



HAL
open science

Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature

Sophie Bargel, Jenny Becam, Lucie Chanu, Thomas Lanot, Marie Martin, Jules Vaucel, Theo Willeman, Nicolas Fabresse

► **To cite this version:**

Sophie Bargel, Jenny Becam, Lucie Chanu, Thomas Lanot, Marie Martin, et al.. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 2021, 33 (1), pp.44-63. <10.1016/j.toxac.2020.10.019>. <inserm-03648519>

HAL Id: inserm-03648519

<https://inserm.hal.science/inserm-03648519v1>

Submitted on 10 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature

BARGEL Sophie¹, BECAM Jenny², CHANU Lucie³, LANOT Thomas⁴, MARTIN Marie⁵,
VAUCEL Jules⁶, WILLEMAN Theo^{7,8}, FABRESSE Nicolas^{2,9*}

¹Laboratoire de Police Scientifique, Institut National de Police Scientifique, Lille, France

²Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, CHU la Timone, Marseille, France

³Laboratoire Contrôle Qualité, Développement Analytique, Sanofi, Compiègne, France

⁴Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie, CHU de Toulouse, France

⁵Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU Raymond Poincaré, Garches, France

⁶Pôle urgences adultes SAMU-SMUR, centre antipoison Nouvelle Aquitaine, CHU Pellegrin, Bordeaux, France

⁷Laboratoire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie, CHU de Grenoble-Alpes, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

⁸Clinique de médecine légale, CHU de Grenoble Alpes, France

⁹Aix Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM, Sciences Economiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale, Marseille, France.

**Auteur correspondant : Dr Nicolas FABRESSE
Laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie
CHU de la Timone
278 Rue Saint-Pierre
13005 Marseille
Nicolas.fabresse@ap-hm.fr
04.91.38.81.04*

Résumé:

L'objectif de cette revue de la littérature est de réaliser une synthèse de l'état des connaissances concernant l'épidémiologie, la pharmacologie, la toxicologie clinique et analytique des gabapentinoïdes. La classe pharmacologique des gabapentinoïdes est principalement représentée par la gabapentine et la prégabaline, qui ont été commercialisées autour des années 2000. Rapidement après leur commercialisation, des cas de mésusage ont été documentés dans des contextes d'abus et de dépendance. Ce sont des médicaments bien tolérés et les intoxications aiguës sont le plus souvent bénignes, sauf en cas de poly-intoxication en particulier avec des opiacés. La prégabaline augmente le risque de décès par overdose aux opiacés. En l'absence d'antidote spécifique, la prise en charge repose sur un traitement symptomatique. De nombreuses méthodes analytiques permettant la détection et le dosage de la prégabaline et de la gabapentine dans le sang, les urines et les cheveux ont été publiées, aujourd'hui les analyses sont le plus souvent effectuées en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. La recherche des gabapentinoïdes devrait être effectuée systématiquement dans les cas de décès liés à l'usage de substances.

Mots clefs: gabapentinoïdes, prégabaline, gabapentine, toxicologie

Abstract :

The objective of this review is to produce a synthesis of the state of knowledge regarding the epidemiology, pharmacology, clinical and analytical toxicology of gabapentinoids. The pharmacological class of gabapentinoids is mainly represented by gabapentin and pregabalin, which were marketed around the 2000s. Soon after their marketing, cases of misuse were documented and related to abuse and dependence. Gabapentinoids are well-tolerated and acute poisonings are most often benign, except in cases of poly-intoxication, particularly with opiates. Pregabalin increases the risk of death due to opioid overdose. To date, there is no specific treatment, management is based on symptomatic treatment. Numerous analytical methods allowing the detection and determination of pregabalin and gabapentin in blood, urine and hair have been published, the analyzes are mainly carried out in liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Testing for gabapentinoids should be done routinely in death related to substance abuse.

Key words : gabapentinoids, pregabalin, gabapentin, toxicology

Introduction

La classe pharmacologique des gabapentinoïdes rassemble la gabapentine, la prégabaline, la microgabaline et le phénibut. Les premiers médicaments commercialisés sont le Neurontin® (gabapentine) en 1998 suivi du Lyrica® (prégabaline) en 2004. Ces molécules sont des analogues de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), elles inhibent les canaux calciques voltages-dépendants (sous-unités $\alpha 2\delta$ -1 et $\alpha 2\delta$ -2) au niveau central et bloquent la libération secondaire de glutamate ; ils diminuent ainsi l'excitabilité des neurones. Les indications thérapeutiques principales qui en découlent sont l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le trouble anxieux généralisé. Ces médicaments ont un excellent profil pharmacocinétique, ils présentent une bonne tolérance, un faible potentiel d'interaction médicamenteuse (à l'exception de la clozapine, des opioïdes et des sédatifs), pas de métabolisme ni de liaison aux protéines plasmatiques [1]. Le seul inconvénient est la nécessité d'adapter la posologie chez les patients insuffisants rénaux.

Au cours des dix dernières années la gabapentine et la prégabaline ont été largement prescrites « hors AMM » dans le traitement de l'anxiété, des douleurs non neuropathiques, des troubles de l'humeur, de l'insomnie, de la neurasthénie ou pour traiter les symptômes de sevrage des substances récréatives [2–4]. Parallèlement, un nombre croissant d'études ont rapporté un lien entre la consommation de gabapentinoïdes et l'apparition d'abus, de dépendance, d'intoxication voire de décès [5–7].

L'objectif de cette revue de la littérature est de réaliser une synthèse de l'état des connaissances concernant l'épidémiologie, la pharmacologie, la toxicologie clinique et analytique des gabapentinoïdes.

1. Présentation des gabapentinoïdes et épidémiologie

Les gabapentinoïdes forment une classe pharmacologique récente dont les principaux représentants sont la prégabaline et la gabapentine. Bien qu'initialement restreintes à leur activité antiépileptique, leurs indications se sont par la suite élargies, notamment à la prise en charge des douleurs neuropathiques [8]. La gabapentine a été approuvée en France en 1994 dans le cadre du traitement des épilepsies partielles chez l'enfant et l'adulte, et en 2002 dans le cadre des douleurs neuropathiques périphériques, notamment diabétiques et post-zostériennes chez l'adulte. Sa place dans la prise en charge de l'éthylisme chronique avec syndrome de sevrage est en cours d'évaluation [9]. La prégabaline a été autorisée en France à partir de 2006 dans le cadre des épilepsies partielles, des douleurs neuropathiques centrales et périphériques, ainsi que de la prise en charge des troubles anxieux généralisés chez l'adulte [10].

Bien que la prégabaline et la gabapentine soient les principales représentantes de la classe des gabapentinoïdes, d'autres substances peuvent être retrouvées de façon plus marginale. Il s'agit du phénibut et de la mirogabaline, qui ne seront que rapidement évoqués dans cette revue. Le phénibut est une molécule commercialisée en Russie et dans certains pays de l'Europe de l'Est comme anxiolytique et hypnotique. Cette substance est néanmoins largement disponible de façon non régulée dans de nombreux pays, notamment via Internet [11]. Tout comme pour la prégabaline et la gabapentine, un potentiel d'abus a été mis en évidence pour le phénibut [11,12]. La mirogabaline est une substance découverte récemment et approuvée en 2019 au Japon uniquement, pour la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques [13,14].

L'usage de gabapentinoïdes est en croissance constante depuis leur commercialisation [15–17] : à titre d'exemple, aux Etats-Unis, leur prescription a augmenté d'un facteur supérieur à trois entre 2002 et 2015, passant d'environ 1 adulte pour 10 000 à presque 4 pour 10 000. Certains auteurs estiment que le rythme de cette augmentation ne peut être entièrement expliqué par une augmentation de la prévalence des pathologies pour lesquelles les gabapentinoïdes sont indiqués et reflète une utilisation croissante de ces composés en dehors de leurs indications approuvées par les autorités sanitaires [4,18]. Plusieurs études récentes leur font écho et objectivent une proportion importante, jusqu'à plus de 80%, d'utilisations hors indication des gabapentinoïdes [4,15]. Ces travaux mettent notamment en évidence une large prescription des gabapentinoïdes dans la prise en charge des douleurs non neuropathiques et des douleurs neuropathiques hors diabétiques et post-zostériennes, bien que le niveau de preuve de leur efficacité pour ces indications soit faible [18–21].

Face à cette augmentation de la consommation de gabapentinoïdes se pose la question de leur potentiel d'abus et de mésusage. Bien qu'initialement sous-estimé [22,23], le risque addictogène de ces substances a été mis en évidence [1,17,24,25]. Il semble plus marqué pour la prégabaline, notamment à cause de ses effets euphorisants, et chez les sujets présentant des antécédents de troubles liés à l'usage de substances, en particulier les opioïdes [26] et la cocaïne [27]. Or, la prégabaline et la gabapentine sont fréquemment prescrites en association avec des opioïdes et/ou des benzodiazépines afin de potentialiser l'effet antalgique et anxiolytique de ces derniers [26,28]. Ainsi, de nombreux indicateurs sont en faveur d'un potentiel d'abus de ces substances [7,29–31]. La prévalence du mésusage dans la population générale a été évaluée pour la première fois en 2014 à 1,1% sur un échantillon de 1500 individus au Royaume-Uni [32]. Une revue systématique de la littérature a relevé une prévalence dans la population générale de 1,6% [33] qui, selon les auteurs, augmente pour atteindre entre 22% et 68% chez des individus en situation d'abus aux opioïdes [34,35].

En France, l'évolution de la consommation de gabapentinoïdes est suivie par l'ANSM à travers les programmes du réseau français d'addictovigilance, ainsi que le dispositif TREND de l'OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Il est ainsi noté une forte augmentation des notifications concernant la prégabaline depuis 2017, en particulier concernant les ordonnances falsifiées et la consommation dans un contexte de mésusage et/ou de dépendance, ainsi que l'utilisation par des sujets sous médicaments de substitution opioïde ou avec des antécédents d'abus.[36–38]. Cette dernière semble bien plus sujette au mésusage que la gabapentine [39,40]. Ainsi, plus de 12% des usagers de prégabaline identifiés sont concernés contre environ 6% pour la gabapentine [39]. Les conséquences de ce mésusage ne sont pas négligeables, car il est estimé qu'environ 11% des consommateurs de gabapentinoïdes en situation de mésusage développeront une addiction à ces substances dans les deux ans [39]. Enfin, deux cas de décès impliquant la prégabaline ont été notifiés depuis 2013 sur le territoire national. Dans les deux cas, une association avec la méthadone a été relevée [36].

2. Pharmacologie

a. Pharmacocinétique

i. Gabapentine

La gabapentine est un antiépileptique de deuxième génération indiqué dans les épilepsies partielles simples ou complexes, seule ou en association, et disponible sous forme de comprimés, de gélules et de solutions buvables [41]. Elle est également efficace dans le

traitement des douleurs neuropathiques périphériques permanentes ou fulgurantes. La gabapentine est absorbée lentement et selon un processus d'absorption non linéaire [41]. Le pic d'absorption est fonction de la dose administrée : le T_{max} est d'environ 1,7 h pour de faibles doses (100 mg) et de 3 à 4 heures après prise unique d'une dose élevée. La gabapentine, hydrophile, est absorbée activement au niveau de l'intestin grêle via les transporteurs d'acides aminés de type-L (LAT) et en particulier le transporteur LAT1. Une saturation de ces transporteurs est possible. La biodisponibilité n'est pas influencée par les prises alimentaires, et l'administration concomitante avec les autres antiépileptiques n'affecte pas sa concentration plasmatique. Toutefois, l'association d'un antiacide peut réduire jusqu'à 25% la biodisponibilité de la gabapentine. Il a été établi chez une cohorte de patients coréens qu'un polymorphisme dans le gène ABCB1 avait une influence sur l'absorption de la gabapentine [42].

La biodisponibilité orale absolue diminue considérablement avec l'accroissement de la dose: elle est d'environ 80% pour une dose de 100 mg / 8 h et tombe à 27% pour une dose de 1600 mg / 8h [41]. La gabapentine possède un volume de distribution de 0,8 L/kg et diffuse notamment dans le lait maternel et dans le liquide cérébro-spinal. La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et pénètre dans les globules rouges. Les concentrations de gabapentine sont donc identiques dans le sang total et le plasma [41].

La gabapentine est très peu métabolisée (< 1% de la dose) et présente une demi-vie d'élimination de 5 à 7 h. Cette molécule n'est pas un modulateur des cytochromes P450 [43]. Elle est éliminée sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique de la gabapentine est fortement influencée par la fonction rénale [44]. La durée d'élimination du médicament est augmentée chez les patients (notamment âgés) avec une faible clairance de la créatinine ou chez les patients hémodialysés, nécessitant de ce fait un ajustement de la posologie [45].

Il existe une forme gabapentine-enacarbil, un promédicament sous forme d'acyloxyalkylcarbamate de gabapentine. Ce précurseur est également transporté activement et permet une délivrance prolongée de gabapentine [46]. D'autres formulations de la gabapentine ont été développées, notamment des formes à libération prolongée qui ont pour effet d'augmenter l'exposition tout en diminuant les fluctuations hors de la zone d'efficacité du médicament [47].

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de la gabapentine lors de la grossesse et de l'allaitement. Toutefois, Kristensen et al. ont rapporté que 2,34% de la dose maternelle (ajustée au poids corporel en mg/kg) était administrée à l'enfant via l'allaitement [48], une

estimation comparable aux données du Centre de Référence des Agents Tératogène [49]. On note un passage transplacentaire en cours de grossesse [50].

ii. Prégabaline

La prégabaline est un antiépileptique de dernière génération qui est indiqué dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association, chez l'adulte, ainsi que dans le traitement des douleurs neuropathiques et des troubles anxieux généralisés. Elle se présente sous forme de gélules ou de solutions buvables [51].

La prégabaline possède une pharmacocinétique linéaire, contrairement à la gabapentine. L'absorption, tout au long du tube digestif, est rapide, avec un T_{max} de moins d'une heure pour le sang et de 8 h pour le liquide céphalorachidien. Tout comme la gabapentine, la prégabaline est une molécule hydrophile dont le passage à travers les membranes cellulaires se fait par un transport actif via les transporteurs LAT. La prégabaline ne semble pas avoir d'influence sur la pharmacocinétique d'autres antiépileptiques classiquement utilisés [41].

La biodisponibilité est supérieure à 90% sans phénomène de saturation observé à forte posologie (de 75 à 900 mg par jour) [51]. La prégabaline présente un volume de distribution de 0,5 L/kg. Comme pour la gabapentine, on observe une absence de liaison aux protéines plasmatiques et des concentrations identiques dans le sang total et le plasma [51].

La prégabaline est également très faiblement métabolisée (< 2%) et 98% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines [43]. La demi-vie moyenne d'élimination de la prégabaline est de 6,3 h [43], mais cet intervalle augmente pour des patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min [52].

La prégabaline passe dans le lait maternel, 7% de la dose administrée à la mère (en mg/kg) est retrouvée dans le lait [53]. On observe également un passage transplacentaire [54]. Son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents [55].

iii. Microgabaline

La mirogabaline-bésylate (sous le nom de spécialité Tarlige®) est un gabapentinoïde administré par voie orale dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Cette molécule possède une AMM au Japon et est en phase d'évaluation en Asie.

La description de sa pharmacocinétique est encore incomplète. Cependant, des résultats d'études de phase 1 montrent que la mirogabaline est rapidement absorbée avec un T_{max} d'environ 1 h [56]. La mirogabaline semble avoir une pharmacocinétique linéaire aux doses étudiées. L'élimination est essentiellement urinaire sous forme inchangée (environ 70%). La

demi-vie d'élimination est courte, d'environ 3 à 5 h [56]. Il n'y a pas de données disponibles pour l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, et pas d'évaluation en traitement pédiatrique.

iv. **Phenibut**

Le phenibut ou acide 4-amino-3-phényl-butyrique est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), autorisé en Russie dans le traitement de l'anxiété, du sevrage alcoolique, du bégaiement, de l'énurésie et de l'insomnie [57]. Il a été identifié en tant que nouvelle substance psychoactive (NPS) en Suède en 2011 et notifié au système d'alerte rapide de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) en 2012.

Le phenibut est administré par voie orale, sous forme de comprimé de 250 mg [58], avec des schémas posologiques de 250 à 750 mg par prise avec 3 prises par jour. De rares cas de mésusage avec administration intranasale et intrarectale ont été décrits [57].

L'absorption est élevée, la molécule diffuse largement, notamment à travers la barrière hématoencéphalique (environ 0,1% de la dose administrée du médicament pénètre dans le tissu cérébral, et la perméabilité est augmentée chez les jeunes et les personnes âgées).

La distribution est importante dans le foie et les reins. Le phenibut est métabolisé au niveau hépatique (80-95%), et ses métabolites sont pharmacologiquement inactifs. Il n'y a pas d'accumulation à fortes concentrations. Une potentialisation des somnifères, des analgésiques narcotiques, des antiépileptiques, des antipsychotiques et des antiparkinsoniens est rapportée [58].

La demi-vie d'élimination est de 5,3 h [12], avec une cinétique bicompartimentale présentant un réservoir dans les tissus cérébraux. Environ 5% du médicament sont excrétés par les reins sous forme inchangée, la majorité étant éliminée par voie biliaire [58].

Le phenibut est administré en pédiatrie à partir de 3 ans à posologie réduite de moitié. Il doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et durant l'allaitement [58].

b. Pharmacodynamie

Les gabapentinoïdes sont des analogues du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (Figure 1). Les gabapentinoïdes, malgré leur nom, n'ont pas d'activité gabaergique [51] ni d'activité sur les récepteurs GABA-A, GABA-B et sur les récepteurs des benzodiazépines à l'exception du phénibut [59]. Ces molécules agissent par inhibition prédominante de la transmission glutamatergique, par inhibition sélective des

canaux calciques voltages-dépendants à sous-unités $\alpha 2\delta$ -1 et $\alpha 2\delta$ -2 (canaux Cav2.1 et 2.2), s'opposant à la libération de glutamate et de la substance P (d'où leurs effets analgésiques annexes) par exocytose [3,43] dans la fente synaptique [60]. La mirogabaline se lie et module quant à elle la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 des canaux calciques voltage-dépendants. Elle présente un profil de liaison unique et une longue durée d'action [61]. Quant au phenibut, bien que disponible sous forme racémique, il doit son activité à l'énantiomère R. Se liant au récepteur GABA-B, comme le baclofène, le R-phenibut présente cependant une affinité 10 à 15 fois plus faible. Il possède également une activité au niveau des récepteurs GABA-A et de la dopamine [57].

Le principal mécanisme d'action anti-nociceptive/anti-hyperalgésique des gabapentinoïdes dans les modèles de douleur inflammatoire semble être le blocage des canaux calciques voltage-dépendants Cav2.1 et 2.2 des neurones sensoriels primaires, conduisant à une libération réduite de neurotransmetteurs au sein de la zone rachidienne et médullaire [51]. L'inhibition des récepteurs au glutamate via une liaison co-agoniste principalement au niveau de la moelle épinière, l'activation de divers types de canaux potassiques au niveau de la moelle épinière et en périphérie, ainsi que l'activation des voies de modulation de la douleur descendante noradrénergique et sérotoninergique peuvent également contribuer aux effets observés [62].

La gabapentine, la prégabaline et la mirogabaline ont des affinités plus importantes pour les sous unités $\alpha 2\delta$ -1 (Kd de 59, 62,5 et 13,5 nM, respectivement) que pour les sous-unités $\alpha 2\delta$ -2 (Kd de 153, 125, 22,7 nM, respectivement) [63,64]. Aucune étude d'affinité n'a été publiée pour le phenibut à notre connaissance.

Les sujets sans antécédent d'addiction semblent peu à risque de développer une addiction aux gabapentinoïdes, contrairement aux patients souffrants d'addiction aux opiacés [1]. Le potentiel addictogène de la prégabaline est supérieur à celui de la gabapentine en raison de son absorption rapide, d'un court délai d'action, et de son action proportionnelle à la dose [1]. A forte dose, la gabapentine présente toutefois un potentiel addictogène qui rejoint celui de la prégabaline [33]. Le profil addictif du phénibut semble être similaire aux autres gabapentinoïdes [57].

3. Toxicologie clinique

a. Intoxication aiguë

i. Gabapentine

Les essais chez l'animal démontrent une faible toxicité : ataxie et sédation chez le rat et la souris pour des doses supérieures à 400 mg/kg per os, ataxie et troubles respiratoires à 2 000 mg/kg en intraveineux et 8 000 mg/kg per os. Chez le volontaire sain, des doses de 3 600 mg/j sont bien tolérées [65]. Il existe peu de données sur les intoxications aiguës, néanmoins les données de la littérature décrivent des intoxications bénignes pour des doses allant jusqu'à 96 000 mg de gabapentine [33].

Lors d'une prise au-delà des doses thérapeutiques habituelles, les effets cliniques se manifestent généralement dans les 5 h, avec une médiane de présentation à 2 h, et persistent moins de 24 h [66]. Les effets indésirables associés aux doses thérapeutiques peuvent se manifester sous forme d'ataxie, de vertiges, de diplopie, de céphalées, de nystagmus, de somnolence et de tremblements [67]. A de fortes doses ou lors d'intoxications, des symptômes plus bruyants peuvent apparaître: troubles de l'élocution, nausées, vomissements, diarrhée, perte de connaissance, hypotension artérielle voire choc, tachycardie, trouble de la conduction cardiaque, confusion, trouble de la conscience voire coma [66,68,69]. La survenue de ces événements présente une relation dose effet [70]. A dose toxique, cette relation est soumise à

une forte variabilité interindividuelle [68]. Les personnes âgées, les consommateurs d'opioïdes forts, les insuffisants rénaux et les patients dialysés sont plus à risque de présenter des complications graves [68]. L'association de la gabapentine à l'héroïne, la méthadone, la morphine ou d'autres opioïdes majore le risque de décès par overdose aux opiacés par dépression respiratoire [34,80–82]. Le nombre de décès suite à la consommation de gabapentine en association avec de l'héroïne est en augmentation et semble être sous-estimé [81]. En effet, la recherche de gabapentine chez les sujets décédés suite à l'usage d'opiacés n'est pas systématique [83]. Les cas d'intoxication aiguë sont rares. Une synthèse des concentrations sanguines, des doses supposées ingérées, de la symptomatologie et de la prise en charge thérapeutique est présentée dans le tableau 1.

ii. Prégabaline

Les effets indésirables associés aux doses thérapeutiques se manifestent par l'apparition notamment d'ataxie, troubles cognitifs, diplopie, asthénie, céphalées, somnolence, tremblements et vertiges [67]. En dessous de 3 000 mg, il n'est rapporté que des effets

indésirables peu sévères chez des patients sans comorbidité [84]. A forte dose ou lors d'intoxications, des symptômes plus bruyants peuvent apparaître: somnolence, céphalées, tremblements, convulsions, tachycardie, hypotension et coma [84–86]. Une étude effectuée chez l'animal a mis en évidence une levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires des opioïdes, initialement tolérants à la morphine, auxquels il a été administré une faible dose de prégabaline [81]. Chez l'homme, l'association de la prégabaline à l'héroïne, la méthadone, la morphine ou d'autres opioïdes augmente le risque de décès par dépression respiratoire [80,82,87]. Néanmoins les données de la littérature décrivent des intoxications bénignes pour des doses allant jusqu'à 9 000 mg de prégabaline [33]. Les cas d'intoxication aiguë sont rares, une synthèse des concentrations sanguines, des doses supposées ingérées, de la symptomatologie et de la prise en charge thérapeutique est présentée dans le tableau 2.

b. Intoxication subaiguë et chronique

i. Gabapentine

1. Généralités

Les premiers symptômes d'intoxication par gabapentine peuvent apparaître à partir de 1 000 mg/jr, cependant la dose thérapeutique maximum est de 3 600 mg/jr [33,70]. Au-delà de cette dose, la sévérité du tableau clinique ne présente pas de corrélation avec la dose ingérée [68]. Lors d'un mésusage, il est rapporté des doses allant de 1 500 à 12 000 mg/jr [33].

2. Symptômes neurologiques

La gabapentine, par son action sur le système nerveux et notamment cérébello-vestibulaire, peut induire de nombreux symptômes. L'action sur le système nerveux central peut induire des céphalées, des troubles de la mémoire, une somnolence, une asthénie, des dystonies, des tremblements d'intention ou aggraver une épilepsie existante [9,70,85,92–95]. Sur le plan cérébello-vestibulaire sont fréquemment décrits des vertiges, des troubles de la statique [70,85,92,96]. Des troubles visuels en lien avec une atteinte nerveuse sont rapportés, [70,95,96]. Sur le plan neuropériphérique ont été décrits fréquemment des dystonies, des myoclonies et des tremblements [94,96–104].

3. Symptômes neuro-psychiatriques

Des troubles psychiques sont fréquemment rapportés, notamment une forte anxiolyse mais également de façon paradoxale anxiété, agitation, épisodes de confusion, nervosité, troubles mémoriels et de la concentration, insomnies, cauchemars et dépression [9,85,92,96,97].

4. Symptômes de la sphère abdominale

Les symptômes digestifs sont les deuxièmes plus fréquents lors de la prise de gabapentine. Des cas de nausées, de vomissements, de constipation ou des diarrhées sont fréquents, des cas d'hépatite ont également été décrits [85].

5. Symptômes autres

Sur le plan endocrinien, des troubles de la fonction sexuelle sont rapportés. Sur le plan biologique, des troubles hématopoïétiques prédominant sur la lignée blanche [105] [85] et les plaquettes [96,106] [85] sont retrouvés sans atteinte de la lignée rouge.

6. Grossesse

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction [45]. Chez l'homme, la gabapentine favorise les fausses couches spontanées, notamment au premier semestre, les prématurités et les petits poids pour l'âge gestationnel, avec de rares communications interventriculaires [96,107]. La gabapentine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

7. Symptômes de sevrage

En cas d'arrêt brutal du traitement, un syndrome de sevrage peut apparaître. Les principaux symptômes sont des troubles neuropsychiatriques de type confusion, agitation, anxiété, délire, désorientation, catatonie, insomnie, asthénie associée à des céphalées, des tremblements, une photophobie, une akathisie et des dystonies [30,65,108–115]. Sur le plan cardiaque sont rapportés des épisodes de douleur thoracique, palpitation, de tachycardie et d'hypertension [30,65,109–111,114]. Des troubles gastro-intestinaux de type douleur abdominale, diarrhées et nausées sont également présents [30,109]. Des symptômes tels que des fébricules, des diaphorèses ou une sècheresse buccale peuvent aussi être observés [109–111].

ii. Prégabaline

1. Généralités

La prégabaline semble présenter une relation dose effet dès l'administration d'une dose de 150 mg/jr [116], la dose thérapeutique maximum étant de 600 mg/jr [33]. La présentation clinique est polymorphe [68].

2. Symptômes neurologiques

L'action sur le système nerveux central peut induire un effet antalgique mais également somnolence, asthénie, céphalées, troubles mnésiques et paresthésies [85,88,93,116–124]. Sur le plan cérébello-vestibulaire des vertiges sont fréquemment décrits, des tremblements, des troubles de la coordination, de la marche et de la statique [85,88,116–122]. Des troubles visuels en lien avec une atteinte nerveuse sont rapportés [116–118,120,122]. Sur le plan neuropériphérique ont été décrits des crampes musculaires, des myalgies, des arthralgies, des fasciculations et des tremblements [118,122].

3. Symptômes neuro-psychiatriques

Des troubles psychiques sont fréquemment rapportés, notamment des effets aphrodisiaques ou une forte anxiolyse mais également de façon paradoxale anxiété, euphorie, discours

incohérents, insomnie, dépression, des comportements à risque [85,116,117,122,125–128] et rarement des idées suicidaires, une auto-agressivité, des troubles de l'attention ou une apathie [116,117,127,129,130].

4. Symptômes cardiaques

Des cas de mort subite font la gravité de l'atteinte cardiaque [85], ils pourraient être en lien avec des troubles de la conduction atrio-ventriculaire de haut degré [123]. Palpitation, malaise, angor, dyspnée et œdème ont été rapportés [118,120,122,129]. La prise de prégabaline peut favoriser une décompensation cardiaque globale chez les insuffisants cardiaques [131,132]. Sa prise chronique peut entraîner une cardiomégalie avec un épanchement péricardique et une insuffisance cardiaque gauche [133] ou une cardiomyopathie avec hypertrophie ventriculaire gauche et dysfonction bi-ventriculaire pouvant être partiellement résolutive à l'arrêt du traitement [134].

5. Symptômes de la sphère abdominale

Les symptômes digestifs sont fréquents lors de prise de prégabaline. Les symptômes rapportés sont douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipations ou diarrhées [88,118,120,122].

6. Symptômes autres

Sur le plan endocrinien et métabolique ont été rapportés un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, une hyponatrémie, une hyperprolactinémie, une gynécomastie [88,118,120–122,135]. Des troubles sexuels ont été rapportés [118,136].

Tout comme avec la gabapentine ont été décrits une atteinte de l'hématopoïèse avec une atteinte mixte de la lignée blanche [85,120,137,138] et de la lignée plaquettaire [85,120].

7. Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction [55]. Chez l'homme, elle induit une augmentation des fausses couches spontanées, des naissances prématurées et peut entraîner des malformations majeures [107,139–141]. Il a été mis en évidence une diminution du poids de naissance ainsi que de la taille et du périmètre crânien [107,139–141].

8. Symptômes de sevrage

En cas d'arrêt brutal du traitement un syndrome de sevrage peut apparaître, associé notamment à des troubles neuropsychiatriques au premier plan qui peuvent se présenter sous forme d'épisode d'agitation, d'hallucinations, de dépression, d'ataxie, d'insomnie, de somnolence et de céphalées [30,125,142–145]. Sur le plan cardiaque, des épisodes de palpitations et hypertension [30,125,143,144] sont rapportés, ainsi que des troubles gastro-intestinaux de type nausées et diarrhées [30,143–145]. Y sont parfois associés des symptômes tels que des tremblements et des diaphorèses [30,125,144]. Des convulsions incluant des états de mal épileptiques et les états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline [55].

c. Prise en charge médicale

i. Prise en charge de l'intoxication aiguë

En cas de symptomatologie grave ou de défaillance d'organe (trouble de la conscience, du rythme cardiaque, hypotension voire choc, insuffisance rénale aiguë), il doit être discuté de l'intubation pour la mise sous ventilation artificielle et la mise en place d'une hémodialyse [66,68,69,72,75,146,147]. En cas de co-ingestion d'opioïdes, il faut considérer l'intoxication comme à risque de gravité. Dans ce cas précis, il faut mettre en place un traitement par naloxone en intraveineux pour le traitement de l'intoxication aux opioïdes [148,149]. Devant l'absence d'antidote spécifique, le reste du traitement associe une décontamination gastro-intestinale par charbon activé dans la première heure suivant l'ingestion, en respectant ses contre-indications, et un traitement symptomatique [65,150]. En cas de symptômes neurologiques, cardiaques, hépatiques ou rénaux en l'absence de détresse vitale, une surveillance hospitalière jusqu'à la régression ou la disparition de ces symptômes est préconisée.

Le flumazénil a montré une efficacité chez un patient intoxiqué par gabapentine [75]. Cependant, étant données les cibles pharmacologiques de la gabapentine et celle des benzodiazépines (récepteur GABA-A), il n'existe pas de rationnel permettant d'appuyer cette observation unique [51]. En l'absence de co-ingestion de benzodiazépines, l'administration de flumazénil n'est par recommandée dans les intoxications aux gabapentinoïdes.

ii. Sevrage

La gabapentine et la prégabaline présentent une forte dépendance physique mais une faible dépendance psychologique [1,24]. La décroissance des doses de prégabaline doit se faire

progressivement. Une décroissance sur une semaine est suffisante pour des doses allant jusqu'à 600 mg/jr [144,145,151,152]. Cependant, chez certains patients la diminution des doses doit être plus progressive et se réalise sur plusieurs mois [129]. Une décroissance longue de 12 à 24 semaines avec une diminution de 25% à 30% de la dose de prégabaline sans dépasser 50 à 100 mg permet d'éviter la survenue de syndrome de sevrage [145].

4. Aspects analytiques

a. Matrices biologiques

Différents types de matrices peuvent être utilisés pour mettre en évidence une exposition aux gabapentinoïdes. Leur choix est principalement orienté par le contexte de l'analyse toxicologique (suivi thérapeutique pharmacologique, études de prévalence ou analyses médico-légales) et son objectif (détection ou quantification) ainsi que par le délai écoulé entre la prise du médicament et le prélèvement.

i. Sang

Le sang est la matrice classiquement utilisée pour mettre en évidence une exposition récente à des xénobiotiques, de l'ordre de quelques heures. Aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques de référence sont de l'ordre de 2 à 8 µg/mL pour la prégabaline et de 2 à 20 µg/mL pour la gabapentine [153]. Pour la prégabaline, ces intervalles peuvent cependant être augmentés chez certains patients prenant la dose maximale recommandée de 600 mg/jr, il a alors été observé des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre atteignant 14,2 µg/mL [154]. Contrairement à la prégabaline dont l'absorption est linéaire, les concentrations plasmatiques de gabapentine n'augmentent pas proportionnellement à la dose. Ceci entraîne des variations interindividuelles importantes et rend plus difficile l'interprétation des concentrations plasmatiques [155]. Une récente étude de suivi thérapeutique pharmacologique a montré que seuls 3,5% des patients traités par gabapentine ont des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques et 31% présentent des concentrations infra-thérapeutiques (n=223) [156].

Les directives du consensus proposé par le groupe d'experts AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) pour la surveillance thérapeutique des médicaments en psychiatrie définissent les seuils d'alerte dans le plasma à 10 µg/mL pour la prégabaline et à 25 µg/mL pour la gabapentine [157]. Des concentrations supérieures à ces seuils peuvent donc indiquer un potentiel abus ou surdosage de ces substances. Cependant, il

est difficile d'établir avec exactitude les niveaux sanguins toxiques et létaux de ces deux médicaments en raison du manque de cas rapportés où ils sont considérés comme étant la cause principale de l'intoxication ou du décès. Les gabapentinoïdes sont en effet régulièrement associés à d'autres substances psychoactives, en particulier des opioïdes, des benzodiazépines, des antidépresseurs ou de l'alcool [158]. Les concentrations sériques retrouvées dans des cas d'intoxications non mortelles, avec des symptômes allant de la somnolence au coma, sont présentées dans le Tableau 3.

ii. Urine

Les gabapentinoïdes sont majoritairement éliminés dans l'urine sous forme inchangée (moins de 1% de la dose est métabolisée) [155]. Une étude clinique limitée à un seul patient, ayant une fonction rénale normale, a permis de détecter une prise unique de prégabaline jusqu'à 2 à 3 jours après administration (56 h après la prise d'une dose de 75 mg, 64 h après la prise d'une dose de 150 mg) [167]. La demi-vie d'élimination de la prégabaline atteignant généralement 5 à 7 h chez les individus sains [155], elle peut être détectée dans les urines jusqu'à maximum 5 à 6 jours post-administration, selon Spigset et al. [167]. Cependant, la fenêtre de détection des gabapentinoïdes dans l'urine peut varier d'un individu à l'autre. Randinitis et al. ont retrouvé une corrélation entre la clairance de la prégabaline et celle de la créatinine, dans une étude menée auprès de 26 patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination de la prégabaline peut ainsi être allongée jusqu'à 25 h chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min [52].

Les concentrations urinaires sont peu informatives, elles dépendent de la diurèse de l'individu [168]. L'intérêt principal de cette matrice réside dans le fait que le prélèvement est non invasif et qu'elle peut ainsi être utilisée dans les enquêtes de dépistage. L'ajout de la prégabaline et de la gabapentine aux tests urinaires classiques semble pertinent au regard de l'augmentation des cas d'abus de ces substances [169–171].

iii. Cheveux

L'analyse des cheveux est un outil diagnostique qui suscite un intérêt croissant en toxicologie. L'intérêt principal réside dans la large fenêtre de détection qui permet d'étudier de façon rétrospective les substances auxquelles a été exposé un individu. En effet, la croissance moyenne étant de 1 cm/mois, les cheveux permettent, selon leur longueur, d'identifier les

drogues et médicaments consommés de quelques semaines à plusieurs années avant le prélèvement d'échantillon [172]. Ils permettent également d'étudier cette consommation sur des périodes spécifiques grâce à la segmentation des mèches. L'analyse des cheveux est donc particulièrement intéressante en toxicologie clinique, pour vérifier l'observance à un traitement, comme en toxicologie médico-légale, pour évaluer un antécédent de conduite addictive, identifier les causes d'une intoxication ou révéler l'administration de drogues à l'insu de la personne en cas de suspicion de soumission chimique [173].

La recherche des gabapentinoïdes dans les cheveux a donné lieu à plusieurs études. Trois publications récentes évoquent notamment la détermination simultanée de plusieurs substances psychotropes, y compris des antiépileptiques, mais seule l'une d'elles a permis la détection de gabapentine dans trois cas *post-mortem* [174–176]. Trois méthodes ont aussi été développées spécialement pour quantifier la prégabaline dans les cheveux et ont pu être appliquées à des échantillons humains [173,177,178], mais seules deux publications (Pauly et al., Kintz et al.) présentent des cas où la concentration mesurée est associée à une dose administrée. L'interprétation des concentrations capillaires de prégabaline et de gabapentine est délicate. L'hypothèse d'un faible taux d'incorporation de la prégabaline, dû à sa fonction acide, expliquerait les faibles concentrations détectées (de l'ordre du pg/mg pour des doses de l'ordre du mg). De plus, toute matrice capillaire nécessite une étape de préparation avant analyse afin d'éliminer d'éventuelles contaminations extérieures puis d'extraire la substance d'intérêt. Or, la prégabaline étant fortement hydrophile, il a été montré que son extraction dans les solvants conventionnels est faible. Il est donc probable qu'une prise unique de prégabaline ne soit pas détectée dans les cheveux [173]. Enfin, l'analyse capillaire peut être utilisée pour mettre en évidence un usage abusif de prégabaline chez des patients toxicomanes sous surveillance, en particulier chez ceux sous traitement de substitution aux opiacés, pour qui les gabapentinoïdes permettent de potentialiser les effets de leur traitement [27,177]. Les concentrations de prégabaline et de gabapentine détectées dans les cheveux sont présentées dans le Tableau 4.

iv. Salive

La collecte de la salive est simple et non-invasive. C'est une matrice d'intérêt pour les études de dépistage multi-analytes. Elle a ainsi été employée lors d'une étude réalisée sur 388 patients sous traitement de substitution aux opiacés, afin d'évaluer la prise concomitante d'autres substances, incluant pour la première fois la prégabaline et la gabapentine. Cette

étude a permis de mettre en évidence l'usage abusif de la prégabaline chez ces patients, puisqu'elle a été détectée chez 19% d'entre eux (n=73), contre seulement 1% (n=4) pour la gabapentine [179]. Il semble donc pertinent d'ajouter ces médicaments à la liste des substances testées en routine lors des dépistages salivaires. De plus, dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques, une corrélation entre la dose consommée et les concentrations salivaires semble exister. Cependant, pour la gabapentine, les concentrations salivaires représentent 2,4 à 10% des concentrations sériques, nécessitant l'utilisation d'une méthode analytique plus sensible [180].

v. Analyses *post-mortem*

Différents types de matrices ont été analysées dans un cadre médico-légal, telles que le sang total (périphérique ou cardiaque), l'urine, la bile, le contenu gastrique, l'humeur vitrée, les reins, le foie ou les cheveux [168,174,181]. L'interprétation des concentrations mesurées dans le sang total *post-mortem* est difficile puisque la prégabaline ou la gabapentine sont souvent associées à d'autres xénobiotiques [182,183]. Seuls quatre cas rapportés dans la littérature attribuent le décès uniquement à la toxicité de l'un de ces deux médicaments [5,73,181,182]. Les études des équipes d'Elliott et de Tharp, menées respectivement sur 93 et 104 cas d'autopsie, proposent des seuils à partir desquels l'intoxication à ces médicaments peut être considérée comme un facteur probable de décès. Ils ont été établis respectivement à 25 µg/mL pour la prégabaline et à 34 µg/mL pour la gabapentine [158,184]. Enfin, il est supposé que ces deux gabapentinoïdes ne sont pas sujets à une redistribution *post-mortem*, au regard de la comparaison effectuée entre les taux mesurés dans le sang cardiaque et périphérique [168,185]. Dans le Tableau 5 sont présentées les concentrations sanguines mesurées dans les cas d'autopsie pour lesquels il est considéré qu'un gabapentinoïde a contribué au décès.

b. Méthodes analytiques

Différentes méthodes analytiques permettent la détection et le dosage des gabapentinoïdes. Ces méthodes doivent être validées en suivant les recommandations internationales [188,189]. En 2014, Kostic et al. ont publié une revue de la littérature des méthodes analytiques de détection des antiépileptiques (prégabaline, gabapentine et vigabatrine) dans les spécialités pharmaceutiques [190]. Les méthodes utilisées sont majoritairement la spectrophotométrie (42%) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP) (33%). D'autres techniques telles que l'électrophorèse capillaire, la chromatographie gazeuse ou la chromatographie sur

couche mince sont plus rarement décrites (< 6%). Nous nous intéresserons ici aux méthodes de détection de la prégabaline et de la gabapentine décrites dans les matrices biologiques.

i. Stabilité

La prégabaline est stable dans le plasma pendant 1 mois à température ambiante, à +4°C et à -20°C [191], dans le sérum pendant 22 h à température ambiante et 1,5 mois à -20°C [192]. La gabapentine semble stable dans le plasma pendant 24 h à température ambiante [193], 2 mois à -20°C [194] et 1 mois à -80°C [195]. Elle ne présente pas de dégradation dans le sang, pendant 8 jours à température ambiante, à +4°C ou à -20°C [196].

ii. Immuno-analyse

Des immuno-essais permettant la détection qualitative rapide de la prégabaline ont été développés. Ceux-ci reposent notamment sur une technologie de biopuces pour des essais immunologiques multi-analytes simultanés, basée sur des tests Elisa Multiplex avec une détection par chimioluminescence [197]. La prégabaline est détectée avec des limites de détection à 1000 ng/mL dans le sang et 300 ng/mL dans les urines. Il existe également des méthodes reposant sur une technique immuno-enzymatique qui permet la détection de la prégabaline dans l'urine au seuil de 500 ng/mL [198]. Ces méthodes sont largement utilisées en toxicologie hospitalière de routine mais présentent des limites de détection élevées et peuvent présenter des réactions croisées avec d'autres xénobiotiques.

iii. Electrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire est une méthode de séparation efficace et robuste pour quantifier les médicaments dans des échantillons biologiques. En effet, le volume d'échantillon nécessaire est faible, l'analyse est sélective, d'un faible coût et utilise de faibles quantités de solvants polluants [199]. Toutefois, des extractions complexes et une faible sensibilité ont entravé son utilisation dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique. Pour surmonter cette limite et augmenter la sensibilité, Chang et Wang ont combiné la technique de pré-concentration (ou stacking) à l'acétonitrile et la détection de la fluorescence induite par laser pour le dosage de la gabapentine [200]. L'électrophorèse capillaire peut aussi être couplée à une détection en spectrométrie de masse (MS) et notamment avec un analyseur à temps de vol

(ou TOF, *Time of Flight*) [201]. Les composés polaires ou ionisés sont alors séparés sous un faible débit avant d'être transférés vers le détecteur, en mode ESI (Electrospray Ionization). Le choix du solvant et du pH de la phase sont essentiels afin de permettre la migration et l'ionisation des composés.

iv. Spectrophotométrie et spectrofluorimétrie

La spectrophotométrie et la spectrofluorimétrie sont souvent utilisées pour le dosage des gabapentinoïdes dans les préparations pharmaceutiques [190]. Les antiépileptiques, structurellement proches du GABA, présentent néanmoins une faible absorption dans l'ultraviolet (UV) [202]. Cela nécessite donc des méthodes spectrofluorimétriques et spectrophotométriques plus sensibles. Ces méthodes peuvent aussi être utilisées pour une détection dans l'urine des gabapentinoïdes [202–204]. Les limites de détection décrites pour la prégabaline sont de 0,96 ng/mL pour la spectrofluorimétrie et 420 ng/mL pour la spectrophotométrie [203]. La limite de détection de la gabapentine est de 60 ng/mL en spectrofluorimétrie [202].

v. LC-DAD/FLD

La chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diode (LC-DAD) permet l'analyse d'échantillons par enregistrement de l'absorbance dans l'UV sur une gamme de longueur d'ondes de 200 à 595 nm [205]. De nombreuses méthodes de détection des antiépileptiques ont été développées dans le plasma notamment [194,206–211]. La détection par fluorescence (LC-FLD) permet une analyse plus sélective et plus sensible des composés, après extraction en phase solide [212,213].

vi. LC-MS et GC-MS

Les méthodes de chromatographie liquide ou gazeuse couplées à la spectrométrie de masse (LC-MS et GC-MS) sont des méthodes de choix en toxicologie [214,215]. Spécifiques et sélectives, les molécules sont séparées selon leur rapport masse sur charge (m/z). La GC-MS nécessite une extraction en phase solide ou liquide ainsi qu'une dérivation préalable et donc un pré-traitement complexe de l'échantillon [216,217]. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) permet de s'affranchir de cette étape.

Plusieurs méthodes de détection et/ou de quantification de la prégabaline et de la gabapentine en LC-MS/MS sont décrites dans diverses matrices: sang [218,219], plasma [191,220–223], sérum [192,224], urines [225], cheveux [173,178]. De la Vega et al. ont publié une méthode de détection et de quantification à haut débit de la gabapentine et de la prégabaline dans le sang *post-mortem* en LC-MS/MS et LC-TOF-MS, avec des limites de détection pour les deux analytes, à 0,1 µg/mL et 0,5 µg/mL respectivement. La LC-TOF-MS est alors utilisée comme test de dépistage initial, et la LC-MS/MS permet une confirmation et une quantification des molécules. Le taux de corrélation entre les deux instruments est de 100% pour les 1091 échantillons analysés [226].

vii. GC-MS/MS

Une méthode de quantification de la prégabaline dans les cheveux par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS) a été décrite en 2018 [177]. Après décontamination, extraction dans le méthanol et dérivation au chloroformiate d'éthyle, 50 mg de cheveux sont analysés. Les limites de détection et de quantification sont de 30 et 50 pg/mg, respectivement.

viii. LC-HRMS

Les méthodes de LC-MS ou GC-MS nécessitent des bibliothèques de référence. L'émergence de la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) permet de s'en affranchir en identifiant les molécules par leur masse exacte et leur fragmentation. Utilisée largement pour la détection des nouveaux produits de synthèse, plusieurs méthodes ont été décrites pour les gabapentinoïdes, en analyse capillaire notamment [176,227] ou dans des prélèvements post mortem [168]. Odoardi et al. ont ainsi publié une méthode de screening ciblé détectant plus de 170 molécules dans les cheveux, sur une prise d'essai de 30 mg et avec une limite de détection à 5 pg/mg pour la prégabaline [176]. La prégabaline est un composé amphotère de faible masse molaire, ce qui peut poser des problèmes de rétention sur les colonnes chromatographiques apolaires conventionnelles. L'utilisation d'une colonne HILIC (Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography) peut palier à ces problèmes en permettant la rétention des molécules polaires [168]. Il est à noter que la gabapentine peut être responsable

d'une interférence analytique avec l'amphétamine en LC-HRMS en raison d'une fragmentation en source de la molécule [228].

Une synthèse des informations importantes relatives aux deux molécules est présentée dans le Tableau 6.

Conclusion

Au cours des dix dernières années le mésusage des gabapentinoïdes a été largement documenté au niveau national et international. Ces molécules présentent un potentiel d'abus et de dépendance, cela est plus marqué pour la prégabaline en raison de ses effets euphorisants. Ce sont des médicaments bien tolérés et les intoxications aiguës sont le plus souvent bénignes, sauf en cas de poly-intoxication notamment avec des opiacés. La prégabaline augmente le risque de décès par overdose aux opiacés. En l'absence d'antidote spécifique, la prise en charge repose sur un traitement symptomatique. De nombreuses méthodes analytiques permettant la détection et le dosage de la prégabaline et de la gabapentine dans le sang, les urines et les cheveux ont été publiées, aujourd'hui les analyses sont le plus souvent effectuées en LC-MS/MS. La recherche des gabapentinoïdes devrait être effectuée systématiquement dans les cas de décès liés à l'usage de substances.

Bibliographie

- [1] Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2017;27:1185–215.
- [2] Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction. *Prescrire Int* 2012;21:152–4.
- [3] Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother* 2016;16:1263–77.
- [4] Kwok H, Khuu W, Fernandes K, Martins D, Tadrous M, Singh S, et al. Impact of Unrestricted Access to Pregabalin on the Use of Opioids and Other CNS-Active Medications: A Cross-Sectional Time Series Analysis. *Pain Med* 2017;18:1019–26.
- [5] Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanperä I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. *Forensic Sci Int* 2014;241:1–6.
- [6] Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2016;30:9–25.
- [7] Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction* 2016;111:1160–74.
- [8] Cashman J. Gabapentinoids. In: Krige A, Scott MJP, editors. *Analg. Major Abdom. Surg.*, Cham: Springer International Publishing; 2018, p. 51–64.
- [9] Anton RF, Latham P, Voronin K, Book S, Hoffman M, Prisciandaro J, et al. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020;180(5):728-736.
- [10] Estebe J-P. La gabapentine et la prégabaline en anesthésie. *Prat En Anesth Réanimation* 2008;12:269–72.
- [11] Hardman MI, Sprung J, Weingarten TN. Acute phenibut withdrawal: A comprehensive literature review and illustrative case report. *Bosn J Basic Med Sci* 2019;19(2):125-129.

- [12] Ahuja T, Mgbako O, Katzman C, Grossman A. Phenibut (β -Phenyl- γ -aminobutyric Acid) Dependence and Management of Withdrawal: Emerging Nootropics of Abuse. *Case Rep Psychiatry* 2018;9864285.
- [13] Deeks ED. Mirogabalin: First Global Approval. *Drugs* 2019;79:463–8.
- [14] Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs* 2020;80:363–84.
- [15] Johansen ME. Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015. *JAMA Intern Med* 2018;178:292.
- [16] Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA* 2018;320:2149.
- [17] Cairns R, Schaffer AL, Ryan N, Pearson S, Buckley NA. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilization and intentional poisonings. *Addiction* 2019;114:1026–34.
- [18] Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med* 2019;179:695-701.
- [19] Kumar AH, Habib AS. The role of gabapentinoids in acute and chronic pain after surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32:629–34.
- [20] Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS Med* 2017;14:e1002369.
- [21] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007938.
- [22] Caster O, Edwards IR, Norén GN, Lindquist M. Earlier discovery of pregabalin's dependence potential might have been possible. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:319–20.
- [23] 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.
- [24] Bonnet U, Richter E-L, Isbruch K, Scherbaum N. On the addictive power of gabapentinoids: a mini-review. *Psychiatr Danub* 2018;30:142–9.

- [25] Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Soc Adm Pharm* 2019;15:953–8.
- [26] Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, et al. Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLOS Med* 2019;16:e1002965.
- [27] Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Front Psychiatry* 2020;10:1022.
- [28] Throckmorton DC, Woodcock J. Combined Gabapentinoid and Opioid Use: The Consequences of Shifting Prescribing Trends. *Ann Intern Med* 2018;169:727-728.
- [29] Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *J Exp Pharmacol* 2017;9:13–21.
- [30] Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs* 2016;30:647–54.
- [31] Loftus H, Wright A. Potential misuse of pregabalin and gabapentin. *BMJ* 2014;348:g1290–g1290.
- [32] Kapil V, Green JL, Le Lait M-C, Wood DM, Dargan PI. Misuse of the γ -aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK: Letter to the Editors. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:190–1.
- [33] Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017;77:403–26.
- [34] Baird CRW, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid Abuse in Order to Potentiate the Effect of Methadone: A Survey among Substance Misusers. *Eur Addict Res* 2014;20:115–8.
- [35] Alblooshi H, Hulse GK, El Kashef A, Al Hashmi H, Shawky M, Al Ghaferi H, et al. The pattern of substance use disorder in the United Arab Emirates in 2015: results of a National Rehabilitation Centre cohort study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2016;11:19.

- [36] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance — CT022019023, 2019 [Document consulté sur le site : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9f3f8e0072d07adfb1a953a128bf7465.pdf le 19 juin 2020]
- [37] Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Therapies* 2017;72:491–501.
- [38] Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Usagers, marchés et substances : évolutions récentes (2018-2019), 2019. [Document consulté sur le site : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/usagers-marches-et-substances-evolution-recentes-2018-2019-tendances-136-decembre-2019/> le 19 juin 2020]
- [39] Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1260–9.
- [40] Bossard J-B, Ponté 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.
- [41] Bockbrader HN, Burger P, Knapp L. Pregabalin effect on steady-state pharmacokinetics of carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, valproate, and tiagabine. *Epilepsia* 2010;52(2):405-9.
- [42] Tran P, Yoo H-D, Ngo L, Cho H-Y, Lee Y-B. Population pharmacokinetics of gabapentin in healthy Korean subjects with influence of genetic polymorphisms of ABCB1. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2017;44:567–79.
- [43] Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9:105–15.
- [44] Yamamoto PA, Benzi JRL, Azeredo FJ, Dach F, Ianhez Júnior E, Zanelli CF, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of gabapentin in patients with chronic pain: Effect of OCT2 and OCTN1 gene polymorphisms. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;124:266–72.

- [45] PFIZER. Résumé des caractéristiques du produit - NEURONTIN 2018. [Document consulté sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62678755&typedoc=R> le 20 juin 2020]
- [46] Lal R, Sukbuntherng J, Luo W, Chen D, Vu A, Tovera J, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single escalating doses of gabapentin enacarbil: A randomized-sequence, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther* 2009;31:1776–86.
- [47] Swearingen D, Aronoff GM, Ciric S, Lal R. Pharmacokinetics of immediate release, extended release, and gastric retentive gabapentin formulations in healthy adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56:231–8.
- [48] Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and Breastfeeding: A Case Report: *J Hum Lact* 2006;22(4):426-8.
- [49] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Gabapentine dans l'épilepsie - Grossesse et allaitement 2018 [Document consulté sur le site : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=682 le 18 mai 2020]
- [50] Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of Gabapentin during Delivery, in the Neonatal Period, and Lactation: Does a Fetal Accumulation Occur during Pregnancy? *Epilepsia* 2005;46:1621–4.
- [51] 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.
- [52] Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of Pregabalin in Subjects with Various Degrees of Renal Function. *J Clin Pharmacol* 2003;43:277–83.
- [53] Lockwood PA, Pauer L, Scavone JM, Allard M, Mendes da Costa L, Alebic-Kolbah T, et al. The Pharmacokinetics of Pregabalin in Breast Milk, Plasma, and Urine of Healthy Postpartum Women. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc* 2016;32:NP1–8.

- [54] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Prégabaline - Grossesse et allaitement 2018 [Document consulté sur le site : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=644 le 18 mai 2020]
- [55] PFIZER. Résumé des caractéristiques du produit - LYRICA 2009. [Document consulté sur le site : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200221147392/anx_147392_fr.pdf le 18 mai 2020]
- [56] Brown K, Mendell J, Ohwada S, Hsu C, He L, Warren V, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of mirogabalin in healthy subjects: Results from phase 1 studies. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6:e00418.
- [57] Owen DR, Wood DM, Archer JRH, Dargan PI. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug Alcohol Rev* 2016;35:591–6.
- [58] ЮЖФАРМ (Yuzhfarm). Фенибут (Phenibut) 2007. [Document consulté sur le site : <https://www.vidal.ru/drugs/phenibut> le 18 mai 2020]
- [59] Ben-Menachem E. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia* 2004;45:13–8.
- [60] Tran-Van-Minh A, Dolphin AC. The 2 Ligand Gabapentin Inhibits the Rab11-Dependent Recycling of the Calcium Channel Subunit 2 -2. *J Neurosci* 2010;30:12856–67.
- [61] Burgess J, Javed S, Frank B, Malik RA, Alam U. Mirogabalin besylate in the treatment of neuropathic pain. *Drugs Today Barc Spain* 1998 2020;56:135–49.
- [62] Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120:1315–34.
- [63] Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect* 2016;4:e00205.
- [64] Domon Y, Arakawa N, Inoue T, Matsuda F, Takahashi M, Yamamura N, et al. Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha 2 \delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2018;365:573–82.
- [65] Baud F, Garnier R. 8.3.7 Gabapentine. *Toxicol. Clin., Paris: Lavoisier Médecine-Sciences*; 2017, p. 263.

- [66] Klein-Schwartz W, Shepherd JG, Gorman S, Dahl B. Characterization Of Gabapentin Overdose Using A Poison Center Case Series. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:11–5.
- [67] Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:405–21.
- [68] Wills B, Reynolds P, Chu E, Murphy C, Cumpston K, Stromberg P, et al. Clinical Outcomes in Newer Anticonvulsant Overdose: A Poison Center Observational Study. *J Med Toxicol* 2014;10:254–60.
- [69] Wade JF, Dang CV, Nelson L, Wasserberger J. Emergent Complications of the Newer Anticonvulsants. *J Emerg Med* 2010;38:231–7.
- [70] Wong ICK, Lhatoo SD. Adverse Reactions to New Anticonvulsant Drugs: *Drug Saf* 2000;23:35–56.
- [71] Fischer JH, Barr AN, Rogers SL, Fischer PA, Trudeau VL. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose. *Neurology* 1994;44:982–3.
- [72] Jones H, Aguila E, Farber HW. Gabapentin Toxicity Requiring Intubation in a Patient Receiving Long-Term Hemodialysis. *Ann Intern Med* 2002;137:74.
- [73] Middleton O. Suicide by Gabapentin Overdose. *J Forensic Sci* 2011;56:1373–5.
- [74] Torregrosa-de Juan E, Olagüe-Díaz P, Royo-Maicas P, Fernández-Nájera E, García-Maset R. Acute renal failure due to gabapentin. A case report and literature. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol* 2012;32:130–1.
- [75] Butler TC, Rosen RM, Wallace AL, Amsden GW. Flumazenil and Dialysis for Gabapentin-Induced Coma. *Ann Pharmacother* 2003;37:74–6.
- [76] Qiu X, Tackett E, Khitan Z. A case of gabapentin overdose induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy. *Clin Case Rep* 2019;7:1596–9.
- [77] Rissardo JP, Caprara ALF. Gabapentin-Associated Urinary Incontinence: A Case Verified by Rechallenge. *Clin Neuropharmacol* 2019;42:91–3.
- [78] Khalid Z, Hennen M-A, Aldana-Bernier L. Gabapentin Abuse by Nasal Insufflation: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol* 2019;39:89–91.

- [79] Martinez GM, Olabisi J, Ruckert L, Hasan S. A Call for Caution in Prescribing Gabapentin to Individuals With Concurrent Polysubstance Abuse: A Case Report. *J Psychiatr Pract* 2019;25:308–12.
- [80] Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case–control study. *PLOS Med* 2017;14:e1002396.
- [81] Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin: Risks in combining gabapentoids with heroin. *Addiction* 2017;112:1580–9.
- [82] Hill R, Dewey WL, Kelly E, Henderson G. Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition: Ethanol and pregabalin reverse oxycodone tolerance. *Br J Pharmacol* 2018;175:2492–503.
- [83] Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol* 2019;43:564–70.
- [84] Sjoberg G, Feychting K. Pregabalin Overdose in Adults and Adolescents - Experience in Sweden - Abstracts n°177of the 2010 International Congress of the EAPCCT T. *Clin Toxicol* 2010;48:240–318.
- [85] Fuzier R, Guitton E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L. Adverse Drug Reactions to Gabapentin and Pregabalin: A Review of the French Pharmacovigilance Database. *Drug Saf* 2013;36:55–62.
- [86] Dahan A, Tournoud C, Muller C, Gibaja V, Lapeyre-Mestre M, Bayle E, et al. Toxicomanie à la prégabaline par voie intranasale et troubles de la conduction cardiaque. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:S37–8.
- [87] Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend* 2017;174:58–64.
- [88] Montgomery S, Emir B, Haswell H, Prieto R. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1223–30.

- [89] Grossenbacher F, Kristner P, Birembaut N, Berger P, Djerada Z, Carolet C. Crise convulsive retardée ; rôle protecteur de l'éthanol lors des intoxications à la prégabaline ? *Toxicol Anal Clin* 2015;27:S50.
- [90] Ozturk HM, Morkavuk G. Nasal pregabalin overdose and myoclonus: a new way of misuse. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2019;29:216–9.
- [91] Elsayed M, Zeiss R, Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Intranasal Pregabalin Administration: A Review of the Literature and the Worldwide Spontaneous Reporting System of Adverse Drug Reactions. *Brain Sci* 2019;9:322.
- [92] Ness T. Case report on gabapentin. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:110–1.
- [93] Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database: Drugs and memory. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72:898–904.
- [94] Pina MA, Modrego PJ. Dystonia induced by gabapentin. *Ann Pharmacother* 2005;39:380–2.
- [95] Parsons B, Freynhagen R, Schug S, Whalen E, Ortiz M, Bhadra Brown P, et al. The relationship between the reporting of euphoria events and early treatment responses to pregabalin: an exploratory post-hoc analysis. *J Pain Res* 2019;Volume 12:2577–87.
- [96] Wilton LV, Shakir S. A Postmarketing Surveillance Study of Gabapentin as Add-on Therapy for 3,100 Patients in England. *Epilepsia* 2002;43:983–92.
- [97] Attapurath R, Aziz R, Wollman D, Muralee S, Tampi RR. Chorea associated with gabapentin use in an elderly man. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:220–4.
- [98] Wahba M, Waln O. Asterixis Related to Gabapentin Intake: A Case Report and Review. *Postgrad Med* 2013;125:139–41.
- [99] Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G, et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicol Anal Clin* 2019;31:153–72.
- [100] Ege F, Koçak Y, Titiz AP, Mungan Öztürk S, Özbakir Ş, Öztürk Ş. Gabapentin-Induced myoclonus: Case report. *Mov Disord* 2008;23:1947–8.

- [101] Asconape J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus Associated with the Use of Gabapentin. *Epilepsia* 2000;41:479–81.
- [102] Shea Y, Mok MM, Chang RS. Gabapentin-induced myoclonus in an elderly with end-stage renal failure. *J Formos Med Assoc* 2014;113:660–1.
- [103] Scullin P, Sheahan P, Sheila K. Myoclonic jerks associated with gabapentin. *Palliat Med* 2003;17:717–8.
- [104] Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement Disorders Associated with the Use of Gabapentin. *Epilepsia* 1996;37:988–90.
- [105] Derbyshire E, Martin D. Neutropenia occurring after starting gabapentin for neuropathic pain. *Clin Oncol* 2004;16:575–6.
- [106] Atakli D, Yuksel B, Ak PD, Sariahmetoglu H, Sari H. Thrombocytopenia with gabapentin usage. *Ideggyógy Szle* 2015;68:270–2.
- [107] Mostacci B, Poluzzi E, D’Alessandro R, Cocchi G, Tinuper P. Adverse pregnancy outcomes in women exposed to gabapentin and pregabalin: data from a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:223–4.
- [108] Fabio RD, D’Agostino C, Baldi G, Pierelli F. Delirium After Gabapentin Withdrawal. Case Report. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2013;40:126–7.
- [109] Mah L, Hart M. Gabapentin Withdrawal: Case Report in an Older Adult and Review of the Literature. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1635–7.
- [110] Tran KT, Hranicky D, Lark T, Jacob N. Gabapentin withdrawal syndrome in the presence of a taper. *Bipolar Disord* 2005;7:302–4.
- [111] Norton JW. Gabapentin Withdrawal Syndrome: *Clin Neuropharmacol* 2001;24:245–6.
- [112] See S, Hendriks E, Hsiung L. Akathisia Induced by Gabapentin Withdrawal. *Ann Pharmacother* 2011;45:e31–e31.
- [113] Rosebush PI, MacQueen GM, Mazurek MF. Catatonia Following Gabapentin Withdrawal: *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:188–9.
- [114] Pittenger C, Desan PH. Gabapentin Abuse, and Delirium Tremens Upon Gabapentin Withdrawal. *J Clin Psychiatry* 2007;68:483–4.

- [115] Hellwig TR, Hammerquist R, Termaat J. Withdrawal symptoms after gabapentin discontinuation. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:910–2.
- [116] Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Meta-Analysis of Pregabalin Adverse Effects. *Epilepsia* 2011;52:826–36.
- [117] Zaccara G, Perucca P, Gangemi PF. The adverse event profile of pregabalin across different disorders: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:903–12.
- [118] Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions reported by consumers for nervous system medications in Europe 2007 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:30.
- [119] Ciesielski A-S, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: A comparative short-term study. *Epilepsy Behav* 2006;9:424–31.
- [120] Onouchi K, Yokoyama K, Yoshiyama T, Koga H. An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain. *J Pain Res* 2014:439.
- [121] Taraktas A. Pregabalin-induced hyperprolactinemia in a patient with fibromyalgia: A case report. *North Clin Istanbul* 2016.
- [122] Hilgers A, Schaefer M. Systematic Adverse Drug Reaction Monitoring of Patients Under Newer Antiepileptic Drugs Using Routine Clinical Data of Inpatients. *Drugs - Real World Outcomes* 2016;3:209–21.
- [123] Aksakal E, Bakirci EM, Emet M, Uzkeser M. Complete atrioventricular block due to overdose of pregabalin. *Am J Emerg Med* 2012;30:2101.e1-2101.e4.
- [124] Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and Pregabalin for Pain — Is Increased Prescribing a Cause for Concern? *N Engl J Med* 2017;377:411–4.
- [125] Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, et al. Pregabalin Abuse, Dependence, and Withdrawal: A Case Report. *Am J Psychiatry* 2010;167:869–869.

- [126] Qu C, Xie Y, Qin F, Liu W. Neuropsychiatric symptoms accompanying thrombocytopenia following pregabalin treatment for neuralgia: a case report. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1138–40.
- [127] Ashwini S, Amit D, Ivan N, Alka P. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior: A case report. *Indian J Psychiatry* 2015;57:110.
- [128] Osman M, Casey P. Pregabalin abuse for enhancing sexual performance: case discussion and literature review. *Ir J Psychol Med* 2014;31:281–6.
- [129] Naveed S, Faquih AE, Chaudhary AMD. Pregabalin-associated Discontinuation Symptoms: A Case Report. *Cureus* 2018;10(10):e3425
- [130] Tandon V, Mahajan V, Gillani Z, Mahajan A. Pregabalin-induced self-harm behavior. *Indian J Pharmacol* 2013;45:638.
- [131] De Smedt RHE, Jaarsma T, van den Broek SAJ, Haaijer-Ruskamp FM. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in a 73-year-old patient with postherpetic neuralgia: a case report. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:327–8.
- [132] Roy M, Chol C, Guy C, Chanelière A-F, Cornillon D, Marsille F, et al. Décompensation d'une insuffisance cardiaque sous prégabaline chez une patiente de 84 ans : à propos d'une observation. *Therapies* 2011;66:87–8.
- [133] Erdoğan G, Ceyhan D, Güleç S. Possible heart failure associated with pregabalin use: case report. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol* 2011;23:80–3.
- [134] Tellor KB, Ngo-Lam R, Badran D, Armbruster AL, Schwarze MW. A rare case of a gabapentin-induced cardiomyopathy. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:644–6.
- [135] Jung YJ, Lee D-Y, Kim HW, Park HS, Kim B. A Case Report of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Induced by Pregabalin. *Electrolytes Blood Press* 2016;14:31.
- [136] Rabah D, Alsulihem A. Priapism associated with pregabalin. *Urol Ann* 2014;6:366-8.
- [137] Sahota S, Parry RG, Gentile G. Pregabalin-induced urticarial rash and neutropenia in a renal transplant recipient: a case report. *BMC Nephrol* 2019;20:207.
- [138] Shilpa R, Sreekrishnan TP, Kumar KPG, Neethu CM. A Case Report on Pregabalin-Induced Eosinophilia. *Consult Pharm* 2018;33:317–20.

- [139] Andrade C. Safety of Pregabalin in Pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2018;79.
- [140] Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016;86:2251–7.
- [141] Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C, et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLOS ONE* 2019;14:e0214180.
- [142] Nordgaard J, Jürgens G. Pregabalin can cause addiction and withdrawal symptoms. *Ugeskr Laeger* 2015;177:38–9.
- [143] Oaklander AL, Buchbinder BR. Pregabalin-withdrawal encephalopathy and splenial edema: A link to high-altitude illness? *Ann Neurol* 2005;58:309–12.
- [144] Barrett J, Singarajah C. Acute pregabalin withdrawal: a case report and review of the literature. *Southwest J Pulm Crit Care* 2015;10:306–10.
- [145] Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:685–95.
- [146] Yoo L, Matalon D, Hoffman RS, Goldfarb DS. Treatment of Pregabalin Toxicity by Hemodialysis in a Patient With Kidney Failure. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1127–30.
- [147] Wood DM, Berry DJ, Glover G, Eastwood J, Dargan PI. Significant Pregabalin Toxicity Managed with Supportive Care Alone. *J Med Toxicol* 2010;6:435–7.
- [148] Salle S, Bodeau S, Dhersin A, Ferdonnet M, Goncalves R, Lenski M, et al. Novel synthetic opioids: A review of the literature. *Toxicol Anal Clin* 2019;31:298–316.
- [149] Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. *Réanimation* 2006;15:332–42.
- [150] Reinert JP, Dunn RL. Management of overdoses of loperamide, gabapentin, and modafinil: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12:901–8.
- [151] Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Concerns About Pregabalin: Further Experience With Its Potential of Causing Addictive Behaviors. *J Addict Med* 2013;7:147–9.

- [152] Yargic I, Ozdemiroglu FA. Pregabalin abuse: a case report. *Klin Psikofarmakol Bül Bull Clin Psychopharmacol* 2011;64–6.
- [153] Patsalos P, Spencer E, Berry D. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* 2018;40:526–48.
- [154] Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose–Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia* 2003;45:20–7.
- [155] 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.
- [156] Larsen Burns M, Kinge E, Stokke Opdal M, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Therapeutic drug monitoring of gabapentin in various indications. *Acta Neurol Scand* 2019;139:446–54.
- [157] Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;21:195–235.
- [158] Elliott SP, Burke T, Smith C. Determining the Toxicological Significance of Pregabalin in Fatalities. *J Forensic Sci* 2017;62:169–73.
- [159] Miljevic C, Crnobaric C, Nikolic S, Lecic-Tosevski D. A case of pregabalin intoxication. *Psychiatr Psychiatr* 2012;23:162–5.
- [160] Spiller H, Bratcher R, Griffith J. Pregabalin overdose with benign outcome. *Clin Toxicol Phila Pa* 2008;46:917. <https://doi.org/10.1080/15563650801986497>.
- [161] Braga AJ, Chidley K. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* 2007;62:524–7.
- [162] Rasimas JJ, Burkhart KK. Cardiac conduction disturbances after an overdose of nefazodone and gabapentin. *Am J Emerg Med* 2006;24:886–8.
- [163] Fernández MC, Walter FG, Petersen LR, Walkotte SM. Gabapentin, Valproic Acid, and Ethanol Intoxication: Elevated Blood Levels with Mild Clinical Effects. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:437–9.

- [164] Schauer SG, Varney SM. Gabapentin Overdose in a Military Beneficiary. *Mil Med* 2013;178:e133–5.
- [165] Spiller H, Dunaway M, Cutino L. Massive gabapentin and presumptive quetiapine overdose. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:243–4.
- [166] Koschny R, Lutz M, Seckinger J, Schwenger V, Stremmel W, Eisenbach C. Extracorporeal Life Support and Plasmapheresis in a Case of Severe Polyintoxication. *J Emerg Med* 2014;47:527–31.
- [167] Spigset O, Westin AA. Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake? *Ther Drug Monit* 2013;35:137–40.
- [168] Priez-Barallon C, Carlier J, Boyer B, Benslima M, Fanton L, Mazoyer C, et al. Quantification of Pregabalin Using Hydrophilic Interaction HPLC-High-Resolution MS in Postmortem Human Samples: Eighteen Case Reports. *J Anal Toxicol* 2014;38:143–8.
- [169] Heikman P, Sundström M, Pelander A, Ojanperä I. New psychoactive substances as part of polydrug abuse within opioid maintenance treatment revealed by comprehensive high-resolution mass spectrometric urine drug screening. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2016;31:44–52.
- [170] Deeb S, Wylie FM, Torrance HJ, Scott KS. An Insight into Gabapentin and Pregabalin in Scottish Prisoners. *J Anal Toxicol* 2020.
- [171] Sundström M, Pelander A, Simojoki K, Ojanperä I. Patterns of drug abuse among drug users with regular and irregular attendance for treatment as detected by comprehensive UHPLC-HR-TOF-MS. *Drug Test Anal* 2016;8:39–45.
- [172] Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair analysis for drug detection. *Ther Drug Monit* 2006;28:442–6.
- [173] Kintz P, Ameline A, Raul J-S. Assessment of Pregabalin Use by Hair Testing. *Subst Use Misuse* 2018;53:2093–8.
- [174] Wang X, Johansen SS, Nielsen MKK, Linnet K. Targeted analysis of 116 drugs in hair by UHPLC-MS/MS and its application to forensic cases. *Drug Test Anal* 2016;9:1137–51.

- [175] Sim J, Kim E, Yang W, Woo S, In S. An LC–MS/MS method for the simultaneous determination of 15 antipsychotics and two metabolites in hair and its application to rat hair. *Forensic Sci Int* 2017;274:91–8.
- [176] Odoardi S, Valentini V, De Giovanni N, Pascali VL, Strano-Rossi S. High-throughput screening for drugs of abuse and pharmaceutical drugs in hair by liquid-chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS). *Microchem J* 2017;133:302–10.
- [177] Ianni F, Aroni K, Gili A, Sardella R, Bacci M, Lancia M, et al. GC-MS/MS detects potential pregabalin abuse in susceptible subjects' hair. *Drug Test Anal* 2018;10:968–76.
- [178] Pauly C, Yegles M, Schneider S. Pregabalin Determination in Hair by Ultra-High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* 2013;37:676–9.
- [179] Wagner E, Raabe F, Martin G, Winter C, Plörer D, Krause DL, et al. Concomitant drug abuse of opioid dependent patients in maintenance treatment detected with a multi-target screening of oral fluid. *Am J Addict* 2018;27:407–12.
- [180] Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs by Use of Saliva. *Ther Drug Monit* 2013;35:4–29.
- [181] Cantrell FL, Mena O, Gary RD, McIntyre IM. An acute gabapentin fatality: a case report with postmortem concentrations. *Int J Legal Med* 2015;129:771–5.
- [182] Eastwood JA, Davison E. Pregabalin concentrations in post-mortem blood—A two year study. *Forensic Sci Int* 2016;266:197–201.
- [183] Khanna A, Smith P, Hikin L, Morley S. Gabapentin and Pregabalin Concentrations in Post-Mortem Blood Samples 2019;43(9):696-702.
- [184] Tharp AM, Hobron K, Wright T. Gabapentin-related Deaths: Patterns of Abuse and Postmortem Levels. *J Forensic Sci* 2019;64:1105–11.
- [185] Hamm CE, Gary RD, McIntyre IM. Gabapentin concentrations and postmortem distribution. *Forensic Sci Int* 2016;262:201–3.
- [186] Button J, Berry D, Holt DW. Two Fatalities Involving Pregabalin. *Toxicchem Krimtech* 2010;77:247–8.

- [187] Moore KA, Levine B, Fowler D. A fatality involving metaxalone. *Forensic Sci Int* 2005;149:249–51.
- [188] European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. 2011. [Document consulté sur le site : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf le 20 juin 2020]
- [189] Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *J Anal Toxicol* 2013;37:452–74.
- [190] Kostić N, Dotsikas Y, Malenović A. Critical Review on the Analytical Methods for the Determination of Zwitterionic Antiepileptic Drugs—Vigabatrin, Pregabalin, and Gabapentin—in Bulk and Formulations. *Instrum Sci Technol* 2014;42:486–512.
- [191] Berry D, Millington C. Analysis of Pregabalin at Therapeutic Concentrations in Human Plasma/Serum by Reversed-Phase HPLC. *Ther Drug Monit* 2005;27:451–456.
- [192] Chahbouni A, Sinjewel A, den Burger JCG, Vos RM, Wilhelm AJ, Veldkamp AI, et al. Rapid quantification of gabapentin, pregabalin, and vigabatrin in human serum by ultraperformance liquid chromatography with mass-spectrometric detection. *Ther Drug Monit* 2013;35:48–53.
- [193] Deeb S, McKeown DA, Torrance HJ, Wylie FM, Logan BK, Scott KS. Simultaneous Analysis of 22 Antiepileptic Drugs in Postmortem Blood, Serum and Plasma Using LC–MS–MS with a Focus on Their Role in Forensic Cases. *J Anal Toxicol* 2014;38:485–94.
- [194] Zhu Z, Neirinck L. High-performance liquid chromatographic method for the determination of gabapentin in human plasma. *J Chromatogr B* 2002;779:307–12.
- [195] Ojha A, Rathod R, Patel C, Padh H. LC–MS Determination of Gabapentin from Human Plasma. *Chromatographia* 2007;66:853–7.
- [196] Sorensen LK, Hasselstrom JB. Determination of Therapeutic γ -Aminobutyric Acid Analogs in Forensic Whole Blood by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol* 2014;38:177–83.
- [197] Randox Technology. Evidence Multistat, Randox technology n.d. [Document consulté sur le site : <https://www.randox.com/evidence-multistat/> le 20 juin 2020]

- [198] ARK Diagnostics. ARK pregabalin urine assay 2017. [Document consulté sur le site : <https://ark-tdm.com/products/urine-drug-tests/pregabalin/index.html> le 20 juin 2020]
- [199] Labat L, Deveaux M, Dubost J-P. Applications de l'électrophorèse capillaire en toxicologie clinique et médico-légale. *Ann Toxicol Anal* 2000;12:179–95.
- [200] Chang SY, Wang F-Y. Determination of gabapentin in human plasma by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection and acetonitrile stacking technique. *J Chromatogr B* 2004;799:265–70.
- [201] Rodriguez Flores J, Castaneda G, Munoz L. Direct determination of pregabalin in human urine by nonaqueous CE-TOF-MS. *Electrophoresis* 2013;34:1429–36.
- [202] Belal F, Abdine H, Al-Majed A, Khalil NY. Spectrofluorimetric determination of vigabatrin and gabapentin in urine and dosage forms through derivatization with fluorescamine. *J Pharm Biomed Anal* 2002;27:253–60.
- [203] Shaalan RA-A. Spectrofluorimetric and Spectrophotometric Determination of Pregabalin in Capsules and Urine Samples. *Int J Biomed Sci IJBS* 2010;6:260–7.
- [204] Gujral RS, Haque SM, Shanker P. Development and Validation of Pregabalin in Bulk, Pharmaceutical Formulations and in Human Urine Samples by UV Spectrophotometry. *Int J Biomed Sci IJBS* 2009;5:175–80.
- [205] Bogusz M, Wu M. Standardized HPLC/DAD system, based on retention indices and spectral library, applicable for systematic toxicological screening. *J Anal Toxicol* 1991;15:188–97.
- [206] Bahrami G, Mohammadi B. Sensitive microanalysis of gabapentin by high-performance liquid chromatography in human serum using pre-column derivatization with 4-chloro-7-nitrobenzofurazan: Application to a bioequivalence study. *J Chromatogr B* 2006;837:24–8.
- [207] Forrest G, Sills GJ, Leach JP, Brodie MJ. Determination of gabapentin in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci App* 1996;681:421–5.
- [208] Chollet DF, Goumaz L, Juliano C, Anderegg G. Fast isocratic high-performance liquid chromatographic assay method for the simultaneous determination of gabapentin and vigabatrin in human serum. *J Chromatogr B Biomed Sci App* 2000;746:311–4.

- [209] Sagirli O, Çetin SM, Önal A. Determination of gabapentin in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography with UV-vis detection. *J Pharm Biomed Anal* 2006;42:618–24.
- [210] Mercolini L, Mandrioli R, Amore M, Raggi MA. Simultaneous HPLC-F analysis of three recent antiepileptic drugs in human plasma. *J Pharm Biomed Anal* 2010;53:62–7.
- [211] Jalalizadeh H, Souri E, Tehrani MB, Jahangiri A. Validated HPLC method for the determination of gabapentin in human plasma using pre-column derivatization with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B* 2007;854:43–7.
- [212] Martinc B, Roškar R, Grabnar I, Vovk T. Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin, and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B* 2014;962:82–8.
- [213] Vermeij TAC, Edelbroek PM. Simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of pregabalin, gabapentin and vigabatrin in human serum by precolumn derivatization with o-phthalaldehyde and fluorescence detection. *J Chromatogr B* 2004;810:297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.08.018>.
- [214] Saint-Marcoux F. Quelques considérations sur la LC-MS/MS et le suivi thérapeutique pharmacologique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2015;73:49–53.
- [215] Adaway JE, Keevil BG. Therapeutic drug monitoring and LC-MS/MS. *J Chromatogr B* 2012;883–884:33–49.
- [216] Mudiam MKR, Chauhan A, Jain R, Ch R, Fatima G, Malhotra E, et al. Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometric analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2012;70:310–9.
- [217] Borrey DCR, Godderis KO, Engelrelst VIL, Bernard DR, Langlois MR. Quantitative determination of vigabatrin and gabapentin in human serum by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2005;354:147–51.
- [218] Dahl SR, Olsen KM, Strand DH. Determination of γ -hydroxybutyrate (GHB), β -hydroxybutyrate (BHB), pregabalin, 1,4-butane-diol (1,4BD) and γ -butyrolactone (GBL) in

whole blood and urine samples by UPLC-MSMS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012;885–886:37–42.

[219] Carlsson KC, Reubsaet JLE. Sample preparation and determination of gabapentin in venous and capillary blood using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2004;34:415–23.

[220] Nirogi R, Kandikere V, Mudigonda K, Komarneni P, Aleti R. Liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry method for the quantification of pregabalin in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009;877:3899–906.

[221] Quiñones L, Sasso J, Tamayo E, Catalán J, González JP, Escala M, et al. A comparative bioavailability study of two formulations of pregabalin in healthy Chilean volunteers. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1:141–8.

[222] Collins JA, Janis GC. Analysis of selected anticonvulsants by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Methods Mol Biol Clifton NJ* 2012;902:201–9.

[223] Shah GR, Ghosh C, Thaker BT. Determination of pregabalin in human plasma by electrospray ionisation tandem mass spectroscopy. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1:354-7.

[224] Oertel R, Arenz N, Pietsch J, Kirch W. Simultaneous determination of three anticonvulsants using hydrophilic interaction LC-MS. *J Sep Sci* 2009;32:238–43.

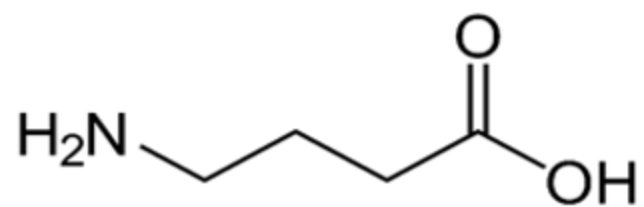
[225] Heltsley R, Depriest A, Black DL, Robert T, Caplan YH, Cone EJ. Urine drug testing of chronic pain patients. IV. prevalence of gabapentin and pregabalin. *J Anal Toxicol* 2011;35:357–9.

[226] De la Vega H, Fox K, Pardi J, Santiago-Tirado W, Cooper G. Validation of a High-throughput Screening and Quantification Method for the Determination of Gabapentinoids in Blood Using a Combination of LC-TOF-MS and LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2019;43:696–702.

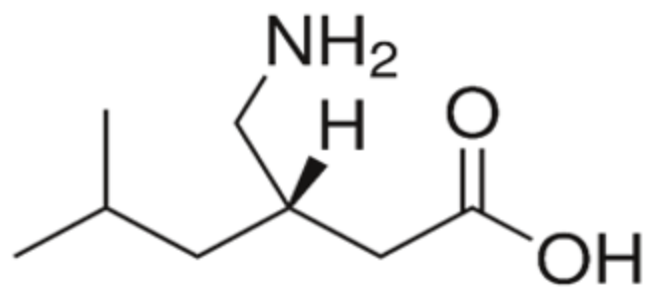
[227] Fabresse N, Larabi IA, Stratton T, Mistrik R, Pfau G, Grandmaison GL de la, et al. Development of a sensitive untargeted liquid chromatography–high resolution mass spectrometry screening devoted to hair analysis through a shared MS2 spectra database: A step toward early detection of new psychoactive substances. *Drug Test Anal* 2019;11:697–708.

[228] Muñoz-Muñoz AC, Pekol T, Schubring D, Hyland R, Johnson C, Andrade L. Characterization of an Amphetamine Interference from Gabapentin in an LC-HRMS Method. *J Anal Toxicol* 2020;44:36–40.

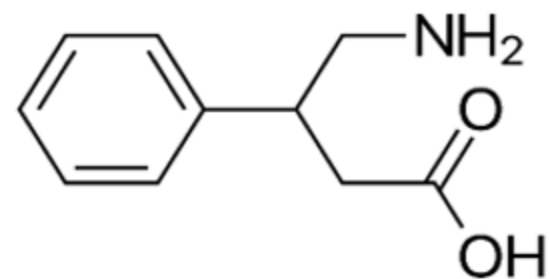
Figure 1. Structure chimique du GABA et des gabapentinoïdes.



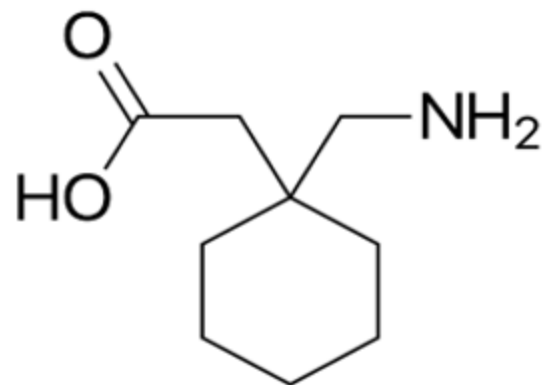
GABA



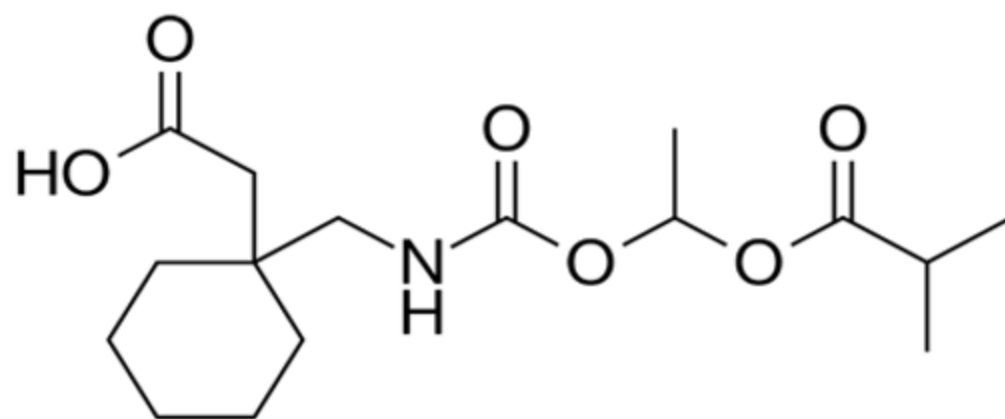
Prégabaline



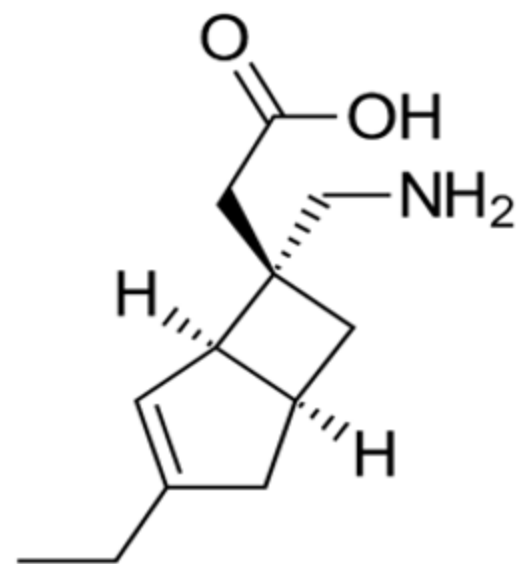
Phénibut



Gabapentine



Gabapentine-enacarbil



Mirogabaline

Auteur	Contexte	Concentration plasmatique	Voie d'administration et dose supposée ingérée	Clinique	Prise en charge médicale
Fisher et al. 1994 [71]	Femme, 16 ans Intoxication volontaire	62 µg/mL	PO 48 900 mg	Somnolence, diarrhée	Lavage gastrique, charbon activé
Jones et al. 2002 [72]	Femme, 46 ans Surdosage accidentel chez un patient insuffisant rénal dialysé	22,6 µg/mL	PO	Somnolence, hypoxie, tremblements, hyperréflexie	Intubation, dialyse
Klein-Schwartz et al. 2003 [66]	11 mois-83 ans 12 femmes 8 hommes Tentative de suicide (n=11) Erreurs médicamenteuses (n=5) Intoxication accidentelle (n=4)		PO 50 à 35 000 mg	Somnolence (n=7), ataxie (n=2), tachycardie (n=2), bradycardie (n=1), hypotension (n=2), nausées (n=1), vomissements (n=1), diarrhée (n=1), vertiges (n=2)	Charbon activé (n=5)
Middleton 2011 [73]	Femme, 62 ans Intoxication volontaire	88 µg/mL	PO	Décès	Aucune
Torregrosa-de Juan et al. 2011 [74]	Homme, 49 ans Hospitalisé pour syndrome confusionnel		PO 1 800 mg	Rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, encéphalopathie	Hémodialyse, hydratation
Butler et al. 2013 [75]	Homme, 83 ans Traité pour douleur neuropathique	4,6 µg/mL	PO 200 mg	Coma	Hémodialyse, administration de flumazénil
Qiu et al. 2019 [76]	Homme, 39 ans Intoxication volontaire		PO 5 200 mg	Confusion, vomissements, rhabdomyolyse, nécrose tubulaire aiguë	Greffe rénale
Rissardo et Caprara 2019 [77]	Femme, 70 ans Traitée pour tremblements		PO 300 mg	Incontinence urinaire, euphorie	Arrêt du traitement

Khalid et al. 2019 [78]	Homme, 51 ans Intoxication volontaire		Intra-nasale 4 000 mg	Somnolence, perte de connaissance	
Martinez et al. 2019 [79]	Femme, 35 ans Intoxication volontaire		PO 24 000 mg	Absence de symptômes	Sevrage par naltrexone

Tableau 1. Données d'intoxications aiguës à la gabapentine.

Auteur	Contexte	Concentration plasmatique	Voie d'administration et dose supposée ingérée	Manifestations cliniques	Prise en charge médicale
Sjoberg et Feychting 2007 [84]	15 à 61 ans 29 femmes 13 hommes Intoxications volontaires (n=36) Abus (n=6)		PO 750 à 30 000 mg	Asthénie (n=20) Tachycardie (n=10) Fasciculations (n=7) Crises d'épilepsie (n=5) Comas (n=4)	Non renseignée
Montgomery et al. 2013 [88]	2 hommes 1 femme 18-41 ans Intoxications volontaires		PO 1 700 à 15 000 mg	Somnolence (n=3), vertiges (n=1), hypotension (n=1), dysarthrie (n=1), ataxie (n=1)	Hospitalisation (n=1)
Grossenbacher et al. 2015 [89]	Femme Intoxication volontaire	14 µg/mL	PO inconnue	Crise convulsive	Administration de clonazépam
Dahan et al. 2017 [86]	Homme 34 ans Intoxication volontaire		Voie intranasale inconnue	Troubles de conduction atrio-ventriculaire	Non renseignée
Ozturk et al. 2019 [90]	Femme 23 ans Mésusage et abus		Voie intranasale 3 000 à 4 500mg	Somnolence, vertiges, myoclonies	Administration de valproate
Elsayed et al. 2019 [91]	11 hommes 2 femmes Âge moyen : 34,2 ans Mésusage ou abus		Voie intranasale Inconnue	Décès (n=2)	Non renseignée

Tableau 2. Données d'intoxications aiguës à la prégabaline.

Substances	Concentrations sériques ou plasmatiques	Références
Prégabaline	20,8 µg/mL (ingestion de 4,2 g associée à 21 mg de bromazépam et 125 mg de clomipramine, sans symptôme de toxicité)	Miljevic et al. 2012 [159]
	29 µg/mL (9 h après ingestion de quantité inconnue)	Spiller et al. 2008 [160]
	60 µg/mL (1 jour après ingestion de ~11,5 g associée à 32 g de lamotrigine)	Braga et Chidley 2007 [161]
	66,5 µg/mL (ingestion de 8,4 g, coma).	Wood et al. 2010 [147]
Gabapentine	7 µg/mL (2 h après ingestion associée à la néfazodone et l'alcool)	Rasimas et al. 2006 [162]
	44,5 µg/mL (associée à l'acide valproïque et l'alcool)	Fernandez et al. 1996 [163]
	62 µg/mL (8,5 h après ingestion de 48,9 g associée à la cocaïne)	Fischer et al. 1994 [71]
	72,8 µg/mL (3 h après ingestion de ~90 g)	Schauer et Varney 2013 [164]
	104,5 µg/mL (associée à la quétiapine, coma et dépression respiratoire)	Spiller et al. 2002 [165]
	126,8 µg/mL (ingestion de 16 g avec poly-consommation de médicaments)	Koschny et al. 2014 [166]

Tableau 3. Concentrations sériques retrouvées dans des cas d'intoxications non mortelles.

Substances	Concentrations capillaires (pg/mg)	Références
Prégabaline	540 (n=1)	Pauly et al. 2013 [178]
	400 - 3100 (n=34)	Ianni et al. 2017 [177]
	17 - 1487 (n=5)	Kintz et al. 2018 [173]
Gabapentine	10 - 56 (n=3)	Wang et al. 2016 [174]

Tableau 4. Concentrations capillaires retrouvées dans la littérature.

Substances	Concentrations dans le sang post-mortem périphérique	Références
Prégabaline	Poly-intoxications	
	28-182 µg/mL (n=9)	Elliot et al. 2017 [158]
	0,4-206,7 µg/mL (n=18)	Priez-Barrallon et al. 2014 [168]
	1,5-226 µg/mL (n=10)	Eastwood et al. 2016 [182]
	48 µg/mL	Häkkinen et al. 2014 [5]
	25,3 µg/mL ; 180 µg/mL	Button et al. 2010 [186]
	Mono-intoxications	
	110 µg/mL	Häkkinen et al. 2014 [5]
	76 µg/mL	Eastwood et al. 2016 [182]
Gabapentine	Poly-intoxications	
	1,1-59,2 µg/mL (n=58)	Tharp et al. 2019 [184]
	3,7-82 µg/mL (n=30)	Hamm et al. 2016 [185]
	24 µg/mL	Moore et al. 2005 [187]
	Mono-intoxications	
	37 µg/mL	Cantrell et al. 2015 [181]
	88 µg/mL	Middleton et al. 2011 [73]

Tableau 5. Concentrations sanguines retrouvées dans le sang périphérique dans des cas où l'intoxication à un gabapentinoïde est considérée comme un facteur probable du décès.

	Prégabaline	Gabapentine
AMM	Epilepsie Douleurs neuropathiques Troubles anxieux	Epilepsie Douleurs neuropathiques
Dose journalière maximale	600 mg/jr	3600 mg/jr
Biodisponibilité	90%	80%
Absorption	Linéaire	Non linéaire
Métabolisme	<2% de la dose	
Demi-vie d'élimination	6,3 h	5 à 7 h
Voie d'élimination	Urinaire	
Cible pharmacologique	Inhibition sélective des canaux calciques voltages-dépendants $\alpha 2\delta$ -1 et $\alpha 2\delta$ -2	
Manifestations cliniques en cas de surdosage	Somnolence, état confusionnel, agitation, nervosité, crises convulsives	Etourdissement, diplopie, troubles de l'élocution, somnolence, perte de connaissance, léthargie, diarrhée
Syndrome de sevrage	Insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhée, nervosité, convulsions	Anxiété, insomnie, nausées, douleurs, sueurs, douleur thoraciques
Prise en charge de l'intoxication aiguë	Symptomatique Hémodialyse si nécessaire	
Concentration thérapeutique	2-8 $\mu\text{g/mL}$	2-20 $\mu\text{g/mL}$
Seuil d'alerte	10 $\mu\text{g/mL}$	25 $\mu\text{g/mL}$
Concentrations toxiques	20,8-66,5 $\mu\text{g/mL}$	7-126,8 $\mu\text{g/mL}$
Seuil d'alerte sang post-mortem	25 $\mu\text{g/mL}$	34 $\mu\text{g/mL}$
Concentrations retrouvées dans le sang périphérique post-mortem lors de monointoxications fatales	76, 110 $\mu\text{g/mL}$	37, 88 $\mu\text{g/mL}$

Tableau 6. Synthèse des données relatives à la prégabaline et la gabapentine.