



**ANNEE 2023**

**THESE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement  
le 10 novembre 2023 à POITIERS  
par Madame ROQUIER Adèle  
née le 16 février 1997

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Les risques entraînés par l'utilisation non conforme de la</b><br/><b>Prégabaline</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Composition du jury :**

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur Universitaire de toxicologie

Membres : Monsieur THEBEAUD Romain, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame PAIN Stéphanie, Professeur Universitaire de toxicologie - Pharmacienne



## LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

### SECTION PHARMACIE

- **Professeurs des universités-praticiens hospitaliers**
  - o COUET William, pharmacie clinique
  - o DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
  - o FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
  - o MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
  - o RAGOT Stéphanie, santé publique
- **Professeurs des universités**
  - o BODET Charles, microbiologie
  - o CARATO Pascal, chimie thérapeutique
  - o FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
  - o GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
  - o IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
  - o OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
  - o PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
  - o RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
  - o SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**
- **Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers**
  - o BARRA Anne, immuno-hématologie
  - o BINSON Guillaume, pharmacie clinique
  - o THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement
- **Maîtres de conférences**
  - o BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
  - o BON Delphine, biophysique
  - o BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
  - o BUYCK Julien, microbiologie
  - o CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
  - o DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
  - o DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
  - o FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
  - o GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
  - o GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
  - o HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
  - o INGRAND Sabrina, toxicologie
  - o MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
  - o PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
  - o PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
  - o RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
  - o TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
  - o THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
  - o WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie
- **Maîtres de conférences associés - officine**
  - o DELOFFRE Clément, pharmacien
  - o ELIOT Guillaume, pharmacien
  - o HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien
- **ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS**
  - o DEBAIL Didier, professeur certifié

## **Remerciements**

A **Monsieur Bernard Fauconneau**, merci d'avoir accepté de présider mon jury et de me permettre de soutenir cette thèse.

A **Madame Stéphanie Pain**, ma directrice de thèse, merci pour votre réactivité, vos conseils, votre accompagnement lors de la rédaction de ma thèse. Je tiens aussi à vous remercier pour vos cours, qui ont toujours été très intéressants, lors de mes études.

A **Monsieur Romain Thebeaud**, d'avoir accepté de faire partie de mon jury aujourd'hui et félicitations à toi pour ta thèse.

Merci à mes plus vieilles amies, **Adèle et Maëlys**, sans qui cette aventure n'aurait jamais été la même. Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez apporté, particulièrement lors de nos deux années de PACES, à nos rituels poulet/curry du dimanche soir, nos pauses cookies à la cafète, les longues journées passées à la BU, notre camping chez moi avant les concours et tous ces moments de rire et détente pendant ces années. Merci d'être encore là aujourd'hui et j'espère pour encore de nombreuses années.

Merci à **Montero**, avec qui j'en ai vécu des choses et qui m'a évidemment bien poussé à écrire cette thèse (j'attends mes vacances à Zanzibar). Merci pour toutes ces soirées à chanter (hurler) sur confession nocturne, nos St Valentin toutes les 2, nos week-ends et à tous nos moments de rire.

Merci donc aux « **trentenaires du fond** » (Adèle, Alice, Maëlys, Marine et Montero) depuis la PACES, chacune dans sa ville et dans son domaine mais toujours très heureuse de vous retrouver, de décompresser, rire et évidemment faire la fête avec vous.

Merci à **Jérémy et Mélodie** « mes copains du poney », à **Stef et à Bruno**, qui m'ont tous à leur manière, apportés beaucoup.

Merci à **ma mère** sans qui je n'aurais jamais pu entreprendre ces études. Merci pour ton soutien, merci pour tout ce que tu as fait pour moi et ce que tu fais encore aujourd'hui.

Merci à **mon père** qui a suivi mes études de plus ou moins loin mais qui a toujours été fier de moi.

Je souhaite enfin adresser mes remerciements à mes amis de pharma sans qui cette aventure n'aurait jamais été la même.

# Table des matières

|                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>                                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>TABLES DES FIGURES .....</b>                                                                                                            | <b>8</b>  |
| <b>TABLES DES TABLEAUX.....</b>                                                                                                            | <b>8</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES .....</b>                                                                                           | <b>9</b>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                                                                  | <b>11</b> |
| <b>I. LA PREGABALINE .....</b>                                                                                                             | <b>13</b> |
| 1. STRUCTURE CHIMIQUE .....                                                                                                                | 13        |
| 2. MECANISME D’ACTION .....                                                                                                                | 13        |
| 3. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....                                                                                                      | 14        |
| 4. INDICATIONS .....                                                                                                                       | 15        |
| 5. FORMES GALENIQUES.....                                                                                                                  | 16        |
| 6. POSOLOGIES .....                                                                                                                        | 17        |
| 7. EFFETS INDESIRABLES.....                                                                                                                | 18        |
| <b>II. UTILISATIONS NON CONFORMES.....</b>                                                                                                 | <b>19</b> |
| 1. LES UTILISATIONS HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....                                                                           | 19        |
| 2. ABUS.....                                                                                                                               | 21        |
| 3. MESUSAGE .....                                                                                                                          | 22        |
| 4. USAGE RECREATIF .....                                                                                                                   | 23        |
| <b>III. LES CONSEQUENCES NEFASTES DES UTILISATIONS NON CONFORMES.....</b>                                                                  | <b>23</b> |
| 1. ADDICTION.....                                                                                                                          | 23        |
| 2. DEPENDANCE .....                                                                                                                        | 25        |
| <b>IV. LES DIFFERENTS MESUSAGES DE LA PREGABALINE ET LEURS CONSEQUENCES<br/>AVANT LA MISE EN PLACE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS .....</b> | <b>26</b> |
| 1. METHODOLOGIE.....                                                                                                                       | 26        |
| 2. RESULTATS .....                                                                                                                         | 26        |
| a. Exposition à la prégabaline.....                                                                                                        | 26        |
| b. Les utilisations non conformes de la prégabaline.....                                                                                   | 27        |
| c. Population concernée par l’usage détourné.....                                                                                          | 29        |
| d. Les effets secondaires de ces utilisations non conformes.....                                                                           | 29        |

|                                                                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| e. <i>Le potentiel d'abus de la prégabaline</i> .....                                                                                  | 31        |
| <b>V. LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE L'UTILISATION DE LA PREGABALINE</b>                                                             | <b>32</b> |
| <b>VI. LES DIFFERENTS MESUSAGES DE LA PREGABALINE ET LEURS CONSEQUENCES APRES LA MISE EN PLACE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS</b> ..... | <b>33</b> |
| 1. METHODOLOGIE.....                                                                                                                   | 33        |
| 2. RESULTATS .....                                                                                                                     | 33        |
| a. <i>Exposition à la prégabaline</i> .....                                                                                            | 33        |
| b. <i>Les utilisations non conformes</i> .....                                                                                         | 35        |
| c. <i>Population concernée par cet usage non conforme</i> .....                                                                        | 37        |
| d. <i>Les effets secondaires</i> .....                                                                                                 | 37        |
| <b>VII. IMPACT DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DE LA PREGABALINE</b> .....                                             | <b>41</b> |
| 1. L'IMPACT SUR L'UTILISATION DE LA PREGABALINE .....                                                                                  | 41        |
| 2. L'IMPACT SUR LA GABAPENTINE.....                                                                                                    | 42        |
| <b>VIII. PREVENTION DU MESUSAGE DES MEDICAMENTS</b> .....                                                                              | <b>44</b> |
| 1. LES ORGANISMES DE LUTTE CONTRE LA DEPENDANCE DES SUBSTANCES ADDICTIVES.....                                                         | 44        |
| a. <i>Les organismes français</i> .....                                                                                                | 44        |
| b. <i>Les organismes européens</i> .....                                                                                               | 46        |
| 2. SENSIBILISATION ET EDUCATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE ET DU GRAND PUBLIC.....                                                    | 47        |
| 3. DEVELOPPEMENT DE STRATEGIES DE GESTION DES PATIENTS A RISQUE .....                                                                  | 49        |
| <b>IX. CONCLUSION</b> .....                                                                                                            | <b>51</b> |
| 1. RESUME DES RESULTATS.....                                                                                                           | 51        |
| 2. SENSIBILISATION ET PREVENTION .....                                                                                                 | 53        |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                                                                                             | <b>54</b> |
| <b>RESUME ET MOTS CLES</b> .....                                                                                                       | <b>57</b> |
| <b>SERMENT DE GALIEN</b> .....                                                                                                         | <b>58</b> |

## **Tables des figures**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE 1 : STRUCTURE CHIMIQUE DU GABA.....                                          | 13 |
| FIGURE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA PREGABALINE .....                               | 13 |
| FIGURE 3 : MECANISME D'ACTION DE LA PREGABALINE .....                               | 13 |
| FIGURE 4 : NOMBRE D'UTILISATEURS PAR REGION DE PREGABALINE/GABAPENTINE EN 2019..... | 27 |
| FIGURE 5 : NOMBRE DE CITATIONS DE PREGABALINE.....                                  | 34 |

## **Tables des tableaux**

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABEAU 1 : POSOLOGIE DE PREGABALINE SELON LES INDICATIONS.....                                                                    | 17 |
| TABEAU 2 : ADAPTATION DE LA POSOLOGIE POUR UN PATIENT EN INSUFFISANCE RENALE .....                                                | 18 |
| TABEAU 3 : EFFETS INDESIRABLES TRES FREQUENTS/FREQUENTS DE LA PREGABALINE EN FONCTION<br>DE LA CLASSE DE SYSTEMES D'ORGANES ..... | 19 |
| TABEAU 4 : EFFETS INDESIRABLES OBSERVES DANS LES NOTS .....                                                                       | 31 |
| TABEAU 5 : NOMBRE DE CITATIONS DANS OPPIDUM DE LA PREGABALINE.....                                                                | 36 |
| TABEAU 6 : DESCRIPTION DES CAS GRAVES AVEC PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE .....                                                     | 38 |
| TABEAU 7 : FOCUS SUR LES SYNDROMES DE SEVRAGE A LA PREGABALINE.....                                                               | 40 |
| TABEAU 8 : NOMBRE DE CITATIONS DANS DRAMES DE LA PREGABALINE .....                                                                | 41 |



## **Liste des abréviations et acronymes**

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

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

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**CEIP-A** : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

**CHMP** : Comité des Médicaments à Usage Humain

**CMDh** : Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées

**CRPV** : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

**CSP** : Code de la Santé Publique

**DSM-V** : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments

**ETP** : Programme d'éducation thérapeutique du patient

**EVDAS** : EudraVigilance data analysis system

**FDA** : Food and Drug Administration

**ILAE** : Ligue internationale contre l'épilepsie

**MILDECA** : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

**OEDT** : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONG** : Organisations non gouvernementales

**OPPIDUM** : Observation des Produits psychotropes illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

**OSIAP** : Ordonnances suspectes – Indicateurs d'Abus Possible

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**PSUR** : Rapports périodiques actualisés de Sécurité

## **Introduction**

Grâce à la pharmacovigilance et à l'addictovigilance, un certain nombre d'usages non conformes des médicaments est détecté. L'usage non conforme est défini comme une mauvaise utilisation du médicament, une prescription dans une indication non autorisée, une posologie non-adaptée (excessive ou inefficace), ou l'utilisation par une mauvaise voie d'administration (1).

L'Addictovigilance, depuis 1990, couvre l'ensemble du pays grâce à ses 13 centres régionaux. Le réseau français d'addictovigilance a pour objectif de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus, comprenant les médicaments, les autres substances légales et illégales telles que les nouvelles substances psychoactives et les conséquences chez l'Homme. (6)

L'addictovigilance a été responsable de plusieurs alertes. En effet, elle a mis en évidence plusieurs signaux relatifs au mésusage, à l'abus, et au risque de dépendance d'antalgiques opioïdes impliquant le fentanyl transmuqueux, le tramadol ou la morphine. Ces signaux, grâce à l'addictovigilance ont entraîné de nouvelles recommandations de bonnes prescriptions d'opioïdes forts. (7)

La prégabaline agit en se liant aux sous-unités auxiliaires des canaux calciques voltage-dépendants du système nerveux central, modifiant ainsi la libération des neurotransmetteurs. Son mécanisme d'action unique et son profil pharmacologique suscitent un intérêt croissant non seulement chez les patients atteints des affections pour lesquelles la prégabaline est approuvée, mais également chez les populations non médicalement justifiées. Cette tendance à l'utilisation hors indication a soulevé des inquiétudes quant à son innocuité et son efficacité lorsqu'elle est utilisée en dehors de ses indications approuvées.

La prégabaline fait l'objet d'une surveillance particulière par les centres d'addictovigilance depuis 2012. Et, grâce au bilan du suivi national d'addictovigilance sur la prégabaline, il a été mis en évidence pour la période 2014-2018 une augmentation du nombre de cas d'usage problématique avec cette molécule. On y retrouve des cas d'abus avec

polyconsommation, des recherches d'effets récréatifs ou de « défonce », des difficultés à arrêter. Malgré cette surveillance rapprochée de la prégabaline, des cas d'abus, de dépendance et de mésusage à des fins récréatives (recherche d'effet euphorisant) sont toujours rapportés.

Cette thèse a pour objectif d'examiner de manière approfondie les utilisations non conformes de la prégabaline, en analysant les facteurs sous-jacents contribuant à ce phénomène, les populations les plus à risque, les conséquences médicales et sociales associées, ainsi que les interventions et les stratégies de prévention qui pourraient être mises en place pour pallier ce problème en croissance. Cette thèse se basera sur les données disponibles, les études de cas et les rapports récents.

# I. La prégabaline

## 1. Structure chimique

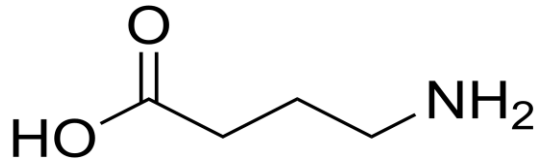


Figure 1 : Structure chimique du GABA

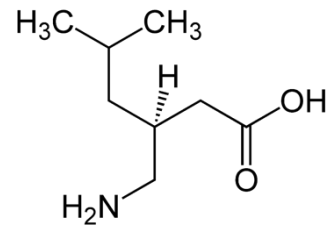


Figure 2 : Structure chimique de la prégabaline

La prégabaline, de formule chimique  $C_8H_{17}NO_2$  (Figure 2), a une structure chimique dérivée de l'acide gamma-aminobutyrique, (S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque, (GABA) (Figure 1), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. La prégabaline n'agit pas directement sur les récepteurs GABA. (8)

Elle appartient, avec la gabapentine (Neurontin® et génériques), à la classe des gabapentinoïdes.

## 2. Mécanisme d'action

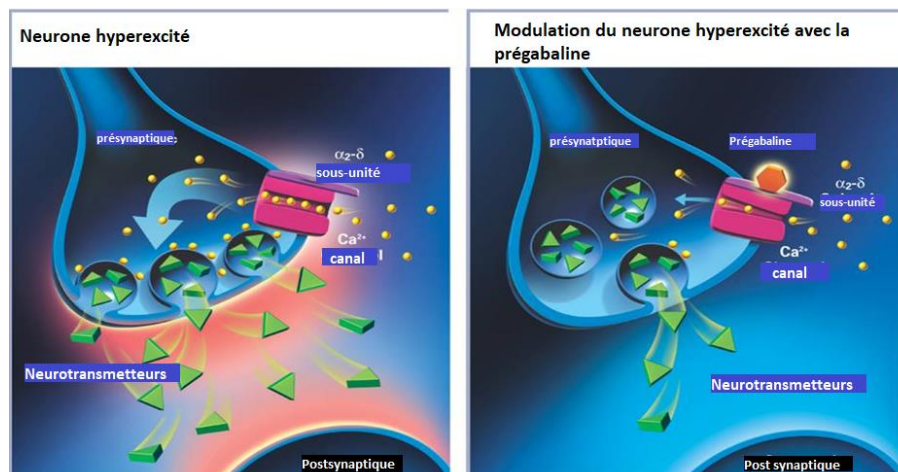


Figure 3 : Mécanisme d'action de la prégabaline

Lors d'une crise d'épilepsie, les neurones sont hyper excités, le système GABAergique seul ne suffit pas pour produire le signal d'inhibition. Son activité antiépileptique s'explique donc par son action au niveau de la transmission GABAergique qu'elle majore, renforçant donc l'action inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (3).

Ce sont, avec la gabapentine, des ligands des canaux calciques voltages dépendants.

Elle agit aussi sur l'excitabilité des neurones au niveau des canaux calciques voltage-dépendants membranaires, principalement sur la sous-unité spécifique  $\alpha_2\text{-}\delta$  dépendants de la tension, comme le montre la figure 3 ci-dessus, en réduisant l'influx de calcium. Cette fixation active les voies noradrénergiques descendantes (impliquées entre autres dans la douleur) et conduit à une analgésie. La liaison à la sous unité  $\alpha_2\text{-}\delta$  réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs, dont la noradrénaline, le glutamate, la dopamine, et la substance P (9).

La prégabaline est un antiépileptique de quatrième génération. Cette dernière classe d'antiépileptiques n'a pas mis en évidence de supériorité sur l'efficacité pour les crises mais la différence se fait principalement sur les profils des effets secondaires et donc de la tolérance de cette nouvelle classe (3).

### **3. Propriétés pharmacocinétiques**

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont identiques lors des essais chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques et chez les patients souffrant de douleurs chroniques (13).

La prégabaline est absorbée rapidement lorsqu'elle est prise à jeûn. En effet, selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la prégabaline, « *les pics plasmatiques apparaissent dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples* ». La biodisponibilité orale est supérieure ou égale à 90% et est indépendante de la dose. L'état d'équilibre est atteint après un délai de 24 à 48h. En revanche, le taux d'absorption de la molécule diminue lors de prise avec des aliments, en effet, cette prise

entraîne une diminution de la  $C_{\max}$  d'environ 25-30% et un retard du  $t_{\max}$  d'environ 2,5 heures mais n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif (10).

Des études précliniques ont démontré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, singes et rats, ainsi que la barrière placentaire et est aussi présente dans le lait des rates allaitantes. Le volume de distribution chez l'Homme après administration orale, selon le RCP, est de 0,56 L/kg (10).

La prégabaline est très peu métabolisée chez l'homme. En effet, d'après le RCP de la prégabaline, « *après administration d'une dose de prégabaline radio-marquée, environ 98% de la radioactivité retrouvée dans l'urine était de la prégabaline sous forme inchangée* » (10).

L'élimination de la circulation générale de la prégabaline se fait principalement par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 6,3 heures. Ainsi, une adaptation de dose chez les patients insuffisants rénaux ou traités par hémodialyse est nécessaire (10).

#### **4. Indications**

La prégabaline a été mise sur le marché au début des années 2000.

Elle était initialement indiquée chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

L'épilepsie est une maladie chronique et est définie par la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) en 2014 comme « *une maladie du cerveau définie par l'une des affections suivantes : (1) au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) survenues >24 h l'une de l'autre; (2) une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité d'autres crises semblables au risque général de récurrence (au moins 60 %) après deux crises non provoquées, survenant au cours des 10 prochaines années; (3) diagnostic d'un syndrome d'épilepsie* » (11).

Comme présenté précédemment au niveau pharmacodynamie, la prégabaline est un ligand spécifique de la sous-unité  $\alpha 2-\delta$  des canaux calciques de type P/Q voltage-

dépendant. Cette liaison entraîne une diminution du flux entrant de calcium au niveau des terminaisons nerveuses qui aboutit à une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P), ce qui permet le traitement des crises d'épilepsie (11, 12).

Puis le 20 mars 2006, son indication a été étendue au trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte.

Selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), le trouble anxieux généralisé, ou anxiété généralisée, est caractérisé par une « *anxiété et des soucis excessifs que le sujet n'arrive pas à contrôler. Cette anxiété est accompagnée de symptômes tels que l'agitation, la fatigabilité, les difficultés de concentration, l'irritabilité, la tension musculaire et la perturbation du sommeil* » (13).

En effet, par son action GABAergique, la prégabaline favorise le calme et produit un effet apaisant bénéfique pour les patients souffrant de TAG.

Enfin, le 07 septembre 2006, la prégabaline a obtenu une dernière extension d'indication chez l'adulte : les douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

La douleur neuropathique est provoquée par des lésions du système nerveux, elle diffère donc des signaux de douleurs transmis le long des nerfs sains à partir de tissus endommagés. Les études réalisées *in vitro* ont montré que la prégabaline se lie à une sous-unité de canaux calciques voltage-dépendant du cerveau et de la moelle épinière et peut ainsi moduler l'excitabilité de ces neurones. (13, 14).

## **5. Formes galéniques**

La prégabaline se trouve sous une seule forme galénique : la gélule. Elle se décline en sept dosages différents : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg. Le LYRICA® (prégabaline) est aussi disponible (AMM le 08/06/2010) sous forme de solution buvable 20 mg/ml. Les indications de cette forme sont les mêmes que pour les gélules.



## 6. Posologies

La posologie de la prégabaline gélule peut varier de 150 mg à 600 mg par jour en deux ou trois prises, différentes pour les trois indications.

|                               | <b>Epilepsie</b>                                         | <b>Trouble anxieux généralisé</b>                                                                 | <b>Douleurs neuropathiques</b>                   |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Instauration</b>           | 150 mg par jour en deux ou trois prises                  | 150 mg par jour en deux ou trois prises                                                           | 150 mg par jour en deux ou trois prises          |
| <b>1<sup>er</sup> palier</b>  | Possible augmentation à 300 mg par jour                  | Possible augmentation à 300 mg par jour                                                           | 300 mg par jour après trois à sept jours         |
| <b>2<sup>ème</sup> palier</b> | 600 mg par jour après délai supplémentaire d'une semaine | 450 mg par jour après délai d'une semaine (dose maximale 600 mg après une semaine supplémentaire) | 600 mg par jour après une semaine supplémentaire |

*Tableau 1 : Posologie de prégabaline selon les indications*

Chez les patients en insuffisance rénale, une réduction de la posologie sera établie en fonction de la clairance de la créatinine (CL<sub>cr</sub>) calculée selon la formule ci-dessous :

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[ \frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique (mol/l)}} \right] ( \times 0,85 \text{ pour les femmes} )$$

| Clairance de la créatinine                 | Dose journalière totale de prégabaline |                         | Schéma posologique          |
|--------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
|                                            | Dose initiale (mg/jour)                | Dose maximale (mg/jour) |                             |
| ≥ 60                                       | 150                                    | 600                     | Deux ou trois fois par jour |
| ≥ 30 – < 60                                | 75                                     | 300                     | Deux ou trois fois par jour |
| ≥ 15 – < 30                                | 25-50                                  | 150                     | Deux ou trois fois par jour |
| < 15                                       | 25                                     | 75                      | Une fois par jour           |
| Dose supplémentaire après hémodialyse (mg) |                                        |                         |                             |
|                                            | 25                                     | 100                     | Dose unique                 |

*Tableau 2 : Adaptation de la posologie pour un patient en insuffisance rénale*

Aucun ajustement n'est nécessaire pour les patients en insuffisance hépatique mais une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés en raison de la diminution de la fonction rénale.

## 7. Effets indésirables

On retrouve parmi les effets indésirables très fréquents/fréquents :

| Classe de systèmes d'organes                      | Effets indésirables                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infections et infestations</b>                 | Nasopharyngite                                                                                                                                                   |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b> | Augmentation de l'appétit                                                                                                                                        |
| <b>Affections psychiatriques</b>                  | Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido                                                                    |
| <b>Affections du système nerveux</b>              | Etourdissements, somnolence, céphalées, Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, |

|                                                                |                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie                                    |
| <b>Affections oculaires</b>                                    | Vision trouble, diplopie                                                                                    |
| <b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>                | Vertiges                                                                                                    |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                          | Vomissements, nausées, constipation, diarrhée, flatulences, distension abdominale, bouche sèche             |
| <b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>          | Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux                          |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       | Troubles de l'érection                                                                                      |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Œdème périphérique, œdème, trouble de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue |
| <b>Investigations</b>                                          | Prise de poids                                                                                              |

*Tableau 3 : Effets indésirables très fréquents/fréquents de la prégabaline en fonction de la classe de systèmes d'organes*

## **II. Utilisations non conformes**

### **1. Les utilisations hors autorisation de mise sur le marché**

Le Conseil national de l'Ordre des médecins (CNOM) et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) ont élaboré, en 2020, un document commun à destination des médecins et pharmaciens rappelant le cadre légal de la prescription et la dispensation de médicaments hors autorisation d'AMM. (15)

Tout dossier d'AMM d'un médicament comporte les éléments suivants : indication, voie d'administration, population cible et posologie. Par conséquent, si le prescripteur ne respecte pas l'un de ces éléments, la prescription du dit médicament est considérée comme hors AMM.

La prescription hors AMM est autorisée par l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, sous la responsabilité du prescripteur (article R. 4127-8 du code de déontologie médicale).

Les lois n°2011-2012 du 29 décembre 2011 et n°2014-892 du 8 août 2014 définissent mieux le cadre juridique de la prescription hors AMM : « *Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées sous réserve qu'une recommandation temporaire d'utilisation , établie par l'ANSM, sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient* ».

En effet, cette utilisation hors AMM d'un produit doit être exceptionnelle et surtout dans l'intérêt du patient et en absence d'alternative thérapeutique. Cette prescription engage donc la responsabilité du médecin, il doit informer de manière claire et compréhensible son patient et s'assurer à la suite de cette information de recevoir le consentement éclairé. (15)

D'après les Académies de Médecine et de Pharmacie en novembre 2018, les prescriptions hors AMM représenteraient 20 % sur l'ensemble des prescriptions, 80 % en pédiatrie hospitalo-universitaire et 34 % en gériatrie dans le traitement de la douleur.

Apparaît à ce moment-là, la responsabilité du pharmacien comme le souligne Carine Wolf-Thal, présidente du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens « *Dans le cas d'une prescription hors AMM, le pharmacien doit redoubler de vigilance lors de son analyse pharmaceutique. Il doit apporter un conseil renforcé au patient, attirer son attention sur les effets indésirables ou encore le mettre en garde contre la possibilité d'interaction avec des médicaments d'automédication* ».

## **2. Abus**

Un abus de médicament est défini par le ministère des solidarités et de la santé comme un « usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ».

Tous les cas d'abus doivent être déclarés auprès du CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) dont le patient dépend.

Les substances les plus impliquées sont, l'alcool, les psychotropes et sédatifs, la caféine, le cannabis, les hallucinogènes, les substances inhalées, les opiacés (principalement le fentanyl, la morphine et l'oxycodone), les stimulants, le tabac et les stéroïdes anabolisants. (16)

Ces substances concernées par des abus/mésusages activent toutes directement le système de récompense situé dans le cerveau et permet donc de stimuler les sentiments du plaisir. Cette activation est parfois tellement intense chez certains consommateurs qu'elle entraîne l'envie irrésistible de prendre de nouveau la substance, ce phénomène est défini sous le terme de craving. (16)

L'abus entraîne en règle générale la consommation de manière croissante de la substance et amène à déployer tous les moyens possibles pour se procurer cette substance. Si le consommateur tente de réduire les doses ou d'arrêter les prises, il ressentira des symptômes de sevrage.

L'abus de substances entraînera donc par la suite des nuisances dans les relations personnelles entre le consommateur et son entourage, elle perturbe aussi les capacités d'assumer les obligations au niveau du travail, de l'école, peut conduire à des problèmes juridiques et des comportements dangereux pour soi-même et pour les autres.

Tout le monde n'est pas égal dans ce phénomène d'abus, en effet, certains facteurs personnels ont un rôle dans l'augmentation du risque. Par exemple le fait de souffrir d'une maladie mentale, d'avoir une faible estime de soi, ne pas avoir l'habileté nécessaire pour ne pas céder à la pression sociale entraîneraient un risque plus important d'abus de

substances. L'hérédité pourrait jouer un rôle, car le risque de faire face à un problème d'abus est plus élevé pour des personnes qui ont dans leur famille ce genre de problème. (16)

Selon l'Organe international de contrôle des stupéfiants, l'abus de médicaments de prescription contenant des substances psychotropes gagne du terrain et aussi du fait que cet abus est moins stigmatisé que celui des drogues qui sont illicites. En effets, ces médicaments sont obtenus en général légalement, ce qui entraine à penser à tort que cet usage n'est pas nocif pour la santé. Cette pensée est d'autant plus forte quand il s'agit d'abus de médicaments disponibles sans ordonnance. (17)

### **3. Mésusage**

Un mésusage est défini par le ministère des solidarités et de la santé comme une « utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ».

Le mésusage peut être lié à la prescription, la dispensation par le pharmacien, l'administration aux patients à visée récréative ou dopante.

Par exemple, lors d'un mésusage lié à la prescription d'antibiotiques, le non-respect des interactions, des contre-indications ou des précautions d'emploi peut mener à une antibiorésistance. Il faut donc avoir une bonne observance sur les traitements en respectant les schémas thérapeutiques et en réévaluant le traitement régulièrement.

Le pharmacien a lui aussi une place importante dans ce mésusage. Le pharmacien doit donner des conseils appropriés aux patients pour que le patient puisse prendre son traitement correctement. Le pharmacien doit aussi veiller à ne pas cumuler les médicaments afin d'éviter le surdosage.

Afin d'identifier les mésusages, le réseau des CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et Addictovigilance) dispose de plusieurs enquêtes nationales effectuées par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens) ainsi que

d'un portail de signalisation sur internet (<https://www.rfcrpv.fr/je-declare/>) permettant de signaler anonymement des situations de mésusages.

L'objectif de ces enquêtes et de ce site est une centralisation nationale des données par les CEIP puis une transmission à l'ANSM des données. (18)

#### **4. Usage récréatif**

L'usage récréatif concerne l'utilisation conviviale et occasionnelle de substances psychoactives ou de drogues. Selon la revue de l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT), les motivations à consommer hors du cadre médical sont la curiosité, l'automédication, la fête et la réussite.

Les consommateurs ont tendance à penser qu'à ce stade, ils ne s'exposent à aucun danger et considèrent que c'est une alternative moins risquée à la prise de drogues illicites.

Toutes ces utilisations non conformes sont en général néfastes et peuvent entraîner des addictions et de la dépendance.

### **III. Les conséquences néfastes des utilisations non conformes.**

#### **1. Addiction**

L'addiction se définit d'après la Fédération pour la Recherche sur le cerveau comme *« l'incapacité pour l'individu de s'empêcher de consommer la substance, bien qu'ayant connaissance des conséquences négatives qui s'ensuivront »* (19)

Les 3 composantes de la survenue d'une addiction sont : l'individu, le produit et l'environnement. (20)

L'âge, le sexe, la maturité cérébrale, la personnalité et l'humeur ont un rôle sur le risque d'addiction. La prise précoce de substances et le fait d'être de sexe masculin constituent des vulnérabilités. Il a aussi été démontré que les personnes anxieuses, introverties, avec des tendances dépressives ou avides de sensations fortes ont un risque plus important de devenir dépendant. (20)

Sur le plan neurobiologique, des perturbations des systèmes dopaminergique (système impliqué dans le circuit de la récompense), cannabinoïde (homéostasie cellulaire) ou sérotoninergique (humeur) sont associées à un risque d'addiction. Les gènes ont aussi leur place dans ce mécanisme, et principalement l'allèle A1 du gène récepteur à la dopamine (DRD2) par la recherche d'expériences est un facteur de risque d'addiction. (20)

L'environnement (stress, contexte social et amical, présence de troubles psychiques) dans lequel évolue l'individu joue aussi un rôle dans le risque de développement d'une addiction. (20)

Plusieurs composantes entrent donc en jeu dans le processus de l'addiction, mais on ne devient malgré tout pas « accro » du jour au lendemain. L'addiction est un processus plus ou moins rapide, les individus vont augmenter progressivement la fréquence et la quantité de leur consommation. De ce fait, il y a 3 principaux usages :

- Les usages dit « récréatifs » : (cf II. 4)
- Les usages excessifs : A ce stade la consommation est déjà excessive avec une fréquence et une quantité non négligeable. Ces usages entraînent des modifications au niveau du système cérébral qui, envahi par ces substances, devra retrouver un équilibre pour fonctionner normalement. Lors d'arrêt de prise de la substance, les individus vont ressentir un « manque » et vont devoir reprendre la substance pour pallier les sensations désagréables liées à ce manque. Les usagers excessifs sont sujets à des problèmes de santé physique mais aussi mentale. (19)
- Les usages pathologiques : Ils sont représentés par l'incapacité de l'individu à résister à son envie de consommation (craving), malgré les conséquences néfastes que cela entraîne dans son environnement.



## 2. Dépendance

D'après la Classification Internationale des Maladies, version 11, « la *dépendance à une substance psychoactive inconnue ou non spécifiée* est un trouble de la régulation de l'utilisation d'une substance inconnue ou non spécifiée résultant de l'utilisation répétée ou continue de la substance. La caractéristique est une forte volonté interne d'utiliser la substance inconnue ou non spécifiée, qui se manifeste par une capacité réduite à contrôler la consommation, une priorité accrue accordée à la consommation par rapport à d'autres activités et la persistance de l'utilisation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'envie ou d'envie d'utiliser la substance inconnue ou non spécifiée. Les caractéristiques de la dépendance sont généralement évidentes sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si l'utilisation de la substance inconnue ou non spécifiée est continue (quotidienne ou presque quotidienne) pendant au moins 3 mois ». (21)

Cette dépendance est due à un déséquilibre du fonctionnement neurobiologique faisant suite à une consommation non régulée d'une substance psychoactive.

Les synapses jouent un rôle important dans ce déséquilibre. Elle est une aire de jonction par laquelle le message chimique (neurotransmetteur) passe d'un neurone à un autre. Le signal neuronal peut être renforcé (par augmentation de la libération de neurotransmetteur) ou diminué (par une augmentation du nombre de récepteurs présynaptique), c'est la plasticité synaptique. La dopamine joue ici un rôle important dans l'addiction ainsi que le GABA, la noradrénaline, etc... (19)

En situation normale, lors par exemple d'alimentation, de rapports sexuels, la libération de dopamine et le plaisir qui suit ne durent que quelques instants. Mais, lors de prise de substances addictives, ce plaisir est plus long et/ou plus intense. Ceci est dû au fait que les neurones gardent la « mémoire » de cette stimulation et finissent par développer une tolérance, ce qui engendre par la suite une nécessité d'augmenter la fréquence et la quantité de produits pour obtenir le même plaisir. (19)

La dépendance est caractérisée par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brusque de la consommation. Le syndrome de sevrage est décrit comme l'ensemble des symptômes, de gravité variable, qui surviennent lors de l'interruption totale ou partielle d'une substance psychoactive consommée régulièrement. (22)

Afin d'éviter ce syndrome de sevrage qui apparaît par exemple à la suite de la prise de benzodiazépines, la première recommandation est la diminution progressive des doses.

#### **IV. Les différents mésusages de la prégabaline et leurs conséquences avant la mise en place des nouvelles recommandations**

##### **1. Méthodologie**

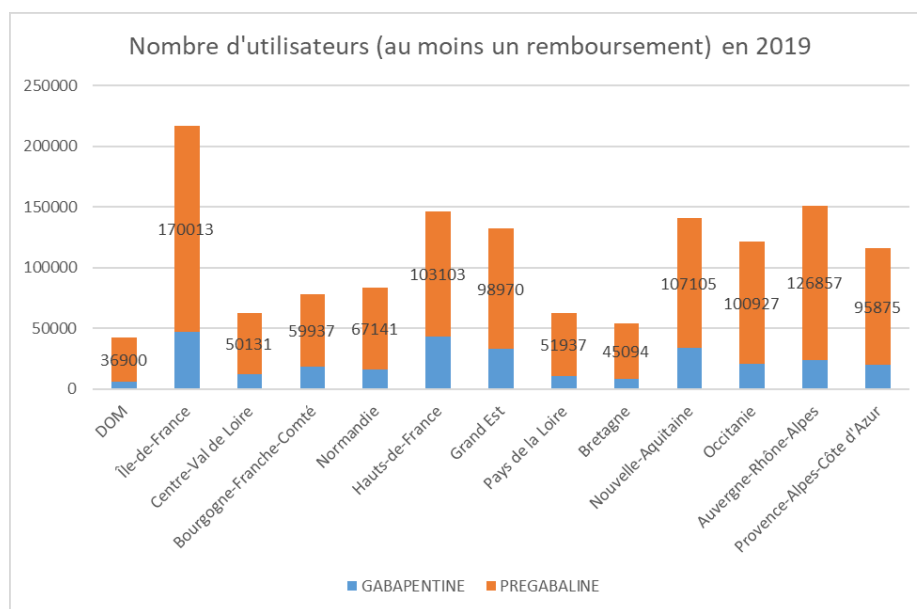
Les données utilisées sont extraites du rapport d'expertise de l'ANSM de la prégabaline du 18/09/2020 et regroupent la période entre de 2014 à 2019. L'aide du réseau des CEIP-A a été sollicité en mai 2020.

Certaines données ont été transmises par 12 laboratoires commercialisant les spécialités à base de Prégabaline en France (Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolupharm, Krka, Mylan, Novartis, Teva, Zentiva et Zydus).

##### **2. Résultats**

###### *a. Exposition à la prégabaline*

D'après le rapport d'expertise et les données OpenMedic de l'assurance maladie, 1 115 192 individus ont bénéficié d'au moins un remboursement de prégabaline en 2019 (figure 4) contre 1 076 196 en 2018. Il y a eu une augmentation continue du nombre d'utilisateurs de prégabaline dans toutes les régions, sauf dans les Hauts de France. En comparaison à la prégabaline, le nombre d'utilisateurs de gabapentine est environ 4 fois inférieur. (23)



*Figure 4 : Nombre d'utilisateurs par région de Prégabaline/Gabapentine en 2019*

#### *b. Les utilisations non conformes de la prégabaline*

Grâce au rapport national d'expertise de la Prégabaline qui rapporte les Notifications spontanées (NotS) et les Divers Autres Signaux (DivAS), plusieurs signalements ont été mis en évidence.

Sur les 113 DivAS rapportés par le réseau des CEIP entre le 1 janvier 2019 et le 31 décembre 2019, 94 sont des comportements suspects de mésusages tel que l'obtention illégale, falsifications/vol d'ordonnances, demandes suspectes de prescription ou en pharmacie, ordonnances de complaisance, obtention de grandes quantités ou obtention au marché noir et par trafic, 4 signalements soulignent des comportements agressifs pour avoir de la prégabaline (vis-à-vis des médecins ou des pharmaciens), 2 sont des prescriptions inappropriés de prégabaline, c'est-à-dire des prescriptions hors-AMM indiquées pour le sevrage en méthadone, prescription à la sortie d'une hospitalisation en secteur psychiatrique avec association de méthadone à forte dose, il y a aussi eu des usages détournés de prégabaline pour des mineurs ou des jeunes de moins de 30 ans

(38 notifications) ou des sujets vus en garde à vue, en détention, et/ou centre de rétention administrative (20 personnes) et des sujets connus pour des troubles d'usages de substances dans 3 cas. (23)

Sur les 121 NotS, 71 correspondent à un usage détourné de la prégabaline avec une association d'au moins une autre substance psychoactive ou la recherche d'effets non thérapeutiques. Les principales substances associées sont les benzodiazépines, le cannabis, la cocaïne, les opioïdes, MDMA et l'alcool. Les principaux effets non thérapeutiques recherchés sont une euphorie ou défonce pour 24 d'entre eux, un usage récréatif pour 10 individus, un usage pour limiter la consommation ou pour remplacer d'autres substances, mais aussi pour potentialiser les effets d'autres substances pour 3 individus et enfin un usage à visée psychostimulante pour 3 cas. (23)

De plus, les chiffres de l'enquête nationale OSIAP (Ordonnance Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) concernant la prégabaline augmente au fil des années, en effet en 2017 il y a eu 34 mentions, ce qui représente 2,6% du total des OSIAP, en 2018 le nombre d'ordonnances a augmenté à 226 soit 11,6% du total des OSIAP contre 22,5% (429 OSIAP prégabaline) en 2019. (23)

L'enquête nationale OPPIDUM (Observation des Produits psychotropes illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), en 2019, montre un niveau de consommation jamais atteint avec 40 sujets, soit un facteur multiplicatif de 2.6 par rapport à 2018 (15). Plus de la moitié des sujets OPPIDUM (55%) sont consommateurs de benzodiazépines et apparentés. C'est en 2019 que la prégabaline apparaît pour la première fois comme le premier produit ayant entraîné une dépendance chez des usagers de drogues. (23)

Le prix du comprimé à l'unité de prégabaline est de 2 euros, ce qui est donc un prix très attractif en comparaison aux autres drogues que l'on peut trouver sur le marché noir. A l'inverse, 1 gramme de cocaïne est vendu en moyenne 70 euros.

*c. Population concernée par l'usage détourné*

Sur les 121 NotS, 100 concernent des hommes et 21 des femmes avec un âge moyen de 27,6 ans (3 données manquantes) et 31 sont des sujets mineurs. Parmi les sujets mineurs, 25 sont des hommes (6 sont des femmes). Dans 6 cas les sujets mineurs sont en garde-à-vue, en détention ou dans des centres de rétention administrative. Pour 15 cas, les mineurs ont des conditions de vie précaires (personnes sans papiers, isolées et/ou migrants).

Des antécédents d'abus/polyconsommation de substances psychoactives sont connus chez 84 sujets soit 69,4% des NotS. (23)

*d. Les effets secondaires de ces utilisations non conformes*

Les effets secondaires les plus relevant sont associés pour la majorité à un contexte de polyconsommation.

Sur les 47 complications aiguës cliniques ayant nécessité une admission aux urgences ou une hospitalisation, 10 sont causées par la prégabaline seule et 37 incriminent la prégabaline associée à une autre substance. (23)

| <b>Symptômes cliniques</b>                                                   | <b>Toutes expositions N=47</b> | <b>Prégabaline seule N=10</b> | <b>Substances associées N=37</b> | <b>Détail des substances associées</b>                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Troubles de la conscience (GCS > 9, somnolence, désorientation/confusion)    | 20                             | 7                             | 13                               | Benzodiazépines : 3<br>Alcool : 4<br>Cannabis : 3<br>Amphétamines : 3<br>Opioïdes : 2<br>Cocaïne : 2<br>Autres médicaments psychotropes : 2  |
| Coma (GCS <= 9)                                                              | 16                             | 0                             | 16                               | Benzodiazépines : 13<br>Cannabis : 8<br>Opioïdes : 7<br>Cocaïne : 6<br>Amphétamines : 5<br>Alcool : 4<br>Autres médicaments psychotropes : 4 |
| Tableau d'overdose (trouble de la conscience, détresse respiratoire, myosis) | 8                              | 0                             | 8                                | Benzodiazépines : 5<br>Cannabis : 6<br>Opioïdes : 6<br>Cocaïne : 4<br>Amphétamines : 3<br>Alcool : 2                                         |
| Troubles du comportement (agitation, agressivité)                            | 7                              | 0                             | 7                                | Benzodiazépines : 4<br>Cannabis : 4<br>Amphétamines : 1<br>Opioïdes : 1<br>Cocaïne : 2<br>Autres médicaments psychotropes : 1                |
| Décès (Inclus dans DRAMES 2019)                                              | 4                              | 0                             | 4                                | Benzodiazépines : 3<br>Opioïdes : 4<br>Cocaïne : 4<br>Cannabis : 1<br>Alcool : 3<br>Autres médicaments psychotropes : 2                      |
| Mouvements choréiques/Dyskinésie                                             | 2                              | 0                             | 1                                | Benzodiazépines : 1<br>Amphétamines : 1<br>Alcool : 1<br>Autres médicaments psychotropes : 1                                                 |
| Bradycardie                                                                  | 2                              | 0                             | 2                                | Benzodiazépines : 2<br>Cocaïne : 2<br>Autres médicaments psychotropes : 1                                                                    |
| Tachycardie                                                                  | 2                              | 0                             | 2                                | Cannabis : 1<br>Cocaïne : 1<br>Amphétamines : 1                                                                                              |

|                                                     |   |   |   |                                                                            |
|-----------------------------------------------------|---|---|---|----------------------------------------------------------------------------|
| Hypoglycémie                                        | 2 | 1 | 1 | Cannabis : 1<br>Cocaïne : 1<br>Benzodiazépines : 1                         |
| Vomissements                                        | 2 | 0 | 2 | Alcool : 1<br>Cocaïne : 1<br>Amphétamines : 1                              |
| Convulsions                                         | 1 | 1 | 0 |                                                                            |
| Défaillance multiviscérale, encéphalopathie toxique | 1 | 0 | 1 | Opioides : 1<br>Benzodiazépines : 1<br>Autres médicaments psychotropes : 1 |
| Hyperthermie                                        | 1 | 0 | 1 | Cannabis : 1<br>Cocaïne : 1<br>Benzodiazépines : 1<br>Opiode : 1           |
| Pas de complication décrite                         | 0 | 1 | 0 |                                                                            |

*Tableau 4 : Effets indésirables observés dans les Nots*

Sur le long terme, 33 cas de pharmacodépendance ont été décrits avec 18 cas de syndromes de sevrage (douleur, anxiété, sueurs, craving, paresthésie, anorexie, asthénie, dépression/idées suicidaires, trouble du sommeil, nausées, hyperhidrose, tremblement). Sont aussi décrits 4 cas de troubles du comportement ou agressivité, 4 cas de ralentissement psychomoteur, troubles cognitifs, 3 cas de dépression/dysthymie/humeur basse et 1 cas de cardiomyopathie hypertrophique. (23)

#### *e. Le potentiel d'abus de la prégabaline*

Comme vu précédemment, la prégabaline appartient à la classe des gabapentinoïdes avec la gabapentine.

Ces 2 molécules ont un mécanisme d'action similaire (diminution de l'excitabilité des neurones) mais elles se distinguent par leurs propriétés pharmacocinétiques. En effet l'absorption par voie orale de la prégabaline est plus rapide que celle de la gabapentine (1h pour la prégabaline contre 3-4h), de plus la prégabaline a une absorption linéaire, c'est-à-dire que l'augmentation des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose administrée contrairement à la gabapentine qui elle a une absorption linéaire et un

effet de plateau. C'est donc pour ces raisons que la prégabaline a un potentiel d'abus supérieur. (24)

## **V. Les nouvelles recommandations de l'utilisation de la prégabaline**

Depuis le 24 mai 2021, à la suite de l'augmentation du mésusage de la prégabaline [1], des nouvelles conditions de prescription et délivrance sont entrées en vigueur. (38)

Toutes les prescriptions réalisées avant le 24 mai 2021 restaient valables y compris si leur période de validité est supérieure à 6 mois.

Depuis ce jour, la prégabaline est obligatoirement prescrite sur une ordonnance sécurisée, elle ne pourra être renouvelée en pharmacie que 5 fois sur mention du prescripteur, ce qui permet donc une délivrance de 6 mois de traitement maximum. Une nouvelle visite médicale sera nécessaire tous les 6 mois. (38)

Dans les établissements de santé, le recours à l'ordonnance sécurisée ne s'applique que pour les patients non hospitalisés et les prescriptions de sortie d'hôpital [2]. (38)

L'ANSM a rappelé à tous les professionnels de santé que la posologie de prégabaline doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter le syndrome de sevrage. Il est aussi important que la prégabaline soit délivrée dans des conditionnements adaptés au nombre délivré. Il a aussi été rappelé que toute prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution. (38)

*[1] 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*

*[2] Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur (Journal officiel du 22 mars 2013)*



## **VI. Les différents mésusages de la prégabaline et leurs conséquences après la mise en place des nouvelles recommandations**

### **1. Méthodologie**

LE CEIP de Toulouse a rédigé un rapport d'expertise sur la prégabaline en prenant en compte les Nots des CEIP français ainsi que les déclarations d'abus, de mésusage et de dépendance rapportées par 14 laboratoires commercialisant les spécialités à base de prégabaline en France (Alter, Arrow, Biogaran, Cristers, EG Labo, Evolugen, Krka, Mylan, Pfizer, Sandoz, Sun, Teva, Zentiva et Zydus).

Concernant les données d'exposition à la prégabaline en France, ce sont les données OpenMedic de l'assurance maladie qui ont été utilisées. Les données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS), fournies par l'ANSM, ont permis d'analyser l'évolution mensuelle des ventes des médicaments, afin de mesurer l'impact de la mise en place de la prescription sur ordonnances sécurisées en mai 2021.

### **2. Résultats**

#### *a. Exposition à la prégabaline*

D'après les données de l'OpenMedic de l'assurance maladie, le nombre total d'individus ayant reçu au moins un remboursement de prégabaline en France est passé de 1 139 173 en 2020 contre 1 060 292 en 2021, soit une diminution de 6,9%.

En revanche, le nombre de remboursement de la gabapentine a vu une augmentation de 24,4% en passant de 313 275 en 2020 contre 389 684 en 2021.

A noter que cette baisse du nombre de remboursement de la prégabaline et l'augmentation de la gabapentine est égale (même effectif) dans toutes les régions de France.

Lors de la période de l'analyse (01/01/2020 – 20/06/2022), 727 cas ont été rapportés (562 Nots et 165 DivAS). Pour cette analyse, par la suite il a été décidé de ne retenir que les cas « graves ».

Les résultats ont donc montré que depuis la première citation du médicament en 2007 et la date de fin couverte par le dernier rapport de la prégabaline (juin 2022), une augmentation brutale en 2018 du nombre de mention de la molécule est notée avec une progression continue jusqu'en mai 2021. Mais, à partir de mai 2021, date des nouvelles recommandations, une diminution a été observée. (cf figure 5)

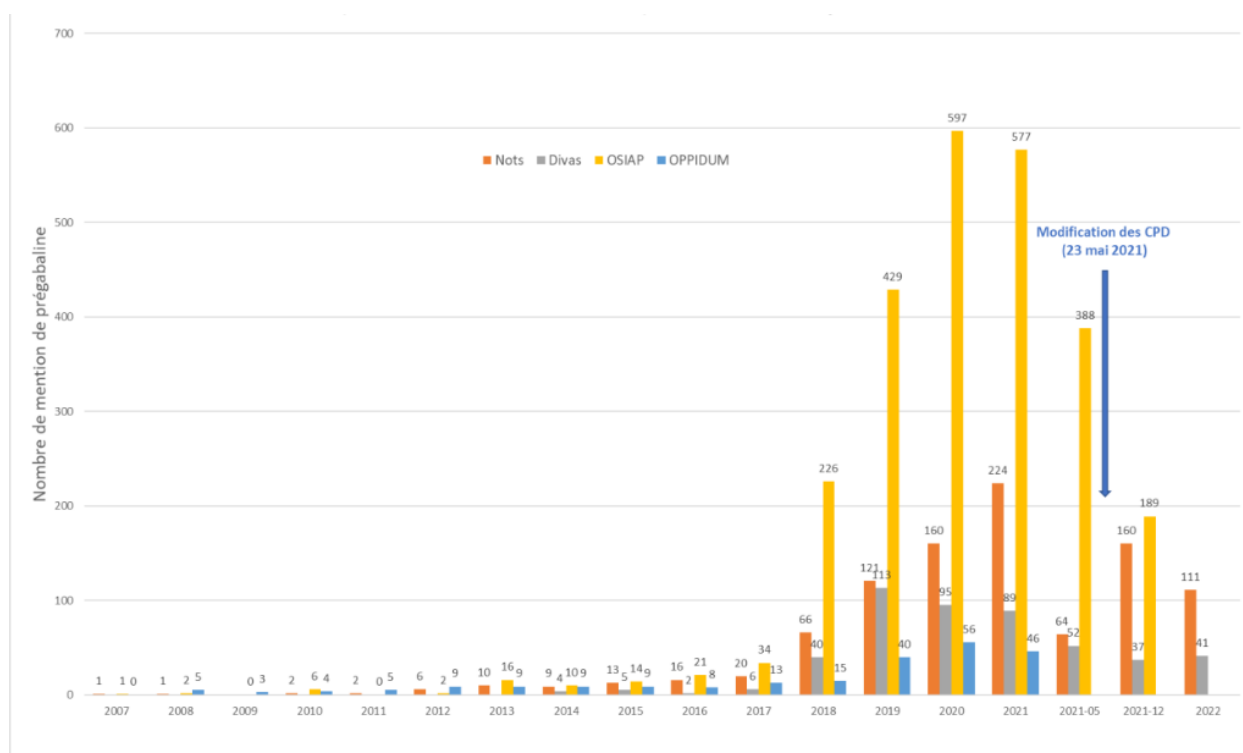


Figure 5 : Nombre de citations de prégabaline

Pour la période du 01/01/2020 au 24/05/2021 il y a eu 213 NotS (dont 119 graves, hors décès) analysés et 270 (dont 137 graves) pour la période du 25/05/2021 au 30/06/2022. 9 cas de décès ont été transmis dans la base de données nationale de pharmacovigilance (ANPV).

Parmi ces 9 décès, 2 ont été exclus car les informations rapportées ne permettaient pas de confirmer une exposition à la prégabaline. Pour les 7 restants, 3 ont été rapportés lors de la première période et 4 pour la seconde.

#### *b. Les utilisations non conformes*

Il y a eu entre le 01/01/2020 et le 30/06/2022, 225 DivAS. Il est important de noter, que la grande majorité des DivAS (96%) concerne des faits déjà reportés lors du premier rapport de la prégabaline. En effet les comportements de mésusages tels que nomadisme, falsifications d'ordonnance, obtention de grandes quantités par doctor shopping, demandes suspectes de prescription/délivrance, sont là aussi décrits. En effet, les comportements agressifs, menaces et actes de violence pour se procurer la prégabaline sont toujours présents sur cette période.

4 DivAS ont été rapportés après la mise en application des nouvelles recommandations de la prégabaline dont des tensions avec certains patients lors du refus de la délivrance de prégabaline par les pharmaciens (sur présentation d'ordonnances non sécurisées), on retrouve aussi un signalement d'un médecin face à une augmentation des demandes de prises en charge ou sevrage des troubles d'usages de prégabaline. Une structure d'urgence et protection de l'enfance signale la persistance des consommations problématique et des difficultés d'orientation pour la prise en charge par les refus des structures spécialisées déjà surchargées ou les refus des médecins généralistes. On a aussi pu voir des centres de santé communautaire qui ont mis en place des mesures plus strictes, en plus de celles imposées, en demandant une prescription initiale d'un neurologue, neurochirurgien ou diabétologue.

Devant toutes ces mesures, il a été observé une augmentation du prix de la prégabaline de rue (10 à 25 euros la plaquette en 2022).

Concernant les ordonnances falsifiées, le nombre a continué d'augmenter progressivement en 2020, puis on observe une diminution en 2021 malgré leur nombre encore trop élevé. En effet il y a eu, 226 OSIAP en 2018, 429 en 2019, 597 en 2020 et 577 en 2021.

Pour l'enquête OPPIDUM, le nombre de citations de la prégabaline était stable jusqu'en 2018. C'est en 2019 et en 2020 que le nombre de sujets et la proportion a augmenté pour atteindre 1,2% (cf tableau 5). Lors de cette période, la prégabaline est rapportée principalement pour une utilisation par voie orale avec quelques utilisations par inhalation ou voie nasale.

|                                         | 2012       | 2013       | 2014       | 2015       | 2016       | 2017        | 2018        | 2019        | 2020        | 2021        |
|-----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>OPPIDUM</b>                          |            |            |            |            |            |             |             |             |             |             |
| nombre de<br>sujets (% total<br>inclus) | 9<br>(0,2) | 9<br>(0,2) | 9<br>(0,2) | 9<br>(0,2) | 9<br>(0,2) | 13<br>(0,2) | 15<br>(0,3) | 40<br>(0,4) | 56<br>(1,2) | 46<br>(0,9) |

*Tableau 5 : Nombre de citations dans OPPIDUM de la prégabaline*

En 2020, 20% des sujets ont rapporté une dose supérieure à l'AMM et 8,6% avec une dose 2 fois supérieure à l'AMM. Il y a eu une souffrance lors de l'arrêt pour 48% des sujets et 23% n'ont jamais arrêté la prise de prégabaline.

Concernant le mode d'obtention de la prégabaline pour l'enquête OPPIDUM, pour 62% il s'agissant du deal et 34% se procuraient la molécule par une ordonnance médicale en 2020, il faut noter qu'aucun sujet n'a rapporté d'utilisation de fausses ordonnances.

Les données issues de l'enquête OPPIDUM en 2021 (après la mise en place des nouvelles recommandations) ont permis d'observer un arrêt de l'augmentation des sujets exposés à la prégabaline. Parmi ces sujets, 12 ont souligné le fait que la prégabaline était le premier produit ayant entraîné une dépendance, 35 ont fait face à un contexte d'abus et de dépendance (pas de diminution), 30 ont subi des souffrances lors de l'arrêt (augmentation après les nouvelles recommandation), 24 ont obtenu illégalement le produit (diminution depuis 2018) et 20 ont eu une prise d'alcool concomitante.

### *c. Population concernée par cet usage non conforme*

Concernant les NotS, la proportion de femmes a légèrement augmenté de manière non significative lors de la deuxième période (25/05/2021 au 30/06/2022) et la proportion de mineurs a elle, en revanche, significativement diminué. De ce fait, l'âge moyen s'est vu augmenter lors de cette deuxième période.

Concernant l'enquête OPPIDUM, les sujets provenaient majoritairement de centres addictologiques situés en Ile de France et PACA, dont 1/3 venant du milieu carcéral. Il s'agissait principalement d'hommes (78,6%) avec une proportion faible de mineurs (3,6%) mais des sujets jeunes en moyenne (31,4 +/- 11,4 ans en 2020 versus 43 +/- 9,6 ans en 2019). Les sujets de cette enquête étaient principalement des poly consommateurs (92,5 % en 2019 et 89,3% en 2020), traités par un protocole de substitution (60% en 2019 et 41,1% en 2020) mais tous ont déjà utilisé de la méthadone y compris hors protocole. La proportion de sujets consommateurs de benzodiazépines a tendance à diminuer.

### *d. Les effets secondaires*

En se focalisant sur les cas nécessitant une prise en charge hospitalière/urgences (graves), on peut observer une proportion similaire de tableau de surdosage en opioïde. Il est important de noter que pour certains cas, l'administration de Naloxone n'a pas été efficace (14,3% des cas de la période 1 contre 33,3% des cas sur la période 2). Pour l'ensemble des cas graves nous pouvons noter des troubles de la conscience, une nécessité d'intubation, des comas, des troubles du comportement avec par exemple une agressivité ou agitation, des convulsions, et des automutilations / tentatives de suicide. (cf tableau 6)

|                                                            |                         | Période 1    | Période 2    |
|------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|--------------|
| <b>Nombre de NotS avec prise en charge hospitalière</b>    |                         | 105 (88,2)   | 112 (81,7)   |
| <b>Tableau de surdose opioïde</b>                          |                         | 21 (20)*     | 24 (21,4)**  |
| <b>Administration de naloxone</b>                          | <b>Contributive</b>     | 7 (33,3)     | 5 (20,8)     |
|                                                            | <b>Non contributive</b> | 3 (14,3)     | 8 (33,3)     |
|                                                            | <b>Non</b>              | 6 (28,6)     | 3 (12,5)     |
|                                                            | <b>Non précisé</b>      | 5 (23,8)     | 7 (28,2)     |
| <b>Trouble conscience (GS&gt;9, somnolence, confusion)</b> |                         | 15 (14,3)    | 10 (8,9)     |
| <b>Intubation</b>                                          |                         | 15 (14,3)    | 18 (16,1)    |
| <b>Coma (GS&lt;9, hors tableau opioïde)</b>                |                         | 11 (10,5)*** | 16 (14,3)*** |
| <b>Troubles du comportement (agitation, agressivité)</b>   |                         | 7 (6,7)      | 3 (2,7)      |
| <b>Convulsions/tremblements généralisés</b>                |                         | 5 (4,8)      | 2 (1,8)      |
| <b>Auto-mutilation, tentative de suicide</b>               |                         | 3 (2,9)      | 1 (0,9)      |

\* opioïde déclaré ou identifié dans 12/21 cas (buprénorphine, n=4 ; méthadone, n=3 ; méthadone/fentanyl/oxycodone, n=1 ; tramadol, n=1, héroïne, n=1, codéine, n=1)

\*\* opioïde déclaré ou identifié dans 9/23 cas (méthadone, n=6 ; buprénorphine, n=2, héroïne, n=1)

\*\*\* benzodiazépine déclaré ou identifié dans 7/11 cas (clonazepam, n=5, clonazepam/diazepam, n=1 ; bromazepam, n=1)

\*\*\*\* benzodiazépine déclaré ou identifié dans 15/16 cas (clonazepam, n=8 ; diazepam, n=5 ; bromazepam, n=1)

*Tableau 6 : Description des cas graves avec prise en charge hospitalière*

Il y a aussi eu une augmentation des comas dans un contexte d'association prégabaline-benzodiazépine, plus particulièrement prégabaline associée à clonazépan.

Lors de la deuxième période, le nombre de syndrome de sevrage a augmenté, mais, le nombre de demande de prise en charge spécialisée en addictologie est restée stable.

En effet, pendant la deuxième période, la plupart des sujets a été confronté au syndrome de sevrage à la suite d'un arrêt volontaire de la prégabaline, prise de conscience par les usagers eux-mêmes.

Parmi les 78 cas rapportant des symptômes de sevrage pour les 2 périodes, les 3 effets les plus retrouvés sont l'anxiété/irritabilité, des sueurs/frissons et des cas auto-hétéro agressifs et/ou impulsivité. (cf tableau 7)

|                                                       |                                                                    | Période 1 | Période 2 |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| <b>Syndrome de sevrage rapporté</b>                   |                                                                    | 24 (11,3) | 54 (20)   |
| <b>Conditions d'arrêt</b>                             | <b>Sujet seul</b>                                                  | 5 (20)    | 16 (29,6) |
|                                                       | <b>Accès (prescription non reconduite, détention, confinement)</b> | 6 (25)    | 8 (14,8)  |
|                                                       | <b>Sevrage programmé encadré</b>                                   | 5 (20,8)  | 11 (20,4) |
|                                                       | <b>Inconnues</b>                                                   | 8 (33,3)  | 19 (35,2) |
| <b>Prise en charge (plusieurs mentions possibles)</b> | <b>Hospitalisation pour sevrage</b>                                | 2 (8,3)   | 4 (7,4)   |
|                                                       | <b>Diminution progressive</b>                                      | 4 (16,7)  | 13 (24,1) |
|                                                       | <b>Médicaments adjuvants</b>                                       | 6 (25)    | 8 (14,8)  |
|                                                       | <b>Dispensation contrôlée</b>                                      | 1 (4,2)   | 1 (1,9)   |
|                                                       | <b>Switch</b>                                                      | 1 (4,2)   | 3 (3,7)   |
|                                                       | <b>Inconnue</b>                                                    | 17 (70,8) | 32 (59,3) |
| <b>Symptômes rapportés, nombre de cas (%)</b>         |                                                                    | 78        |           |
|                                                       | <b>Anxiété/irritabilité/humeur</b>                                 | 25 (32,1) |           |
|                                                       | <b>Sueurs/frissons</b>                                             | 23 (29,5) |           |
|                                                       | <b>Auto-hétéro agressivité/impulsivité</b>                         | 17 (21,8) |           |
|                                                       | <b>Insomnie</b>                                                    | 15 (19,2) |           |
|                                                       | <b>Douleurs</b>                                                    | 12 (15,4) |           |
|                                                       | <b>Anorexie</b>                                                    | 12 (15,4) |           |
|                                                       | <b>Tremblements</b>                                                | 11 (14,1) |           |
|                                                       | <b>Nausées, vomissements, douleurs abdominales</b>                 | 9 (11,5)  |           |
|                                                       | <b>Asthénie/fatigue</b>                                            | 6 (7,7)   |           |
|                                                       | <b>Céphalées</b>                                                   | 5 (6,4)   |           |
|                                                       | <b>Vertiges</b>                                                    | 4 (5,1)   |           |
|                                                       | <b>Idées noires/suicidaires</b>                                    | 4 (5,1)   |           |
|                                                       | <b>Cauchemars</b>                                                  | 3 (3,8)   |           |
|                                                       | <b>Diarrhées</b>                                                   | 2 (2,6)   |           |

Tableau 7 : Focus sur les syndromes de sevrage à la prégabaline



On observe une augmentation du nombre de décès inclus dans l'enquête nationale DRAMES depuis 2018. En 2020, 3 femmes sont comprises dans les 12 cas rapportés, les concentrations sanguines de prégabaline pour ces femmes étaient de 14 à 82 mg/L (avec une dose toxique à 10 mg/L). (cf tableau 8)

|                                                    | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| <b>DRAMES</b><br><b>Nombre de</b><br><b>sujets</b> | 1    | 0    | 1    | 0    | 6    | 7    | 12   |

*Tableau 8 : Nombre de citations dans DRAMES de la prégabaline*

## **VII. Impact des nouvelles recommandations sur l'utilisation de la prégabaline**

### **1. L'impact sur l'utilisation de la prégabaline**

Nous avons pu voir tout au long de la présentation des résultats, que les nouvelles recommandations ont eu un impact rapide sur l'utilisation de cette molécule. En effet, la proportion de mineurs mésusant la prégabaline est plus faible après la mise en place des nouvelles recommandations, il y a aussi une augmentation de l'âge médian (passant de 22 ans à 26 ans). En revanche, les cas les plus graves sont toujours associés à une prise d'une autre substance, comme les opioïdes et les benzodiazépines.

Nous pouvons noter parallèlement à la baisse d'utilisation de la prégabaline, une hausse des cas de syndrome de sevrage. Les sujets ont tenté de se sevrer seul dans 1/3 des cas, ainsi une information et un accompagnement des patients semblent nécessaire pour éviter ce genre de situations.

De plus, les enquêtes DRAMES montrent que le nombre de décès après consommation de la prégabaline associée ou non à d'autres substances augmente, passant de 0 cas en 2017 à 12 en 2020.

Comme vu précédemment, le mésusage de la prégabaline a diminué mais ce n'est pas encore suffisant, il y a encore de nombreux cas d'abus, de décès, de mauvaise utilisation malgré ces nouvelles recommandations.

Mais comme attendu, il y a eu, à la suite des nouvelles recommandations, un transfert des utilisations non conformes vers la gabapentine.

## **2. L'impact sur la gabapentine**

La gabapentine, au même titre que la prégabaline, appartient à la liste I des substances vénéneuses, mais elle n'a pas été concernée par les nouvelles recommandations de prescription et d'utilisation car pas considéré comme à risque d'abus, de mésusage et de dépendance contrairement à la prégabaline.

Comme pour tous les médicaments de la liste I, une ordonnance simple avec les mentions indiquées par l'article R.51323 du Code de la santé publique (CSP) est nécessaire. (26)

La durée maximale de prescription pour les médicaments de la liste I est de 12 mois.

On a vu précédemment que la prégabaline avait un potentiel d'abus supérieur à la gabapentine par son absorption plus rapide par voie orale et une absorption linéaire (augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose administrée) contre une absorption non linéaire et un effet de plateau avec la gabapentine.

Mais, devant la facilité d'obtention de la gabapentine en comparaison à la prégabaline, qui est passée le 24 mai 2021 sur ordonnance sécurisée, les consommateurs se sont donc plus intéressés à la gabapentine.

En France, le premier cas d'abus de gabapentine avait été rapporté dès 2007. (27)

Dans une étude de cohorte rétrospective faite entre 2009 et 2018 dont le but était d'examiner les événements cliniques indésirables à l'hôpital associés à l'utilisation périopératoire de la gabapentine chez les patients âgés subissant une intervention chirurgicale majeure il a été montré que l'utilisation de cette molécule, dans ce cadre, augmentait les risques de délire et de nouvelle utilisation d'antipsychotiques. (28) Ce qui

mène à penser que la gabapentine présente elle aussi des effets qui sont recherchés par les utilisateurs de la prégabaline.

Une autre étude, dont le but était de déterminer s'il y avait des signaux pour la gabapentine, a utilisé des rapports du système de déclaration des événements indésirables de la Food and Drug Administration (FDA) du 1<sup>er</sup> janvier 2005 au 31 décembre 2015, donc avant la mise en place des nouvelles recommandations de prescription et d'utilisation de la prégabaline. Malgré tout, grâce à cette étude regroupant 5 951 229 rapports d'effets indésirables uniques, dont 99 77 pour la gabapentine, 73 977 pour la duloxétine et 97 813 pour la prégabaline, les signaux impliquant la gabapentine concernaient une toxicomanie, une surdose de plusieurs drogues et un trouble psychotique avec aussi de l'ataxie, de la dépendance de plus il a été relevé une augmentation de la tolérance aux drogues. L'étude des déclarations concernant les abus de gabapentine a montré davantage de syndrome de sevrage, d'hallucinations auditives, de délires et d'euphorie qu'avec la duloxétine. Les professionnels de santé prescripteurs de cette molécule doivent avoir conscience de son potentiel d'abus et des effets qu'elle entraîne. (36)

L'abus de gabapentine se fait pour la majorité des cas de la même façon que pour la prégabaline, c'est-à-dire en association avec d'autres psychotropes sédatifs tels que les opioïdes ou les benzodiazépines, ce qui augmente donc les risques. Les autres populations à risque relevés pour la gabapentine (comme pour la prégabaline) sont les individus ayant un antécédent de trouble de l'usage de l'alcool et autres drogues, de douleurs chroniques ou de problèmes de santé mentale mais aussi des personnes détenues en prison. (37)

## **VIII. Prévention du mésusage des médicaments**

### **1. Les organismes de lutte contre la dépendance des substances addictives**

#### *a. Les organismes français*

Au niveau français, plusieurs organismes et institutions jouent un rôle pour lutter contre la dépendance. Les principaux sont les suivants :

- **Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A)** : Comme vu précédemment ils sont au nombre de 13 et ils sont rattachés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les missions d'addictovigilance pour chaque CEIP-A sont : (6)

- Évaluer le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés
  - Surveiller et encadrer les conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs (dont la prégabaline)
  - Classer des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
  - Diffuser des alertes sur les psychotropes
- **Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)** : La MILDECA a été créée en 1982, elle est placée sous l'autorité du Premier ministre et coordonne les politiques publiques de lutte contre les addictions en France. Elle élabore des stratégies nationales, soutient la prévention et la prise en charge des personnes dépendantes, et coordonne les actions de réduction des risques liés à la consommation de drogues. Le spectre de la MILDECA s'étend à toutes les addictions, avec ou sans substances.

La stratégie 2023-2027 de la MILDECA est de doter chacun de la liberté de choisir en disposant d'abord des compétences psycho-sociales afin d'éviter les

comportements à risque. Pour la MILDECA, la prévention et l'éducation sont une priorité en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. (29)

- **Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT) :**  
L'OFDT a été créé en 1993, c'est un organisme d'intérêt public qui a pour rôle d'apporter à ses membres ainsi qu'aux professionnels et au grand public un éclairage sur le phénomène des usages de drogues, licites et illicites mais aussi sur les conduites addictives, en France. L'OFDT contribue au suivi de ce phénomène au niveau européen. Il constitue un dispositif permanent d'observation et d'enquêtes en ce qui concerne les évolutions des consommations et des conduites addictives, les produits et les profils des consommateurs. L'OFDT assure donc le recueil, l'analyse, la synthèse et la valorisation des connaissances sur l'ensemble du champ de la politique publique. Il apporte aussi un concours méthodologique à la préparation et au suivi des travaux d'évaluation du plan gouvernemental.

L'OFDT est l'un des relais nationaux de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), qui est une agence de l'Union européenne basée à Lisbonne et qui a pour mission de fournir des informations objectives fiables et comparables au niveau européen sur le phénomène des drogues illicites et des toxicomanies et leurs conséquences. (30)

- Il existe également de nombreuses associations et organisations non gouvernementales (ONG) en France qui travaillent dans le domaine de la dépendance et apportent des services d'aides, de soutien, de prévention et de traitement aux personnes dépendantes et à leurs familles. Certaines associations incluent SOS Addictions, ANPAA (Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie), AIDES (Membres de la Coalition Internationale Sida), etc

### *b. Les organismes européens*

Il existe au niveau européen plusieurs organismes préventives et d'aide aux personnes addictes. Parmi elles nous pouvons trouver:

- **L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT)** : OEDT est basée à Lisbonne et a été créée en 1993. Elle a pour mission de fournir à l'UE et à ses États membres des informations factuelles, objectives, fiables et comparables au niveau européen sur les drogues et la toxicomanie et leurs conséquences. Son objectif principal est de fournir des données utiles à l'élaboration des politiques et qui par la suite orienteront les initiatives de lutte contre la drogue.  
L'OEDT accorde une attention particulière aux psychotropes tels que les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les stimulants et les sédatifs-hypnotiques. Comme vu précédemment avec la prégabaline ces médicaments peuvent entraîner une dépendance et donc entraîner une mauvaise utilisation ou un abus. L'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies collecte donc des données sur l'utilisation des médicaments, surveille leurs tendances de consommation, analyse les risques associés à leur utilisation inappropriée et élabore des politiques et des pratiques de prévention, de traitement et de réduction des risques associés. Il vise donc à informer les décideurs politiques, les professionnels de santé et le grand public sur les questions liées à la médecine, à promouvoir l'utilisation sûre et appropriée des médicaments et à réduire les effets négatifs du mésusage. (31)
- **Le Pompidou Group** : C'est un groupe de coopération internationale du Conseil de l'Europe sur les drogues et les addictions. Par son expertise depuis plus de 50 ans, il aide les décideurs de 41 États membres à réduire le trafic et la consommation de drogues, à mieux traiter les troubles liés à la consommation de drogues et à lutter contre les effets négatifs de la toxicomanie dans la société. Le Pompidou Group fournit donc des orientations politiques et des outils pratiques pour aider à mettre en œuvre des actions.

La feuille de route du Groupe Pompidou, pour les actions futures, est contenue dans la Déclaration de Lisbonne et le programme de travail pour la période 2023-2025 adoptés lors de la conférence ministérielle du bureau du président portugais. L'Italie a été élue nouvelle présidente et la Suisse vice-présidente.

En 2023, sous cette nouvelle direction, le Groupe Pompidou entamera la mise en œuvre du plan de travail adopté lors de la Conférence de Lisbonne, avec les priorités suivantes : (32)

- Promouvoir des politiques durables en matière de drogues et de toxicomanies en conformité avec les droits de l'Homme
- Sauvegarder les sociétés démocratiques en s'attaquant aux dépendances qui ont un impact sur l'autonomie humaine
- Protéger les droits des personnes appartenant à des groupes vulnérables et à risque
- Réduire le trafic de drogues illicites et prévenir le détournement des précurseurs

## **2. Sensibilisation et éducation des professionnels de santé et du grand public**

La sensibilisation et l'éducation des professionnels de santé et du grand public au mésusage des médicaments et à l'addiction sont essentielles pour prévenir les problèmes de dépendance et promouvoir une utilisation sûre et responsable des médicaments. De ce fait, plusieurs actions sont mises en place afin d'atteindre ces objectifs. On peut retrouver, parmi elles, des campagnes de sensibilisation son menées pour éduquer le grand public sur les risques associés à l'abus et à l'addiction de médicaments. Ces campagnes utilisent plusieurs canaux de communication, la télévision, la radio, les réseaux sociaux et des affichages publics pour transmettre un message clair sur les dangers potentiels et les comportements à risque.

L'ANSM a mis en place une nouvelle campagne en 2023 « Les médicaments ne sont pas des produits ordinaires, ne les prenons pas à la légère » et a pour objectif d'informer et

sensibiliser au bon usage des médicaments. Elle s'adresse tant au grand public qu'aux professionnels de santé. Elle souligne 4 points importants : (33)

- Utiliser uniquement des médicaments prescrits ou conseillés par un professionnel de santé, et non par un proche
- Ne pas prendre plusieurs médicaments en même temps sans l'avis d'un professionnel de santé
- Respecter la prescription ou le conseil du professionnel de santé
- Faire attention aux modalités et à la durée de conservation des médicaments

L'ANSM avait aussi, en 2013, lancé une campagne « Les médicaments, à bon escient » en mettant l'accent sur la responsabilité individuelle et collective dans l'utilisation des médicaments en vente libre ou sur ordonnance, soulignant que chacun a un rôle à jouer pour éviter les risques liés à leur mésusage. On peut voir que l'ANSM ne met pas le doigt sur des médicaments en particulier mais réalise des campagnes larges sur les médicaments et leur bon usage.

Plus axé pour les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers, etc..), des programmes de formation sont organisés afin de les informer sur la détection précoce des problèmes de dépendance, les meilleures pratiques en matière de prescription et de délivrance des médicaments et les mesures préventives et thérapeutiques disponibles. En effet les organismes de santé, tels que l'ANSM et les Ordres professionnels, dispensent régulièrement des formations aux professionnels de santé sur des sujets variés liés au bon usage et à la prévention du mésusage des médicaments. Les formations peuvent inclure des sessions sur la détection précoce des problèmes d'abus et les bonnes pratiques de prescription. Par exemple, le 27 et 28 novembre 2023 et le 27 et le 28 juin 2024 aura lieu une formation « Usages non conformes des médicaments : gestion et déclaration ». (34)

En ce qui concerne le patient et son information sur les risques de mauvaise utilisation d'un médicament, il y a aujourd'hui des Programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Ce programme est une approche globale visant à aider les patients à acquérir les connaissances, les compétences et la confiance nécessaires pour gérer leur santé et leurs soins. C'est un processus d'apprentissage individualisé, centré sur le patient et



visant à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques et donc à favoriser leur autonomie. L'ETP implique donc en général une équipe pluridisciplinaire afin que chaque membre puisse fournir son expertise et aider au mieux le patient dans sa globalité. Il est inclus dans les programmes d'ETP des informations sur les traitements médicaux liés à la maladie, les effets secondaires des médicaments, la gestion des symptômes, l'alimentation, l'adaptation du mode de vie, la gestion de stress, etc.. Le suivi et l'évaluation sont très importants pour mesurer les progrès du patient et donc pour la suite, ajuster les interventions nécessaires. (35)

### **3. Développement de stratégies de gestion des patients à risque**

Comme nous avons pu le voir précédemment, les sujets les plus à risque sont les hommes et particulièrement dans le milieu carcéral. Il y a donc sur ce point, un effort à faire en terme de gestion de ces patients, aujourd'hui trop peu d'actions sont mises en place dans ce milieu.

Il faudrait dès l'entrée en prison effectuer une évaluation initiale et approfondie, au cas par cas, afin d'identifier les antécédents d'abus, de dépendance et de problèmes de santé mentale afin de cibler ces patients et de mettre en place une prévention adaptée. Par exemple un suivi régulier des détenus prenant des médicaments potentiellement addictifs devrait être réalisé afin d'évaluer et de réévaluer régulièrement l'efficacité de ce traitement, de surveiller de plus près les effets indésirables et de pouvoir donc détecter le plus rapidement tout signe d'abus ou de dépendance. Il serait aussi important de former ou sensibiliser le personnel pénitentiaire pour qu'ils puissent détecter au plus tôt des comportements à risque ou d'abus, des signes de mésusage et de pouvoir par la suite agir de façon adaptée à la situation, il serait aussi envisageable d'organiser des séances dans les centres de sensibilisation et d'éducation aux détenus directement afin de les responsabiliser. Une autre stratégie pouvant être mise en place dans le milieu carcéral est une meilleure gestion d'accès aux médicaments en instaurant des protocoles stricts de contrôle d'accès aux médicaments avec par exemple une tenue d'un registre lors de la distribution, des mesures de sécurité renforcée pour prévenir des vols ou des détournements de médicaments encore trop présents. Mais il est aussi essentiel

d'assurer une poursuite de ce soutien après la libération des détenus, en incluant les services de santé dédiés afin de ne pas créer de rupture trop importante à leur sortie.

Nous avons aussi pu voir qu'une grande majorité des cas de mauvaise utilisation de la prégabaline étaient liées à une poly consommation, la réduction de cette poly consommation est un objectif important pour améliorer la santé. Il faudrait dans un premier temps une augmentation des sensibilisations auprès du grand public en les informant donc sur les risques et les conséquences négatives sur leur santé en leur apportant des informations sur les interactions dangereuses par exemple et en les incitant à l'abstinence ou du moins à une consommation modérée. La prévention primaire joue un rôle essentiel, réduire l'initiation de cette poly consommation est un challenge. De plus, aujourd'hui trop peu de personnes dépendantes se rendent réellement compte de cette addiction et des risques de cette poly consommation, alors, mettre en place des évaluations approfondies semble nécessaire pour identifier ces personnes, et ce, le plus précocement possible afin d'offrir un soutien adapté et de limiter les risques. Le rôle des professionnels de santé est encore une fois ici, crucial, car c'est à eux dans un premier temps de limiter tout d'abord la prescription concomitante de plusieurs médicaments potentiellement addictif à des populations non adaptées. De la même façon que pour les détenus, chaque approche doit être adaptée au public cible et il faut par la suite prendre en compte les besoins individuels pour fournir le meilleur accompagnement.

Comme vu précédemment, les personnes précaires représentent une autre population à risque de mésusage de la prégabaline. L'accès à l'information et à l'éducation est pour eux plus difficile, certaines personnes ne savent ni lire ni écrire, c'est pourquoi une éducation adaptée est encore une fois nécessaire. Il va donc falloir adapter les messages à faire passer en se concentrant au maximum sur des messages simples, en évitant les termes techniques ou complexes et aussi utiliser des images et des illustrations (supports visuels). Il est nécessaire de prendre en compte les valeurs des cultures et les expériences de chacun dans la société vis-à-vis de chaque sujet. Afin de faire passer ces messages, les canaux les plus appropriés seraient d'inclure les organismes communautaires, les centres d'accueil, les programmes d'aide sociale, les centres de santé, etc. Il est donc important d'aller à leur rencontre car il est rare que dans ce milieu les personnes dans le besoin demandent de l'aide par elles-mêmes. Il est possible,

d'inclure dans cette sensibilisation des pairs aidants, c'est-à-dire de trouver des personnes qui étaient dans les mêmes situations qu'eux afin de partager leurs expériences personnelles, d'apporter des conseils concrets et pratiques, d'instaurer donc une relation de confiance car ils se sentiront d'avantage compris. Pour cela, il serait intéressant et important de se rapprocher des partenaires locaux, des associations qui travaillent directement et déjà avec ces personnes. En plus de ces échanges il faut, pour renforcer la sensibilisation, fournir des documents concrets tels que des brochures, des vidéos etc.

Les points clés aujourd'hui pour réduire au maximum ces utilisations non conformes pour la prégabaline mais aussi pour tous les autres produits mésusés, sont :

- Une communication adaptée au public cible
- Une évaluation au cas par cas
- Un traitement individualisé
- La sensibilisation des professionnels de santé
- Responsabiliser les professionnels de santé (pharmaciens lors de la délivrance, médecins lors de la prescription)
- Réduire les prescriptions à risque de mésusage et d'addiction
- Surveiller régulièrement le potentiel addictif des médicaments
- Une collaboration pluridisciplinaire des professionnels
- Une sensibilisation régulière de la population

## **IX. Conclusion**

### **1. Résumé des résultats**

Nous avons pu voir tout au long de cette thèse que la consommation de la prégabaline a été et est toujours un problème dans notre société malgré les effets positifs sur les pathologies pour lesquelles elle a été mise sur le marché.

Grâce aux rapports de pharmaco et addictovigilance il a pu être relevé que son mésusage était très important et apportait de nombreux effets indésirables tels que des troubles de

la conscience, des cas de coma, des troubles du comportement (comportements agressifs, agitation) pouvant aller même jusqu'au décès dans certains cas de poly consommation (aucun cas de décès en France n'a été relevé avec la prégabaline seule). Le fléau majeur de cette mauvaise utilisation est la prise concomitante de substances telles que les opioïdes, les benzodiazépines mais aussi l'alcool et des drogues. Ce qui est aussi inquiétant est le fait que des patients mineurs avaient accès facilement à cette molécule.

L'ANSM a donc mis en place depuis le 24 mai 2021 des nouvelles recommandations de prescription et d'utilisation de la prégabaline. On a pu s'apercevoir que ces nouvelles recommandations ont eu un impact, encore aujourd'hui trop faible, mais bénéfique face à ces mésusages.

Ces nouveaux résultats ont été présentés dans le rapport de sécurité de la prégabaline de 2022 et nous avons pu voir que l'âge moyen de l'utilisation de la prégabaline avait augmenté et que la consommation concomitante de benzodiazépine diminue. Il y a aussi eu une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées grâce à la mise sur ordonnance sécurisée la prescription de prégabaline.

Un autre effet positif de ces nouvelles recommandations est une prise de conscience et un arrêt volontaire de la prégabaline par les utilisateurs et donc une hausse des syndromes de sevrage qui ne sont pas encore suffisamment. Ces symptômes néfastes pour les utilisateurs cherchant à arrêter peuvent donc conduire à une prise d'autres produits qui va tendre à une poly consommation.

Comme on a pu le voir, le transfert vers la gabapentine est à surveiller et des actions devraient, dès à présent, se mettre en place afin d'éviter une trop forte hausse des mauvaises utilisations. Il y a encore aujourd'hui un manque de structures d'accompagnements, de campagnes de prévention, de formations des professionnels de santé pour éviter et réduire les mésusages de la prégabaline mais aussi beaucoup d'autres produits sur le marché.

## **2. Sensibilisation et prévention**

Les indications autorisées pour l'utilisation de la prégabaline sont le traitement de la douleur neuropathique, le traitement des crises d'épilepsie et le traitement des troubles anxieux généralisés, mais, nous avons pu constater que son utilisation par le grand public ne se résume pas qu'à ces 3 indications et que la prégabaline est source de nombreuses utilisations non conformes.

Cette thèse a permis de mettre en avant des problèmes encore trop présents, avec l'exemple de la prégabaline et de sa mauvaise utilisation, de la solitude des patients face à leur addiction et le potentiel addictif de certains médicaments au détriment de la santé publique.

En effet, la facilité d'accès aux médicaments, le manque de communication, de sensibilisation de la population entraînent un mésusage et par la suite de nombreux effets néfastes que les patients ne sont plus aptes à gérer seuls. Malheureusement nous avons pu voir qu'il y a un réel manque de structures d'accompagnement, un manque de professionnels de santé dédiés à ces problèmes sociaux et que la majorité de ces mésusages se font par des jeunes, des hommes mais surtout par une population précaire n'ayant pas accès aux soins et à l'accompagnement dont ils ont besoin.

La mise en place des nouvelles recommandations d'utilisation et de prescription de la prégabaline est un bon début pour la prise de conscience, des patients mais aussi des professionnels de santé, des potentiels addictifs de certaines substances et des risques que cela peut entraîner. Malgré tout, par ces nouvelles recommandations il va falloir suivre de près l'utilisation de la gabapentine qui peut devenir et qui devient, de la même façon que la prégabaline, mésusée et dangereuse pour ces consommateurs addicts. La mise en place de campagnes de prévention, de sensibilisation, de formations est essentielle et cela n'est possible qu'avec une approche pluridisciplinaire avec la collaboration des autorités de santé, de réglementation, des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmières, etc) mais aussi des patients et du grand public.

## **Bibliographie**

1. Joud, D. (2016). Le bon usage du médicament au coeur des préoccupations des entreprises pharmaceutiques, situation en France et en Europe.
2. Hill, C. (2011). Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®). *La Presse Médicale*, 40(5), 462-469.
3. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. (page consultée le 10/06/2021). Prégabaline, [en ligne]. <https://pharmacomedicale.org>
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (page consulté le 02/06/2021). Bonnes pratiques de pharmacovigilance, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr>
5. Légifrance. (page consultée le 12/08/2021). Code de la santé publique, [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr>
6. Addictovigilance. (page consultée le 10/05/2022). Page d'accueil, [en ligne]. <https://addictovigilance.fr>
7. Addictovigilance (page consultée le 11/05/2022. Mésusage et addiction aux antalgiques, [en ligne]. <https://addictovigilance.fr>
8. GUYE, M., & CHAUVEL, P. (2005). La prégabaline dans le traitement de l'épilepsie: Prégabaline: épilepsie et douleur. *La Lettre du pharmacologue (Boulogne)*, 19(4), 129-133.
9. Gajraj, N. M. (2007). Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6), 1805-1815. doi: 10.1213/01.ane.0000287643.13410.5<sup>e</sup>
10. Base de données publique des médicaments. (page consultée le 11/07/2021). Prégabaline 150mg, [en ligne]. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
11. Rossetti, A., O., Seeck, M. (2010). 'Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie', *Rev Med Suisse* 2010; volume -4. no. 247, 901 – 906
12. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482
13. Ansseau, M., & Boulenger, J. P. (2014). 17. Trouble anxieux généralisé. Les troubles anxieux, 179. <https://doi.org/10.3917/lav.boule.2014.01.0179>

14. Derry S, Bell R, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore R. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
15. Conseil national de l'Ordre des médecins. (page consultée le 16/05/2022). Prescription et délivrance de médicaments hors AMM, [en ligne]. <https://www.conseil-national.medecin.fr/>
16. La manuel MSD. (page consulté le 17/05/2022). Troubles liés à l'usage de substances, [en ligne]. <https://www.msdmanuals.com>
17. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens. (page consultée le 20/05/2022). Abus, usage « récréatif » addiction dopage, [en ligne]. <https://www.ordre.pharmacien.fr>
18. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. (page consultée le 20/05/2022). Le mésusage des médicaments, [en ligne]. <https://www.rfcrpv.fr>
19. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. (page consultée le 13/06/2022). Les addictions, [en ligne]. <https://www.frcneurodon.org>
20. Inserm. (page consultée le 13/06/2022). Addictions, du plaisir à la dépendance, [en ligne]. <https://www.inserm.fr>
21. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité. (page consultée le 13/06/2022). Dépendance inconnue ou non spécifiée aux substances psychoactives, [en ligne]. <https://icd.who.int>
22. MILDECA. (page consultée le 13/06/2022). Le sevrage, [en ligne]. <https://www.drogues.gouv.fr>
23. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport Prégabaline du 18/09/2020 anonymisé, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr>
24. Addictovigilance. Bulletin “une crise des gabapentinoïdes » ?, [en ligne]. <https://addictovigilance.fr>
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comité psychotropes, stupéfiants et addictions, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr>
26. Legifrance. Code la santé publique, article R5132-3, [en ligne]. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041579588/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588/)

27. Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Jolliet P. Abuse, Dependency and Withdrawal with Gabapentin: A First Case Report. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(1):43-44. doi:10.1055/s-2006-958522
28. Park CM, Inouye SK, Marcantonio ER, Metzger E, Bateman BT, Lie JJ, Lee SB, Levin R, Kim DH. Perioperative Gabapentin Use and In-Hospital Adverse Clinical Events Among Older Adults After Major Surgery. *JAMA Intern Med*. 2022 Nov 1;182(11):1117-1127. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3680. PMID: 36121671; PMCID: PMC9486639.
29. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Nous connaître, [en ligne]. <https://www.drogues.gouv.fr/>
30. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. L'OFDT, [en ligne]. <https://www.ofdt.fr>
31. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. OEDT, [en ligne]. <https://european-union.europa.eu>
32. Conseil de l'Europe Portail, Groupe Pomidou, [en ligne]. <https://www.coe.int/>
33. OMEDIT, Bon usage des médicaments : Nouvelle campagne de l'ANSM, [en ligne]. <https://www.omedit-idf.fr/>
34. Formation Produits de Santé, Usage non conforme des médicaments : gestion et déclaration [en ligne]. <https://emfps.fr/>
35. HAS, Education thérapeutique du patient, [en ligne]. <https://www.has-sante.fr/>
36. Vickers-Smith R, Sun J, Charnigo RJ, Lofwall MR, Walsh SL, Havens JR. Gabapentin drug misuse signals: A pharmacovigilance assessment using the FDA adverse event reporting system. *Drug Alcohol Depend*. 2020 Jan 1;206:107709. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107709. Epub 2019 Nov 2. PMID: 31732295; PMCID: PMC7762328.
37. Murnion B, Schaffer A, Cairns R, Brett J. Gabapentinoids: repeating mistakes of the past?. *Addiction*. 2022;117:2969–2971. DOI: 10.1111/add.15970
38. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, [en ligne]. <https://ansm.sante.fr>



## **Résumé et mots clés**

La prégabaline est commercialisée depuis le début des années 2000 et indiquée aujourd'hui chez l'adulte pour les douleurs neuropathiques, l'épilepsie et les troubles anxieux généralisés. Depuis 2013, cette molécule fait l'objet d'un suivi national d'addictovigilance à la suite de signalements d'abus, de dépendance, de mésusage (principalement à des fins récréatives) signalés en France et en Europe.

Deux rapports d'expertise de l'ANSM sur la prégabaline ont été rédigés, le premier se basant sur les chiffres entre 2014 et 2019 et le second rapport porte sur la période 2020-2022. Le premier rapport a permis de mettre en évidence les risques engendrés par l'utilisation non conforme de la prégabaline tels que des troubles de la conscience, des comas, des comportements agressifs et de nombreux syndromes de sevrage. Il est aussi important de noter que la prégabaline est fréquemment utilisée en association avec d'autres substances addictives (alcool, cannabis, benzodiazépines, opioïdes, etc..), chez une population majoritaire d'hommes, mineurs pour certains. À la suite de ces résultats alarmants, des nouvelles recommandations d'utilisation et de prescription ont été mises en place le 24 mai 2021. En effet, toutes les prescriptions se font maintenant sur ordonnance sécurisée avec un renouvellement maximum de 5 fois sur mention, et, des rappels de bon usage ont été faits à tous les professionnels de santé. Nous avons pu voir dans le deuxième rapport que ces nouvelles recommandations ont été bénéfiques sur certains points. Mais, la prégabaline est toujours utilisée en association avec d'autres substances, le nombre de syndromes de sevrage et de décès a augmenté et un report d'utilisation est en train de se faire vers la gabapentine.

Ainsi, nous présentons les organismes qui mènent des actions de prévention du mésusage et qui peuvent aider ces utilisateurs. Comme nous avons pu le voir, ces organismes sont encore trop peu nombreux. Il y a donc aujourd'hui, malgré une prise de conscience des professionnels de santé, de nombreux axes d'amélioration à développer afin de limiter ces mauvaises utilisations.

**Mots clés :** prégabaline, mésusage, polyconsommation, recommandations, effets indésirables, prévention



## SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :