poursuivre les études chez l'humain.

II.1.2. Evaluation chez l'Homme

L'évaluation du potentiel d'abus d'un médicament chez l'humain doit être réalisée uniquement après la réalisation d'études chez l'animal afin d'assurer la sécurité de la substance. Cela permet également de pouvoir repérer les différents impacts sur le comportement animal afin de guider la méthodologie des études réalisées chez l'Homme. De plus, il est également recommandé que ces études soient menées seulement quand le laboratoire dispose des informations quant à la possibilité

d'arrêter subitement l'administration du médicament sans craindre la survenue d'un syndrome de sevrage ou d'autres effets indésirables similaires. La réalisation d'études de potentiel d'abus d'un médicament chez l'homme implique une connaissance des paramètres pharmacocinétiques (biodisponibilité, Cmax, Tmax, demi-vie, métabolites). De plus, il est important de connaître les principaux effets indésirables du médicament étudié et de repérer ceux qui peuvent indiquer un potentiel d'abus (comme l'euphorie). En l'absence d'euphorie, d'autres effets comme les hallucinations ou l'apparition d'un état dissociatif peuvent être des indicateurs d'un potentiel d'abus. Une liste d'effets indésirables selon la classification MedDra (64) devant alerter les laboratoires sur un potentiel d'abus du médicament a été communiquée par la FDA en 2017, on y retrouve :

- Les effets euphoriques divers : humeur élevée, état hyperthymique, exaltation de l'humeur, euphorie ;
- Les troubles relatifs à un déficit de l'attention, concentration et de l'humeur : somnolence, troubles et modifications de l'humeur ;
- Les termes psychotiques et dissociatifs : psychose, agression, confusion et désorientation ;
- Autres : tolérance médicamenteuse, syndrome de sevrage médicamenteux et troubles relatifs à l'usage de médicament (65).

Les études sont séparées en quatre phases distinctes ; le screening, la qualification, le traitement et le suivi :

- La phase de screening correspond à la sélection de la population de l'étude. Les études de potentiels d'abus médicamenteux sont généralement réalisées chez des patients ayant des antécédents d'abus et de dépendance aux substances, de préférence de la même classe médicamenteuse que celle de la substance étudiée. Un historique concis des patients doit être réalisé, et un critère majeur d'exclusion est la dépendance actuelle à une substance, médicamenteuse ou non, afin de ne pas interférer avec les résultats de l'étude.
- La phase de qualification consiste à sélectionner parmi les sujets de l'étude ceux présentant des symptômes d'abus suite à l'administration du médicament de façon significative par rapport au placebo.
- La phase de traitement consiste à comparer en double aveugle les effets positifs perçus par la prise de la substance étudiée par les sujets préalablement sensibles par rapport à un placebo ou à une autre substance de référence.

L'administration se fait préférentiellement par voie orale et plusieurs dosages peuvent être utilisés afin d'obtenir des données opposables. Il est recommandé pour cette phase d'utiliser des doses thérapeutiques voire supra-thérapeutiques afin d'être le plus fidèle aux conditions réelles où le médicament sera administré ou détourné.

- La phase de suivi repose sur un questionnaire ou un entretien avec les sujets afin de décrire qualitativement les effets ressentis suite à l'administration de la substance. La connaissance des paramètres pharmacocinétiques du médicament étudié est primordiale afin de conditionner le délai d'interrogation du patient après administration du médicament.

Il est également recommandé chez l'humain de réaliser des études cliniques d'évaluation de la dépendance physique afin d'obtenir des informations précises concernant les risques relatifs à l'arrêt brutal du médicament. Il n'est pas obligatoire de réaliser une étude entièrement dédiée au sevrage, en pratique la dépendance physique est mesurée à la fin de la phase III, qui mesure l'efficacité du médicament, par un arrêt du médicament contrôlé et suivi médicalement.

Après la commercialisation du produit, d'autres études cliniques peuvent être réalisées sur de plus grands échantillons afin de compléter les données recueillies post-phases II et III.

II.1.3. Données de la prégabaline chez l'animal

Il existait dans le dossier pré-AMM de la prégabaline peu de données concernant son potentiel d'abus. Cependant, la prégabaline est un médicament qui traverse la barrière hémato-encéphalique et ainsi des données animales et humaines ont été exigées. Une méta-analyse a été menée en 2016 concernant les données pré-cliniques d'abus de prégabaline. 17 essais pré-cliniques avaient ainsi été retrouvés, dont 7 qui n'ont pas été publiés par le laboratoire (66).

Parmi ceux-ci, cinq étudiaient l'influence de la prégabaline concernant la préférence de place conditionnée (PPC). Une unique étude avait retrouvé une induction de la PPC causée par la prégabaline à la dose de 3mg/kg (67). Pour les autres études la première ne retrouvait pas d'induction de la PPC par la prégabaline à la dose de 30mg/kg (68)

et les trois restantes avaient mis en évidence que la prégabaline inhibait la PPC de la morphine mais ne l'induisait pas elle-même, indépendamment de la dose (de 1 à 30mg/kg).

Deux études d'auto-administration réalisées par le laboratoire ont été retrouvées, révélant des résultats discordants. La première étude a mis en évidence un renforcement positif par l'administration de prégabaline aux doses de 3,2mg/kg et 10mg/kg tandis que l'autre étude ne mettait pas en évidence d'impact de la prégabaline indépendamment du dosage.

Enfin, une étude de discrimination faite par le laboratoire n'a pas démontré de différence entre la prégabaline et une solution saline chez des singes traités par midazolam. De plus, plusieurs études avaient mis en évidence qu'un pré-traitement par prégabaline permettait d'inhiber l'augmentation de PPC induite par la morphine (69).

Plusieurs hypothèses ont été formulées par les rédacteurs de la méta-analyse à propos de ces résultats discordants. Ainsi, concernant la première étude de PPC, il a été observé que les voies d'administration de la prégabaline et de la morphine, utilisée comme substance de comparaison, étaient différentes ; la prégabaline étant administrée par voie orale et la morphine par voie sous-cutanée. En comparaison, des voies d'administration identiques avaient été utilisées dans la deuxième étude qui elle avait mis en évidence pour la prégabaline une induction de la PPC à la dose de 3mg/kg.

Parmi les études d'auto-administration une d'entre elle, non publiée par Pfizer, comparait le potentiel d'abus de la prégabaline et du méthohexital mais avec des rythmes d'injection différents et seulement à faible dose. Le laboratoire n'a pas justifié cette divergence dans le protocole de l'étude et pourquoi les doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques avaient été exclues.

Enfin, un élément important à noter est que le laboratoire a mis en évidence que la prégabaline pouvait avoir un rôle dans le traitement des troubles liés à la dépendance et l'abus de substance. Une diminution de la PPC de la morphine a été observée lors d'une co-administration de prégabaline, ainsi qu'une atténuation du syndrome de sevrage ou une diminution de l'absorption d'éthanol par des rats prédisposés à la consommation d'alcool (69). Bien que cela suggère une potentielle indication dans les comportements addictifs cela met également en évidence une action de la prégabaline dans le système de récompense et étaye l'hypothèse selon laquelle la prégabaline possède un potentiel d'abus.

Malgré ces divergences, le laboratoire a tout de même conclu suite à ces analyses que le risque d'abus ou de dépendance à la prégabaline était faible.

II.1.4. Données de la prégabaline chez l'Homme

Bien que l'euphorie fût un effet indésirable de la prégabaline rapporté au cours des essais cliniques (jusqu'à plus de 12% des patients au sein de cohortes contrôlées (70)) suggérant ainsi un potentiel d'abus du médicament chez l'humain, les études cliniques menées en ce sens par le laboratoire sont limitées. Sur 102 études cliniques retrouvées concernant la prégabaline une seule étudiait directement son potentiel d'abus. Il s'agissait d'une étude comparative des réponses subjectives entre la prégabaline et le diazépam chez les usagers récréatifs d'hypnotiques ou alcooliques modérés menée par la FDA. La prégabaline a été préférentiellement appréciée par les sujets de l'étude, en particulier à une dose de 450mg (71). La FDA avait conclu suite à cette étude que la prégabaline avait un potentiel d'abus qui était comparable à celui du diazépam. Etrangement, l'EMA avait conclu que la prégabaline ne partageait pas de potentiel d'abus similaire aux benzodiazépines (72). Malgré cela, parmi ces 102 études plusieurs rapportaient des effets indésirables suggérant un potentiel d'abus du médicament : 14 avaient mis en évidence une euphorie, 1 une sensation d'ébriété et 1 un surdosage volontaire (73). L'euphorie a parfois été retrouvée avec une prévalence élevée au cours des études cliniques, en général autour de 10% des patients, cependant une étude a rapporté une prévalence de 26% (74). Aucune étude n'avait été faite concernant les symptômes de sevrage liés à la prégabaline.

Ainsi, les études concernant le potentiel d'abus de la prégabaline sont limitées en nombre et en qualité. Les données chez l'animal sont conflictuelles avec des résultats discordants et une méthodologie parfois discutable. Cependant, le laboratoire a conclu sur un potentiel d'abus faible de la prégabaline chez l'animal, et en ce sens a réalisé très peu d'études chez l'humain, malgré des symptômes évocateurs d'un potentiel d'abus retrouvés au cours des essais cliniques, notamment l'euphorie. Même au sein des différentes instances régulatrices du médicament, le potentiel d'abus de la prégabaline demeurerait contesté à partir des données pré-AMM fournies par le laboratoire.

Devant ces limitations d'information, un regard particulier doit être accordé concernant les données en vie réelle ou post-AMM, afin de savoir si ce potentiel d'abus est décrit ou non en population générale, indépendamment du contexte thérapeutique.

II.2. Evaluation post-AMM

II.2.1. Données chez l'animal

Dans les années ayant suivi la commercialisation de la prégabaline, de nombreuses études cliniques chez l'animal se sont intéressées à son potentiel d'abus. Ainsi, on retrouve plusieurs études de sevrage ou de préférence de place conditionnée réalisées après l'obtention de l'AMM du médicament dans un but d'analyser les données conflictuelles retrouvées dans le dossier pré-AMM. Contrairement à ce qui a pu être avancé dans les études pré-cliniques par le laboratoire, l'administration de prégabaline chez l'animal a pu entraîner une augmentation de PPC lors d'études cliniques avec des doses supérieures à celles utilisées par le laboratoire, jugées très faibles. Ainsi, un essai clinique réalisé en 2019 n'a effectivement pas retrouvé d'influence de la prégabaline sur la préférence de place conditionnée à la dose de 30mg/kg chez la souris, dose préalablement étudiée par le laboratoire. Ce résultat avait déjà été observé au sein d'études similaires (67). Cependant à la dose de 60mg/kg, une action significative de la prégabaline sur PPC a été observée. Ce résultat a permis de mettre en évidence que le potentiel d'abus du médicament avait bien été sous-estimé par le laboratoire par l'utilisation de doses trop faibles et suggère également un mécanisme dose-dépendant. Bien que la prégabaline n'ait pas d'action présumée sur les récepteurs associés aux médicaments ayant un potentiel d'abus il a été suggéré qu'elle pouvait avoir un effet régulateur indirect sur le GABA et glutamate ayant potentiellement un rôle dans les comportements addictifs (66). Ainsi, les rédacteurs de l'étude ont suggéré que la prégabaline pourrait avoir un potentiel d'abus médié par le glutamate et spécifiquement le transporteur GLT-1, un mécanisme similaire avec d'autres substances à l'origine de dépendances (75). La prégabaline entraînerait une inhibition du transporteur GLT-1, responsable de la recapture du glutamate ce qui permettrait une augmentation de l'activité glutamatergique au niveau de la fente synaptique. Ce mécanisme a été retrouvé au sein de modèles animaux et

humains chez des substances ayant un potentiel d'abus avéré, notamment la cocaïne (76).

Un essai clinique réalisé en 2021 a révélé que chez l'animal l'administration d'un antagoniste puissant aux récepteurs dopaminergiques D1 a diminué l'action de la prégabaline sur la préférence de place conditionnée. Ce résultat suggère un mécanisme impliquant la dopamine concernant le système de récompense médié par la prégabaline. Des résultats similaires avaient été observés dans d'autres études, notamment une augmentation de l'activité dopaminergique chez le rat après administration de prégabaline (77). Les rédacteurs de l'étude ont précisé qu'il a déjà été observé que les systèmes de récompense dopaminergiques et glutamatergiques étaient interconnectés, l'activation des récepteurs D1 permettant la libération de glutamate au niveau de l'aire tegmentale ventrale (75).

Ainsi, les études complémentaires menées en post-AMM chez l'animal ont donc bien pu mettre en évidence un potentiel d'abus de la prégabaline, malgré ce qui avait été suggéré par le laboratoire dans les données pré-AMM. De plus, un mécanisme de ce potentiel d'abus a également été suggéré par plusieurs auteurs et implique le système de récompense dopaminergique avec une implication de l'activité glutamatergique, de manière similaire à d'autres substances psychoactives connues. Cette hypothèse concernant l'augmentation de l'activité glutamatergique par la prégabaline avait déjà été suggérée pour expliquer les propriétés pharmacodynamiques et notamment antalgiques de la molécule.

II.2.2. Données chez l'humain : généralités

Chez l'humain, l'évaluation clinique du médicament (pré-AMM) repose essentiellement sur des essais cliniques comparatifs avec tirage au sort de l'exposition médicamenteuse. Les essais cliniques ainsi définis avec leurs trois phases (volontaires sains, patients malades à petite échelle puis à plus grande échelles) sont soumis à une méthodologie très stricte et des critères d'inclusion et d'exclusion fixes ne respectant pas les conditions réelles de la future prise du médicament. On parle ainsi souvent en pharmacologie des cinq « trop » des essais cliniques :

- Les essais cliniques incluent un trop petit nombre de patients, en moyenne 1 500 avant l'obtention de l'AMM ;
- Les essais cliniques sont trop simples, n'incluant pas la plupart du temps les patients polypathologiques ou polymédiqués qui seront pourtant plus tard ceux exposés en priorité au nouveau médicament ;
- Les essais cliniques concernent trop souvent les âges médians, excluant les sujets très jeunes ou âgés. Pourtant, les sujets de plus de 65-70 ans et au-delà sont ceux recevant en priorité les médicaments anciens comme nouveaux ;
- Les essais cliniques sont trop « étroits », respectant des indications très précises et bien définies, non suivies dans la réalité clinique quotidienne ;
- Les essais cliniques sont trop brefs, durant quelques mois seulement pour une maladie chronique (78).

Ainsi, la pharmacoépidémiologie caractérise l'étude de l'utilisation, l'efficacité et les risques des médicaments en conditions réelles, c'est-à-dire en population générale sur de grands échantillons dans des contextes parfois de polymédication et sur des patients non standardisés. La pharmacoépidémiologie se concentre donc sur la phase IV du cycle du médicament, c'est-à-dire le post-AMM (79) (Figure 10).



Figure 10 : Cycle de vie du médicament

La pharmacoépidémiologie repose donc sur une méthodologie observationnelle qui s'oppose à la méthode expérimentale des essais cliniques. Elle développe deux approches différentes et complémentaires :

- L'approche descriptive (non comparative) qui observe les phénomènes de manière rétrospective, prospective ou transversale (par exemple la description de la polymédication chez le sujet âgé) ;

- L'approche analytique (comparative ou étiologique) vise à rechercher des associations entre la survenue d'effets indésirables et l'exposition à un médicament (80).

L'approche analytique s'opère en pratique par la pharmacovigilance qui a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie d'un médicament. La pharmacovigilance est pilotée au niveau national par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), assistée par son réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Ce système s'intègre dans l'organisation à l'échelle européenne de la pharmacovigilance. Les professionnels de santé, les patients et les entreprises du médicament sont également des acteurs importants du système de pharmacovigilance.

Là où la pharmacovigilance encadre le médicament et la survenue d'effets indésirables, la surveillance du potentiel d'abus et de mésusage de médicaments s'opère par l'addictovigilance qui se définit par la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. Aux États-Unis, il est organisé depuis plusieurs décennies un système de surveillance intégré multisources (systèmes sentinelles, bases de données médico-administratives, bases de données de recours aux soins en relation avec l'abus) qui n'est pas retrouvé dans le reste du monde hormis en France. En effet en 1990, afin de répondre à des exigences internationales de l'OMS et de l'Organisation des Nations Unies (ONU) qui souhaitaient voir la création dans chaque état membre d'un système d'évaluation du potentiel de dépendance des substances psychoactives, un système original d'évaluation de la dépendance a été mis en place sur le territoire français. Ce système, unique en Europe, repose sur des outils pharmacoépidémiologiques spécifiques combinant à la fois l'évaluation de l'utilisation de substances d'abus, médicamenteuses ou non, et des conséquences de cette utilisation en termes de morbi-mortalité (81). A l'image des centres de pharmacovigilance, dont l'organisation structurelle a été reprise, ce dispositif de surveillance repose sur un réseau national de 13 centres chargés de recueillir et d'évaluer les cas de pharmacodépendance : les Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP-A), sous la tutelle de l'ANSM (82) (Figure 11).

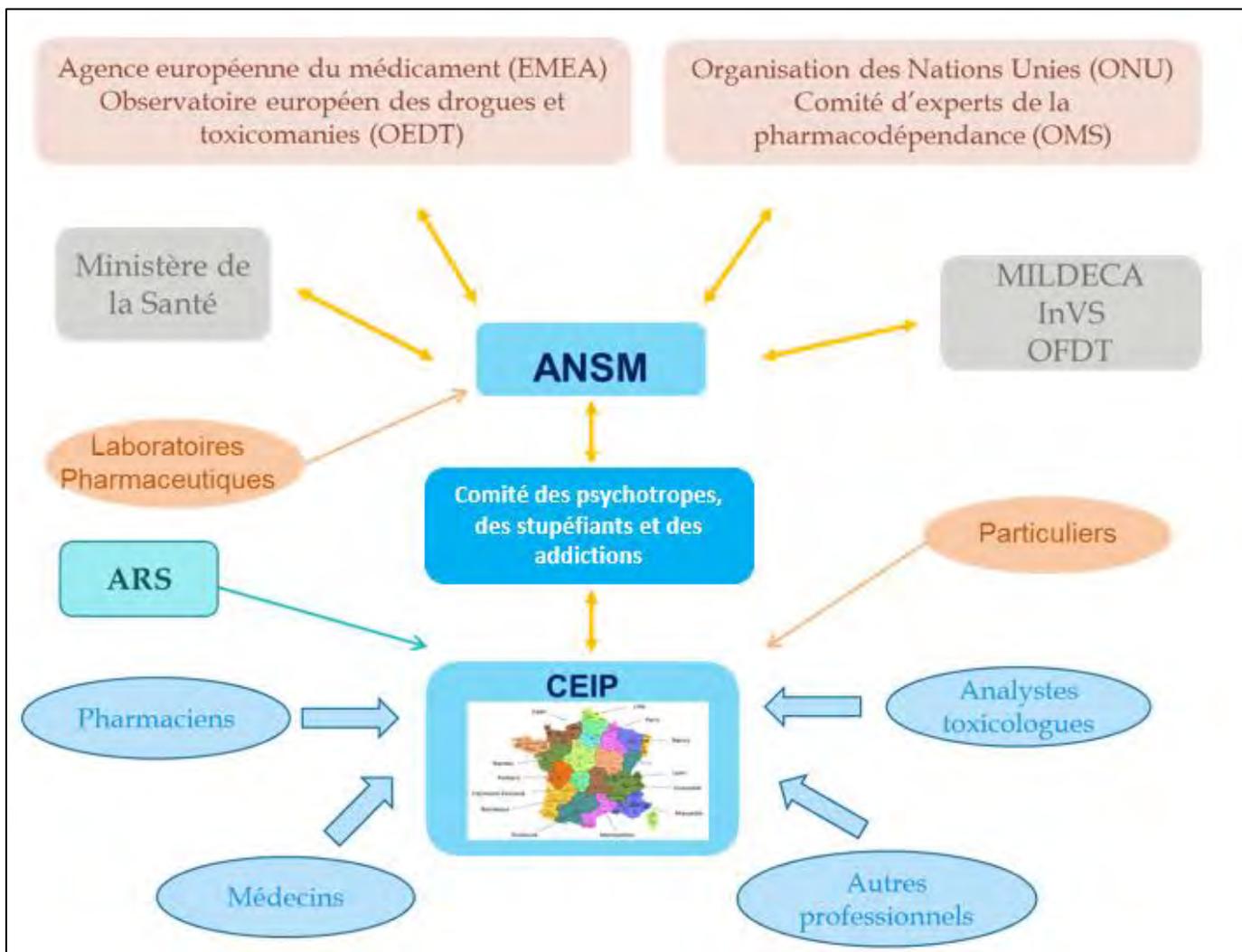


Figure 11: Organisation du réseau d'addictovigilance en France

L'addictovigilance permet, à l'instar de la surveillance de la sécurité du médicament par les centres de pharmacovigilance, une identification des risques de dépendance et a pour mission une expertise quant aux cas d'abus et de dépendance relatifs aux médicaments et autres substances. L'activité des centres d'addictovigilance permet une évaluation ou réévaluation des potentiels d'abus des médicaments lors de leur utilisation en population générale (phase IV du cycle du médicament) par un système d'alerte ou la constitution de base de données.

Plusieurs termes ont été définis et révisés au cours des dernières années afin de détailler la pharmacodépendance et les différents comportements induits par les substances addictives. Ainsi, on retrouve plusieurs notions expliquées par exemple dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition (DSM-IV) :

- La dépendance au médicament qui est définie comme une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance ;
- L'abus d'une substance qui renvoie à un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes. Il s'agit d'un profil de consommation dans des situations dangereuses qui conduisent l'individu à négliger ses obligations sociales ou entraîne un impact négatif sur le quotidien d'un individu.
- La tolérance définie comme une diminution de la réponse à un médicament ou substance utilisé de façon répétée. Une augmentation de la posologie est alors nécessaire pour ressentir les mêmes effets.

Depuis 2013, le DSM V regroupe la dépendance et l'abus sous l'appellation de « troubles liés à une substance ». Les différents stades présents dans le DSM IV : usage, abus, dépendance ont disparu dans cette nouvelle classification. Néanmoins ces termes restent toujours employés et applicables dans le domaine de l'addictovigilance.

II.2.3. Evolution des signalements d'abus au niveau international

Les premiers signaux d'addictovigilance concernant la prégabaline sont apparus en 2006 principalement par le biais de déclaration de pharmacovigilance provenant de Scandinavie, Allemagne et sud de l'Europe (83). En 2010 l'observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT), qui publie un rapport annuel sur les tendances européennes en termes d'abus de substances, a mentionné la prégabaline comme faisant partie des trois nouvelles substances médicales ayant fait l'objet d'alertes récentes. Il est suggéré pour la première fois que la prégabaline puisse être responsable de décès chez des consommateurs de substances et a été détectée dans des analyses toxicologiques médico-légales. Il y est rapporté des effets similaires à ceux de l'alcool, de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), de l'ecstasy ou encore des benzodiazépines.

La première étude rapportant un signal d'abus de prégabaline remonte également à 2010 et est issue de l'analyse de la base de données de pharmacovigilance suédoise (SWEDIS). Une analyse rétrospective sur le registre national de déclaration d'effets

indésirables médicamenteux a pu mettre en évidence que sur 198 déclarations d'abus ou d'addiction médicamenteuse qui avaient été signalées depuis 1989, 16 déclarations, soit environ 8%, concernaient la prégabaline. Les premières déclarations avaient été enregistrées début 2008 et concernaient des effets de type sensation d'ébriété, intoxication, euphorie ou d'autres symptômes similaires aux benzodiazépines. Il a été précisé dans cette étude que les cas d'abus de prégabaline ont majoritairement été déclarés au cours des dernières années de la durée cible de l'analyse (84). Ce premier signal a été confirmé par une analyse similaire dans la base VigiBase® de l'OMS (85).

Une étude similaire a été effectuée en 2013 en Allemagne des cas d'abus et de dépendance signalés à l'institut fédéral des médicaments et dispositifs médicaux allemandes (BfArM). Les cas d'abus déclarés de la création de la base de données jusqu'en septembre 2012 ont été analysés ; 3.5% concernaient la prégabaline et le premier cas enregistré datait d'avril 2008. 20% des cas étaient classifiés comme des abus, et 80% comme des cas de dépendance. Les auteurs ont remarqué que les déclarations concernant la prégabaline étaient plus nombreuses de 2009 à 2011 (86).

A la suite du changement de classification de la prégabaline et gabapentine au Royaume-Uni en 2019, qui sont devenues des substances de classe C pour substance contrôlée, une étude a été faite concernant la présence de gabapentinoïdes lors d'analyses toxicologiques chez 3750 patients décédés de début 2016 à fin 2017. Il est à noter que les gabapentinoïdes ne sont pas des substances recherchées en routine lors des analyses toxicologiques classiques. L'analyse a retrouvé une prévalence deux fois plus importante de la prégabaline (6%) par rapport à la gabapentine. La substance la plus fréquemment retrouvée en association avec la prégabaline était l'héroïne (64% des sujets décédés) et après analyse différentielle entre les sujets héroïnomanes et non héroïnomanes il a été observé que la prévalence de la prégabaline était quatre fois supérieure chez le premier groupe. Les rédacteurs de l'étude ont précisé que dans des conditions normales où la prégabaline n'est pas recherchée en systématique, près de la moitié des résultats positifs retrouvés n'aurait pas été détectée. Les rédacteurs ont estimé que la prévalence de la prégabaline est ainsi grandement sous-estimée lors des analyses toxicologiques (87).

D'autres études ont également pu mettre en évidence une mortalité plus élevée chez les sujets héroïnomanes ; au cours d'une analyse réalisée en Irlande, les facteurs de risques de décès associés à la prégabaline retrouvés étaient le genre féminin et le

mésusage d'opioïdes (88). En Finlande, une étude a montré que 90% des sujets décédés qui présentaient un mésusage de prégabaline avaient également consommé de l'héroïne (89). Il a été observé au cours d'études chez l'animal qu'en plus de lever la tolérance respiratoire à la morphine, la prégabaline à forte dose chez la souris (200mg/kg) possédait des effets directement déprimeurs sur la respiration équivalents à une dose de 10mg/kg de morphine. Cependant ce mécanisme est différent de celui des opiacés et ne peut être levé par la naloxone (90).

Bien que le mécanisme de potentialisation n'ait pas été retrouvé, cela rejoint les études et témoignages concernant une augmentation des effets des opiacés lors d'association à la prégabaline (87). Le RCP précise que l'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale. Cependant, malgré ces informations il n'y a pas de contre-indication formelle à l'utilisation d'opiacés concomitamment à la prégabaline ou de recommandation particulière (adaptation posologique, molécule opiacée à choisir plutôt qu'une autre etc). Il n'existe à ce jour dans le RCP aucune contre-indication en termes d'interaction médicamenteuse concernant la prégabaline.

Suite à l'augmentation de signalements par les instances européennes tels que les signaux induits par le système d'alerte précoce earlywarning system (EWS), de nombreux pays ont réalisé des analyses rétrospectives concernant l'abus et le mésusage de la prégabaline afin d'évaluer l'ampleur et les risques du phénomène. Cette tendance est donc retrouvée dans les autres pays européens, ainsi qu'en France.

II.2.4. Données du réseau français d'Addictovigilance

En France, le premier cas d'abus de la prégabaline a été déclaré en 2011 par un médecin généraliste auprès du réseau d'addictovigilance, il s'agissait d'un cas d'usage récréatif qui est considéré comme un signal précoce d'usage détourné. Cependant les exemples observés dans la littérature ont pu mettre en évidence que l'abus de prégabaline est un phénomène qui n'est pas récent et a probablement rapidement émergé après la commercialisation du médicament. Cette hypothèse a pu être confirmée par des études rétrospectives qui ont pu mettre en évidence des cas

de dépendance retrouvés en 2004 au Royaume-Uni et en 2005 dans le reste du monde (91).

Concernant les données issues de laboratoires pharmaceutiques en France, 40 notifications ont été faites aux centres d'addictovigilance de 2014 à 2018 avec principalement des cas de mésusage ou d'intoxication médicamenteuse volontaire. Il est à noter qu'au cours de l'année 2019, les laboratoires n'ont pas reporté d'information relative à des ventes inhabituelles ou des suspicions de trafics. En juin 2020, un unique laboratoire a déclaré une augmentation des ventes de prégabaline 300mg de 38%, ce nombre étant attribué par le laboratoire à un surstockage par les grossistes engendré par le confinement.

Les déclarations aux centres d'addictovigilance français connaissent une grande augmentation durant les années 2014-2019. Entre 2014 et 2017, les cas de prégabaline concernaient moins de 1% des données d'addictovigilance mais augmentent à partir de 2018 (n= 106, soit 1,6% des cas signalés) (Figure 12). En 2019, ce nombre double avec 234 cas signalés soit 3,5% des déclarations totales. Il est principalement signalé des cas de mésusage, usage détourné, comportements agressifs et pharmacodépendance (42).

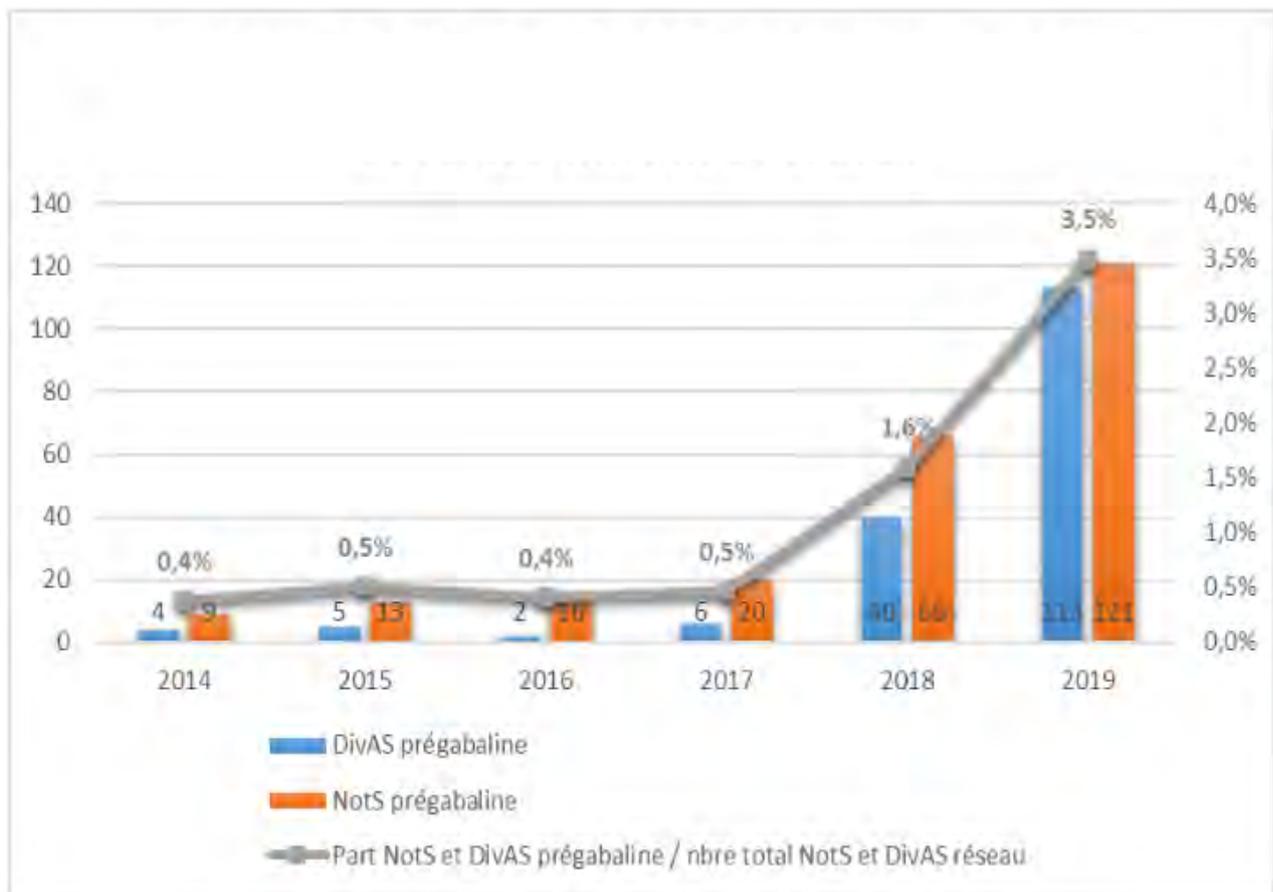


Figure 12: Evolution des NotS (Notification spontanées) et DivAS (Divers autres signaux) concernant la prégabaline rapportés au réseau d'addictovigilance entre 2014 et 2018

Au-delà des notifications d'addictovigilance, un des signaux majoritaires concernant le mésusage en France est l'alerte des pharmaciens concernant la falsification d'ordonnance afin d'obtenir une délivrance de prégabaline. Le recueil Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) a pu mettre en évidence une forte augmentation de ce phénomène, en particulier à partir de 2018 (Figure 13).

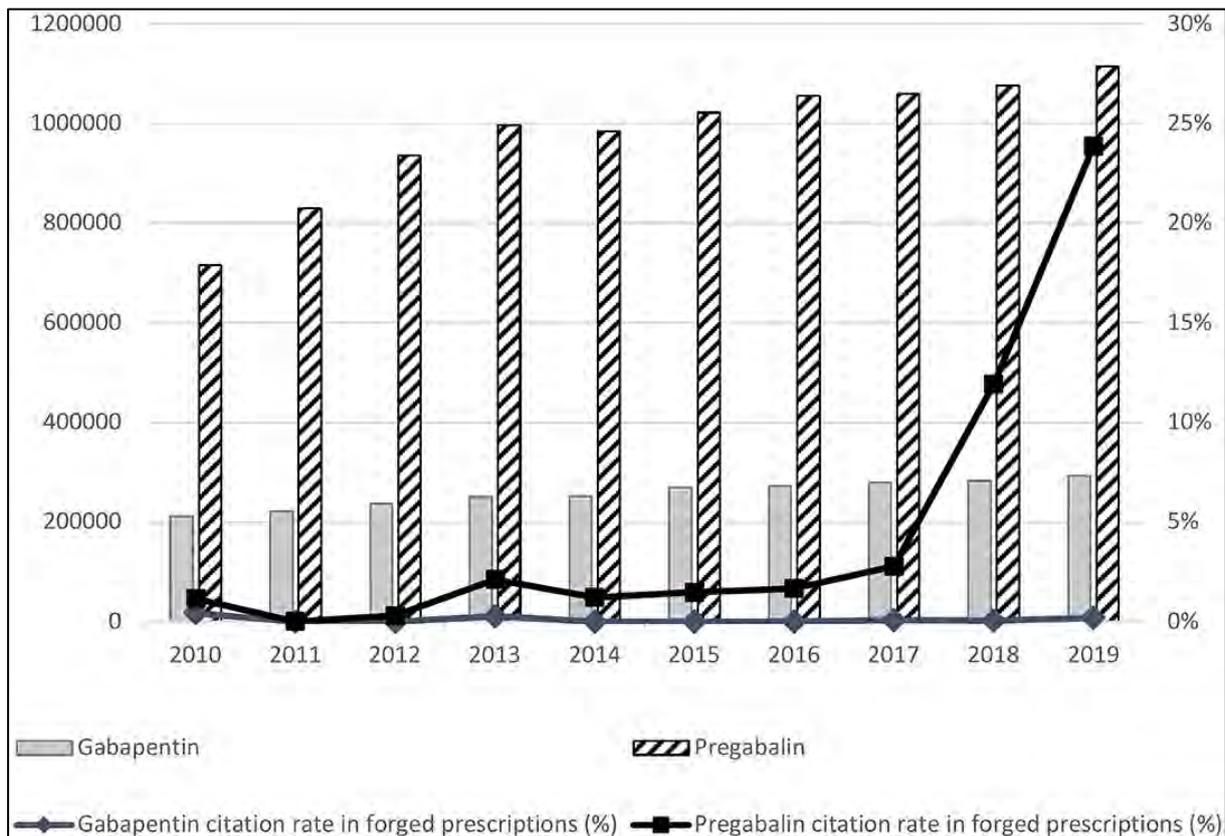


Figure 13 : Prescription de gabapentinoïdes en France et pourcentage de falsification d'ordonnances selon le recueil OSIAP de 2010 à 2019

Ainsi, il a été observé entre 2010 et 2019 une nette augmentation de la prescription de gabapentinoïdes mais surtout du pourcentage d'ordonnances falsifiées (moins de 3% en 2017 pour la prégabaline jusqu'à 23,8% en 2019). En comparaison, l'exposition à la gabapentine est quatre fois moindre en France et il n'a pas été constaté d'augmentation significative des ordonnances falsifiées (seuls 9 cas signalés de 2010 à 2018). Cette augmentation de cas signalés dans le recueil OSIAP peut témoigner d'une accélération du phénomène de détournement des gabapentinoïdes mais également d'une prise de conscience par les professionnels de santé et une meilleure connaissance des risques (92). On peut observer une tendance similaire avec les enquêtes Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) où on retrouve en 2019 une augmentation d'un facteur de 2,6 des consommateurs de prégabaline par rapport à 2018 ainsi que, pour la première fois, deux cas de pharmacodépendance (42).

En 2020, en période de confinement on observe des cas d'abus et d'addiction à la prégabaline surtout chez les jeunes qui ont été reportés par la presse. Ces

signalements avaient pour origine des médecins soumis à des demandes insistantes de prescription (93). Treize cas cliniques de dépendance à la prégabaline ont été signalés aux centres d'addictovigilance sur cette période (42).

Concernant la mortalité associée à la prégabaline en France, les DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) ont relevé de 2010 à 2019 51 cas de décès où la prégabaline a été identifiée. L'association à risque entre les opiacés et la prégabaline a également été retrouvée au niveau national. En effet, les données de mortalité d'addictovigilance françaises ont montré que la prégabaline était identifiée comme cause principale de décès dans 17 cas, cause associée dans 33 cas et unique substance dans un unique cas. Là encore, les opiacés en général (tramadol, héroïne ou MSO, médicament de substitution aux opiacés) étaient les substances les plus souvent identifiées comme potentiellement responsables du décès. Dans le cas où seule la prégabaline a été identifiée, l'hypothèse concernant la cause du décès était une probable pneumopathie d'inhalation à la suite d'un coma causée par un surdosage (92).

Ainsi, si le phénomène semble prendre de l'ampleur au cours des dernières années avec une augmentation du détournement de la prégabaline et l'émergence de signaux d'addictovigilance, il reste primordial de noter que les premiers cas d'abus et de mésusage remontent à 2004, soit peu après le début de la commercialisation de la prégabaline. La publication du rapport d'addictovigilance a pu montrer une accélération du phénomène de 2014 à 2018 pouvant traduire aussi bien une prise de conscience par les professionnels de santé qu'une augmentation du nombre de consommateurs. Malgré la publication d'alertes et la sensibilisation auprès des pharmaciens et médecins, le mouvement continue à prendre de l'ampleur notamment en 2020 dans le contexte de confinement suite à la pandémie mondiale.

III. Synthèse des connaissances actuelles

III.1. Typologie du mésusage

Suite aux premières études mettant en avant le potentiel d'abus de la prégabaline, plusieurs articles ont avancé que le mésusage n'était présent que chez les consommateurs de substances et que le potentiel de pharmacodépendance des gabapentinoïdes était très faible en population générale (94). Si on retrouve effectivement de nombreux cas de mésusage de prégabaline chez les patients avec des antécédents d'abus de substances, en particulier les consommateurs d'opiacés ou sous traitement substitutif des opiacés (95) le potentiel d'abus de la prégabaline n'est pas à négliger non plus en population générale.

En effet, plusieurs études ont pu mettre en évidence que la prégabaline en contexte thérapeutique présentait rapidement un phénomène de tolérance pouvant entraîner une augmentation spontanée des doses de la part des patients afin de continuer à ressentir l'effet thérapeutique. Plusieurs analyses françaises et suédoises ont estimé que 10% des patients commençant la prégabaline en contexte thérapeutique présentaient spontanément un mésusage par dépassement posologique, indifféremment de la présence d'antécédents relatifs à l'abus de médicaments ou substances (96). Ainsi, sur les déclarations d'addictovigilance françaises concernant la prégabaline de 2014 à 2019, 69% des sujets présentaient des antécédents de dépendance, mais il était précisé pour un cas que le patient n'avait aucun antécédent de ce type (42). On y retrouvait principalement des sujets masculins (82,6% d'hommes sur les données d'addictovigilance française, ce qui est équivalent aux données internationales) et jeunes ; la moyenne d'âge étant de 27,6 ans et plus d'un quart des patients étaient mineurs. Il est également à noter que sur les données plus récentes (2019 et 2020), l'âge médian des patients consommateurs avait tendance à diminuer (92).

Parmi les autres critères de patients présentant un abus de prégabaline il a été massivement retrouvé les antécédents de douleur ou de troubles musculosquelettiques (en lien avec l'indication antalgique de la prégabaline) mais aussi les troubles psychiatriques (environ un quart des patients selon les données d'addictovigilance française de 2010 à 2019 (96)). Parmi les troubles psychiatriques préexistants, il est fréquemment retrouvé des troubles schizophréniques et PTSD

(syndrome de stress post-traumatique). La population carcérale était également fréquemment retrouvée (où la prescription de gabapentinoïdes est jugée deux fois supérieure à celle de la population générale) ainsi que de nombreux cas décrits dans des situations de garde à vue ou centres de rétention (97). La prescription de prégabaline chez les prisonniers est d'autant plus importante pour les consommateurs d'opiacés. La consommation de prégabaline est également majoritaire chez les patients en provenance de certains pays d'Europe de l'est et du Maghreb, en particulier ceux où le médicament était historiquement plus accessible (vente libre) (98).

Ainsi, même s'il existe effectivement un profil de consommateur présentant des antécédents d'abus et de dépendance aux médicaments et substances, il ne faut pas pour autant négliger les risques d'abus de la prégabaline en population générale et lors du contexte thérapeutique.

Concernant les modalités de mésusage, l'installation rapide d'un phénomène de tolérance se retrouve également en contexte récréatif et entraîne les consommateurs à utiliser des posologies importantes de prégabaline, d'où les doses supérieures aux posologies maximales retrouvées lors des enquêtes épidémiologiques. Ce phénomène de tolérance a été retrouvé au cours des essais de phase 2 et 3 des études cliniques du médicament. En 2018, plus d'une centaine de cas de tolérance à la prégabaline avaient été décrits dans la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase®.

Sur les données d'addictovigilance françaises, la dose médiane retrouvée en usage récréatif était de 900mg par jour (42). Des études internationales ont pu retrouver des consommations plus importantes jusqu'à des doses quotidiennes moyennes de 3900mg par jour (99). Parmi les dosages les plus importants certaines prises quotidiennes à plus de 10g par jour ont été décrites dans la littérature. Un cas de report de dépendance de la buprénorphine à la prégabaline a été déclaré en France avec des prises quotidiennes de 12,6g de prégabaline sur une période de plusieurs mois (42).

La voie orale est préférentiellement décrite lors des déclarations d'addictovigilance, cependant, il est également rapporté de façon plus anecdotique d'autres voies d'administrations alternatives telles que la voie inhalée ou rectale (« plugging »). Devant le faible nombre de cas signalés d'utilisation de ces voies d'administration, cette typologie est compliquée à quantifier (100).

La prise de prégabaline est souvent associée à celle d'autres substances psychoactives (médicamenteuses ou non y compris le tabac ou l'alcool) fréquemment dans un but de potentialisation. Les données d'addictovigilance françaises de 2010 à 2019 ont pu montrer que dans 26,7% des déclarations la prégabaline était co-consommée avec une autre substance psychoactive (92). L'association avec le tabac est très fréquente dans les case-reports et études cliniques et est utilisée par les consommateurs dans un but d'obtenir plus rapidement les effets positifs du tabac tout en atténuant les effets négatifs. Bien que ce mécanisme n'ait pas été retrouvé d'un point de vue pharmacocinétique il est rapporté massivement dans la littérature d'un point de vue pharmacodynamique (98).

La co-prescription de prégabaline et d'opiacés est très présente que ce soit en population générale ou chez les consommateurs de substances. Une étude écossaise a montré que 50% des patients qui avaient une prescription de prégabaline étaient également traités par opiacés ce qui est cohérent sachant que la prégabaline est principalement prescrite en tant qu'analgésique. Chez les consommateurs, la prégabaline est fréquemment associée à la prise d'opiacés, d'héroïne ou de MSO.

Il a été signalé également des cas d'utilisations concomitantes avec l'alcool et le cannabis mais là encore les données demeurent limitées quant au potentiel d'interaction entre ces substances et la prévalence de cette association.

III.2. Risques associés au mésusage

Il est retrouvé peu de troubles graves parmi les effets indésirables fréquemment décrits chez la prégabaline. Cependant, comme tout médicament, la prégabaline présente des effets indésirables retrouvés à doses thérapeutiques, en particulier de type neuropsychiques (somnolence, sensation vertigineuse). Ces effets indésirables seront d'autant plus prépondérants et difficiles à prévoir lors de son usage récréatif car la prégabaline est souvent utilisée à des doses massives, parfois jusqu'à quinze à vingt fois la dose maximale de l'AMM.

Concernant les troubles psychiatriques imputés au mésusage de prégabaline, au-delà de l'euphorie il a été rapporté aux centres d'addictovigilance en France des troubles du comportement de type désinhibition, euphorie et agressivité. Une étude en Suède

visant à analyser l'association entre criminalité, comportements violents et troubles de l'ordre public avec la consommation récréative de gabapentinoïdes a trouvé un lien entre le mésusage de prégabaline et des comportements agressifs avec violences, accidents et blessures graves (101). Il a été aussi avancé que la prégabaline pouvait être à l'origine de troubles dépressifs majeurs ainsi que de décompensation de pathologies psychiatriques (102). Ce profil d'effet indésirable a été retrouvé en population générale mais semble majoritaire en situation de consommation récréative ce qui est d'autant plus problématique considérant qu'un facteur de risque de mésusage de prégabaline est la présence d'antécédents de troubles psychiatriques.

Ainsi, au-delà du risque de détresse respiratoire ou d'arrêt cardiovasculaire précédemment mentionné en lien avec une potentialisation des opiacés, la prégabaline a été identifiée comme responsables d'accidents mortels ou de crises suicidaires. Une étude de cohorte en Suède a été faite sur 191 973 personnes traitées par prégabaline durant 2006 à 2013. Sur cette période, 5,2% des patients traités ont été pris en charge pour crise suicidaire ou sont décédés par suicide (8,9%) ce qui est cohérent avec plusieurs case-reports montrant des décompensations psychiatriques ou crises suicidaires chez des patients traités par prégabaline même à dose thérapeutique (103). La prise de prégabaline a été jugée significative avec la survenue de violences, accidents de la route ou d'agressions, contrairement à la gabapentine et ces événements concernaient en majorité des sujets jeunes, âgés de 15 à 24 ans (101). Cette étude met en évidence des résultats comparables à une autre analyse faite en Australie qui montrait également un impact de la prise de prégabaline lors de la survenue de crimes violents ou d'accidents de la voie publique, en lien avec les risques de somnolence lors de conduite automobile ainsi que des troubles psychiatriques de type irritabilité et agressivité observés dans le cadre de consommations récréatives (104).

III.3. Limites

Bien que l'on assiste à une augmentation des signalements d'addictovigilance concernant le mésusage de la prégabaline, plusieurs limites persistent.

Concernant la typologie des consommateurs, plusieurs critères ont pu être mis en évidence récemment (sexe masculin, antécédents d'abus de substances, troubles

psychiatriques) cependant de nombreuses données demeurent manquantes, notamment vis-à-vis de la prévalence de mésusage de prégabaline en contexte thérapeutique. Bien que plusieurs études européennes aient émis l'hypothèse qu'environ un patient sur dix commençant la prégabaline dans un contexte thérapeutique présentait spontanément un mésusage par augmentation spontanée des doses, il n'y a pas à ce jour d'étude de grandes ampleurs retrouvant la proportion de patients mésuseurs ayant réellement commencé la prégabaline pour une indication thérapeutique justifiée. Ainsi, il existe une possibilité non négligeable que cette prévalence sous-estime les conditions réelles de détournement de prégabaline.

Certaines données de description du mésusage sont également manquantes dans la littérature. Bien que l'on retrouve de nombreux témoignages de consommation à doses massives de prégabaline, notamment à cause de l'installation de phénomène de tolérance, il n'existe pas à ce jour d'information précise concernant des posologies moyennes d'utilisation. De plus, bien que la voie orale soit fréquemment rapportée, plusieurs déclarations d'addictovigilance ont également fait mention d'administration de prégabaline par voie inhalée ou rectale. Ces signalements sont parfois trop rares pour mesurer réellement la prévalence de ces voies d'administration alternatives. De plus, la voie injectable ou l'utilisation de parachutes (sachet contenant de la poudre), utilisées de façon majoritaire pour certaines substances ont été décrites pour l'instant uniquement de façon exceptionnelle pour la prégabaline. La description des effets recherchés est également incomplète, la typologie des patients étant très diverse et hétérogène (utilisation par des polyconsommateurs pour usage récréatif ou de potentialisation, antécédents de PTSD, douleurs non calmées à doses thérapeutiques) et nécessiterait une attention plus particulière.

Il est fréquemment décrit par les professionnels de santé et les usagers une co-consommation de la prégabaline avec d'autres substances, médicamenteuses ou non. Cependant, l'innocuité et le risque d'interaction ont été étudiés uniquement pour certaines molécules. Un mécanisme de potentialisation pharmacodynamique a été retrouvé pour l'association prégabaline et opiacés mais dont l'ampleur et les risques semblent parfois toujours méconnus par les professionnels de santé et consommateurs. De plus, si on retrouve de nombreux case-reports et déclaration de consommation simultanée de prégabaline avec l'alcool ou le cannabis, il n'a pas été décrit à ce jour les différents mécanismes (potentialisation, atténuation de syndrome de sevrage), risques, prévalence, ou effets recherchés.

L'origine et le mode d'obtention de prégabaline sont aussi des sujets qui font l'objet de questionnements. Bien que la falsification de plus en plus prédominante d'ordonnance de prégabaline ait pu alerter les professionnels de santé sur ce phénomène, des données récentes semblent indiquer d'autres tendances émergentes (demandes insistantes auprès des médecins, marché noir). Il persiste toujours à ce jour des doutes sur un trafic de grande ampleur, corroborés occasionnellement par des saisies douanières massives de prégabaline, principalement au Moyen-Orient (105) mais sans preuve formelle.

Les risques du mésusage de la prégabaline demeurent encore mésestimés. En effet, bien qu'il existe une augmentation récente de signalements de professionnels de santé et une certaine prise de conscience, l'ampleur des risques est parfois difficilement appréciable ; elle demeure parfois sous-estimée par manque d'information ou à cause de tableaux cliniques complexes. La prégabaline étant fréquemment co-consommée avec d'autres substances, son imputabilité médicamenteuse peut parfois s'avérer douteuse ou difficilement extrapolable. Cela entraîne des conséquences diverses notamment une possible sous-évaluation des prises en charge hospitalières liées au mésusage de prégabaline. Concernant les études susnommées ayant mis en évidence un risque majoré d'accidents de la voie publique ou de crimes violents, respectivement imputés à une somnolence et une agressivité causée par la prégabaline, les rédacteurs avaient précisé qu'habituellement les gabapentinoïdes n'étaient pas analysés en routine lors des analyses toxicologiques, entraînant donc une sous-estimation de cas similaires en condition normales. Un phénomène comparable avait été observé lors d'analyses réalisées sur des toxicomanes, montrant une association entre prise de prégabaline et surdosage en opioïdes. Il avait été observé que près de la moitié des cas n'auraient pas été identifiés en routine, devant l'absence de recherche systématique de gabapentinoïdes lors de décès similaires (106). Ainsi, il est possible que la mortalité de cette interaction soit sous-estimée en plus d'être méconnue. De plus, on ne peut exclure la possibilité que des interactions similaires avec d'autres substances n'aient pas encore été décrites à ce jour.

Enfin, un autre point essentiel est la présence d'un syndrome de sevrage à la prégabaline. En effet, il est mentionné dans le RCP de la prégabaline que le médicament peut être responsable de symptômes de sevrage aspécifique (insomnie, céphalée, nausée, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleur, convulsion, hyperhidrose, et étourdissement) après interruption d'un

traitement de courte ou longue durée. Il est recommandé d'informer le patient en début de traitement et il est également renseigné que l'intensité et la sévérité des symptômes semblent dose-dépendantes. Ces informations sont basées sur des études cliniques faites par le laboratoire Pfizer où un syndrome de sevrage a été observé chez 4,3% des patients traités par prégabaline alors qu'aucun symptôme semblable n'avait été observé dans le groupe traité par placebo. En France, une analyse des cas d'addictovigilance a révélé que sur les 258 sujets pour lesquels un mésusage de prégabaline avait été signalé, 8% affirmaient consommer de la prégabaline afin d'éviter un syndrome de sevrage (92). Sur la période 2010 à 2019, près d'un patient sur cinq avait consulté l'aide d'un addictologue pour cesser sa consommation de prégabaline et un patient sur quatre avait essayé en vain de se sevrer seul.

Cependant, bien que cet effet soit documenté dans le RCP et pris en compte dans la stratégie d'arrêt du traitement, il demeure encore grandement sous-documenté et parfois difficile à identifier cliniquement, les symptômes demeurants aspécifiques. Ce syndrome de sevrage peut ainsi être attribué par erreur à une autre substance dans le cas où la prégabaline est co-consommée. A ce jour, il n'existe toujours pas de recommandation officielle concernant le traitement du syndrome de sevrage ou une décroissance standard pour l'arrêt d'un traitement par prégabaline. Ainsi, les symptômes et différents risques associés à un sevrage brutal en prégabaline, ainsi que sa prise en charge, demeurent encore sous-documentés.

En conclusion, bien que le mésusage de la prégabaline soit un phénomène relativement ancien, les premiers signaux d'abus et de mésusages ayant été identifiés rapidement après le début de sa commercialisation ; on assiste au cours des dernières années à une accélération du phénomène. Cela se traduit par une émergence des signaux d'addictovigilance, qui peuvent également être interprétés comme une prise de conscience de l'ampleur et des conséquences de ce mésusage par les professionnels de santé. Cependant, malgré cette augmentation des déclarations, les risques relatifs au mésusage de prégabaline demeurent encore méconnus par les professionnels de santé et une description plus précise de ses modalités permettrait une meilleure approche de cette problématique.

En effet, l'amélioration de la détection du mésusage de prégabaline, de la connaissance des symptômes de sevrage et des interactions potentiellement évitables permettrait une optimisation de la prise en charge des personnes concernées. Une augmentation des connaissances serait indispensable pour atteindre cet objectif. Afin

d'apporter une meilleure compréhension et description de ce phénomène, une enquête directement adressée aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de patient présentant un mésusage de prégabaline a été mise en place.

IV. Enquête auprès des patients

IV.1. Objectif

L'objectif principal de cette étude était de décrire plus précisément les modalités de consommation de la prégabaline en contexte d'abus et de mésusage (posologies utilisées, effets recherchés) mais également la typologie des patients (patients présentant des antécédents médicaux particuliers, initiation dans un contexte thérapeutique ou non). L'objectif était également d'identifier les différentes situations à risques chez les patients présentant un mésusage (utilisation avec des opiacés, hospitalisations en lien avec la prégabaline) ainsi que la pharmacodépendance et ses conséquences.

IV.2. Méthode

L'enquête reposait sur l'utilisation d'un questionnaire papier anonymisé rédigé conjointement avec un pharmacien travaillant en addictovigilance et un addictologue. Chaque questionnaire devait être adressé à un patient présentant un mésusage de prégabaline et être rempli par un professionnel de santé, par exemple dans le cadre d'une consultation médicale. Tout professionnel de santé travaillant avec des patients concernés (addictologue, médecin psychiatre, médecin généraliste, infirmier diplômé d'Etat ou pharmacien) était qualifié pour remplir le questionnaire. Le questionnaire a été diffusé et récupéré une fois complété directement par le responsable de la mise en œuvre du projet de thèse au fur et à mesure de la finalisation. Cette méthode a permis un échange régulier avec les professionnels participant à l'enquête.

IV.3. Rédaction et pré-diffusion

IV.3.1. Population cible

Les patients ciblés dans cette étude étaient ceux suivis par des professionnels de santé au sein des structures incluses dans l'enquête aussi bien au sein du Centre

Hospitalier Gérard Marchant (CHGM) qu'au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

IV.3.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le critère d'inclusion principal de l'étude était la présence de mésusage ou d'abus de la prégabaline par le patient, tout groupe d'âge compris, que le médicament ait été initié ou non dans un contexte thérapeutique. On définit par abus ou mésusage la prise de prégabaline à des fins non prévues par l'AMM (consommation récréative ou non) ou à des doses supérieures aux posologies maximales recommandées. Les patients présentant également des difficultés à arrêter le traitement, une augmentation spontanée des posologies ou une consommation annexe de substances dans un but de potentialisation ont été également inclus dans l'enquête. Les patients prenant de la prégabaline dans un contexte thérapeutique justifié et conforme à l'AMM et respectant leur prescription (pas d'ajustement spontané de dose) ont été exclus de l'étude.

IV.3.3. Sélection des lieux d'enquête et communication auprès des professionnels

D'après les données de la littérature, il a été retrouvé parmi le profil type des patients présentant un mésusage ou une consommation récréative de la prégabaline les antécédents d'abus de substances, d'incarcération et de troubles psychiatriques. Ainsi, plusieurs services et structures dont la file active de patients présentent des critères similaires ont été sollicités afin d'obtenir une cohorte suffisante.

Au CHU de Toulouse, quatre services en particulier ont été ciblés :

- Le CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) Maurice Dide qui est un établissement de soins médico-social rattaché au service de psychiatrie et psychologie médicale du CHU. Il s'agit d'une unité de soins ambulatoires qui a pour but de recevoir, d'évaluer et de prendre en charge les patients présentant des addictions médicamenteuses, relatives aux substances (alcool, tabac) et également non liées aux substances

(jeux-vidéos, pornographie). L'équipe du CSAPA est constituée d'addictologues, psychologues, infirmiers et assistantes sociales permettant un suivi pluridisciplinaire. Parmi les activités spécifiques on y retrouve les thérapeutiques de substitution aux opiacés (initiation, suivi et délivrance), prises en charge somatiques et ateliers médiatisés. Le CSAPA Maurice Dide est le service qui a sollicité le CEIP de Toulouse en 2019 concernant le mésusage de prégabaline suite à des demandes de prescriptions par des patients suivis et est un des points de départ de ce travail de thèse.

- L'ELSA (Equipe de liaison et de soins en addictologie) qui est une structure d'addictologie hospitalière au sein du CHU et a pour diverses missions de soins de former, d'assister et de conseiller les soignants des différents services ou structures de soins non addictologiques de l'établissement de santé sur les questions de dépistage, de repérage précoce, de diagnostic, de prise en charge et d'orientation des patients ayant une conduite addictive. L'ELSA peut également intervenir auprès des patients aux urgences et pendant l'hospitalisation en appui et aider les équipes soignantes lors de la réalisation des sevrages, de la mise en place des traitements de substitution pour les opiacés ou des substituts nicotiniques.
- L'UHSI (Unité hospitalière de soins interrégionale), une unité de court séjour destinée à recevoir toutes les hospitalisations de plus de 48 heures de l'ensemble de l'inter-région pénitentiaire. L'unité se situe sur l'hôpital de Rangueil et a été ouvert en 2006. Le service est constitué de seize lits et prend en charge les troubles somatiques des patients en milieu pénitencier.
- L'UF3 (Unité fonctionnelle) qui est destinée aux patients à diverses pathologies avec prises en soins de problèmes psychosomatiques et admissions en post-urgence. Les patients ayant des comorbidités en lien avec la consommation de substances sont régulièrement pris en charge par cette unité.

Des présentations plus complètes du contexte et des problématiques intriquées au mésusage de la prégabaline ont été réalisées au CSAPA, à l'ELSA et à l'UF3.

L'enquête a également été diffusée plus largement au sein du CHGM, établissement de santé public spécialisé en psychiatrie et prenant en charge les patients de Toulouse et Haute-Garonne. Le CHGM prend en charge 7 secteurs sur 8 des patients psychiatriques et propose des lits d'hospitalisation complète ainsi qu'une prise en charge ambulatoire par le biais de CMP (Centres Médico-Psychologiques ;

qui permettent des consultations médicales, psychologiques et infirmières et des accompagnements sociaux), CATTP (Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel) ou HDJ (Hôpitaux De Jour). Le questionnaire et déroulé de la thèse a été présenté de manière générale lors de la CME (Commission Médicale d'Etablissement) de mars 2021. Des présentations plus complètes ont été également faites au sein de plusieurs services :

- L'équipe des médecins généralistes prenant en charge les problématiques somatiques de l'établissement ;
- L'UHSA (Unité Hospitalière Spécialement Aménagée) qui est une unité située sur le site hospitalier qui assure les missions de soins psychiatriques pour les personnes détenues en Occitanie, dont l'état relève d'une hospitalisation à temps complet. L'UHSA comprend 40 lits répartis en 2 ailes différentes.
- Le SMPR (Service Médico-Psychologique Régional) de Seysses qui est une unité de soins qui assure la prévention, le diagnostic et les soins des troubles psychiatriques de la population pénale détenue. Il est organisé selon deux axes : soins en ambulatoire (CMP/CATTP) ou en hôpital de jour. Le SMPR comprend aussi une unité d'addictologie pour la prise en charge spécifique ou complémentaire des addictions. La problématique du mésusage de la prégabaline y est particulièrement prépondérante avec des demandes insistantes de prescription de la part de prisonniers originaires d'Afrique du Nord.

IV.4. Contenu du questionnaire

Le formulaire du questionnaire peut être retrouvé en annexe (Annexe 3). Ce dernier a été décliné en sept parties différentes. Une introduction détaillait le contexte de l'enquête et ses objectifs. La date était également à renseigner.

La première partie concernait les informations générales du centre d'enquête et du personnel répondant. L'enquête se déroulant sur plusieurs sites et services différents, cette partie permettait d'identifier la structure et également le nom du professionnel ainsi que son statut et ou sa spécialité.

La seconde partie s'intéressait aux informations générales relatives au patient interrogé. Seuls l'âge, le genre et les antécédents médicaux et d'abus de substance étaient demandés. Aucune donnée personnelle permettant l'identification du patient n'a été collectée.

La troisième partie concernait la description de l'usage de la prégabaline. Les questions ciblaient les modalités de consommation (au long cours, initiation dans un contexte thérapeutique, la fréquence des prises, les effets recherchés...). L'augmentation des posologies usuelles de consommation étant un problème récurrent avec la tolérance de la prégabaline, il a été demandé si le patient a spontanément augmenté ses doses habituelles au cours des dix derniers mois.

La quatrième partie s'adressait aux problématiques de pharmacodépendance ainsi que les complications en lien avec la prégabaline. Il était demandé s'il existait une notion récente de prise en charge hospitalière ou aux urgences imputée à la prégabaline et s'il existait une notion de pharmacodépendance pour le patient. Le questionnaire étant également rempli dans des services ou par des professionnels n'étant pas familiers avec certains termes d'addictologie, les critères de pharmacodépendance ont été détaillés en plusieurs questions subsidiaires (tolérance, persistance de consommation malgré l'apparition d'effets indésirables et également difficultés à l'arrêt avec syndrome de sevrage). Un regard particulier a été accordé au syndrome de sevrage et si une prise en charge avait été initiée par un professionnel de santé afin d'en connaître les modalités.

La cinquième partie s'intéressait aux substances ou médicaments opiacés co-consommés. Un rappel a été fait concernant les risques lors d'association aux opiacés (levée de tolérance respiratoire, potentialisation de l'état d'euphorie et mortalité majorée). Il a été demandé si le patient et le professionnel remplissant le questionnaire avaient connaissance de ces risques et de détailler les substances opiacées prises (qu'il s'agisse de médicament antalgique, de MSO ou d'héroïne).

La sixième partie concernait les substances co-consommées non opiacées qu'elles soient médicamenteuses ou non (alcool, tabac) afin de savoir si la prégabaline était utilisée en consommation récréative dans un but de potentialisation d'autres substances.

Enfin, il a été demandé dans une dernière partie si le cas de trouble de l'usage en question avait déjà été signalé aux centres d'addictovigilance. Cette question

permettra de mesurer s'il existe une sous-notification ou non des mésusages et abus en lien avec la prégabaline. Des espaces de commentaires libres ont été également adressés au répondant afin de détailler plus amplement si besoin le cas de mésusage.

IV.5. Résultats attendus

Les résultats attendus de cette étude sont d'obtenir une description précise des modalités de mésusage de la prégabaline en ayant un retour directement des consommateurs sur les effets recherchés et effets indésirables rencontrés et également d'augmenter les connaissances liées à cette problématique. Ces résultats pourront ensuite être analysés et confrontés aux données bibliographiques afin de confirmer des hypothèses qui ont été formulées au cours d'études ou d'apprendre davantage sur le mésusage de prégabaline (consommation avec d'autres substances que les opiacés, utilisation de voie d'administration non connues etc).

IV.6. Autorisation auprès de la CNIL

Avant de commencer la diffusion du questionnaire, une demande d'autorisation a été formulée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Cette commission a été créée par la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 et est chargée de veiller à la protection des données personnelles contenues dans les fichiers et traitements informatiques ou papiers, aussi bien publics que privés. Depuis le décret d'application de la loi informatique et libertés du 15 mai 2020 le CESREES (Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé) est chargé de rendre, avant l'autorisation de la CNIL, des avis sur les projets d'études nécessitant le recours à des données personnelles de santé. Le CESREES se prononce sur la finalité et la méthodologie de la recherche, la nécessité du recours à des données de santé à caractère personnel, la pertinence éthique, la qualité scientifique du projet et le cas échéant sur le caractère d'intérêt public que présente le projet. Le secrétariat du comité est assuré par la Plateforme des données de santé (ou Health Data Hub) qui a été créée par arrêté du 29 novembre 2019 pour faciliter le partage des données de santé, issues de sources très variées

afin de favoriser la recherche. Parmi ses missions on retrouve la contribution à l'élaboration des référentiels de la CNIL.

Ainsi, une demande d'autorisation a été déposée pour application de la méthodologie de référence MR-004 pour recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé. Cette méthodologie concerne les études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine et présentant un caractère d'intérêt public. Cette méthode d'autorisation était applicable dans le contexte de l'étude car elle se base uniquement sur des données d'addictovigilance, qui sont à déclaration obligatoire. La demande d'autorisation reposait sur la soumission d'un protocole scientifique devant justifier le caractère d'intérêt public, un résumé de la recherche de l'étude et une déclaration publique d'intérêt à remplir par le responsable de traitement et mise en œuvre.

La demande d'autorisation a tout d'abord été examinée par le CESREES qui a émis un avis favorable avec recommandation (Annexe 1). L'information individuelle orale obligatoire a été précisée dans le protocole pour bénéficier de la méthodologie de référence MR-004. Pour donner suite aux modifications requises, la demande d'autorisation a ensuite été passée en instruction par la CNIL et une autorisation officielle a été transmise en l'absence de point de non-conformité (Annexe 2).

IV.7. Période d'enquête et modalités de recueil des données

L'enquête s'est déroulée entre le 01/03/2021 et le 31/07/2021 (initialement prévue entre le 01/03/2021 et le 31/05/2021, étendue au 31/07/2021). Le recueil des données s'est effectué en parallèle avec la diffusion du questionnaire sur les différents sites participants. Le retour des questionnaires remplis s'est effectué soit par courrier interne soit en mains propres après un entretien rapide avec les professionnels ayant participé à l'étude. Cette méthode de recueil de données permettait un retour d'expérience continu des différents participants et également une diffusion appropriée d'exemplaires du questionnaire selon les besoins des services.

Les données ont été saisies dans le logiciel Excel®. Des filtres ont été mis en place pour permettre une automatisation du remplissage. La saisie a débuté en parallèle avec la diffusion des questionnaires.

V. Résultats de l'enquête

V.1. Participation

Parmi les unités et services sollicités pour participer à l'enquête initialement, 7 ont retourné des questionnaires et 1 a répondu ne pas avoir de sujet concerné. A l'issue de la période de l'enquête, 21 ont été retournés au cours de la période de diffusion. Aucun patient sollicité au cours de l'enquête n'a été exclu, les critères d'inclusion et d'exclusion ayant été respectés. Concernant la période de diffusion 14 (67%) des questionnaires ont été retournés sur la période de mars, avril, mai, soit les trois mois de diffusion initialement prévus. Le reste des questionnaires a été rempli suite à une prolongation de la date de diffusion de juin à fin juillet.

V.2. Analyse des questionnaires collectés

V.2.1. Spécialité et lieu d'exercice du professionnel sollicité

Parmi les questionnaires retournés :

- 13 (62%) provenaient du CH Marchant, dont 2 d'un service de suite, 1 d'un service d'admission, 2 de l'UHSA (Unité Hospitalière Spécialement Aménagée). 8 provenaient du SMPR (Service Médico-Psychologique Régional) de Seysses.
- 8 (38%) des questionnaires provenaient du CHU de Toulouse. 4 provenaient du CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) Maurice Dide, 3 de l'ELSA (Equipe de liaison et de soins en addictologie), 1 de l'UHSI (Unité hospitalière de soins interrégionale) (Figure 14).

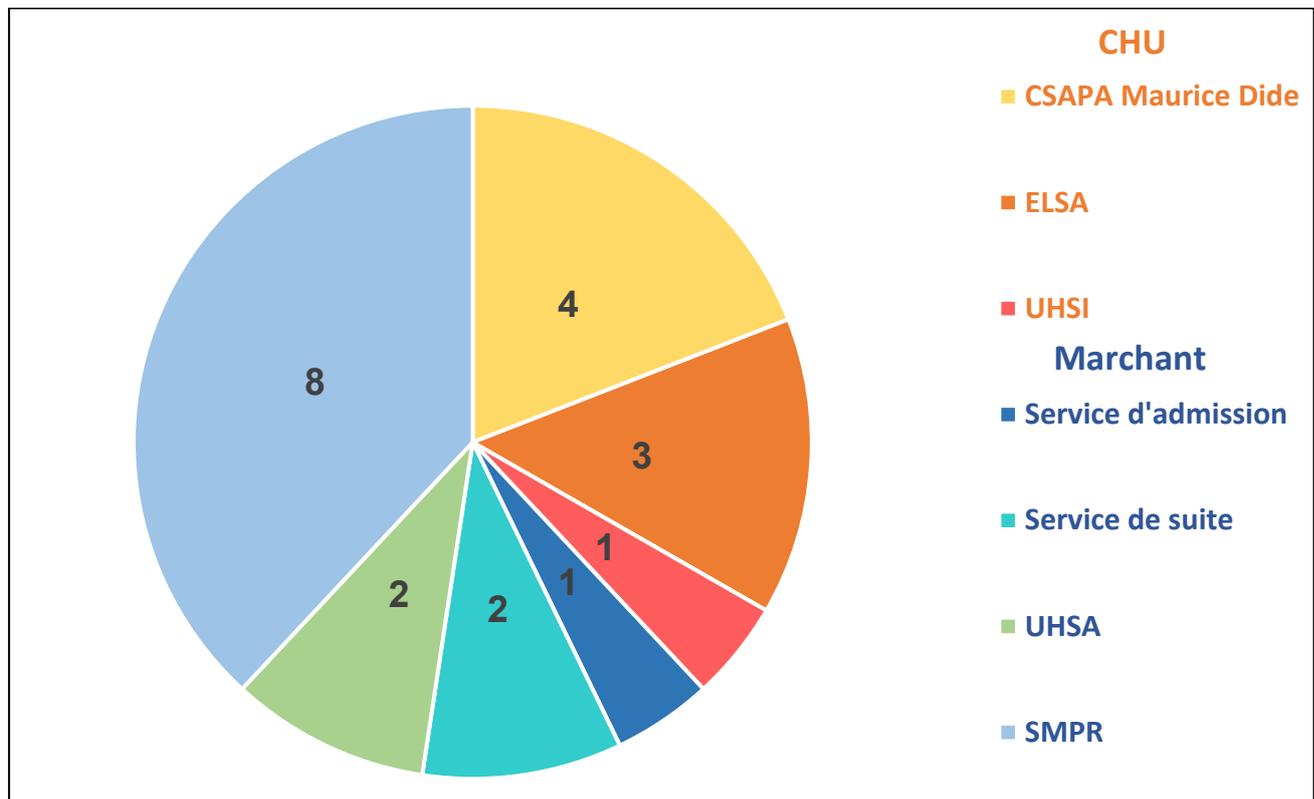


Figure 14: Répartition des questionnaires remplis par service

Les 21 questionnaires ont été remplis par 13 personnes différentes, on retrouve 7 infirmiers diplômés d'Etat (IDE), 4 médecins psychiatres et 2 médecins généralistes.

En termes de quantité de questionnaires remplis :

- 11 (53%) ont été remplis par un IDE ;
- 7 (33%) ont été remplis par un psychiatre ;
- 3 (14%) ont été remplis par un médecin généraliste (Figure 15);

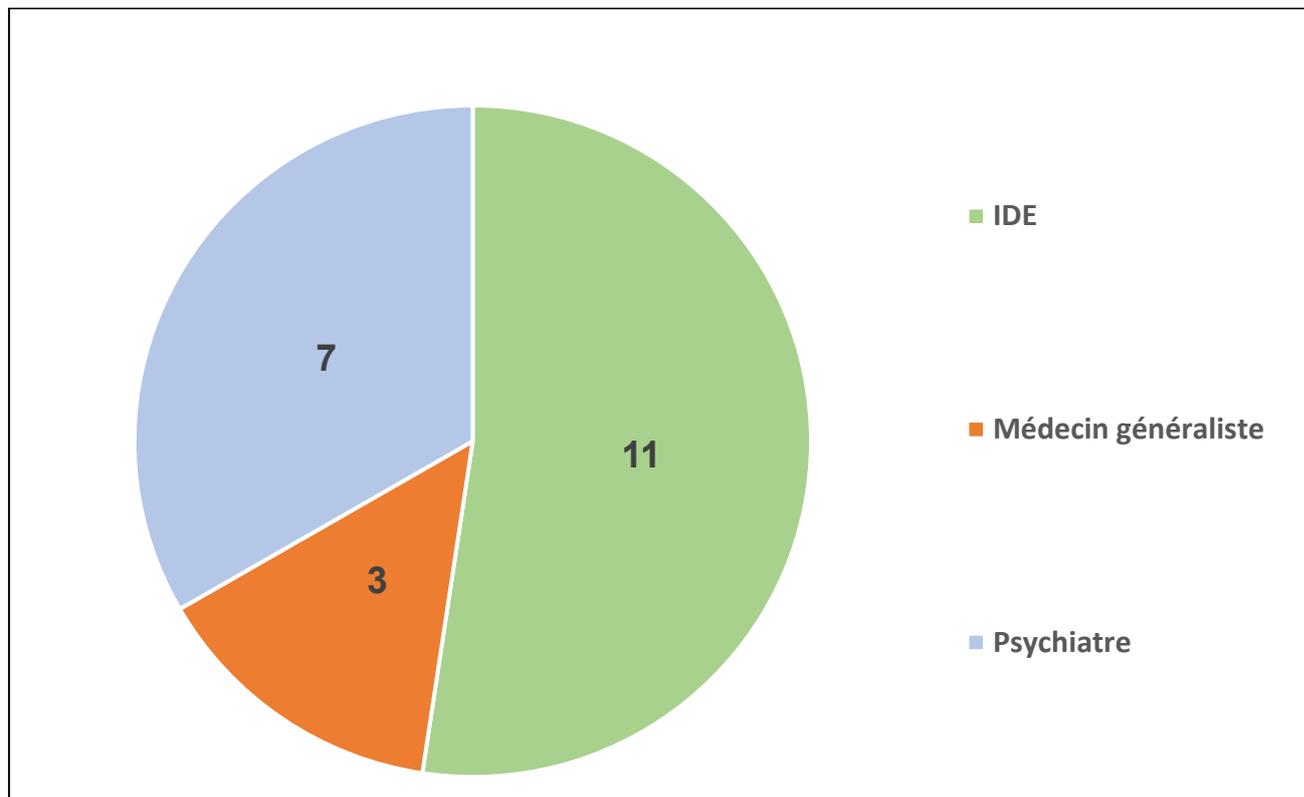


Figure 15: Répartition des questionnaires remplis par profession

V.2.2. Caractéristiques générales des patients

On peut distinguer les résultats des patients en 3 groupes (Tableau 3) :

- Les patients suivis en détention, soit 11 patients (53%)
- Les patients suivis dans le cadre de leur prise en charge addictologique, soit 7 patients (33%)
- Les patients suivis dans le cadre de leur prise en charge psychiatrique, soit 3 patients (14%)

Contexte du suivi	Détention N=11 (53)	Addictologique N=7 (33)	Psychiatrique N=3 (14)	Total N=21 (100)
Caractéristiques socio-démographiques				
Femmes	0	2	1	3 (14)
Hommes	11	5	2	18 (86)
Médiane d'âge (années)	27	26	23	27
Antécédents				
Psychiatriques	2	2	3	7 (33)
Neurologiques	0	1	0	1 (5)
Chirurgicaux	8	4	1	13 (62)
Consommation	8	7	3	18 (86)
Consommation de substances				
Cocaïne	2	5	3	10 (48)
Cannabis	4	5	0	9 (43)
Opiacés	1	4	1	6 (29)
Benzodiazépines	3	1	1	5 (24)
Tabac	10	7	3	20 (95)
Alcool	6	3	2	11 (52)
Contexte de l'initiation de la prégabaline et indication initiale				
Initiation dans un contexte thérapeutique	7	3	1	11 (52)
Analgesie	7	3	0	10 (48)

Anxiolyse	0	0	1	1 (5)
Exposition à la prégabaline				
Durée médiane (années)	5	2	5	4
Voie orale	10	6	3	19 (90)
Voie inhalée	1	1	0	2 (10)
Prise quotidienne	11	7	2	20 (95)
Prise hebdomadaire	0	0	1	1 (5)
Dose médiane journalière (mg/j)	600	400	300	600
Moyen d'obtention de la prégabaline				
Deal	8	3	1	12 (57)
Don	0	2	1	3 (14)
Prescription	7	4	1	9 (43)
Troubles liés à l'usage de prégabaline				
Augmentation récente de posologie	3	5	1	9 (43)
Antécédent d'hospitalisation	2	2	1	5 (24)
Syndrome de sevrage	7	5	2	14 (67)
Tentative de sevrage (patient)	1	5	0	6 (29)
Tentative de sevrage (professionnel)	3	1	2	6 (29)
Tolérance	7	6	2	15 (71)

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients par groupe

Concernant le genre des patients, le ratio homme/femme était d'environ 9/1, aucune femme n'a été incluse parmi les patients en détention.

La médiane d'âge des 21 sujets inclus était de 27 ans. Les âges extrêmes étaient de 17 ans (valeur minimale) et 57 ans (valeur maximale) (Figure 16). Un seul patient parmi notre effectif était mineur. La répartition des âges était plus également distribuée dans le groupe des patients suivis en addictologie, tandis que ceux suivis en détention étaient plus jeunes (moyenne d'âge à 26 ans pour le groupe détention contre 34 pour ceux suivis en addictologie). La moyenne d'âge totale était de 30 ans.

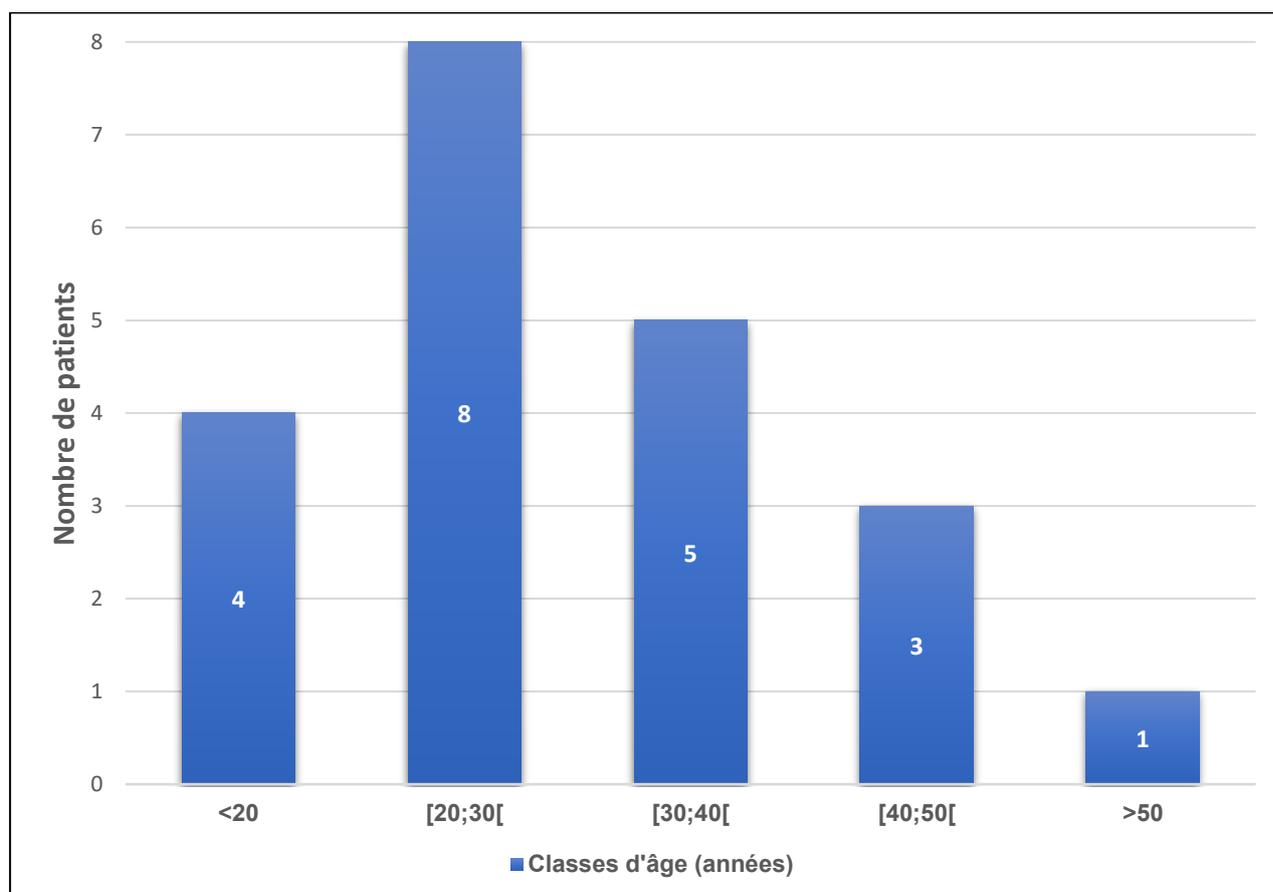


Figure 16: Répartition de l'âge des patients

Concernant les antécédents médicaux des patients :

- 14 patients (67%) avaient des antécédents chirurgicaux ou de traumatisme. Pour 7 patients ces antécédents étaient des AVP, agressions ou traumatismes physiques ;

- 13 patients (62%) rapportaient des douleurs chroniques en lien ou non avec des antécédents de traumatismes ;
- 7 patients (33%) avaient des antécédents de troubles psychiatriques, exclusivement de type schizophrénie ou tentative de suicide ;
- 1 patient (5%) avait des antécédents neurologiques (maladie de Scheuermann, dystrophie rachidienne de croissance).

Concernant les antécédents de consommation, 18 patients (86%) consommaient une ou plusieurs substances hors tabac et alcool. Parmi les substances les plus fréquemment rapportées (Figure 17) :

- 10 patients (48%) consommaient de la cocaïne ;
- 9 patients (43%) consommaient du cannabis ;
- 6 patients (29%) consommaient des opiacés. Tous les patients avaient des antécédents de consommation d'héroïne et étaient traités par MSO. Parmi ceux-ci, 4 étaient traités par méthadone et 2 par buprénorphine. 1 patient traité par buprénorphine avait vu son traitement remplacé récemment par de la méthadone devant l'apparition d'un mésusage.
- 5 patients (24%) consommaient des benzodiazépines
- 2 patients (10%) consommaient de l'ecstasy (MDMA).

Parmi les autres substances consommées, un patient présentait un abus à la phéncyclidine et à la kétamine, un autre à l'amitriptyline (Laroxyl®) et un dernier au protoxyde d'azote.

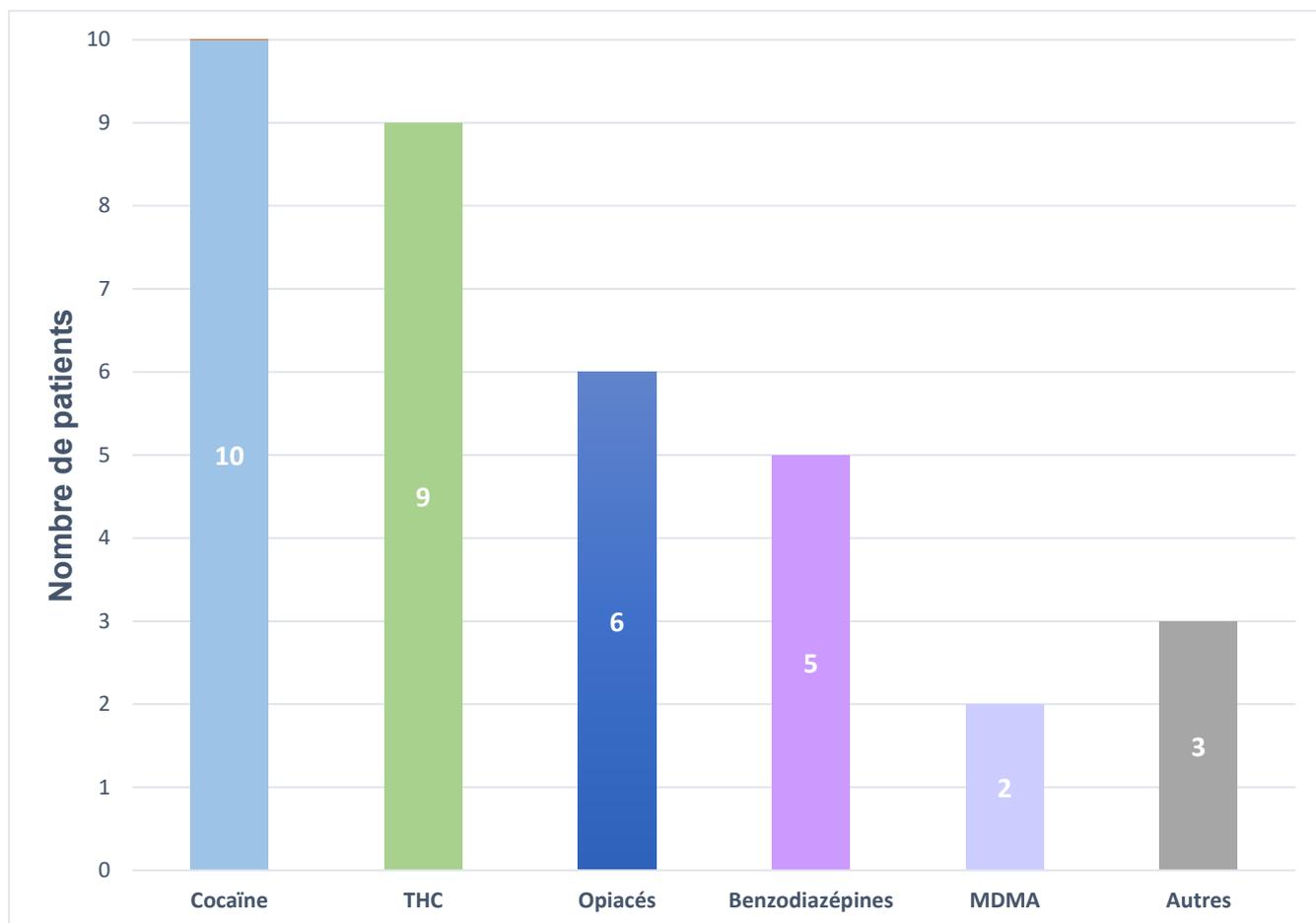


Figure 17 : Consommations de substances rapportées par les 18 sujets présentant des antécédents d'usage de substance psychoactive (hors alcool et tabac)

V.2.3. Caractéristiques liées à l'usage de prégabaline

En moyenne, les patients interrogés avaient débuté leur consommation de prégabaline 4 années auparavant. La durée de consommation médiane était également de 4 années. Le patient ayant débuté sa consommation le plus récemment (1 mois avant l'inclusion de l'étude) était également le plus âgé de l'étude (57 ans) tandis que la plus longue durée de consommation était de 14 ans. Ce dernier avait un profil très différent des autres patients ; le médicament ayant été introduit en contexte thérapeutique suite à une amputation de la jambe gauche. Le patient était traité à la dose maximale quotidienne de prégabaline, sans mésusage objectif mais avait présenté un syndrome de sevrage avec résurgence des douleurs lors de la diminution des posologies

Concernant l'initiation de la prégabaline, elle était initiée dans un contexte thérapeutique pour 11 patients (52%). Les indications étaient :

- La douleur neuropathique pour 10 patients (91%);
- Le trouble anxieux généralisés pour un patient (9%).

Parmi les 10 patients consommant de la prégabaline hors contexte thérapeutique, 7 cherchaient un effet thérapeutique (antalgie ou anxiolyse ou les deux). Les 3 patients restants ne cherchaient que des effets hors-AMM (principalement une altération de la conscience avec effet énergisant).

Aucun patient ne s'est vu prescrire ou s'auto-médiquait avec de la prégabaline à visée antiépileptique.

La consommation de prégabaline était quotidienne pour tous les patients sauf 1 patient (5%) qui en consommait de manière hebdomadaire.

La posologie journalière moyenne était de 780mg, avec une dose médiane à 600mg par jour, soit la dose maximale autorisée dans l'AMM. La dose maximale relevée était de 6000mg par jour pour un patient consommant la prégabaline par voie inhalée. Parmi les patients interrogés, 4 (19%) rapportaient une consommation supérieure à la posologie maximale autorisée (2 patients prenaient 900mg/j, 1 prenait 2100mg/j et 1 prenait 6000mg/j).

Une augmentation de la posologie au cours des 6 derniers mois a été signalée pour 9 patients (43%).

La voie d'administration était principalement orale ; 2 patients (10%) rapportaient une prise par voie inhalée. La posologie de ces deux patients était de 600mg/j pour l'un et 6000mg/j pour l'autre.

Concernant les moyens d'obtention de la prégabaline on retrouve (Figure 18) :

- Exclusivement la prescription suivie pour 7 patients (33%) ;
- Exclusivement le deal pour 6 patients (29%) ;
- Exclusivement le don pour 2 patients (10%).

Cependant, il est à noter que pour 6 patients (29%), le moyen d'obtention était multiple :

- 5 patients (24%) avaient recours au deal associé à une prescription suivie ;
- 1 patient (5%) avait recours au deal et au don.

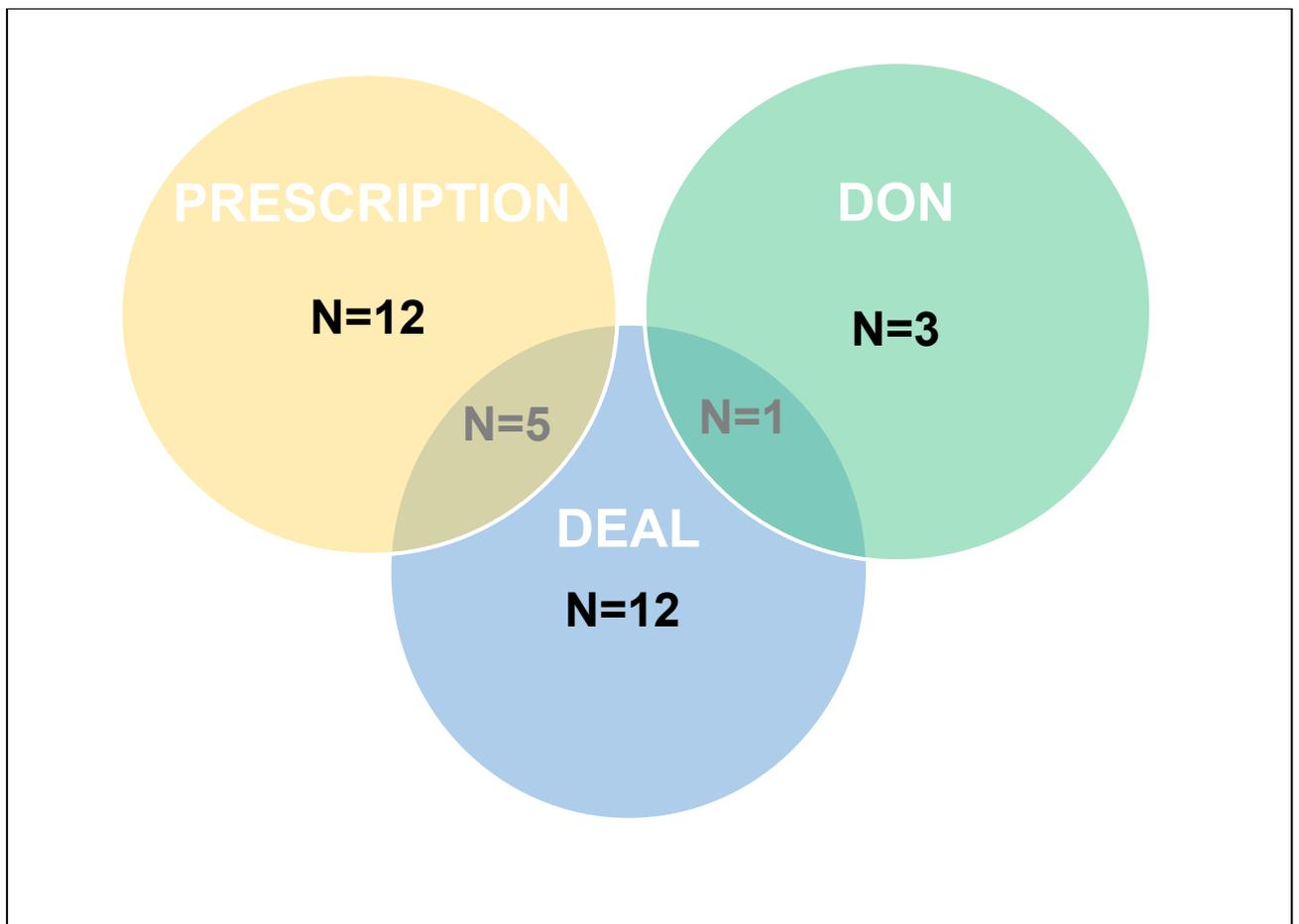


Figure 18 : Répartition des moyens d'obtention de la prégabaline

Pour 18 patients (86%), les effets recherchés étaient un de ceux de l'AMM. Les effets retrouvés étaient :

- L'antalgie dans pour 10 patients (48%) ;
- L'anxiolyse pour 2 patients (10%) ;
- L'antalgie et l'anxiolyse pour 6 patients (29%).

Concernant les effets hors-AMM, ils étaient recherchés par 14 patients (67%). Les effets retrouvés étaient :

- La défonce pour 9 patients (43%) ;
- Un effet énergisant pour 3 patients (14%)
- Un effet hypnotique pour 2 patients (10%) ;
- Le sevrage de la cocaïne pour 3 (14%) patients ;
- 1 patient (5%) cherchait un effet antidépresseur,

- 1 patient (5%) cherchait un effet orexigène.
- 1 (5%) patient a rapporté avoir pris une fois de la prégabaline en association avec du cannabis dans un but de potentialisation des effets sur conseil d'un proche.

V.2.4. Caractéristiques relatives à la pharmacodépendance à la prégabaline

Parmi les patients inclus, 5 (24%) ont rapporté avoir été hospitalisés suite à des troubles liés à leur consommation de prégabaline. Parmi ceux-ci, 1 patient a été hospitalisé à deux reprises, les 4 autres ont été pris en charge une seule fois.

Les hospitalisations comprenaient :

- 2 patients (10%) ayant réalisé une IMV à la prégabaline dans un but d'autolyse. Un des deux patients a rapporté avoir consommé 56 comprimés de 150mg de prégabaline. La posologie n'a pas été renseignée pour l'autre patient.
- 2 patients (10%) ont été hospitalisés suite à des troubles majeurs de la conscience consécutifs à un surdosage volontaire de prégabaline à visée antalgique.
- 2 admissions distinctes pour un cinquième patient. Celui-ci aurait réalisé un surdosage de prégabaline à visée expérimentale (volonté de connaître les effets à haute dose) ayant nécessité une hospitalisation pour coma. Le patient a rapporté avoir réalisé une IMV à visée d'autolyse quelques années après cette prise en charge.

Concernant la pharmacodépendance même à la prégabaline, elle a été évaluée selon 3 critères : tolérance, persistance de la consommation malgré l'apparition de troubles liés à la prise de prégabaline et présence d'un syndrome de sevrage. Au total (Figure 19) :

- 15 patients (71%) rapportaient l'apparition d'un phénomène de tolérance. Sur ces 15 patients, 14 ont rapporté l'apparition d'effets indésirables en même temps que l'installation de la tolérance. ;
- 15 patients ont affirmé avoir persisté à consommer de la prégabaline malgré l'apparition de problèmes de santé ;

- 14 patients (67%) ont également rapporté l'apparition d'un syndrome de sevrage. Parmi ceux-ci, 2 n'avaient pas observé l'apparition d'un phénomène de tolérance et 2 autres patients n'ont pas rapporté de survenue d'effets indésirables en dehors de ce syndrome de sevrage.

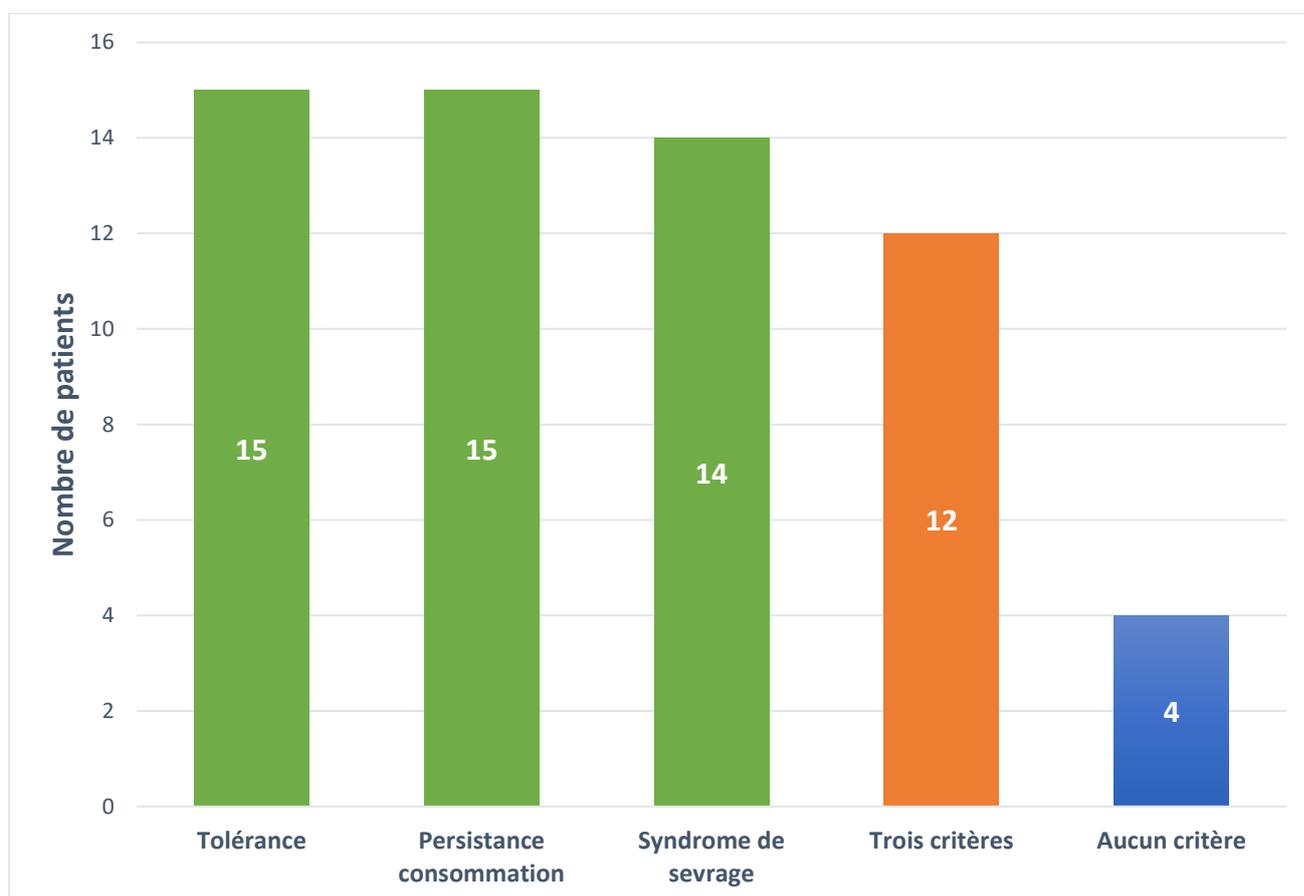


Figure 19 : Nombre de patients présentant des critères de pharmacodépendance

Au total, 12 patients (57%) présentaient les trois critères évalués de pharmacodépendance (tolérance, syndrome de sevrage et persistance de la consommation malgré l'apparition de troubles en lien avec la consommation de prégabaline). Parmi les autres patients, 5 rapportaient au moins un des 3 critères et 4 (19%) ont rapporté n'avoir présenté aucun critère de pharmacodépendance.

Parmi les patients ayant présenté un syndrome de sevrage, 3 décrivaient l'apparition de symptômes physiques seuls, 5 l'apparition de symptômes psychiques seuls et 6 rapportaient l'apparition de symptômes physiques et psychiques.

Les symptômes physiques décrits étaient essentiellement neurologiques (pour 6 patients) et musculosquelettiques (pour 4 patients). Ainsi on retrouve des tremblements, fourmillements, céphalées, apparition ou exacerbation d'une douleur intense. Un patient a également rapporté la survenue de constipation.

Les symptômes psychiques sont également aspécifiques. Parmi les 8 patients recherchant un effet anxiolytique dans leur consommation de prégabaline, la moitié a décrit la survenue d'un sentiment d'angoisse ou un rebond d'anxiété lors du sevrage. Il a été décrit chez 3 patients (14%) une sensation de mal-être général, des idées suicidaires, troubles du sommeil et de l'appétit. Pour 2 patients (10%) il a été rapporté la survenue d'irritabilité avec tension interne, avec un passage à l'acte hétéro et auto-agressif pour l'un d'entre eux.

Concernant les tentatives de sevrage :

- 3 patients (14%) ont déjà essayé de se sevrer par eux-mêmes ;
- 6 patients (29%) ont été pris en charge par un professionnel de santé dans un but de sevrage. Parmi ceux-ci 2 patients avaient essayé de se sevrer sans succès avant de demander de l'aide à un professionnel de santé.

Concernant les tentatives de sevrage réalisées par les patients eux-mêmes, elles reposaient exclusivement sur une décroissance progressive des doses de prégabaline. Pour le premier patient cela permettait des arrêts fréquents mais non durables, en particulier en cas de ré-augmentation des symptômes algiques. Pour le deuxième patient la diminution de dose ne s'est pas révélée efficace devant la persistance du syndrome de sevrage (sensation de douleur physique et psychique). Le troisième patient a adopté une stratégie similaire mais associée à une activité sportive afin de faire diminuer la sensation de craving (envie irrépressible de consommer une substance pouvant survenir durant ou à distance de la consommation).

Concernant le sevrage par un professionnel de santé, on compte 4 cas de sevrage en ambulatoire et 2 cas de sevrage hospitaliers. Parmi ces 6 cas, 3 reposaient sur une décroissance progressive des doses dans un but d'arrêt définitif et les 3 autres sur un refus de prescription de la part du professionnel ; 2 de ces patients étaient incarcérés et n'avaient pas de moyen alternatif pour se procurer de la prégabaline ce qui était équivalent à un sevrage brutal.

V.2.5. Caractéristiques relatives à la connaissance des risques liés à la consommation concomitante de prégabaline et d'autres substances psychoactives

Parmi les 13 professionnels de santé ayant participé à l'enquête, 6 connaissaient les risques de l'interaction entre la prégabaline et les opiacés. Parmi les 7 professionnels n'ayant pas connaissance de cette interaction, on retrouvait 6 IDE et 1 psychiatre. Tous les médecins généralistes ayant participé à cette étude connaissaient cette interaction.

Concernant les patients, 3 (14%) connaissaient cette interaction et les risques associés. Parmi ces derniers, un rapportait connaître le risque car il lui avait été signalé par un ami ayant pris de l'héroïne en même temps que la prégabaline et ayant dû être hospitalisé en urgence.

Concernant la consommation d'opiacés, 2 patients étaient traités par antalgiques :

- 1 patient consommant du tramadol à la demande ;
- 1 patient traité au long cours par morphine (Skenan®) dans le cadre d'un traumatisme secondaire à une chute.

Aucun de ces deux patients ne connaissait l'interaction entre la prégabaline et les opiacés.

On comptait 6 patients (29%) sous MSO, 4 par méthadone et 2 par buprénorphine. Parmi ceux-ci, un patient a rapporté continuer à consommer occasionnellement de l'héroïne en parallèle de son traitement par méthadone. Seul un de ces patients, désormais sevré de l'héroïne et traité au long cours par méthadone, avait été informé des risques d'interaction entre la prégabaline et les opiacés.

Parmi les substances co-consommées :

- La consommation de tabac a été retrouvée chez 20 patients (95%)
- La consommation d'alcool a été retrouvée chez 11 patients (52%)

V.2.6. Addictovigilance

Pour un patient (5%), le professionnel a signalé avoir déclaré ce cas d'abus de substance au CEIP-A. Après consultation auprès des autres professionnels ayant participé à l'enquête les motifs suivants ont été communiqués afin de justifier l'absence de déclaration :

- Le professionnel de santé ne connaissait pas les coordonnées du centre d'addictovigilance et/ou ne savait pas qu'il pouvait y déclarer des cas d'abus de substances ;
- Le professionnel de santé n'avait pas assez de temps dans sa pratique courante pour déclarer les cas d'abus de substances qu'il rencontre ;
- Le professionnel de santé ne connaissait pas suffisamment le patient et ne savait pas si un cas d'addictovigilance avait déjà été signalée.

V.3. Retour d'expérience des professionnels

Parmi les 13 professionnels de santé ayant participé à l'étude, 8 ont renseigné le retour d'expérience du questionnaire. Le modèle peut être retrouvé en annexe (Annexe 4). Le retour d'expérience se présentait sous la forme de 4 questions brèves avec une zone de commentaire libres. Il était demandé de renseigner :

- Si le professionnel avait rencontré des difficultés particulières quant à la mise en place du questionnaire ;
- Si le professionnel avait des suggestions ou corrections à apporter concernant le support ;
- Si le professionnel avait appris des éléments nouveaux concernant le mésusage de la prégabaline au cours de l'enquête ;
- Si le professionnel était intéressé pour participer à une étude similaire de plus grande ampleur.

Concernant les difficultés rencontrées, il a été mentionné à plusieurs reprises le manque de temps lors des consultations pour proposer et remplir le questionnaire avec le patient. La barrière de la langue a également été un obstacle pour plusieurs patients. Il a été précisé que si les patients n'étaient pas réticents en général lorsque le

questionnaire leur était proposé un doute subsistait parfois sur l'authenticité du discours ou une rétention d'informations.

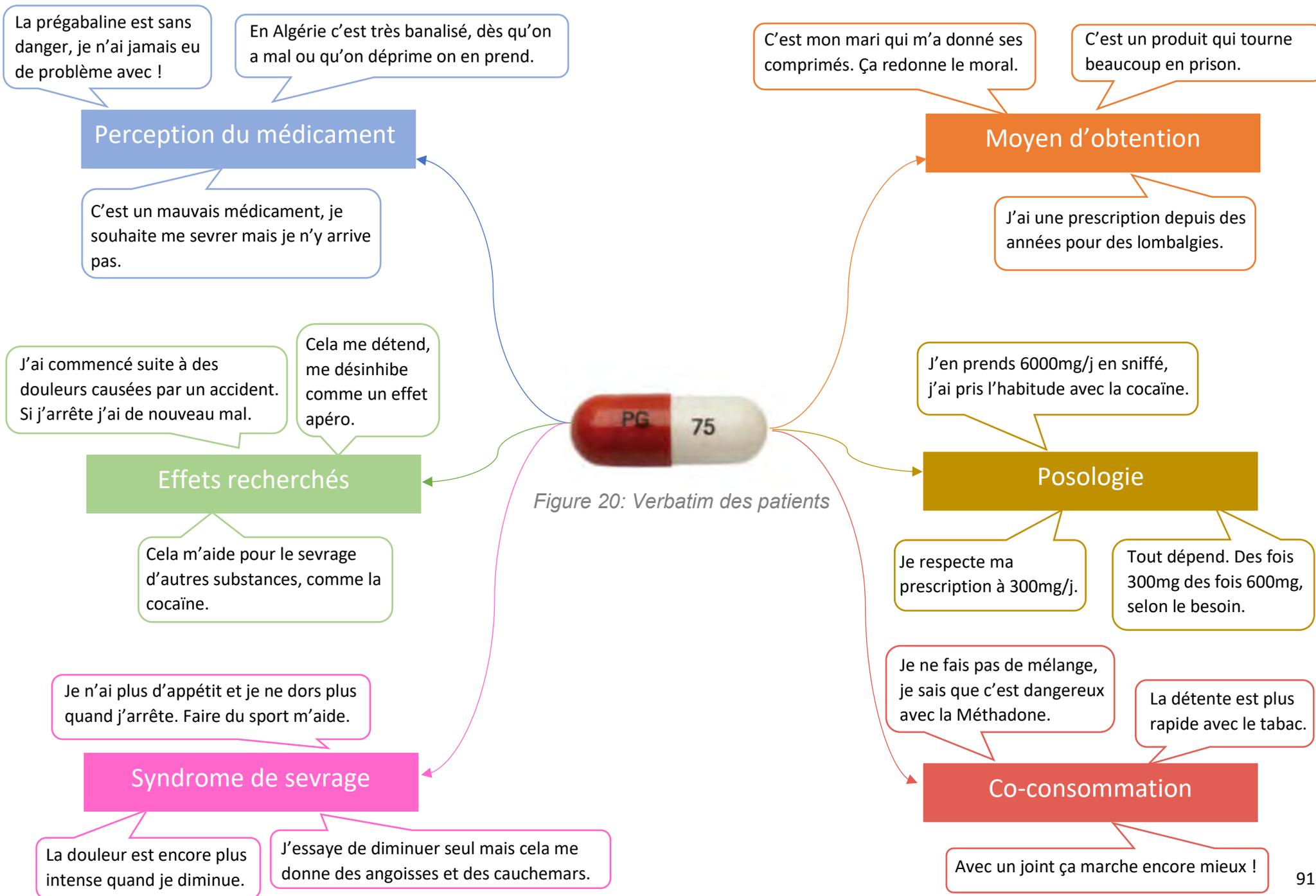
Concernant le support du questionnaire 2 professionnels ont suggéré des modifications. Il a été proposé un format électronique pour une éventuelle future enquête de plus grande ampleur, jugé plus adapté pour faciliter la transmission. Il a été également suggéré de rajouter une question concernant les effets indésirables rencontrés hors contexte de syndrome de sevrage.

Plusieurs professionnels ont mentionné qu'ils ne connaissaient pas la problématique du mésusage de la prégabaline avant leur participation à cette étude. D'autres ont précisé qu'ils avaient déjà connaissance d'un usage détourné du médicament mais sous-estimaient auparavant l'ampleur du phénomène. L'interaction entre la prégabaline et les opiacés a été également mentionnée à plusieurs reprises comme étant un élément non connu par les professionnels ainsi que la possibilité de présenter un syndrome de sevrage au traitement. Les commentaires libres renseignés insistaient sur le fait que l'enquête avait pu mettre en évidence que le mésusage de prégabaline se généralisait et que les risques associés étaient souvent méconnus.

Tous les professionnels interrogés ont affirmé être intéressés pour participer à une étude similaire de plus grande ampleur.

V.4. Verbatim des patients

Un verbatim des patients a été réalisé afin de mettre en évidence les différents discours concernant la perception du médicament en général, les effets recherchés, le moyen d'obtention de la prégabaline, les posologies usuelles, les effets liés au sevrage et enfin les co-consommations. On retrouve ainsi des discours différents selon les patients, mettant en évidence des profils divergents que ce soit entre les patients ayant un discours banalisant leur consommation, ceux en demande d'une prescription ou au contraire ceux en demande d'un sevrage. Ces différences de discours peuvent être retrouvées entre chaque groupe (suivi addictologique, psychiatrique ou en détention) mais également au sein des mêmes groupes avec certains patients incarcérés affirmant être suivis médicalement et ne pas présenter de difficultés particulières concernant la prise de prégabaline, à l'opposée d'autres ne justifiant aucune indication thérapeutique.



VI. Discussion

Ce travail de thèse avait pour objectif de décrire le profil de sujets mésusant ou abusant de la prégabaline et les modalités de cette consommation. L'enquête, réalisée auprès de professionnels exerçant au CHU ou au CHGM et assurant la prise en charge de ces sujets, a permis d'inclure 21 patients, suivis en détention (n=11, 53%), dans le cadre d'une prise en charge en addictologie (n=7, 33%) ou en psychiatrie (n=3, 14%).

VI.1. Typologie des sujets mésuseurs de prégabaline inclus dans l'enquête

VI.1.1. Résultats de l'enquête étayés par les données de la littérature

A l'issue de cette enquête, les caractéristiques suivantes peuvent être considérées :

- L'âge, avec des patients majoritairement jeunes (médiane d'âge à 27 ans) au regard des durées d'exposition (107);
- Le sexe masculin (18 hommes et 3 femmes) (92);
- La présence d'antécédents d'abus de substance (notamment le tabac) (n= 20) ;
- La présence d'antécédents de traumatismes ou chirurgicaux ;
- Le milieu carcéral (11 sujets vus en détention - UHSA, UHSI et SMPR - et 3 sujets vus dans d'autres structures rapportant des séjours en détention) (97) ;

Ces différents critères ont été fréquemment rapportés au sein de la littérature concernant la typologie des patients présentant un trouble de l'usage de la prégabaline.

Le premier critère, l'âge, est d'autant plus marquant lorsque l'on considère que la diffusion des questionnaires s'est faite exclusivement au sein de services d'hospitalisation ou de consultation de patients adultes, hormis au CSAPA du CHU (Centre Dide) qui intègre à son dispositif une Consultation Jeunes Consommateurs destinée au moins de 25 ans, où un patient mineur a été interrogé. Pourtant seul un patient (5%) avait plus de 50 ans et plus de la moitié des patients avait moins de 30 ans.

La population de notre étude était majoritairement composée d'hommes (ratio de 9/1), comme on peut le retrouver au sein d'études similaires. Cependant il est à prendre en compte que 11 patients (54%) provenaient d'unités hospitalières spécifiques accueillant une population carcérale, où la patientèle est à prédominance masculine.

Conformément aux données de la littérature, la totalité des patients présentait des antécédents de consommation ou d'abus de substances, médicamenteuses ou non (y compris tabac ou alcool). Seul un patient ne consommait pas de tabac, et la moitié consommait de l'alcool. A la manière d'une des patientes qui signalait que son mari consommait du cannabis en association avec la prégabaline afin d'augmenter les effets anxiolytiques, trois patients prenaient du tabac dans ce même objectif stipulant que les effets anxiolytiques survenaient plus rapidement et étaient également plus intenses.

La présence d'antécédents de douleurs est un critère fréquemment retrouvé dans la bibliographie. Parmi les 21 patients inclus, 15 (71%) rapportaient une douleur associée à un antécédent chirurgical ou à un traumatisme. Il est important de noter que la prégabaline n'est indiquée que dans les cas de douleur neuropathique. Parmi les indications algiques rapportées on retrouvait :

- La douleur séquellaire à un AVP ou blessure à l'arme blanche ;
- Des douleurs diffuses apparentées à des lombalgies ;
- Les douleurs du membre fantôme ;
- La maladie de Scheuermann (dystrophie rachidienne de croissance)
- Le genu varum (déviation des genoux vers l'extérieur).

Ainsi, seul le patient traité pour des douleurs du membre fantôme avérées suite à une amputation avait une prescription de prégabaline pour une indication justifiée. L'utilisation des gabapentinoïdes est indiquée dans le cadre de douleurs séquellaires à un traumatisme uniquement si une douleur neuropathique a été objectivée par un professionnel de la douleur ce qui n'était pas le cas pour nos patients. Le genu varum et la maladie de Scheuermann ne font pas partie des indications des gabapentinoïdes. Même si l'indication initiale de douleur a souvent été mise en avant par les patients, cette dernière figurait rarement parmi les indications comprises dans l'AMM des gabapentinoïdes et seul un cas de douleur neuropathique avait été réellement diagnostiqué.

L'incarcération ou les antécédents d'incarcération étaient fréquemment décrits au sein de la population de notre étude. Bien que 11 patients sur les 21 inclus provenaient de services dédiés (UHSA, UHSI, SMPR), 3 patients (14%) inclus au sein de services d'hospitalisation classiques avaient déjà été incarcérés. L'un d'entre eux avait déclaré consommer de la prégabaline depuis plusieurs années avant d'avoir été en prison. Ce dernier a rapporté y avoir été sevré brutalement suite à un refus de renouvellement de prescription par le médecin du service à l'entrée. Un changement thérapeutique vers l'amitryptiline avait alors été initié avec succès. Cependant, malgré le discours du patient affirmant qu'il souhaitait arrêter définitivement la prégabaline, ce dernier avait repris ses consommations peu après sa remise en liberté.

En conclusion, la typologie des sujets mésuseurs de prégabaline retrouvée dans notre enquête est en grande partie étayée par des données publiées dans la littérature internationale.

VI.1.2. Nouveaux aspects et données complémentaires issues de l'enquête

Concernant les nouvelles informations mises en avant par cette étude, 3 femmes (14%) ont été incluses au cours de l'enquête. Les données relatives au mésusage de la prégabaline demeurent relativement peu décrites concernant les femmes dans la littérature.

Les trois femmes incluses dans l'étude avaient un profil particulier, concernant les conditions d'exposition initiale notamment. La première patiente consommait de la prégabaline sur conseil de son mari qui lui fournissait ses comprimés pour traiter une dépression et des douleurs diffuses. La seconde patiente se procurait le traitement grâce à un ami afin d'atténuer les syndromes de sevrage de la cocaïne qu'elle consommait en parallèle. Dans les deux situations, la consommation de prégabaline avait débuté suite aux suggestions de proches des patientes qui fournissaient également les comprimés nécessaires. La troisième patiente était la seule mineure lors de l'inclusion, avec une consommation initiale à l'âge de 16 ans dans un but purement récréatif. Contrairement aux deux autres patientes, elle se procurait exclusivement de la prégabaline par le deal.

Concernant la consommation initiale de prégabaline, elle est à pondérer avec le jeune âge des patients. En effet, s'il est rapporté dans la littérature que les patients mésuseurs de prégabaline sont majoritairement jeunes, il existe peu d'information concernant l'âge de début de consommation. Parmi les patients inclus, 4 (19%) avaient moins de 20 ans :

- 2 (10%) étaient âgés 19 ans ;
- 1 (5%) était âgé de 18 ans ;
- 1 (5%) était âgé de 17 ans.

Le patient âgé de 18 ans rapportait avoir débuté sa consommation de prégabaline à 13 ans, et les deux autres respectivement à l'âge de 14 et 15 ans. Le patient mineur avait débuté sa consommation à l'âge de 16 ans. Parmi les patients plus âgés, deux d'entre eux, âgés de 21 et 23 ans, avaient également initié leur consommation de prégabaline lorsqu'ils étaient mineurs (tous les deux à 17 ans). Ces 5 patients avaient initié leur consommation dans leur pays d'origine (hors France).

Cette typologie est également retrouvée pour les patients plus âgés. Au total parmi les 21 patients inclus, 16 (76%) ont débuté leur consommation dans leur pays d'origine dont 2 ayant affirmé que cette initiation avait eu lieu dans un contexte thérapeutique. Parmi l'origine géographique, on retrouve principalement des pays où la prégabaline était historiquement disponible à la vente-libre (notamment pays du Maghreb). Les patients rapportaient une vision plus banalisée du médicament qui est encore massivement prescrit dans tout type de douleur, l'anxiété ou encore la dépression.

Ainsi, on peut retrouver comme exemple de banalisation de la prescription de prégabaline l'Algérie où le mésusage semble avoir pris énormément d'ampleur au cours des dernières années. Des recherches bibliographiques ont pu mettre en évidence qu'en Algérie le détournement de la prégabaline est devenu une problématique majeure de santé publique (108) (109). La prégabaline y est appelée « saroukh » par les utilisateurs signifiant fusée (de par l'effet euphorique provoqué) ou taxi faisant référence aux couleurs blanche et rouge de certains génériques évoquant la couleur des taxis algériens (Figure 21).



Figure 21 : Gélule de prégabaline, "Saroukh"

La dépendance à la prégabaline a eu un écho culturel non négligeable avec plusieurs chansons populaires évoquant le sujet en Algérie. Des saisies policières et douanières majeures (avec parfois plusieurs milliers de gélules de prégabaline) semblent indiquer la présence d'un marché de grande ampleur, probablement avec des origines en Moyen-Orient et le Sahel (96). Des interventions policières ont pu mettre en évidence l'implication de médecins et de pharmaciens au sein de ces réseaux afin d'organiser une revente massive de gélules dans d'autres pays du Maghreb (110). L'historique de la commercialisation de la prégabaline a mis en évidence que le médicament a historiquement été disponible à la vente libre dans toutes ses indications (épilepsie, douleur neuropathique et anxiété). Suite à l'explosion du phénomène au cours des années 2010, le statut du médicament a évolué en 2019 avec une ordonnance obligatoire nécessaire pour la délivrance et une inscription à la liste des médicaments sous surveillance (le 77ème de la liste à l'époque) (108). Les entretiens recueillis auprès des patients ont mis en évidence une vision très banalisée du médicament même après le retrait de la vente-libre. L'utilisation en Algérie dans le cadre de sevrage de produits et la prévalence de la consommation chez des patients issus de flux migratoires provenant du Maghreb sont des éléments intéressants à prendre en compte pour la prise en charge des usagers et pour d'autres études éventuelles à venir.

En conclusion, au-delà des éléments déjà connus et documentés dans la littérature, des données complémentaires ont pu être apportées concernant des populations peu étudiées (femmes) ainsi que de nouvelles typologies (patients mineurs, vision banalisée de la prégabaline dans plusieurs pays).

VI.2. Evaluation des dommages chez les sujets mésuseurs de prégabaline

VI.2.1. Confirmation d'un potentiel d'abus/dépendance intrinsèque à la prégabaline

L'étude des critères relatifs à la pharmacodépendance au cours de notre enquête (tolérance, persistance de la consommation malgré l'apparition de problèmes de santé, présence de symptômes de sevrage) a pu confirmer la présence d'un potentiel d'abus et de dépendance de la prégabaline. Ainsi, il est important de noter que 15 patients (71%) ont rapporté l'apparition d'un phénomène de tolérance et seuls 4 (19%) n'ont présenté aucun des trois critères de pharmacodépendance évalués.

Le phénomène de tolérance se manifestait en partie par l'utilisation de doses massives de prégabaline. Ainsi, 6 patients (29%) affirmaient consommer de la prégabaline à la posologie maximale recommandée et 4 (19%) la dépassaient semblant confirmer l'importance de l'augmentation des doses pour ressentir les effets qu'ils soient prévus dans l'AMM ou non. Les 2 patients (10%) consommant des posologies bien supérieures aux doses maximales autorisées (respectivement 2100 et 6000 mg/j) étaient des patients polyconsommateurs qui cherchaient activement un effet de défonce et non une indication prévue dans l'AMM. Le patient suivi dans le cadre d'une maladie de Scheuermann bénéficiait d'une prescription de 900 mg par jour de prégabaline depuis plusieurs années devant l'inefficacité d'une dose à 600 mg/j. Ainsi, 9 patients (43%) ont vu leur posologie quotidienne augmenter au cours des 6 derniers mois.

L'utilisation de voie d'administration détournée a été signalée par 2 patients (10%) consommant de la prégabaline par voie inhalée. L'un des deux avait recours à une posologie dix fois supérieure à la posologie maximale quotidienne. Plusieurs case-

reports faisant mention de mésusage par voie inhalée font également référence à des doses très élevées, souvent supérieures à 3000mg. Il n'existe pas de donnée pharmacocinétique concernant la voie inhalée pour la prégabaline, mais l'utilisation de doses importantes suggère une mauvaise absorption du médicament nécessitant l'utilisation d'une posologie élevée pour obtenir un effet similaire à la voie orale. Les patients concernés dans les case-reports étaient souvent des polyconsommateurs de substances, suggérant que l'utilisation de la voie inhalée témoignait plus d'une habitude de consommation ou de la possibilité de mélanger la prégabaline avec d'autres substances, plutôt que de la recherche d'effets non retrouvés par voie orale. Néanmoins, les case-reports font mention de troubles graves notamment des atteintes cardiaques de type troubles de la conduction lors de l'utilisation de cette voie d'administration, mettant en évidence qu'elle n'est pas sans risque même si elle permet une administration moins optimale du médicament (100) (111).

Concernant les 10 patients (48%) pour lesquels la consommation de prégabaline a été initiée hors contexte thérapeutique, les effets recherchés étaient :

- Une antalgie et une anxiolyse pour 3 patients (14%) ;
- Uniquement l'antalgie pour 2 patients (10%) ;
- Uniquement l'anxiolyse pour 2 patients (10%) ;

Pour les 3 patients restants aucun des effets recherchés ne faisait partie des indications de la prégabaline. La prégabaline était consommée à visée de défonce, énergisante ou dans un but d'altération de la conscience.

Ainsi, la recherche d'effets hors-AMM était retrouvée pour 14 patients (67%). L'effet le plus mentionné était une altération de la conscience ou « défonce ». Cette sensation était fréquemment décrite comme un sentiment énergisant, de bien-être et également associé à une désinhibition. L'effet a parfois été comparé à celui de l'alcool, notamment un patient décrivant un « effet apéro ». Cette sensation énergisante pour lutter contre une baisse de moral était exclusivement recherchée par 2 patients. A l'opposée, 2 patients affirmaient prendre de la prégabaline dans un but hypnotique ou pour lutter contre des troubles du sommeil. De façon notable, les patients consommant de la prégabaline à visée hypnotique avaient recours à une posologie de 300mg par jour et ceux recherchant une sensation énergisante utilisaient respectivement 600mg et 6000mg par jour.

Concernant les effets plus atypiques recherchés par les patients on retrouve un effet orexigène et le sevrage de la cocaïne. L'effet orexigène est un effet indésirable fréquemment rapporté par les patients et consommateurs de gabapentinoïdes dans la littérature. Cet effet indésirable est renseigné dans le RCP et est attendu, il s'agit d'un effet indésirable de classe des antiépileptiques supposément lié à une action indirecte sur la recapture du glucose et la sécrétion d'insuline (112). Parmi les effets recherchés de la prégabaline, il n'a pas été retrouvé dans la bibliographie de patient recherchant un effet orexigène, bien que la prise de poids demeure bien documentée parmi les sujets exposés.

L'utilisation dans le sevrage de la cocaïne est importante à prendre en compte ; il a été rapporté par plusieurs psychiatres au cours de l'étude des prescriptions hors-AMM de prégabaline dans le sevrage de substances psychoactives et principalement la cocaïne. Concernant le sevrage de substances grâce à la prégabaline, des études avaient été réalisées au cours début des années 2010 avec des résultats conflictuels à propos de l'utilisation des gabapentinoïdes dans cette indication (113). Peu d'articles ont été retrouvés concernant son utilisation en pratique pour le sevrage de substance suggérant que cette indication hors-AMM demeure anecdotique et manque encore de preuves. Cependant, un cas clinique rapporté par le centre hospitalier de Marmottan à Paris faisait mention d'un patient algérien polyconsommateur de substances chez qui il aurait été initié de la prégabaline à 300mg par jour dans son pays d'origine en vue d'un sevrage à la cocaïne. Le patient a pu arrêter la cocaïne mais a dû par la suite augmenter les doses de prégabaline et a présenté une dépendance au médicament. Le patient aurait alors affirmé considérer la prégabaline plus addictive que la cocaïne (99). Ce cas clinique peut suggérer que l'utilisation de la prégabaline dans le sevrage de substances est plus répandu dans d'autres pays étrangers.

VI.2.2. Focus sur les passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs

Parmi les sujets inclus dans l'étude, 5 (24%) rapportaient avoir été hospitalisés suite à un effet indésirable ou une problématique en lien avec la prégabaline. Un des patients concernés avait même été hospitalisé deux fois et rapportait un épisode de surdosage non médicalisé. Parmi ces patients, 3 ont été hospitalisés suite à une IMV avec de la prégabaline. Le nombre de comprimés pris a été précisé pour un patient qui avait consommé 56 comprimés à 150mg. Pour ces 3 patients, l'IMV avait été

réalisée dans un but d'autolyse alors qu'aucun d'entre eux n'avait d'antécédent connu de trouble dépressif. Concernant les autres surdosages, 2 patients ont eu recours à une ingestion massive de comprimés à visée antalgique. Cependant l'un des deux patients ne rapportait pas d'antécédent de douleur qui justifierait ce surdosage. Ce dernier avait été inclus dans l'étude suite à un passage aux urgences pour syndrome confusionnel induit par la prégabaline tandis que l'autre avait été hospitalisé suite à des troubles majeurs de la conscience. Enfin, le patient hospitalisé à deux reprises suite à des troubles de consommation de prégabaline avait été reçu une première fois aux urgences pour intoxication à visée expérimentale qui avait entraîné également un syndrome confusionnel avec une perte de conscience. Ainsi, le patient avait fait une IMV quelques années plus tard avec de la prégabaline dans un but d'autolyse en prenant un nombre de comprimés plus important suite à un son premier surdosage. Malheureusement, certaines informations concernant la prise en charge de ces patients n'ont pas pu être collectées au cours de l'étude (traitements symptomatiques mis en place, quantités de comprimés pour les autres patients, etc).

Les informations relatives aux antécédents de prises en charge hospitalières en lien avec la prégabaline confirment également les données publiées dans la littérature concernant les risques de tentatives de suicide suite à une consommation de prégabaline (103). Les idées suicidaires ont été décrites chez un patient de notre étude lors d'une tentative de sevrage et plusieurs IMV ont été réalisées en lien avec la consommation de prégabaline. On note également un patient ayant présenté un épisode d'agressivité au cours de son sevrage, élément retrouvé au cours d'études montrant une corrélation entre actes violents et abus de prégabaline, mais aussi un passage à l'acte hétéro et autoagressif. Ce type de comportement a été peu documenté par le passé hormis quelques case-reports précisant que les actes d'automutilation et idées suicidaires étaient des effets indésirables rares des antiépileptiques en général (114).

VI.3. Diversité des prises en charge et stratégies de sevrage chez les sujets mésuseurs de prégabaline

VI.3.1. Stratégies de sevrage à l'initiative du patient

Les informations rapportées au cours de l'enquête concernant le sevrage de la prégabaline sont limitées. Bien qu'une part importante des patients ait présenté des effets indésirables graves physiques ou psychiques, peu ont tenté de se sevrer seul.

Concernant les symptômes du sevrage, ils ont été décrits comme aspécifiques (tremblements, sensation de mal-être, anxiété) mais on retrouve également des exacerbations de la douleur, en particulier chez les patients consommant la prégabaline à visée antalgique. De manière plus atypique il a été rapporté de l'agressivité chez deux patients dont un qui a présenté un passage à l'acte hétéro et auto-agressif au cours de sa prise en charge. Des idées suicidaires ont été observées également chez un patient lors d'un sevrage.

Concernant les tentatives de sevrage par les patients, 6 (29%) ont tenté de se sevrer seuls. La stratégie reposait uniquement sur la décroissance de doses, cependant les paliers n'ont pas été précisés dans les questionnaires retournés. Aucun patient n'a pu entreprendre seul un sevrage durable. Un des patients a précisé qu'il couplait ses tentatives de sevrage avec une activité sportive dans le but de diminuer la sensation de craving.

VI.3.2. Stratégies de sevrage par les professionnels de santé

Les sevrages menés par des professionnels de santé demeurent rares. Il n'existe à ce jour aucun protocole établi concernant un sevrage de prégabaline dans les services inclus dans l'enquête ni même de recommandation nationale. Des cas rapportés publiés et des recommandations internationales proposent une décroissance progressive des posologies (115) (116). Ainsi, 3 patients (14%) ont été suivis par un professionnel de santé dans le cadre d'un sevrage à la prégabaline. La décroissance de dose était la méthode systématiquement proposée au patient, avec des paliers adaptés à sa posologie habituelle. Il est intéressant de prendre en compte que parmi les services sollicités afin de participer à l'étude seule l'UF3 ne nous a pas

retourné de questionnaire. Le suivi des patients dans le cadre d'un sevrage de substance étant une des missions principales de cette unité, il peut être supposé que peu de patients sont adressés à des professionnels de santé afin d'être sevrés de la prégabaline.

VI.3.3. Sevrage contraint : le cas des centres de détention

Au sein des différents services pénitenciers ayant participé à l'étude, suite au trafic de comprimés de prégabaline entre patients et aux demandes insistantes de prescription, le médicament a changé de statut et est désormais soumis à une délivrance nominative (validation obligatoire par un pharmacien avec délivrance d'une quantité calculée préalablement au nom du patient). Par la suite, les médecins responsables ont acté l'arrêt de prescription et renouvellement de prescription dans leur service. Ainsi, en pratique, les patients suivis au SMPR, UHSI, UHSA sont sevrés brutalement de la prégabaline. Devant l'absence de suivi de ces derniers, l'impact d'un sevrage brutal doit encore être étudié mais demeure déconseillé devant les symptômes retrouvés au cours de notre enquête lors de simples décroissances de posologie.

VI.4. Connaissance des risques liés à l'interaction prégabaline-opioides

L'analyse des substances co-consommées met en avant une bonne information des professionnels de santé concernant les interactions entre les opiacés et la prégabaline sur la dépression respiratoire, en particulier chez les médecins généralistes et psychiatres. Cependant, sur les 6 IDE ayant participé à l'étude seul un d'entre eux avait connaissance de cette interaction.

Parmi les patients l'information semble également peu connue, avec seulement 3 patients affirmant avoir notion des risques de dépression respiratoire majorés avec la prégabaline. Parmi les patients traités par MSO ou ayant des antécédents de consommation d'opiacés, seul l'un d'entre eux avait eu connaissance de cette interaction. Un des patients suivis dans le cadre d'un traitement par méthadone était également traité au long cours par morphine et n'avait pas été informé des risques en

association avec la prégabaline. Ces résultats mettent en avant une sous-information des patients à risque de dépression respiratoire, y compris lorsqu'ils sont concernés par cette interaction.

Il n'a pas été retrouvé parmi les patients inclus d'antécédent de prise en charge médicale ou de troubles liés à l'association prégabaline et opiacés. Cependant, un des patients nous a rapporté avoir une connaissance qui a été hospitalisée suite à une perte de connaissance avec des troubles respiratoires après avoir réalisé un mélange similaire. Les risques de dépression respiratoire, présents avec les gabapentinoïdes seuls et potentialisés avec les opiacés, semblent mieux documentés et relayés au cours des dernières années avec des études et lettres d'informations publiés en France et à l'étranger (117).

VI.5. Sous-notification en Addictovigilance

L'analyse des déclarations d'addictovigilance a souligné une sous-notification majeure des cas d'abus et de mésusage de prégabaline. En effet, seul un cas d'addictovigilance avait été signalé parmi les 21 patients inclus au cours de l'étude. Les motifs de non-signalement communiqués (manque d'information concernant les coordonnées du CEIP-A, suivi complexe des patients, manque de temps, informations manquantes auprès des patients) sont des arguments et obstacles fréquemment retrouvés et adressés concernant les déclarations de pharmacovigilance et d'addictovigilance (118). Ce résultat a pu mettre en évidence que les données retrouvées au cours de notre enquête peuvent être considérées comme complémentaires avec celles déjà adressées aux CEIP-A et non redondantes. De plus, l'intérêt et la participation des divers services sollicités ont pu mettre en évidence l'importance d'une démarche pro-active d'information des professionnels et de collecte de déclarations.

VI.6. Forces et limites

Une des premières limites à adresser à propos de l'étude concerne les lieux de diffusion du questionnaire. Les résultats ont été analysés sur un échantillon de 21

patients et avec une répartition hétérogène (majorité de patients suivis en milieu pénitencier et peu de patients suivis en psychiatrie). Bien que cela puisse suggérer un manque de corrélation entre antécédents psychiatriques et mésusage de prégabaline, cette répartition inégale ne permet pas la réalisation de comparaisons statistiques entre les différents groupes. De plus, nous n'avons pas pu récupérer beaucoup de données concernant les patients ayant initié la prégabaline dans un contexte avéré de douleur neuropathique, ayant davantage ciblé une population possédant des antécédents de pathologie psychiatrique ou de troubles liés à la consommation de substances. Une diffusion dans des centres de références de la douleur permettrait d'apporter des données complémentaires concernant cette problématique.

Le recours au déclaratif a impliqué plusieurs difficultés et limites au cours de l'étude. En effet, il a été parfois complexe d'évaluer la possibilité de rétention d'information de la part des patients dans un but d'amoindrissement (sous-évaluation de la consommation, des symptômes de sevrage...). A plusieurs reprises, des questionnaires ne nous ont pas été retournés car il était fortement suspecté par le professionnel de santé ayant participé à l'entretien que le patient interrogé sous-évaluait sa consommation et les effets indésirables ressentis dans un but d'obtenir une prescription médicale de prégabaline.

Dans un second temps, la barrière de la langue était un obstacle souvent mentionné à la suite des entretiens, davantage encore lorsque le service n'avait pas d'interprète à disposition. De plus, du fait du parcours migratoire de plusieurs patients, il était parfois difficile pour l'équipe médicale d'obtenir un historique médical exhaustif des patients.

Malgré ces limites, la mise en place du questionnaire avec la présentation en amont de la période d'enquête de la problématique de la thèse et du support a permis de sensibiliser les différentes équipes sur la problématique du mésusage de la prégabaline. Suite aux informations communiquées sur les risques liés au mésusage, en particulier concernant les interactions avec les opiacés, les équipes médicales de CHGM, notamment du SMPR et de l'UHSA, ont rapporté prêter une attention plus particulière aux patients connus pour consommer des opiacés ou être traités par MSO ou antalgiques opioïdes. Plusieurs professionnels de santé, qu'ils soient IDE, médecins généralistes ou psychiatres, avaient rapporté méconnaître le potentiel d'abus de la prégabaline avant d'avoir participé à l'étude. Nous avons également pu réaliser une description du mésusage de la prégabaline selon différents milieux

(services de psychiatrie, addictologie et milieu carcéral) ce qui n'avait pas été réalisé auparavant à notre connaissance.

Une autre force de cette étude repose sur le fait que les questionnaires étaient complétés de façon exhaustive avec une bonne prise en main du support par les services participants suite à une sensibilisation et des présentations directement sur place du projet de l'étude et du questionnaire. Suites à ces présentations des échanges réguliers ont pu être réalisés avec les équipes afin de suivre l'avancée des inclusions ainsi que les difficultés propres à chaque unité.

Suite aux alertes relayées lors de comités du médicament d'addictologie au CHU et au CHGM ainsi que des présentations en CME et dans les unités de soin, le statut de la prégabaline a évolué avec certains services adoptant une délivrance nominative (retrait des dotations, stocks du service, et mise en place d'une délivrance à l'unité pour un patient donné). Le retour d'expérience des professionnels de santé ayant participé à l'enquête a également mis en évidence plusieurs témoignages indiquant que suite à leur participation une attention plus particulière était portée au mésusage de la prégabaline, notamment chez les patients présentant des antécédents de consommation de substance. Plusieurs professionnels ont précisé qu'ils étaient désormais plus susceptibles de proposer un suivi addictologique pour les patients concernés ou un sevrage de la substance.

Cette généralisation du phénomène et la prise de conscience collective de nombreux professionnels de santé a pu être observée avec la modification récente du statut du médicament. En effet, suite à la publication du rapport d'addictovigilance du CEIP-A de Toulouse datant de 2020, montrant une augmentation des cas d'abus et de mésusage, un arrêté ministériel a été publié le 12 février 2021 par l'ANSM. Cet arrêté, effectif à partir du 24 mai 2021, ne concerne que la prégabaline et limite la durée maximale de prescription à 6 mois. De plus, la prégabaline doit être désormais prescrite sur ordonnance sécurisée. Ces nouvelles conditions de délivrance et de prescription ont pour but de sécuriser la délivrance du traitement face à l'augmentation d'ordonnances falsifiées et de renforcer le suivi du patient en demandant aux prescripteurs de réévaluer la balance bénéfices/risques du médicament tous les 6 mois. Cette mesure n'est pas exclusive à la France ; depuis 2015 plusieurs dizaines de pays ont déjà imposé un changement du statut du médicament (retrait de la vente-libre, classification comme stupéfiant) ou modifié les modalités de prescription (restriction aux neurologues et psychiatres). Le suivi des signaux de détournement par

les professionnels de santé et les centres d'addictovigilance permettra de déterminer l'impact en vie réelle des restrictions actées par cet arrêté.

Conclusion

Le mésusage de la prégabaline est un phénomène d'actualité, avec des modifications réglementaires adoptées récemment afin de limiter sa diffusion et les différents risques. Cependant, bien loin d'être une problématique récente, les premiers signaux annonciateurs ont pu être observés dès le développement du médicament. La manque d'information quant aux données de pharmacodépendance par le laboratoire et la promotion de l'usage en hors-AMM peuvent être considérés comme des facteurs ayant indirectement promu et généralisé la banalisation du médicament, et par conséquent son usage détourné.

Même si on peut assister à une prise de conscience récente considérant les risques et la généralisation du détournement de ce médicament, les centres d'addictovigilance et autres autorités compétentes ont pu retracer les premiers signaux de détournement dès le début de sa commercialisation. Pourtant, malgré une augmentation des déclarations d'addictovigilance et la mise en place de mesures destinées à limiter l'ampleur du phénomène, les risques et la typologie des patients demeurent à nos jours encore méconnus avec également une sous-notification trop présente.

L'étude que nous avons réalisée a pu mettre en évidence un profil caractéristique de patients et nous a permis de confirmer plusieurs données bibliographiques. De plus, elle a également montré l'intérêt que les professionnels de santé travaillant en psychiatrie, en addictologie ou dans le milieu pénitencier accordaient à cette problématique. Le questionnaire que nous avons diffusé a permis d'augmenter nos propres connaissances sur le mésusage de la prégabaline, mais également celles des équipes de soin et des patients consommateurs. Des éléments nouveaux concernant le mésusage ont pu être mis en avant notamment considérant les parcours migratoires de certains patients et l'impact des conditions d'accès aux médicaments dans d'autres pays.

Devant le bénéfice et les résultats apportés par notre enquête réalisée localement au sein de plusieurs services sélectionnés sur deux centres hospitaliers, il serait intéressant de réaliser une étude de plus grande ampleur afin de préciser et de décrire davantage le mésusage de la prégabaline. L'extension à l'évaluation du potentiel de mésusage de la gabapentine ou le recours à des interprètes apparaissent comme des

nouvelles pistes essentielles pour décrire et prévenir les risques liés au mésusage et éviter une crise des gabapentinoïdes.

Références bibliographiques

1. Sneader W. Drug Discovery: A History. Vol. 1. John Wiley & Sons; 2005. 215 p.
2. Johnson D, Jack Li J. The Art of Drug Synthesis. John Wiley&Sons. 2003. 225-240 p.
3. Mack A. Examination of the Evidence for Off-Label Use of Gabapentin. JMCP. nov 2003;9(6):559-68.
4. Rowbotham M. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic NeuralgiaA Randomized Controlled Trial. JAMA. 2 déc 1998;280(21):1837.
5. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. Clinical Pharmacology in Drug Development. mars 2018;7(3):228-32.
6. Stolberg V. Painkillers : History, science and issue. The story of a drug. Vol. 1. 2016. 76-7 p.
7. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. International Clinical Psychopharmacology. janv 2017;32(1):49-55.
8. Marsh S. Pregabalin, known as « new valium », to be made class C drug after deaths [Internet]. The Guardian; 2021 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/society/2017/sep/21/pregabalin-new-valium-class-c-drug-deaths>
9. Gabapentin capsule [Internet]. FDA; 2021 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021129s029lbl.pdf
10. LYRICA (prégabaline) Mode D'action Et Pharmacologie Clinique [Internet]. Pfizer Canada; 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/lyrica/mode-daction-et-pharmacologie-clinique>.
11. Taylor CP. Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline. La Lettre du Pharmacologue. oct 2005;19(4):104-9.
12. ANSM. Base de données publique de médicaments [Internet]. 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148324/anx_148324_fr.pdf.
13. Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, et al. Transport of Amino Acid-Related Compounds Mediated by L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1): Insights Into the Mechanisms of Substrate Recognition. Mol Pharmacol. 1 avr 2002;61(4):729-37.
14. Piyapolrungraj N, Li C, Bockbrader H, Liu, G, Fleisher D. Mucosal uptake of gabapentin (neurontin) vs. pregabalin in the small intestine. Pharmaceutical Research. 2001;18(8):1126-30.
15. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. Pharmaceutical Research. 1993;10(2):276-81.
16. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, Rutecki P, Pitterle M, Bockbrader HN. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. Epilepsy Research. juill 2000;40(2-3):123-7.

17. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin: Clinical Pharmacokinetics. oct 2010;49(10):661-9.
18. Vollmer KO, von Hodenberg A, Kölle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*. mai 1986;36(5):830-9.
19. Kułak-Bejda A, Waszkiewicz N, Popławska R, Bejda G. The impact of high doses of pregabalin on pregnancy – case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2 janv 2019;29(1):97-9.
20. Geldenhuys WJ, Mohammad AS, Adkins CE, Lockman PR. Molecular determinants of blood–brain barrier permeation. *Therapeutic Delivery*. août 2015;6(8):961-71.
21. Corrigan B, Pool W, Posvar E, Strand J. Metabolic disposition of pregabalin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Therapeut*. fevrier 2001;69(2):18.
22. McEleroy S. *Antiepileptic Drugs to Treat Psychiatric Disorders*. Vol. 1. CRC Press; 2008. 201-22 p.
23. Wilson EA, Sills GJ, Forrest G, Brodie MJ. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Research*. janv 1998;29(2):161-6.
24. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin Enhances the Analgesic Effect of Morphine in Healthy Volunteers: *Anesthesia & Analgesia*. juill 2000;91(1):185-91.
25. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical Pharmacokinetics of Pregabalin in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. août 2010;50(8):941-50.
26. Belliotti TR, Capiris T, Ekhatov IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, et al. Structure–Activity Relationships of Pregabalin and Analogues That Target the $\alpha_2\text{-}\delta$ Protein. *J Med Chem*. avr 2005;48(7):2294-307.
27. Finnerup N. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *NDT*. janv 2008;Volume 3:885-91.
28. Bindu M, Kumar Aa, Kesavan M, Suresh V. Effect of preoperative pregabalin on postoperative pain relief in thyroidectomy patients: A prospective observational study. *Anesth Essays Res*. 2015;9(2):161.
29. Baldwin D, Ajel, Nowak, Rafiq, Masdrakis V. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *NDT*. juin 2013;883.
30. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annu Rev Neurosci*. juin 2009;32(1):1-32.
31. Ryu JH, Lee PB, Kim JH, Do SH, Kim CS. Effects of pregabalin on the activity of glutamate transporter type 3. *British Journal of Anaesthesia*. août 2012;109(2):234-9.
32. Viniol A, Ploner T, Hickstein L, Haasenritter J, Klein KM, Walker J, et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. *BMJ Open*. mars 2019;9(3):e021535.
33. LYRICA (pregabalin) - FDA [Internet]. FDA; [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021446s035,022488s013lbl.pdf

34. Avis Gabapentine Commission de la Transparence [Internet]. HAS santé; 2021 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15567_NEURONTIN_PIS_AVIS2_CT15567.pdf
35. Avis Prégabaline Commission de la Transparence [Internet]. HAS Santé; 2018 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021446s035,022488s013lbl.pdf
36. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin Legacy — Marketing through Misinformation and Manipulation. *N Engl J Med*. 8 janv 2009;360(2):103-6.
37. Crane L. Rise and fall of gabapentin: from wonder drug to illicit substance in just 50 years [Internet]. Royal Society of Chemistry; 2016 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.chemistryworld.com/podcasts/gabapentin/1017577.article>
38. Steinman MA, Bero LA, Chren M-M, Landefeld CS. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Ann Intern Med*. 15 août 2006;145(4):284.
39. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Evidence, regulation and 'rational' prescribing: the case of gabapentin for neuropathic pain: Evidence & rational prescribing. *J Eval Clin Pract*. févr 2015;21(1):28-33.
40. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome Reporting in Industry-Sponsored Trials of Gabapentin for Off-Label Use. *N Engl J Med*. 12 nov 2009;361(20):1963-71.
41. Peckham AM, Evoy KE, Ochs L, Covvey JR. Gabapentin for Off-Label Use: Evidence-Based or Cause for Concern? *Subst Abuse*. janv 2018;12(1):117.
42. Rapport d'expertise Prégabaline [Internet]. CEIP Toulouse; 2020 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr>
43. Lyrica (Pregabalin) – the Drug Treatment For Relieve Neuropathic Pain [Internet]. Clinical Trials Arena; 2021 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/pregabalin>
44. Justice Department Announces Largest Health Care Fraud Settlement in Its History [Internet]. Bureau des Affaires publiques américaines; 2009 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-largest-health-care-fraud-settlement-its-history>
45. Lyrica FDA Approval History [Internet]. Drugs.com; 2021 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/lyrica.html>
46. PFIZER'S LYRICA APPROVED IN EUROPE FOR CENTRAL NEUROPATHIC PAIN [Internet]. FDA News; 2009 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fdanews.com/articles/62626-pfizer-s-lyrica-approved-in-europe-for-central-neuropathic-pain>
47. Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA*. 27 nov 2018;320(20):2149.
48. Chin Pregabalin Market Report, 2018-2022 Featuring Chongqing Succeway Pharmaceutical & Pfizer [Internet]. PR Newswire; 2018 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/chin-pregabalin-market-report-2018-2022-featuring-chongqing-succeway-pharmaceutical--pfizer-300685561.html>

49. Asomaning K, Abramsky S, Liu Q, Zhou X, Sobel RE, Watt S. Pregabalin prescriptions in the United Kingdom: a drug utilisation study of The Health Improvement Network (THIN) primary care database. *Int J Clin Pract.* mai 2016;70(5):380-8.
50. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2014;70(2):197-204.
51. Cho YW, Song ML. Effects of Pregabalin in Patients with Hypnotic-Dependent Insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 15 mai 2014;10(05):545-50.
52. Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta V-M, Masdrakis V, et al. Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence: COGNITION UNDER PGB AFTER BDZ DISCONTINUATION. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* mai 2014;29(3):224-9.
53. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for Alcohol Dependence: A Critical Review of the Literature. *Adv Therapy.* nov 2012;29(11):947-57.
54. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs.* mars 2017;77(4):403-26.
55. Backonja M. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2 déc 1998;280(21):1831.
56. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2019;179(5):695.
57. Al-Husseini A, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin Misuse and Abuse in Jordan: a Qualitative Study of User Experiences. *Int J Ment Health Addiction.* juin 2018;16(3):642-54.
58. Schultz W. Behavioral Theories and the Neurophysiology of Reward. *Annu Rev Psychol.* janv 2006;57(1):87-115.
59. D'Souza MS. Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction. *Front Neurosci* [Internet]. 5 nov 2015 [cité 19 août 2021];9. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2015.00404/abstract>
60. LeSage MG, Stafford D, Glowa JR. Preclinical research on cocaine self-administration: environmental determinants and their interaction with pharmacological treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* mai 1999;23(5):717-41.
61. Wilson PN, Pearce JM. A role for stimulus generalization in conditional discrimination learning. *Q J Exp Psychol B.* août 1989;41(3):243-73.
62. Bourin M, Malinge M, Colombel MC, Vasar E. Cholecystokinin receptor agonists block the jumping behaviour precipitated in morphine-dependent mice by naloxone. *European Neuropsychopharmacology.* janv 1999;9(1-2):37-43.
63. Steinpreis RE, Rutell AL, Parrett FA. Methadone produces conditioned place preference in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* mai 1996;54(2):339-41.
64. MedDra French [Internet]. National Center for Biomedical Ontology; 2021 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MDRFRE/?p=classes&conceptid=http%3A%2F%2Furl.bioontology.org%2Fontology%2FMDRFRE%2F10015535>

65. FDA Gov. Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2017 [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/116739/download>
66. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs*. janv 2016;30(1):9-25.
67. Ruttenl K, Vry J, Robens A, Tzschentke TM, Kam EL. Dissociation of rewarding, anti-aversive and anti-nociceptive effects of different classes of anti-nociceptives in the rat. *European Journal of Pain*. mars 2011;15(3):299-305.
68. Andrews N, Loomis S, Blake R, Ferrigan L, Singh L, McKnight A. Effect of gabapentin-like compounds on development and maintenance of morphine-induced conditioned place preference. *Psychopharmacology*. 1 oct 2001;157(4):381-7.
69. Hasanein P, Shakeri S. Pregabalin role in inhibition of morphine analgesic tolerance and physical dependency in rats. *European Journal of Pharmacology*. nov 2014;742:113-7.
70. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Meta-Analysis of Pregabalin Adverse Effects. *Epilepsia*. avr 2011;52(4):826-36.
71. Center for Drug Evaluation and Research US. Consult on abuse potential for NDA review, Lyrica (Pregabalin) [Internet]. SA : US Food and Drug Administration; 21/122004 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021446_Lyrica%20Capsules_medr.PDF
72. Scientific discussion—Lyrica. European Medicines Agency [Internet]. EMEA; 2005 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/lyrica-h-c-546-ii-0004-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
73. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *AJP*. mars 2003;160(3):533-40.
74. Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F. Pregabalin Exerts Oppositional Effects on Different Inhibitory Circuits in Human Motor Cortex: A Double-blind, Placebo-controlled Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Epilepsia*. mai 2006;47(5):813-9.
75. Althobaiti YS, Almalki A, Alsaab H, Alsanie W, Gaber A, Alhadidi Q, et al. Pregabalin: Potential for Addiction and a Possible Glutamatergic Mechanism. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):15136.
76. Fischer-Smith KD, Houston ACW, Rebec GV. Differential effects of cocaine access and withdrawal on glutamate type 1 transporter expression in rat nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*. mai 2012;210:333-9.
77. Chalabianloo F, Schjøtt J. Pregabalin og misbrukspotensial. *Tidsskriftet*. 2009;129(3):186-7.
78. Hartzema AG, Porta MS, Tilson HH, Rogers AS. Adverse Drug Events: Identification and Attribution. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. nov 1987;21(11):915-20.
79. Begaud B. Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie. Arme-Pharmacovigilance Editions. 1995. (Association pour la Recherche Méthodologique en Pharmacovigilance. (A.R.M.E.). Bordeaux. FRA).

80. Montastruc J-L, Sommet A, Montastruc F, Moulis G, Bagheri H, Damasemichel C, et al. Qu'est-ce que la pharmacoépidémiologie? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. févr 2015;199(2-3):263-73.
81. Lapeyre-Mestre M, Dupui M. Système de surveillance en addictovigilance : quelles données pharmacoépidémiologiques à l'échelle de l'Europe ? Therapies. mars 2015;70(2):147-56.
82. Service Hospitalo-Universitaire de pharmacotoxicologie de Lyon. Addictovigilance [Internet]. Centre d'addictovigilance de Lyon; 2018 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://shupt.univ-lyon1.fr/addictovigilance/>
83. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Union, Publications Office. Annual report 2010: the state of the drugs problem in Europe. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010.
84. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol. sept 2010;66(9):947-53.
85. Caster O, Edwards IR, Norén GN, Lindquist M. Earlier discovery of pregabalin's dependence potential might have been possible. Eur J Clin Pharmacol. mars 2011;67(3):319-20.
86. Gahr M, Freudenmann RolandW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. Eur J Clin Pharmacol. juin 2013;69(6):1335-42.
87. Hill R, Dewey WL, Kelly E, Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition: Ethanol and pregabalin reverse oxycodone tolerance. British Journal of Pharmacology. juin 2018;175(12):2492-503.
88. Lynn E, Cousins G, Lyons S, Bennett KE. A repeated cross-sectional study of factors associated with pregabalin-positive poisoning deaths in Ireland. Drug and Alcohol Dependence. janv 2020;206:107741.
89. Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanperä I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. Forensic Science International. août 2014;241:1-6.
90. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin: Risks in combining gabapentoids with heroin. Addiction. sept 2017;112(9):1580-9.
91. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. European Neuropsychopharmacology. déc 2017;27(12):1185-215.
92. Tambon M, Ponté C, Jouanjus E, Fouilhé N, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, et al. Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. Front Psychiatry. 3 févr 2021;12:639780.
93. Rey E. Gaz hilarant et sirops codéinés ont été surconsommés lors du premier confinement [Internet]. La dépêche; 2020 [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/2020/12/10/gaz-hilarant-et-sirops-codeines-ont-ete-surconsommés-lors-du-premier-confinement-9249896.php>
94. McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. Pain Ther. déc 2020;9(2):441-52.

95. Peles E, Sason A, Schreiber S, Adelson M. Pregabalin Misuse: Motives, Pattern, and Knowledge about Its Risks among Patients in Methadone Maintenance Treatment. *Journal of Psychoactive Drugs*. 27 mai 2021;53(3):238-46.
96. 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*. juin 2019;85(6):1260-9.
97. Bicknell M. The pain of pregabalin prescribing in prisons. *Br J Gen Pract*. août 2013;63(613):405.1-405.
98. Laboudi F, Slimani G, Ouanass A. La dépendance à la prégabaline : à propos d'un cas. *L'information psychiatrique*. 2019;95(7):535-8.
99. Roche S, Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ? *L'Encéphale*. oct 2020;46(5):372-81.
100. 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 Sciences*. 13 nov 2019;9(11):322.
101. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 12 juin 2019;l2147.
102. King MA. Pregabalin and gabapentin associated with depression and suicidal ideation. *BMJ*. 29 nov 2018;k4979.
103. Kustermann A, Möbius C, Oberstein T, Müller HH, Kornhuber J. Depression and attempted suicide under pregabalin therapy. *Ann Gen Psychiatry*. déc 2014;13(1):37.
104. 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. *Medical Journal of Australia*. févr 2019;210(2):75-9.
105. Ouareb M. Hausse de la consommation de psychotropes chez les jeunes : Danger de...mort ! [Internet]. *Algerhebdo*; 2019 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <http://algerhebdo.net/index.php/2019/09/20/hausse-de-la-consommation-de-psychotropes-chez-les-jeunes-danger-demort/>
106. 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. *Journal of Analytical Toxicology*. 23 août 2019;43(7):564-70.
107. 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*. 11 févr 2020;10:1022.
108. Ghioua I. Consommation de Lyrica « Saroukh », un véritable drame social [Internet]. *L'Expression*; 2019. Disponible sur: <https://www.lexpressiondz.com/nationale/un-veritable-drame-social-319120>
109. Yasmine C, Alcha D. Pregabalin addiction characteristics at oran: A cohort study. *European Psychiatry*. avr 2021;64(1):559.

110. Sahnoun A. La Prégabaline, une drogue pas si légale que ça [Internet]. Kapitalis; 2019 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <http://kapitalis.com/tunisie/2019/12/23/la-pregabaline-une-drogue-pas-si-legale-que-ca/>
111. Dahan A, Tournoud C, Muller C, Gibaja V, Lapeyre-Mestre M, Bayle E, et al. Toxicomanie à la prégabaline par voie intranasale et troubles de la conduction cardiaque. *Toxicologie Analytique et Clinique*. mai 2017;29(2):S37-8.
112. Hoppe C, Rademacher M, Hoffmann JM, Schmidt D, Elger CE. Bodyweight gain under pregabalin therapy in epilepsy: Mitigation by counseling patients? *Seizure*. juin 2008;17(4):327-32.
113. de Guglielmo G, Cippitelli A, Somaini L, Gerra G, Li H, Stopponi S, et al. Pregabalin reduces cocaine self-administration and relapse to cocaine seeking in the rat: Effect of pregabalin on cocaine self-administration and relapse. *Addiction Biology*. juill 2013;18(4):644-53.
114. Tandon V, Mahajan V, Gillani Z, Mahajan A. Pregabalin-induced self-harm behavior. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(6):638.
115. Nitin Chaudhary, Sapna Jain. Pregabalin Addiction: Case Report of a Young Adult. *IHRJ*. 20 juin 2020;4(3):60-3.
116. Parsons G. Guide to the management of gabapentinoid misuse. *Prescriber*. avr 2018;29(4):25-30.
117. In Brief: Respiratory Depression with Gabapentinoids. *The Medical Letter*. 2020;62(1159):81.
118. Parrot J. Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens; [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-38225.html>

Annexe 1 : Avis du CESRESS du 18/03/2021



**MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION**

Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES)

Avis du Comité en date du 18 mars 2021

Numéro de dossier : 3176144
Titre du projet : Abus et usage détourné de la Prégabaline: enquête auprès des professionnels de santé

Responsable de Traitement : CHU de Toulouse

	OUI	NON
L'étude est conforme à l'éthique	X	
L'étude présente un intérêt scientifique et/ou social	X	
L'étude présente un caractère d'intérêt public	X	

- Avis favorable Avis réservé
 Avis favorable avec recommandations Avis défavorable

Observations du Comité :

Il s'agit d'une étude descriptive du mésusage de prégabaline en population clinique/addictologique réalisée dans le cadre d'une thèse d'exercice (pharmacie). La problématique de ce projet de recherche est intéressante.

Le Comité attire l'attention du porteur de projet sur le fait que la demande de dérogation d'information des patients n'est pas pertinente.

Le projet n'appelle pas d'observations quant à son caractère d'intérêt public ni sur sa conformité à l'éthique.

Dans le cas où l'avis est réservé, le responsable de traitement ou, par délégation, le responsable scientifique est invité, dans les meilleurs délais, à signifier au Health Data Hub s'il souhaite procéder à une modification de son dossier pour un nouvel examen par le CESREES ou s'il demande que le Health Data Hub dépose en l'état son étude auprès de la CNIL pour autorisation.

Si la première option est retenue, un nouveau délai d'examen suivra la réception par le CESREES, du dossier modifié.

L'ensemble des modifications apportées devront être obligatoirement apparentes.

Pour le CESREES, le Président
Bernard Nordlinger

Le 18 mars 2021

DocuSigned by
Bernard Nordlinger
2DADCF28F30A424



Référence CNIL :

2223255 v 0

Déclaration de conformité

au référentiel de méthodologie de référence MR-004

reçue le 6 août 2021

Madame CAMILLE PONTE
CHU DE TOULOUSE
FACULTÉ DE MÉDECINE
37 ALLÉES JULES GUESDE
31000 TOULOUSE

ORGANISME DÉCLARANT

Nom :	CHU DE TOULOUSE	N° SIREN/SIRET :	263100125 00040
Service :	PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET MÉDICALE	Code NAF ou APE :	8610Z
Adresse :	FACULTÉ DE MÉDECINE 37 ALLÉES JULES GUESDE	Tél. :	0561145612
CP :	31000	Fax. :	0561145928
Ville :	TOULOUSE		

Par la présente déclaration, le déclarant atteste de la conformité de son/ses traitement(s) de données à caractère personnel au référentiel mentionné ci-dessus.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, la conformité de ce(s) traitement(s).

Fait à Paris, le 9 août 2021

— RÉPUBLIQUE FRANÇAISE —

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 – 01 53 73 22 22 – www.cnil.fr

Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont conservées et traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données de la CNIL via un formulaire en ligne ou par courrier postal.

Pour en savoir plus : <https://www.cnil.fr/donnees-personnelles>

Annexe 3 : Questionnaire de l'enquête

Date :

Questionnaire : abus et usage détourné de la Prégabaline

Enquête auprès des professionnels de santé

Cette enquête s'inscrit dans un travail de thèse d'exercice de pharmacie.

Son objectif est d'améliorer les connaissances cliniques sur le potentiel d'abus de la prégabaline et les éventuelles conséquences sanitaires liées à l'abus, à la dépendance ou l'usage détourné.

Elle s'adresse aux professionnels de santé au contact de sujets présentant un trouble d'usage de prégabaline.

Les données des patients sont anonymisées.

Merci de votre participation.

I – Centre d'enquête et professionnel répondant

Nom de la structure :

Nom du professionnel :

Statut et spécialité du professionnel :

II – Informations générales du patient

1- **Genre :** Masculin Féminin Autre

2- **Âge :**

3- **Antécédents :**

Médicaux :

Relatifs à l'abus et dépendance de substances :

III – Description de l'usage de prégabaline

4- **Début de la consommation (année si connue ou durée approximative) :**

5- **Initiation dans un contexte thérapeutique :** Oui Non Ne sait pas

Si oui, indication initiale :

6- **Modalités de consommation actuelle de la prégabaline :**

Fréquences des prises : Occasionnelle Hebdomadaire Quotidienne

Doses ou posologie journalière :

Augmentation de la posologie depuis 6 mois : Oui Non

Voie(s) d'administration :

Mode(s) d'obtention (prescription suivie, prescripteurs multiples, fausses ordonnances, deal, autre...) :

Effets recherchés :

IV – Antécédent de complication et pharmacodépendance liée à la prise de prégabaline

La pharmacodépendance se définit comme un état psychique et/ou physique résultant de l'interaction entre un individu et une substance se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent l'utilisateur à prendre la substance de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques ou d'éviter un syndrome de sevrage. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance (diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet). Un même individu peut être dépendant à plusieurs substances.

7- Antécédent de prise en charge hospitalière/admission aux urgences en lien avec la prise de prégabaline ?

Oui Non

Si oui, précisez

8- Critères d'évaluation d'une pharmacodépendance à la prégabaline :

Apparition d'un phénomène de tolérance ? Oui Non

Persistance de la consommation malgré des problèmes de santé causés par la prégabaline ?

Oui Non

Syndrome de sevrage à l'arrêt ou à la diminution de doses ? Oui Non

Si oui, précisez (signes cliniques physiques ou psychiques)

Tentatives antérieures de sevrage ?

Par le patient ? Oui Non

Par un professionnel de santé ? Oui Non

Si oui, précisez les modalités (ambulatoire, hospitalier et stratégie de sevrage)

V – Informations relatives aux autres substances ou médicaments opioïdes consommés

La prise concomitante de prégabaline et de substances opioïdes augmente le risque de décès par overdose opiacée par un facteur 3 chez les sujets présentant une dépendance opioïde (Abrahamsson et al. (Suède), 2017). Cette association à risque permettrait d'atteindre plus rapidement l'état d'euphorie engendré par la prégabaline et est impliquée dans de nombreux décès chez des usagers d'héroïne (prévalence d'usage de prégabaline 4 fois supérieure chez des sujets décédés usagers d'héroïne par rapport à des sujets décédés non usagers d'héroïne) (Nahar, LK et al. (Angleterre), 2019)

9- Aviez-vous connaissance des risques liés à l'interaction entre la prégabaline et les opioïdes ?

Oui Non

Le patient en avait-il conscience ?

Oui Non

10- Le patient consomme-t-il des substances opioïdes :

Médicaments antalgiques (codéine, tramadol, morphine, oxycodone, fentanyl...) :

Oui Non

Si oui, précisez

Médicaments de Substitution de la dépendance Opioïde (méthadone, buprénorphine) :

Oui Non

Si oui, précisez

Substances non médicamenteuses (héroïne, opium) :

Oui Non

Si oui, précisez

VI – Informations relatives à la consommation d'alcool, de tabac et autres substances psychoactives

En association avec l'alcool ou le tabac, la prégabaline, présenterait un effet synergique sur l'euphorie et l'anxiolyse. Cette interaction n'est pas retrouvée d'un point de vue pharmacocinétique mais d'un point de vue pharmacodynamique permettrait la stimulation du système de récompense même à doses faibles de prégabaline (La dépendance à la prégabaline : à propos d'un cas, Driot et al., 2016)

11- Consommation d'alcool :

Oui Non

12- Consommation de tabac :

Oui Non

13- Autres médicaments ou substances consommées par le patient :

Oui Non

Si oui, précisez

VII – Addictovigilance

L'addictovigilance est la surveillance des cas liés à l'abus, la pharmacodépendance, l'usage détourné des substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non. Cette vigilance repose sur les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)-Addictovigilance qui ont pour mission de collecter des données, évaluer et informer sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives (hors alcool et tabac) et les complications liées à leur usage.

14- Avez-vous déjà signalé ce cas de trouble de l'usage de prégabaline au CEIP-Addictovigilance de Toulouse ?

Oui Non

Commentaires libres :

NOUS VOUS REMERCIONS D'AVOIR ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE

Annexe 4 : Formulaire du retour d'expérience

Questionnaire : abus et usage détourné de la Prégabaline

Retour d'expérience

Merci d'avoir participé à l'enquête dans le cadre de ce travail de thèse. Afin d'avoir un retour d'expérience concernant l'utilisation du questionnaire en pratique et les différents axes d'amélioration, nous vous invitons à répondre à ces quelques questions si vous avez été amené à utiliser le questionnaire.

Identification du répondant

Nom de la structure :

Nom du professionnel :

Statut et spécialité du professionnel :

1) Avez-vous été confronté à des difficultés particulières concernant l'enquête (manque de clarté du support, réticence des patients, manque de temps dans la prise en charge) ?

2) Auriez-vous des corrections à apporter au support (questions à modifier/ajouter/supprimer, format à adapter) ?

3) Avez-vous appris des éléments nouveaux au cours de cette enquête sur le mésusage de la prégabaline et les différents risques ?

4) Seriez-vous intéressé pour participer à une enquête similaire de plus grande ampleur sur le mésusage de la prégabaline ?

Commentaires libres

NOUS VOUS REMERCIONS D'AVOIR ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ETUDE

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription

NOR : SSAP2103145A

Le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-1, L. 5132-6, R. 5132-5, R. 5132-21 et R. 5132-39 ;

Vu l'arrêté du 22 février 1990 modifié portant inscription sur les listes I et II des substances vénéneuses définies à l'article L. 5132-6 du code de la santé publique ;

Vu l'avis de la Commission des stupéfiants et des psychotropes du 27 juin 2019 ;

Vu l'avis du Comité scientifique permanent stupéfiants, psychotropes et addiction du 1^{er} octobre 2020 ;

Vu l'avis du Conseil de l'Ordre des médecins en date du 30 septembre 2020 ;

Vu l'avis du Conseil de l'Ordre des pharmaciens en date du 24 septembre 2020 ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 26 janvier 2021 ;

Considérant qu'il y a lieu de soumettre les médicaments à base de prégabaline à des conditions particulières de prescription et de délivrance, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les médicaments à base de prégabaline sont soumis aux dispositions de l'article R. 5132-5 du code de la santé publique.

Art. 2. – La prescription des médicaments à base de prégabaline est limitée à 6 mois de traitement. La poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

Art. 3. – Les dispositions du présent arrêté entreront en vigueur le 24 mai 2021.

Art. 4. – Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 12 février 2021.

Pour le ministre et par délégation :
*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*
H. MONASSE

RESUME en anglais:

The misuse of pregabalin is a topical issue with a recent modification of the prescription and dispensing conditions. However, a study of pregabalin's history has been able to show that it is an old phenomenon, with the first signals going back soon after the marketing authorization was obtained. Despite this, the typology and risks of misuse are still largely unknown. To this end, we have set up a qualitative questionnaire-based study for healthcare professionals following patients who misuse pregabalin, seen in addictology, psychiatry and penitentiary services. We were able to describe more precisely a particular profile of consumers and highlighted different typologies and risks relating to misuse. This study provided a description of patients with pregabalin use disorder and may serve as a first contact for a future similar larger investigation.

AUTEUR : Yan HAKIMI

TITRE : ABUS ET MÉSUSAGE DE PRÉGABALINE : ENQUÊTE AUPRÈS DES PATIENTS

DIRECTEURS DE THESE : Dr Camille PONTE – Dr Pascale HEREDIA-RODIER

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de médecine de Toulouse le 22 septembre 2021

RESUME en français :

Le mésusage de la prégabaline en France est un sujet d'actualité avec une modification récente des conditions de prescription et de délivrance. Pourtant, une étude de l'histoire de la prégabaline a pu mettre en évidence qu'il s'agissait d'un phénomène ancien, avec des premiers signaux remontant peu après l'obtention de l'AMM du médicament. Malgré tout, la typologie des sujets mésuseurs et les risques du mésusage demeurent encore méconnus. Nous avons à cet effet mis en place une étude qualitative par questionnaire destinée aux professionnels de santé suivant des patients faisant un mésusage de prégabaline, vus au sein de services d'addictologie, de psychiatrie et en milieu pénitencier. Nous avons pu décrire plus précisément un profil particulier de consommateurs et mis en évidence différentes typologies et risques relatifs au mésusage. Cette étude a apporté une description des patients présentant un trouble de l'usage lié à la prégabaline et peut servir de premier contact pour une future enquête similaire de plus grande ampleur.

MOTS-CLES : Prégabaline ; addictovigilance ; mésusage

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse CEDEX