

# Gabapentinoïdes: mésusages et addictions

CAROLE GRANDJEAN<sup>a</sup>, Dre SÉVERINE CRETTOLE WAVRE<sup>b</sup>, Pr YASSER KHAZAAL<sup>c,d</sup>, Dr JAVIER SANCHIS ZOZAYA<sup>e</sup>,  
Dr NICOLAS ANSERMOT<sup>b</sup>, Dr FREDERIK VANDENBERGHE<sup>b</sup>, GUIBET SIBAILLY<sup>a</sup> et Pr CHIN-BIN EAP<sup>b,f,g,h</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 2206-8

**Des cas de mésusages et d'addictions aux gabapentinoïdes sont de plus en plus fréquemment rapportés, sans que le mécanisme pharmacologique sous-jacent ne soit complètement compris. Nous faisons un état des lieux des connaissances sur cette dépendance et sa prise en charge.**

## Gabapentinoïdes: misuses and addictions

*Cases of addictions and misuses on gabapentinoids are increasingly reported. But the underlying pharmacological mechanism is not completely understood. Here is an uptodate of the current knowledge on this dependence and its management.*

## INTRODUCTION

Des mésusages et addictions aux gabapentinoïdes sont observés en pratique clinique et sont de plus en plus fréquemment rapportés dans la littérature. Dans cet article, nous proposons un état des lieux des connaissances sur cette dépendance et sa prise en charge.

## DÉPENDANCE AUX GABAPENTINOÏDES

La gabapentine et la prégabaline sont des gabapentinoïdes indiqués officiellement pour traiter l'épilepsie et les douleurs neuropathiques. En Europe (y compris en Suisse), la prégabaline est également indiquée pour traiter l'anxiété généralisée.<sup>1</sup>

Les premiers signalements d'abus de gabapentinoïdes ont été notifiés en Europe en 2005, puis n'ont cessé d'augmenter.<sup>2</sup> Selon les rapports de pharmacovigilance récoltés par les

agences européenne et américaine, la prégabaline serait plus sujette à mésusage/dépendance que la gabapentine.<sup>2-5</sup> Aux États-Unis, la prégabaline a été placée dans la liste des médicaments ayant un potentiel limité d'abus (Annexe V des médicaments contrôlés) en 2005.<sup>2</sup> Une surveillance a également été mise en place par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le cadre du plan de gestion des risques accompagnant sa commercialisation.<sup>6</sup> Depuis 2020, les résumés des caractéristiques des produits européens contenant de la prégabaline signalent le risque d'abus et de dépendance.<sup>7</sup> Dernièrement, en raison d'une augmentation importante des cas d'addiction et d'abus de prégabaline rapportés par le réseau des centres d'addictovigilance, la France a décidé d'imposer (dès le 24 mai 2021) la prescription de cette molécule au moyen d'ordonnances sécurisées valables 6 mois uniquement.<sup>8</sup>

Le potentiel addictif des gabapentinoïdes n'a pas encore été élucidé car ces molécules ne semblent pas agir sur le système de récompense.<sup>5</sup> Les études chez l'animal (auto-administration) suggèrent que la gabapentine n'a pas de potentiel addictif et que celui de la prégabaline est faible et ne surviendrait qu'à des doses estimées supratherapeutiques.<sup>5</sup>

Les gabapentinoïdes se lient à la sous-unité alpha-2-delta du canal calcique voltage dépendant du système nerveux central, ce qui conduit in fine à une diminution du relâchement des neurotransmetteurs excitateurs (surtout glutamate et noradrénaline mais pas dopamine).<sup>5</sup> De plus, à dose thérapeutique, les gabapentinoïdes sont associés à une augmentation modeste, dose-dépendante, de la concentration extracellulaire de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans les tissus cérébraux et donc à un faible effet GABA-mimétique. Cet effet est probablement responsable de l'euphorie et de la relaxation observées surtout en début de traitement et lors de surdose. Il y aurait une tolérance rapide et importante à cet effet euphorique, ce qui est typique des autres GABA-mimétiques (par exemple, les benzodiazépines (BZD), le propofol, etc.).<sup>5</sup>

D'après des études populationnelles, les effets recherchés lors de mésusage de gabapentinoïdes sont l'effet euphorisant (high) obtenu seul ou pour potentialiser celui des opioïdes ou la réduction d'éventuels symptômes de sevrage aux opioïdes.<sup>5,9</sup> Il existe très peu de données (n = 4) sur des cas de mésusage des gabapentinoïdes chez des patients sans antécédent de dépendance à d'autres substances.<sup>5</sup> Ces cas s'observent donc surtout chez les personnes avec une dépendance (actuelle ou passée) à d'autres substances (surtout aux opioïdes), en cas d'addictions à de multiples substances et en milieu carcéral.<sup>2,3,8</sup>

<sup>a</sup>Pharmacien-ne-s, Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1008 Prilly, <sup>b</sup>Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1008 Prilly, <sup>c</sup>Service de médecine des addictions, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, <sup>d</sup>Département de psychiatrie et d'addictologie, Université de Montréal, 2900, boulevard Édouard-Montpetit, Montréal (Québec) H3T 1J4, <sup>e</sup>Unisanté Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Département vulnérabilités et médecine sociale, 1012 Lausanne, <sup>f</sup>Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, <sup>g</sup>Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, 1211 Genève 4, <sup>h</sup>Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, Université de Lausanne, 1005 Lausanne  
carole.grandjean@chuv.ch | severine.crettolle-wavre@chuv.ch  
yasser.khazaal@chuv.ch | javier.sanchis-zozaya@unisante.ch  
nicolas.ansermot@chuv.ch | frederik.vandenberghe@chuv.ch  
guibet.sibailly@chuv.ch | chin.eap@chuv.ch

**TABLEAU 1** Comparaison des gabapentinoïdes

Tmax: temps pour atteindre la concentration maximale.

<sup>a</sup>L'absorption de la gabapentine n'est plus linéaire à partir de 100 mg: plus la dose augmente moins l'absorption est grande et plus le Tmax est retardé.

	Posologie habituelle	Biodisponibilité	Tmax	T1/2	Élimination
Gabapentine (Neurontin et génériques)	900-1200 mg/j (max 3600 mg/j) en 3 prises	60 → 30% (dose-dépendant, saturable) <sup>a</sup>	1,7 → 3-4 h (dose-dépendant) <sup>a</sup>	5-7 h	Rénale
Prégabaline (Lyrica et génériques)	150-600 mg/j en 2-3 prises	≥ 90%	≤ 1,5 h	6,3 h	Rénale

(Adapté des réf. 1,10).

La prégabaline serait davantage sujette à mésusage/dépendance que la gabapentine.<sup>2-5</sup> Les deux molécules ont toutefois le même mécanisme d'action. Cette différence pourrait être due à des variations aux niveaux pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (tableau 1).<sup>4</sup> La prégabaline se lie avec une affinité environ 6 fois supérieure à celle de la gabapentine à la sous-unité alpha-2-delta du canal calcique voltage dépendant du système nerveux central.<sup>10</sup> Elle est également plus rapidement absorbée que la gabapentine, avec un début d'action et une concentration plasmatique maximale plus précoces. La biodisponibilité de la prégabaline reste supérieure ou égale à 90%, quelle que soit la dose administrée, alors que celle de la gabapentine est dose-dépendante et saturable.<sup>2,10</sup>

Les gabapentinoïdes ont une grande marge thérapeutique s'ils sont consommés seuls et ne sont que rarement mortels même lors de surdosages importants.<sup>5</sup> Ils peuvent par contre être impliqués dans des cas de décès lorsqu'ils sont consommés avec d'autres substances psychoactives, particulièrement les opioïdes et les substances sédatives (alcool, BZD, etc.).<sup>3,5</sup> Lors de mésusage, les doses utilisées pour obtenir les effets souhaités (notamment euphorie, relaxation, effet calmant) seraient de 200 mg à 5 g en une prise.<sup>11</sup> Lors d'une étude avec des usagers récréatifs de médicaments sédatifs/hypnotiques, 450 mg de prégabaline offraient un effet subjectif («high») jugé similaire à celui obtenu avec 30 mg de diazépam.<sup>12</sup>

Les symptômes de sevrage suivants sont décrits dans la littérature: agitation, anxiété, sudations, insomnies, fatigue, palpitations, tremor, maux de tête, état grippal, convulsions, vertiges, douleurs et diarrhées.<sup>2,4,5</sup> Ces derniers ressemblent à ceux provoqués par un sevrage abrupt aux BZD mais ne répondraient pas bien à un traitement par ces dernières. Le recours aux BZD ou à d'autres médicaments pour favoriser le sevrage n'est pas recommandé.<sup>13</sup> Une reprise du gabapentinoïde est donc à privilégier pour faire cesser ces symptômes de sevrage.<sup>5</sup>

Actuellement, il n'existe pas de recommandations bien établies sur la prise en charge de la dépendance aux gabapentinoïdes.<sup>4</sup> Dans l'information officielle de la gabapentine et de

la prégabaline, il est recommandé d'arrêter ces molécules en diminuant progressivement la dose, sur 1 semaine au moins, quelle que soit l'indication.<sup>1</sup> Toutefois, en cas de mésusage, un sevrage plus progressif devrait être proposé. Des guidelines anglaises proposent le schéma suivant:<sup>4,11</sup>

- Pour la prégabaline, diminuer la dose quotidienne de maximum 50 à 100 mg par semaine.
- Pour la gabapentine, diminuer la dose quotidienne de maximum 300 mg tous les 4 jours.

Le risque de mésusage des gabapentinoïdes implique qu'ils devraient être évités chez les patients avec des antécédents de dépendance à d'autres substances.<sup>13</sup>

## CONCLUSION

Les gabapentinoïdes font désormais partie des médicaments comportant un risque de développement de dépendance et de mésusage. Ce risque semble particulièrement concerner certains groupes de patients, notamment ceux souffrant ou ayant déjà souffert d'une dépendance à d'autres substances. Il n'existe pour l'instant pas de traitement reconnu comme efficace dans la prise en charge de ce type de dépendance. Seule une réduction progressive des doses peut donc être proposée.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Des cas d'addictions et mésusages aux gabapentinoïdes sont rapportés de plus en plus fréquemment et concernent majoritairement des patients souffrant de dépendance à d'autres substances
- En l'absence de stratégie thérapeutique validée pour la prise en charge de cette dépendance, seule la réduction progressive des doses est proposée

1 Swissmedic. Disponible sur : www.swissmedicinfo.ch

2 \*Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's « Suspected Adverse Drug Reactions » Database. CNS Drugs 2016;30:647-54.

3 Evoy KE, Cowey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of

Gabapentin and Pregabalin Abuse, Misuse, Dependence, or Overdose: an Analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). Res Social Adm Pharm 2019;15:953-8.

4 Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence Update 2017 Independent Expert Working Group. Drug Misuse and

Dependence: UK Guidelines on Clinical Management. London: Department of Health: Global and Public Health / Population Health / Healthy Behaviours / 25460; July 2017 (minor revisions November 2017).

5 \*\*Bonnet U, Scherbaum N. How Addictive Are Gabapentin and Pregabalin? A Systematic Review. Eur Neuropsychopharmacol 2017;27:1185-215.

6 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et générique). Point d'information du 30 juin 2016. Disponible sur : ansm.sante.fr/5-informer/Points-d-information-

6 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et générique). Point d'information du 30 juin 2016. Disponible sur : ansm.sante.fr/5-informer/Points-d-information-

Points-d-information/

7 Abus et dépendances à la prégabaline en France et ailleurs. La Revue Prescrire 2020 octobre;40.

8 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. Point d'information du 24 février 2021. Disponible sur : [www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pregabaline-Lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pregabaline-Lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage)

9 McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. Pain Ther 2020;9:441-52.

10 \*Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. A Comparison of the Pharmacoki-

netics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. Clin Pharmacokinet 2010;49:661-9.

11 Advice for Prescribers on the Risk of the Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Jointly published by Public Health England and NHS England; December 2014.

12 US Department of Justice. Drug Enforcement Administration. 21 CFR Part 1308 [Docket No. DEA-267P] Schedules

of Controlled Substances: Placement of Pregabalin into Schedule V. [Page 25503] Disponible sur : [www.deadiversion.usdoj.gov/fed\\_regs/rules/2005/fr05132.htm](http://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2005/fr05132.htm)

13 \*Safer Prescribing in Prisons – Guidance for clinicians. 2nd ed. Royal College of General Practitioners; January 2019.

\* à lire

\*\* à lire absolutement