

# La dépendance à la prégabaline : à propos d'un cas

Fouad Laboudi<sup>1,2</sup>  
Ghizlaine Slimani<sup>1,3</sup>  
Abderrazzak Ouanass<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Service des urgences psychiatriques,  
Hôpital psychiatrique universitaire Arrazi  
de Salé

Faculté de médecine et de pharmacie,  
Université Mohammed V de Rabat-Maroc

<sup>2</sup> Professeur assistant de psychiatrie

<sup>3</sup> Résidente en psychiatrie

<sup>4</sup> Professeur de psychiatrie

Rubrique dirigée par Martin Reça

**Résumé.** La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique, utilisé comme un anti-convulsant approuvé pour le traitement de l'épilepsie, le trouble d'anxiété généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques. Il est rapporté que la prégabaline est associée à plusieurs cas d'abus ou dépendance. Nous présentons le cas d'un patient schizophrène ayant des antécédents d'usage problématique de substances psychoactives, hospitalisé pour la prise en charge d'un épisode psychotique avec dépendance à la prégabaline depuis 1 an. La prise en charge était à la fois pharmacologique et psychothérapeutique avec une bonne évolution. À notre connaissance, c'est le premier cas rapporté du trouble lié à l'usage de la prégabaline en Maroc. D'où la nécessité de mettre en exergue la particularité de ce trouble chez les Marocains.

**Mots clés :** anticonvulsivant, mésusage, addiction, sevrage thérapeutique, schizophrénie, cas clinique, Maroc

**Abstract. Pregabalin dependence: A case report.** Pregabalin is an analogue of gamma-aminobutyric acid and is used as an anticonvulsant. It is approved for the treatment of epilepsy, generalized anxiety disorder, and neuropathic pain. Pregabalin has been reported to be associated with several cases of abuse or dependence. We present the case of a schizophrenic patient with a history of problematic use of psychoactive substances who was hospitalized for treatment of a psychotic episode with Pregabalin dependency over the course of a year. The treatment was both pharmacological and psychotherapeutic, and showed good progress. To our knowledge, this is the first reported case of the disorder associated with Pregabalin use in Morocco. There is a need to highlight the distinctive form this disorder takes among Moroccans.

**Key words:** anticonvulsant, abuse, addiction, washout, schizophrenia, clinical case, Morocco

**Resumen. Dependencia a la pregabalina: reporte de un caso.** La dependencia de la pregabalina: a propósito de un caso. La pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico, utilizado como anti-convulsivo aprobado para el tratamiento de la epilepsia, el trastorno de ansiedad generalizado así como los dolores neuropáticos. Queda referido que la pregabalina está asociada a varios casos de abuso o dependencia. Presentamos el caso de un paciente esquizofrénico con antecedentes de uso problemático de sustancias psicoactivas, hospitalizado para ser atendido por un episodio psicótico con dependencia de la pregabalina desde hace un año. La atención era a la vez farmacológica y psicoterápica con una buena evolución. Por lo que sabemos, es el primer caso referido del trastorno vinculado con el uso de la pregabalina en Marruecos. De ahí la necesidad de poner el énfasis en la peculiaridad de este trastorno entre los marroquíes.

**Palabras claves:** anticonvulsivo, uso incorrecto, adicción, desintoxicación terapéutica, esquizofrenia, caso clínico, Marruecos

## Introduction

La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Il est utilisé comme un anti-convulsant approuvé pour le traitement de l'épilepsie, le trouble d'anxiété généralisé ainsi que les douleurs neuropathiques depuis sa commercialisation en 2006, avec le dosage de 150 mg à 600 mg/jour dans certains pays. Dans le trouble d'anxiété généralisé, elle a une efficacité similaire aux benzodiazépines ou à la venlafaxine avec une bonne tolérance [1]. La prégaba-

line semble aussi être un remède sûr et efficace chez les patients pédiatriques en cancérologie souffrant de douleurs neuropathiques. Elle est anticonvulsant, analgésique et anxiolytique. C'est un antagoniste des canaux Ca<sup>2+</sup>, qui se lie spécifiquement à la sous-unité alpha-2-delta pour produire des actions antiépileptiques et analgésiques [2].

Au Maroc, la prescription de la prégabaline n'a pas de législation particulière. Les patients peuvent se procurer la prégabaline à la pharmacie, sans prescription. Elle est commercialisée sous diverses présentations : 25, 75, 150 et 300 mg sous forme de gélule.

Il est rapporté que la prégabaline est associée à plusieurs cas d'abus ou de dépendance. Le premier cas

**Correspondance :** F. Laboudi  
<docteurfouadlaboudi@gmail.com>

d'abus et de syndrome de sevrage a été rapporté en Allemagne en 2010 [3]. Depuis plusieurs cas ont été rapportés sur l'abus ou la dépendance de la prégabaline, J-B. Bossard *et al.* a dans une étude estimé l'abus ou la dépendance à 1,5 % dans le système de pharmacovigilance français [4], mais ils sont relativement rares. Des études cliniques contrôlées menées chez plus de 5500 patients ont en effet démontré que 4 % des patients traités à la prégabaline développent un abus par rapport à 1 % des patients traités par placebo [5].

À notre connaissance, c'est le premier cas rapporté du trouble lié à l'usage de la prégabaline en Maroc. D'où la nécessité de mettre en exergue la particularité de ce trouble chez les Marocains.

L'objectif de ce travail est de rapporter un cas de dépendance à la prégabaline chez un patient avec une douleur neuropathique.

## Patient et observation

Il s'agit d'un patient marocain âgé de 24 ans, qui présente depuis 1 an et demi, une schizophrénie, diagnostiquée selon les critères du DSM IV-TR, sans aucune prise en charge auparavant, est admis au service des urgences psychiatriques, pour la prise en charge d'un tableau fait d'agitation, hétéro-agressivité, insomnie et d'une désorganisation entrant dans le cadre d'une décompensation de sa pathologie psychotique. Le patient est marié et il a un enfant. Il a des antécédents de douleurs neuropathiques depuis 1 an, suite à une hernie discale L4-L5 chirurgicale, son médecin traitant lui a prescrit de la prégabaline à la dose de 300 mg/j avec de bons résultats, le patient a augmenté de lui-même sa consommation jusqu'à arriver à 10 comprimés (équivalent à 3000 mg) de prégabaline par jour. L'augmentation des doses a engendré chez lui de bonnes sensations. Dans les semaines qui suivent, la consommation de la prégabaline est devenue régulière, il a augmenté alors sa consommation à 6 gélules par jour, ainsi il a développé une tolérance avec des symptômes de sevrages lors de chaque tentative de diminution de doses. Il rapporte qu'il avait une euphorie avec une sensation de bonheur lorsqu'il prenait la prégabaline, cependant il souffrait de tremblements, angoisse, irritabilité, transpiration, insomnie et douleurs musculaires lorsqu'il ne prenait pas ses comprimés. Notre patient répondait à tous les critères DSM IV de dépendance. Il est tabagique et consommateur occasionnel d'alcool, avec une notion d'abus de cannabis. La recherche toxicologique des urines était positive à l'alcool et au cannabis. Le patient a bénéficié de bilan biologique et d'électrocardiogramme qui ont été sans particularités. À son admission, il a été mis sous 2 mg de rispéridone à J1, 4 mg à J2 et 6 mg à J3, avec une bonne évolution de ses symptômes psychiatriques. Les symptômes de sevrage ont été contrôlés par alprazolam 2 mg par jour à dose

dégressive pendant 4 semaines. En parallèle, la prise de gélules de la prégabaline était réduite progressivement par une gélule chaque jour, cependant le patient a commencé à sentir le *craving*. Une thérapie motivationnelle a été démarrée et elle s'est poursuivie après sa sortie de l'hôpital en consultation externe. Le patient a été adressé après sa sortie de l'hôpital à la consultation de neurochirurgie pour traitement chirurgical de sa hernie L4-L5.

## Discussion

La prégabaline est un analogue du GABA utilisée pour le traitement de l'épilepsie partielle, de la douleur neuropathique, de la fibromyalgie et du trouble anxieux généralisé [6]. Notre patient fut mis sous prégabaline à dose de 300 mg /j, vu la douleur neuropathique suite à son hernie discale L4-L5. Il est connu que le traitement par cette substance a une grande efficacité contre l'hyperalgésie et l'allodynie dans plusieurs modèles animaux de douleur neuropathique. Cette efficacité thérapeutique a été observée avec des doses 2 à 4 fois inférieures à celles de la gabapentine [7]. Une étude menée par Cardenas *et al.* a confirmé l'efficacité de la prégabaline (à des doses de 150 et 600 mg/jour) pour réduire la durée de la variation de la douleur chez les patients atteints de lésion de la moelle épinière sur une période de 16 semaines ( $p = 0,003$ , confiance 95 % Intervalle [CI] = -0,98, -0,20) [8].

Les doses de la prégabaline pour le traitement de la douleur se situent dans la même fourchette que la dose anti-convulsivante. En plus, la prégabaline est caractérisée par son utilisation simple, sa tolérance, sa pharmacocinétique linéaire, ainsi que son faible potentiel d'interactions en combinaison avec d'autres médicaments (vu qu'il n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 et son principal métabolite ne se lie pas aux protéines plasmatiques). Tout cela rend son utilisation plus sécurisée. Mais vu sa nature chimique comme analogue du GABA, on s'inquiète de sa responsabilité en matière d'abus ou de dépendance, surtout devant l'augmentation des cas rapportés dans la littérature.

Notre patient est un homme âgé de 24 ans, avec un usage problématique du tabac et un usage occasionnel de l'alcool et du cannabis. Ceci est concordant avec la littérature, car parmi les facteurs de risque de dépendance à la prégabaline on trouve le sexe masculin, le jeune âge et les antécédents antérieurs de consommation de substances psychoactives, notamment la nicotine. L'utilisation concomitante de la prégabaline avec le tabac peut entraîner un effet synergique (euphorie, effet anxiolytique), ce qui a été observé chez le patient lors de l'utilisation de ces deux substances. Cette interaction médicament-nicotine ne semble pas être soutenue par un mécanisme pharmacocinétique (manque de métabolisme par le biais du CYP450), mais pourrait être liée à la pharmacodynamie par l'activation du système

de récompense, même à de faibles doses de prégabaline. La prégabaline a été même rendue responsable d'états psychotiques. En effet Olaizola *et al.* en 2006 [9] et Pedrosa *et al.* en 2012 [10] avaient décrit des cas de patients qui, après une mise sous prégabaline, avaient présenté des symptômes psychotiques résolus complètement après l'arrêt du traitement par la prégabaline et l'administration des benzodiazépines.

Monsieur H.A, dès son hospitalisation aux urgences psychiatriques, a commencé à avoir des symptômes de sevrage (y compris la transpiration, le tremblement, l'anxiété, l'irritabilité, l'insomnie, douleur musculaire, et l'envie de prégabaline). D'une part les symptômes de sevrage faits d'angoisse, céphalées, irritabilité, tremblements, nausées ont été soulagés symptomatiquement par la prise de benzodiazépines. D'autre part, on s'interroge sur le rôle du cannabis dans la potentialisation du trouble lié à l'usage de prégabaline, surtout qu'il n'y a pas des cas similaires dans la littérature. En outre, suite à une interruption abrupte ou rapide de la prégabaline, certains patients peuvent signaler une insomnie, des nausées, des maux de tête ou une diarrhée, ce qui peut indiquer une dépendance physique – ce qui était rapporté ici.

Cette dépendance peut être expliquée par le phénomène de tolérance aux effets thérapeutiques qui peut contribuer à l'abus potentiel du médicament. En effet, une analyse réalisée dans huit pays européens et 203 sites internet constate que la prégabaline est largement utilisée en tant que médicament de loisir ayant des effets euphorisants et dissociatifs et qu'il est associé à un potentiel de tolérance induisant de l'euphorie ; des sentiments entactogènes et même une dissociation [11]. Les patients présentant une tolérance peuvent augmenter de façon indépendante la dose pour obtenir le même effet. Mais des données existantes suggèrent que cette dépendance à la prégabaline est inférieure à celles des médicaments traditionnels, y compris les benzodiazépines [12]. Dans les effets recherchés, en cas d'usage de cette substance, on trouve surtout l'euphorie. Une revue systématique avec méta-analyse a identifié des effets indésirables liés à la prégabaline dans 38 essais en double aveugle, randomisés et contrôlés par placebo d'au moins 4 semaines. L'euphorie a connu 6 fois plus chez des patients sous prégabaline que le placebo (risque relatif [RR]= 6,2, intervalle de confiance de 95 % : 2,76 à 13,87) et avec des doses aussi faibles que 300 mg par jour [13]. Une analyse qualitative a donné des informations sur la perception de la gabapentine et de la prégabaline chez les consommateurs de drogues. La prégabaline a été décrite comme « idéale » pour un usage récréatif, avec des effets similaires à ceux de l'alcool ou des benzodiazépines. Les utilisateurs ont signalé aussi que les effets de la prégabaline étaient dépendants de la dose et semblables à ceux de la gabapentine [11]. En plus, sur les 16 rapports identifiés dans la base de données nationale suédoise sur la pharmacovigilance,

4 patients ont déclaré utiliser la prégabaline pour obtenir un « high » ou ont décrit l'effet comme « voyage d'amphétamine » avec euphorie [14].

L'euphorie semble être un effet négatif dose-dépendant de la prégabaline, se produisant indépendamment de l'indication et des abus antérieurs de substances. La plupart des études rapportent une prévalence entre 1 et 10 % [15, 16], mais une autre étude a révélé une prévalence jusqu'à 26 % [17]. L'apparition de l'humeur euphorique comme un effet secondaire fréquent du traitement par la prégabaline peut revêtir une importance particulière. L'expérience de l'euphorie peut être le facteur clé qui incite certains patients à ingérer de fortes doses de prégabaline. De point de vue pharmacologique et en comparaison avec la gabapentine, les caractéristiques pharmacocinétiques de la prégabaline suggèrent un potentiel pour induire une humeur euphorique. *In vitro*, la prégabaline est six fois plus puissante que la gabapentine par rapport à l'effet sur le canal calcique, mais ceci n'explique pas l'effet euphorisant. E. Jouanjus *et al.* (2018) suggère que l'administration de prégabaline a entraîné des effets comportementaux similaires, dans une moindre mesure par rapport à la cocaïne, mais cette propriété n'a pas été associée à une augmentation du tonus dopaminergique dans le NAc, suggérant un mécanisme d'action différent de celui de la cocaïne [18].

La prégabaline a une absorption rapide avec une concentration plasmatique maximale atteinte dans 1 heure par rapport à 4-5 h avec la gabapentine [19] et une demi-vie plus longue [20]. En raison d'une absorption saturable, l'absorption de la gabapentine est réduite de 68 % après l'administration d'une dose de 300 mg à 36 % après l'administration de 1600 mg, tandis que la prégabaline conserve sa biodisponibilité de 90 % malgré des doses croissantes [21].

Pendant, J. Bossard *et al.* dans son analyse n'a pas trouvé une proportion élevée d'abus ou de dépendance dans la prégabaline par rapport à d'autres médicaments. Il est intéressant de noter que l'administration de la prégabaline dans une formulation à libération contrôlée n'a pas réduit l'apparition de l'humeur euphorique [22]. Les cliniciens doivent alors rester vigilants et être au courant de l'euphorie comme un effet secondaire possible, que ce soit par le patient ou si le surdosage est suspecté. Une autre étude a révélé que l'utilisation illégale de la prégabaline était présente chez 12,1 % des patients atteints de dépendance aux opioïdes [23]. Wilens *et al.* ont eu des constatations similaires [24]. Dans un échantillon de patients recherchant un traitement pour la dépendance aux opioïdes, 7 % des patients utilisaient de la prégabaline sans ordonnance ou dans des quantités supérieures à celles prescrites. La prégabaline a été suggérée aussi pour jouer un rôle dans le traitement de l'alcool ou de la dépendance aux benzodiazépines.

Les abus et le potentiel de mauvaise utilisation, cependant, sont des problèmes qui doivent être pris en

compte, en particulier dans les sujets à haut risque de développer un trouble lié à l'usage de cette substance. On a observé que la prégabaline est communément offerte à la vente par des sites web illégaux, souvent sans ordonnance et parfois à prix réduit. Habituellement, les doses rapportées étaient significativement plus élevées que celles recommandées dans la pratique clinique avec des différents modalités d'administration du médicament (en intra-rectal, par inhalation ou injectable) sont décrites.

Dans les études cliniques, certains patients ont ingéré jusqu'à 2400 mg/jour. Les types d'effets indésirables rencontrés par des patients exposés à des doses plus élevées (900 mg) n'étaient pas cliniquement différents de ceux des patients recevant des doses recommandées de prégabaline. Actuellement, il ne semble pas y avoir d'antidote spécifique pour le surdosage de la prégabaline.

## Conclusion

Ce cas permet de mettre en exergue l'important potentiel de dépendance de la prégabaline. Les prescripteurs devraient faire attention aux signes d'abus ou de dépendance, en particulier chez les patients ayant certains facteurs de risque : le sexe masculin, le jeune âge, un trouble antérieur de la consommation de substances et ayant utilisé de grandes quantités d'autres médicaments ayant un potentiel d'abus.

Les avantages attendus et les risques potentiels devraient être soigneusement pris en compte au cas par cas avant de prescrire ces médicaments. Ils devraient être évités dans les situations où les avantages ne sont pas prouvés. Les patients doivent être pleinement informés et les professionnels de la santé devraient être en alerte pour les demandes excessives pour ces médicaments.

## Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite de ce travail. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.

**Liens d'intérêt** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article

## Références

- Baldwin D, Ajel Nowak R, Masdrakis V. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9: 883-92.
- Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12: 44-56.
- Yargic I, Ozdemiroglu FA. Pregabalin abuse: a case report /Pregabalin kötüye kullanımı: Bir olgu sunumu. *Klin Psikofarmakol. Bül Bull Clin Psychopharmacol* 2011;21: 64-6.
- Bossard J-B, Pont C, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. Disproportionality Analysis for the Assessment of Abuse and Dependence Potential of Pregabalin in the French Pharmacovigilance Database. *Clin Drug Investig* 2016;36: 735-42.
- Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64: 1475-82.
- Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21: 1243-5.
- Delvaux M. Pharmacology and clinical experience with fedotozine. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10: 97-110.
- Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, *et al.* A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80: 533-9.
- Olaizola I, Ellger T, Young P, Bösebeck F, Evers S, Kellinghaus C. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes. *Seizure* 2006;15: 208-10.
- Pedroso JL, Nakama GY, Carneiro Filho M, Barsottini OG. Delirium, psychosis, and visual hallucinations induced by pregabalin. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70: 960-1.
- Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, *et al.* Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom* 2011;80: 118-22.
- Pregabalin og misbrukspotensial [Internet]. *Tidsskrift for Den norske legeförening*. <https://tidsskriftet.no/2009/01/legemidler-i-praksis/pregabalin-og-misbrukspotensial>. (consulté le 5 mars 2019).
- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. *The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials* [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK81430/> consulté le 10 juillet 2017.
- Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66: 947-53.
- Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, *et al.* A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain Off J Am Pain Soc* 2008;9: 792-805.
- Arnold LM, Arsenault P, Huffman C, Patrick JL, Messig M, Chew ML, *et al.* Once daily controlled-release pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia: a phase III, double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2014;30: 2069-83.
- Lang N, Sueske E, Hasan A, Paulus W, Tergau F. Pregabalin exerts oppositional effects on different inhibitory circuits in human motor cortex: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsia* 2006;47: 813-9.
- Jouanjus E, Coutens B, Mouldous L, Manta S, Rampon C, Roussin A, *et al.* Le système dopaminergique est-il impliqué dans le potentiel d'abus de la prégabaline ? *Thérapie* 2018;73: 563-4.
- Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49: 661-9.
- Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, *et al.* Clinical Pharmacokinetics of Pregabalin in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50: 941-50.
- Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017;77: 403-26.
- Chew ML, Alvey CW, Plotka A, Pitman VW, Alebic-Kolbah T, Scavone JM, *et al.* Pregabalin controlled-release pharmacokinetics in healthy volunteers: analysis of four multiple-dose randomized clinical pharmacology studies. *Clin Drug Investig* 2014;34: 627-37.
- Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, *et al.* Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69: 2021-5.
- Wilens T, Zulauf C, Ryland D, Carrellas N, Catalina-Wellington I. Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification. *Am J Addict* 2014;24: 173-7.