



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

2021

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 septembre 2021, sur un sujet dédié à :

Usage et mésusage des gabapentinoïdes : connaissances et modalités de prescription : enquête auprès des médecins généralistes des régions de l'EST de la France

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Maëva Bourgeois

Née le 25/08/1992

Membres du Jury

Président :	M. le professeur Luc FERRARI,	Professeur des Universités Toxicologie, Université de Lorraine
Directeur :	Mme le docteur Valérie GIBAJA,	Praticien Hospitalier, CHRU de Nancy
Juges :	Mme le docteur Maryse LAPEYRE MESTRE,	Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier pharmacologie clinique, Université Toulouse
	M. le docteur Jérémie PY,	Docteur en pharmacie
	Mme le docteur Audrey GEORGE,	Docteur en pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE [#]	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU *	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A mon président de thèse,

Monsieur Luc Ferrari, Professeur des Universités,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Pour nous avoir transmis votre savoir avec passion tout au long de nos études. Veuillez trouver au travers de ce travail l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame Valérie GIBAJA, Praticien Hospitalier au CEIP-A de Nancy,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour votre disponibilité, vos conseils avisés, votre bienveillance et vos encouragements tout au long de ce travail. Votre aide m'a été précieuse. Veuillez trouver dans ce manuscrit le témoignage de ma profonde admiration.

A mon juge,

Madame Maryse LAPEYRE MESTRE, Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier au CEIP-A de Toulouse

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse et d'avoir apporté votre expertise tout au long de ce travail. J'en suis très honorée, et vous prie de recevoir le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon juge,

Monsieur Jérémie PY, Docteur en pharmacie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse et d'avoir apporté votre vision de pharmacien d'officine. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande reconnaissance.

A mon juge,

Madame Audrey GEORGE, Docteur en pharmacie

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse et d'apporter votre expérience de pharmacien d'officine. Pour vos conseils amicaux et votre soutien au quotidien, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

A mes parents,

Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude envers vous qui m'avez tant soutenue tout au long de mes études, et plus encore tout au long de ma vie, vous m'avez permis d'arriver là où j'en suis et sachez que je vous en serai éternellement reconnaissante.

A Tancrède,

Pour tous ces moments de bonheur que nous avons partagés et ceux à venir.

Merci pour ta patience, tes encouragements, ton soutien au quotidien, rien de ce qui a été accompli ces dernières années n'aurait été possible sans toi. J'ai hâte que l'on réalise nos projets et que l'on découvre le monde ensemble. Un grand merci pour tout le bonheur que tu m'apportes. Je t'aime.

A mes frères,

Malgré nos différences nous avons toujours su rester soudés, merci pour votre soutien et tous ces moments passés ensemble. Je suis fière de ce que l'on est devenu.

A Loïc, pour ton côté « protecteur » et tes conseils avisés. Merci de m'avoir transmis ta passion pour les voyages. Notre périple en Namibie restera inoubliable.

A Yannick, pour ton aide et ton soutien durant ces années d'études. Merci pour tous ces « mardis fous » qui ont égayé mes années de p1.

A Raoul,

Mon gros Rari, tu es le chien le plus adorable qui soit. Je te remercie d'avoir participé à ma thèse, blotti sur mes genoux. Tu es probablement le meilleur des anxiolytiques.

Merci également pour tes poils sur le lit, pour tes griffures, pour ta passion pour mes chaussettes, pour ta bave sur mes pantalons mais aussi pour tes câlins désintéressés et pour tout l'amour que tu nous donnes depuis maintenant un an.

A ma grand-mère Yvette,

Je sais de qui je tiens, en partie, ma tête de mule. Mais malgré ton fort caractère tu as toujours encouragé et soutenu tes petits-enfants. Merci pour ton amour, ta générosité et tous les moments passés ensemble, tu es un exemple pour moi.

Je te dédie cette thèse.

A mes grands-parents, Serge, Jeannette et Robert,

Vous êtes partis trop tôt, j'aurais aimé partager ce moment à vos côtés.

A ma belle-famille,

Merci pour l'accueil chaleureux au sein de votre famille. Merci d'être présents en ce jour si particulier malgré la distance. J'ai hâte de découvrir la culture et la gastronomie de votre belle région. Vive la Normandie ! (Et vive le Mans !)

A mes belles sœurs Gaëlle et Carolina,

Merci pour tous ces moments de bonheur partagés en famille. En espérant que la famille s'agrandisse vite !

A mon parrain Alain et ma tante Isabelle,

Merci pour votre bienveillance et votre soutien, de mon enfance jusqu'à aujourd'hui.

A tous ceux qui nous ont quittés,

Pépère, Éric, Séverine, Gaëtan, vous serez toujours dans mon cœur.

A Céline, que de chemin parcouru pour nous depuis le collège ! Même si la distance a fini par nous séparer, nous avons su rester proches. A nos discussions aux sujets tantôt sérieux et philosophiques, tantôt douteux et inoubliables. Merci pour les surnoms dont tu m'as affublée et qui ne me quitteront probablement jamais.

A Florian Teitgen, bientôt 20 ans d'amitiés sincères ! A nos sorties quad durant notre jeunesse, nos soirées à Murville ou à Crusnes. Nous avons su rester en contact malgré tes remplas aux quatre coins du monde. Merci pour cette amitié sans faille, qu'elle perdure le plus longtemps possible.

A Audrey, pour ces moments partagés à la fac et en dehors, nos (nombreuses) soirées, nos tentatives de remise en forme (ratées) chez fitness Park, nos week-ends révisions rattrapages, nos vacances à Barcelone, les remplas à la pharma...
Merci d'avoir supporté quasi-quotidiennement mes plaintes durant la rédaction de ce manuscrit, je suis heureuse que tu participes à cette journée spéciale.

A Paul-Henri, cet ami indéfectible avec lequel il est impossible de s'ennuyer.
Nous avons partagé de très bons moments ensemble : soirées, rattrapage, festivals, concours de l'internat (visite du château de Versailles), concerts improvisés à Paris, redoublement, externat à Verdun (#Letanneur), périple en Asie, nouvel an à Amsterdam... que des bons souvenirs ! Merci de m'avoir supportée et motivée même dans les situations les plus extrêmes. Je suis sûre que de belles aventures nous attendent encore pour les années à venir.

A Marine, tu as beau être à quelques 9200 kilomètres à vol d'oiseau, tu n'y échapperas pas ! Merci pour tous ces moments partagés ensemble, depuis les bancs de la fac jusqu'à maintenant. A nos soirées cuisine et potins, à cette passion commune pour « les marseillais » et toutes ces émissions intellectuelles de haut niveau, pour tous nos rires et nos bonheurs mais également nos moments de doutes et de désespoirs (surtout à l'approche des examens/rattrapages). J'ai hâte de te serrer dans mes bras à nouveau.

A Alex, pour les soirées, les concerts (avec ou sans téléphone), les festivals, les voyages, Merci ! J'espère qu'on arrivera à instaurer cette tradition du nouvel an à Amsterdam !

A Florian Dubois, merci pour les moments partagés à la fac et en dehors en espérant qu'ils soient encore nombreux. J'ai hâte de te revoir, plus bronzé et sportif que jamais !

A Théo, Merci pour ta bonne humeur, tes bons petits plats et tes précieux conseils en mécanique.

A PY, Merci parrain d'être présent depuis le début de la p2 jusqu'à aujourd'hui. Je suis heureuse de partager ce moment à tes côtés.

A toute la team de Verdun : Poulet, PH, Lucie, Émeline, Raphaëlle, Alexis, Isabelle, Hugo, Anne-Laure, Magali, Victor, Gobi, Aurélie, Cassandra, Laure... pour avoir rendu cet hiver meusien aussi chaleureux et inoubliable.

A tous ceux qui ont partagé ces années d'études : Sarah, Julien, Chachoutte, Claire, Mathieu, Florent, Thomas, Doreen, Anaïs, Klajdi, Morgane et les autres

A l'équipe de la pharmacie Bire,

Pour votre accueil et votre gentillesse lors de mes stages de 3^{ème} et de 1^{ère} année. Merci à vous, Mme Bire, de m'avoir fait partager vos connaissances et votre expérience avec une grande générosité, vous avez su me transmettre votre amour du métier. Je tiens à vous exprimer ma plus grande reconnaissance.

A l'équipe de la pharmacie Charlier,

Merci Nadège et Jeremy de m'avoir accueillie au sein de votre officine et d'avoir pris le temps de m'enseigner toutes les facettes de notre beau métier. Vous m'avez donné toutes les cartes en main pour réussir sereinement le début de ma carrière. Merci à toute l'équipe, pour votre gaîté quotidienne. Merci à Aurélie pour ta patience et ta gentillesse, à Christelle pour ta bienveillance, à Natasha pour ta folie, à Perrine pour ta joie de vivre. Je suis heureuse de vous retrouver à chaque fois lorsque j'ai la chance de retravailler avec vous.

A l'équipe de la pharmacie de la salle,

Pour votre accueil et votre gentillesse lors de mon stage de 6^{ème} année. Pour votre bonne humeur, et vos conseils. Je tiens à te remercier Christophe de nos échanges brefs mais toujours instructifs, autant sur le plan humain que professionnel. Merci à Karim pour ta patience et tes conseils précieux, à Pauline pour ta gentillesse, à Greg pour ton humour.

A l'équipe de la pharmacie des écoles,

Merci à vous, Mme Didiot de m'avoir fait confiance pour mon premier vrai emploi en tant que pharmacien. J'ai énormément appris au sein de votre officine. Merci à vous les filles, Marine, Claire et Cindy, pour votre bonne humeur quotidienne, votre humour mais aussi votre professionnalisme.

A l'équipe de la pharmacie Thiébaud,

Merci à vous, M. Thiébaud ainsi qu'à Jonathan pour votre confiance et votre gentillesse. Merci à toute l'équipe, Mathieu, Aurélie, Mélissa, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler et à partager avec vous.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	3
1.1 Pharmacologie des gabapentinoïdes.....	3
1.1.1 Structure chimique	3
1.1.2 Indications	3
1.1.2.1 Le Neurontin® (gabapentine)	3
1.1.2.2 Le Lyrica® (prégabaline).....	4
1.1.3 Posologie et mode d'administration.....	4
1.1.3.1 Le Neurontin® (gabapentine)	4
1.1.3.2 Le Lyrica® (prégabaline).....	5
1.1.4 Mécanisme d'action	6
1.1.5 Pharmacocinétique	7
1.1.5.1 Le Neurontin® (gabapentine)	7
1.1.5.1.1 Absorption.....	7
1.1.5.1.2 Distribution	8
1.1.5.1.3 Métabolisme.....	8
1.1.5.1.4 Elimination.....	8
1.1.5.2 Le Lyrica® (prégabaline).....	8
1.1.5.2.1 Absorption.....	8
1.1.5.2.2 Distribution	9
1.1.5.2.3 Métabolisme.....	9
1.1.5.2.4 Elimination.....	9
1.1.6 Effets indésirables	10
1.1.6.1 Le Neurontin® (gabapentine)	10
1.1.6.2 Le Lyrica® (prégabaline).....	11
1.1.7 Contre-indications	11
1.1.8 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	11
1.1.8.1 Insuffisance rénale et hémodialyse	11
1.1.8.2 Dépression respiratoire.....	12
1.1.8.3 Idées et comportement suicidaires	13
1.1.8.4 Grossesse et allaitement	13

1.1.9	Interactions médicamenteuses.....	13
1.1.9.1	Interaction gabapentinoïdes-antiacides	13
1.1.9.2	Interaction gabapentinoïdes-opioïdes.....	14
1.1.10	Conditions de prescription et de délivrance	16
1.1.10.1	Le Neurontin® (gabapentine)	16
1.1.10.2	Le Lyrica® (prégabaline).....	16
1.2	Mésusage, abus, addiction et toxicomanie des gabapentinoïdes.....	17
1.2.1	Généralités, définitions.....	17
1.2.1.1	Le mésusage	17
1.2.1.2	L'usage simple	17
1.2.1.3	L'usage à risques.....	17
1.2.1.4	L'usage nocif ou abus	18
1.2.1.5	La dépendance.....	19
1.2.1.6	Les Troubles de l'usage d'une substance (TUS).....	20
1.2.1.7	La tolérance	21
1.2.1.8	Le syndrome de sevrage.....	21
1.2.1.9	Le « Craving ».....	21
1.2.2	Addictovigilance, surveillance des abus et des mésusages	22
1.2.2.1	Dans le monde.....	22
1.2.2.1.1	L'Office des Nations Unies contre la Droque et le Crime (ONU DC). 22	
1.2.2.2	En Europe.....	23
1.2.2.2.1	L'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT).....	23
1.2.2.2.2	L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)	23
1.2.2.3	En France.....	24
1.2.2.3.1	Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A).....	24
1.2.2.3.2	Le CEIP-A de Nancy	24
1.2.2.3.3	Les missions des CEIP-A.....	25
1.2.2.3.4	Les outils de recueil d'information des CEIP-A.....	26
1.2.2.3.5	Autres acteurs nationaux intervenant dans la lutte contre les abus et conduites addictives	30
1.2.3	Mésusage des gabapentinoïdes.....	32
1.2.3.1	Effets recherchés	32
1.2.3.2	Potentiel de mésusage des gabapentinoïdes	33

1.2.3.3	Dépendance, tolérance et syndrome de sevrage.....	33
1.2.3.4	Moyen d'obtention des gabapentinoïdes.....	35
1.2.3.5	Profil d'usagers	37
1.2.3.6	Mode de consommation des gabapentinoïdes.....	39
1.2.3.7	Risques liés au mésusage des gabapentinoïdes	39
1.2.3.7.1	Risques liés à la consommation	39
1.2.3.7.2	Risques sociaux.....	40
1.2.3.7.3	Mortalité et overdose	40
1.2.4	Etat des lieux du mésusage des gabapentinoïdes	42
1.2.4.1	Dans le monde.....	42
1.2.4.2	En Europe et en France	43
1.3	Rôle des professionnels de santé en ville dans la lutte contre le mésusage	44
1.3.1	Rôle du médecin généraliste	44
1.3.1.1	Évaluation des risques de dépendance	44
1.3.1.2	Prévention, conseil, information	44
1.3.1.3	Détection des abus / mésusages, réorientation.....	45
1.3.1.4	Lutte contre le nomadisme	46
1.3.1.5	Prise en charge des abus / addictions / sevrage.....	47
1.3.1.6	Veille sanitaire.....	48
1.3.2	Rôle du pharmacien d'officine.....	49
1.3.2.1	Analyse de l'ordonnance, détection des abus, réorientation	49
1.3.2.2	Prévention, conseil, information	53
1.3.2.3	Lutte contre le nomadisme	54
1.3.2.4	Veille sanitaire.....	54
2	ENQUETE	55
2.1	Objectifs	55
2.2	Matériels et méthode	56
2.2.1	Population étudiée	56
2.2.2	Élaboration du questionnaire.....	56
2.2.2.1	Types de questions	57
2.2.2.2	Choix de la forme du questionnaire	57
2.2.3	Méthode de diffusion	58
2.2.4	Recueil des données	58

2.2.5	Traitement et analyse des données	58
2.2.6	Chronologie de l'étude	59
2.3	Résultats	60
2.3.1	Taux de réponse	60
2.3.2	Caractéristiques sociodémographiques	60
2.3.3	Caractéristiques professionnelles	61
2.3.4	Connaissances générales sur les gabapentinoïdes	64
2.3.4.1	Indications de l'AMM des gabapentinoïdes.....	64
2.3.4.2	Effets psychoactifs des gabapentinoïdes	65
2.3.4.3	Phénomènes potentiels liés à l'utilisation de gabapentinoïdes.....	67
2.3.5	Prescription médicale de gabapentinoïdes	68
2.3.5.1	Les médecins de l'étude prescrivent-ils des gabapentinoïdes ?	68
2.3.5.2	Fréquence de prescription	70
2.3.5.3	Indications des prescriptions	72
2.3.5.4	Dose journalière de gabapentine prescrite	73
2.3.5.5	Dose journalière de prégabaline prescrite	74
2.3.5.6	Prescription et associations médicamenteuses	75
2.3.5.7	Conseils et informations donnés aux patients	77
2.3.5.8	Évaluation des risques potentiels d'addiction	78
2.3.5.9	Schéma d'arrêt de traitement des gabapentinoïdes	81
2.3.6	Abus et dépendance.....	82
2.3.6.1	Demande spontanée de prescription d'un patient inconnu.....	82
2.3.6.2	Détection des cas d'abus ou de dépendance.....	83
2.3.6.3	Déclaration des cas d'abus ou de dépendance	84
2.3.6.4	Falsification d'ordonnances et détournement de prescription.....	85
2.3.7	Conditions de prescription des gabapentinoïdes et modification de la réglementation	86
2.3.8	Remarques	89
3	DISCUSSION	91
3.1	Analyse des résultats	92
3.1.1	Des médicaments couramment prescrits	92
3.1.2	Des prescriptions hors-AMM.....	93
3.1.3	Des effets partiellement connus	94

3.1.4	Des doses journalières respectées	94
3.1.5	Des associations médicamenteuses à risque.....	95
3.1.6	Des patients partiellement informés.....	96
3.1.7	Des risques d'addiction peu considérés ou évalués	96
3.1.8	Des abus essentiellement en milieu urbain	97
3.2	Propositions et axes d'amélioration	98
3.2.1	Prévention, conseil, information	98
3.2.1.1	Développer la formation des professionnels de santé	98
3.2.2	Évaluation des risques de dépendance	98
3.2.2.1	Systematiser et renforcer le repérage des conduites addictives	98
3.2.2.2	Élaborer des outils d'évaluation.....	99
3.2.3	Lutte contre le nomadisme	99
3.2.3.1	Généraliser le Dossier Pharmaceutique (DP).....	99
3.2.3.2	Désigner un binôme médecin / pharmacien « traitant ».....	100
3.2.3.3	Développer les échanges transfrontaliers.....	100
3.2.3.4	Renforcer la surveillance via les bases de données de l'Assurance Maladie	101
3.2.3.5	Alerter systématiquement les professionnels de santé	101
3.2.4	Lutte contre la falsification d'ordonnance	102
3.2.4.1	Prévenir le vol ou la falsification d'ordonnance	102
3.2.4.2	Généraliser la prescription sur ordonnances sécurisées	102
3.2.4.3	Former les praticiens sur la conduite à tenir en cas de perte, de vol ou de falsifications d'ordonnance.	103
3.2.4.4	Informers les médecins des actions engagées.....	104
3.2.4.5	Développer la e-prescription	104
3.2.5	Veille sanitaire.....	106
	Promouvoir et faciliter les déclarations d'addictovigilance.....	106
3.2.6	Coopération médecin / pharmacien.....	106
3.2.6.1	Connaître les professionnels de santé locaux.....	106
3.2.6.2	Définir les moyens de communication.....	107
3.2.6.3	Programmer des réunions pluriprofessionnelles sur la thématique des addictions	107
3.2.6.4	Organiser des actions de prévention en commun.....	108
3.2.6.5	S'impliquer dans les réseaux en addictologie	108

3.2.6.6 Partager son temps de travail entre officine/médecine de ville et CSAPA ..	109
3.3 Biais et limite de l'étude.....	109
3.3.1 Représentativité de l'échantillon et biais de sélection	109
3.3.2 Taux de réponse	110
3.3.3 Subjectivité des réponses	110
3.3.4 Perspectives d'études	111
CONCLUSION	112

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique des gabapentinoïdes et de l'acide gamma-aminobutyrique	3
Figure 2 : mécanisme d'action des gabapentinoïdes (11)	6
Figure 3 : Courbes montrant le volume respiratoire chez la souris suite à l'injection séparée de morphine et de S-prégabaline en fonction du temps (16)	14
Figure 4 : Courbes montrant le volume respiratoire chez la souris suite à l'injection de morphine sur une souris prétraitée avec de la morphine (courbe bleue) ainsi que l'injection de morphine et de S-prégabaline sur une souris également prétraitée avec de la morphine (courbe rouge) en fonction du temps (16)	15
Figure 5 : Répartition des CEIP-A en France (29).....	24
Figure 6 : Évolution du Top 10 des médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP depuis 2016 (45)	36
Figure 7 : Fac-similé d'une ordonnance sécurisée (71)	50
Figure 8 : Chronologie du déroulement de l'étude	59
Figure 9 : Répartition des réponses par régions (n= 127 / 127).....	61
Figure 10 : Diplômes et formations (DIU, DU) réalisés par les médecins (n = 61 / 127)	62
Figure 11 : Indications de l'AMM des gabapentinoïdes selon les médecins généralistes répondeurs (n= 127 / 127).....	64
Figure 12 : Effets psychoactifs des gabapentinoïdes d'après les médecins généralistes (n= 127 / 127)	66
Figure 13 : Phénomènes pouvant être lié à la prise de gabapentinoïdes selon les médecins généralistes (n= 127 / 127).....	67
Figure 14 : Pourcentage de médecins prescrivant des gabapentinoïdes (n=127/127).....	69
Figure 15 : Fréquence de prescription des gabapentinoïdes par les médecins.....	70
Figure 16 : Pathologies traitées par gabapentinoïdes par les médecins	72
Figure 17 : dose journalière de gabapentine prescrite par les médecins (n= 116 / 127)	73
Figure 18 : dose journalière de prégabaline prescrite par les médecins (n= 122 / 127).....	74
Figure 19 : Médicaments prescrits en association avec les gabapentinoïdes par les médecins (n= 125 / 127).....	76
Figure 20 : Informations données aux patients par les médecins généralistes lors de la prescription de gabapentinoïdes (n=125/127).....	77
Figure 21 : Fréquence d'adaptation de la prescription vers un autre médicament si notion d'antécédents psychiatriques ou de dépendance	78

Figure 22 : Fréquence d'évaluation des risques potentiels d'addiction lors de la prescription de gabapentinoïdes par les médecins généralistes	80
Figure 23 : Schéma d'arrêt de traitement par gabapentinoïde utilisé par les médecins généralistes chez leurs patients utilisant ce traitement de manière chronique	81
Figure 24 : Réponse à une demande spontanée de prescription de gabapentinoïdes d'un patient inconnu par les médecins généralistes (n=15/127)	82
Figure 25 : Signes permettant aux praticiens de détecter un trouble de l'usage aux gabapentinoïdes (n=26/127).....	83
Figure 26 : Causes de la non utilisation du portail de signalement par les médecins (n=23/127)	84
Figure 27 : Répartition des avis des médecins généralistes sur les modifications des conditions de prescription de la prégabaline (n=121/127).....	86
Figure 28 : Raisons évoquées par les médecins peu favorables ou pas du tout favorables aux modifications des conditions de prescription de la prégabaline (n=43/127).....	87
Figure 29 : Répartition des avis des médecins généralistes sur l'extension des modifications des conditions de prescription à la gabapentine	88
Figure 30 : Prévalence annuelle pour 1000 habitants (au moins un remboursement de prégabaline).....	92

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Schéma de titration initiale pour l'instauration de gabapentine chez l'adulte (8) ...	5
Tableau II : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens à l'état d'équilibre de la gabapentine après administration toutes les huit heures (8).....	7
Tableau III : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine et de la prégabaline (d'après Gajraj et coll.)(12)	9
Tableau IV : Adaptation de la dose de gabapentine selon la fonction rénale (8).....	12
Tableau V : Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale (9).....	12
Tableau VI : Présentation des différents critères diagnostiques de l'abus et de la dépendance regroupés en une seule catégorie « les trouble de l'usage » ou « l'addiction »(23).....	20
Tableau VII : Risque de dépendance de plusieurs substances psychoactives (39)	34
Tableau VIII : nombre d'ordonnances de prégabaline et de gabapentine mentionné dans l'enquête OSIAP entre 2014 et 2019 (43).....	36
Tableau IX : Nombre de décès imputable à la prégabaline identifiés dans les enquêtes DRAMES et DTA entre 2014 et 2018 (43).....	41
Tableau X : Caractéristiques sociodémographique des médecins répondeurs.....	60
Tableau XI : Caractéristiques professionnelles des médecins répondeurs.....	62
Tableau XII : Fréquence de prescription de gabapentine selon le milieu d'exercice des médecins généralistes	71
Tableau XIII : Fréquence de prescription de prégabaline selon le milieu d'exercice des médecins généralistes	71
Tableau XIV : Fréquence d'adaptation de la prescription vers un autre médicament si notion d'antécédents psychiatriques ou de dépendance selon le nombre d'années d'expérience du praticien.....	79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFSSAPS : *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*

AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*

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

AOMI : *Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs*

APA : *Association Américaine de Psychiatrie*

ARS : *Agence Régionale de Santé*

ATU : *Autorisation Temporaire d'Utilisation*

ASOS : *Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances sécurisées*

BFC : *Bourgogne Franche Comté*

CAARUD : *Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues*

CDOM : *Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins*

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

CHRU : *Centre Hospitalier Régional Universitaire*

CGRP : *Calcitonin Gene-Related Peptide*

CIM-10 : *Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé 10^{ème} révision*

CIRDD : *Centre d'Informations et de Ressources sur la Drogue et les Dépendances*

CJC : *Consultations Jeunes Consommateurs*

CLIO : *Comité de Liaison des Institutions Ordinales*

CNIL : *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*

CNOM : *Conseil National de l'Ordre des Médecins*

CNSP : *Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes*

CPS : *Carte de Professionnel de Santé*

CRAT : *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*

CROM : *Conseil Régional de l'Ordre des Médecins*

CSAPA : *Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie*

CSP : *Code de la Santé Publique*

CSP : *Comité Scientifique Permanent*

DIU : *Diplôme Interuniversitaire*

DU : *Diplôme Universitaire*

DivAS : *Divers Autres Signaux*

DMP : *Dossier Médical Partagé*

DP : *Dossier Pharmaceutique*

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

DSM-IV : *Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition*

DSM-V : *Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition*

DTA : *Décès Toxiques par Antalgiques*

ECDC : *Centre Européen de prévention et de Contrôle des maladies*

EM : *Entretien Motivationnel*

EMA : *Agence Européenne du Médicament*

EMCDDA : *European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction.*

ENa-CAARUD : *Enquête Nationale en Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour usagers de Drogues*

ERREAGE : *Espace Régional de Ressources et d'Expertise en Addictologie*

ESCAPADE : *Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense*

FAERS : *FDA Adverse Event Reporting System*

FDA : *Food and Drug Administration*

GABA : *Gamma AminoButyric Acid*

GE : *Grand Est*

IDO : *Overdose Intentionnelle*

IV : *Intra Veineuse*

LAP : *Logiciel d'Aide à la Prescription*

LGO : *Logiciel de Gestion Officinale*

MILDECA : *Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives*

NHS : *National Health Service*

NOT'S : *Notification Spontanée*

OEDT : *Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies*

OFDT : *Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

ONU : *Organisation des Nations Unies*

ONUDC : *Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime*

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

OSIAP : *Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible*

PDS : *Plateforme des Données de Santé*

PEM2D : *Prescription Électronique de Médicament 2D*

PESP : *Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie*

RCP : *Résumé des Caractéristiques du Produit*

RdR : *Réduction des Risques*

RECAP : *Recueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge*

RPIB : *Repérage Précoce et Intervention Brève*

ROSP : *Rémunération sur objectifs de santé publique*

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

SOUCHI : Soumission Chimique

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TUS : Trouble de l'Usage d'une Substance

THC : TétraHydroCannabinol

TREND : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

UE : Union Européenne

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

INTRODUCTION

La gabapentine (Neurontin[®]) et la prégabaline (Lyrica[®]) sont deux molécules faisant partie de la classe des gabapentinoïdes. Les gabapentinoïdes (Lyrica[®], Neurontin[®] et leurs génériques) sont indiqués chez l'adulte dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques, la prégabaline ayant également une indication dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG). Ces médicaments sont fréquemment présentés ensemble puisqu'ils possèdent un mécanisme d'action similaire. En effet, ce sont des analogues structuraux du neurotransmetteur GABA (Gamma AminoButyric Acid) qui, en agissant sur une sous unité auxiliaire des canaux calciques voltage dépendants pré-synaptiques, vont bloquer la libération de neurotransmetteurs activateurs et ainsi diminuer l'excitabilité neuronale.

Depuis la commercialisation des gabapentinoïdes (1994 pour le Neurontin[®], 2004 pour le Lyrica[®]), leurs consommations n'ont cessé d'augmenter. Un premier cas d'abus de gabapentine a été rapporté en Europe en 2000, puis en 2010 pour la prégabaline. En France, le premier cas d'usage abusif de prégabaline a été rapporté en 2011 au réseau français d'addictovigilance, une enquête officielle d'addictovigilance a alors été ouverte en 2012 (1).

Depuis quelques années, le mésusage de la prégabaline s'est accentué, avec des prescriptions hors AMM, ainsi qu'une nette augmentation du nombre de falsifications d'ordonnances. Le mésusage de la gabapentine est à ce jour plus anecdotique mais celui-ci pourrait suivre le même chemin que son analogue du fait de leur mode d'action similaire, une vigilance accrue est donc nécessaire.

Dans ce contexte de mise en évidence du mésusage des gabapentinoïdes, nous avons réalisé, en collaboration avec le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy, une enquête observationnelle auprès des médecins généralistes des régions de l'Est de la France (Grand-Est et Bourgogne Franche-Comté). L'objectif de cette enquête était de réaliser un état des lieux des connaissances et des modalités de prescriptions des gabapentinoïdes auprès de ces médecins généralistes ainsi que de les sensibiliser à la problématique en augmentation qui touche cette classe médicamenteuse.

Ce manuscrit s'articule en deux parties ; nous nous intéresserons dans un premier temps à l'étude bibliographique des gabapentinoïdes en analysant la pharmacologie de cette classe médicamenteuse afin de comprendre le mécanisme d'action de ces molécules, leurs indications mais aussi leurs effets indésirables et potentielles interactions ou contre-indications médicamenteuses. Nous aborderons ensuite les notions essentielles d'addictovigilance puis nous réaliserons un état des lieux du mésusage en France et en Europe. Pour finir, nous détaillerons le rôle des professionnels de santé en ville dans la lutte contre le mésusage.

La seconde partie portera sur l'enquête menée auprès des médecins généralistes des régions Est : de la mise en place de l'enquête à l'analyse et la discussion des résultats.

1 ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Pharmacologie des gabapentinoïdes

1.1.1 Structure chimique

Les gabapentinoïdes sont des analogues structuraux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). En effet, la gabapentine [acide 1-(aminométhyl)-cyclohexane acétique] est composée d'une molécule de GABA et d'un cycle cyclohexane lipophile. La prégabaline [(S)-acide 3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque] est elle aussi dérivée de la structure du GABA par addition d'une chaîne aliphatique en position 3 (2).

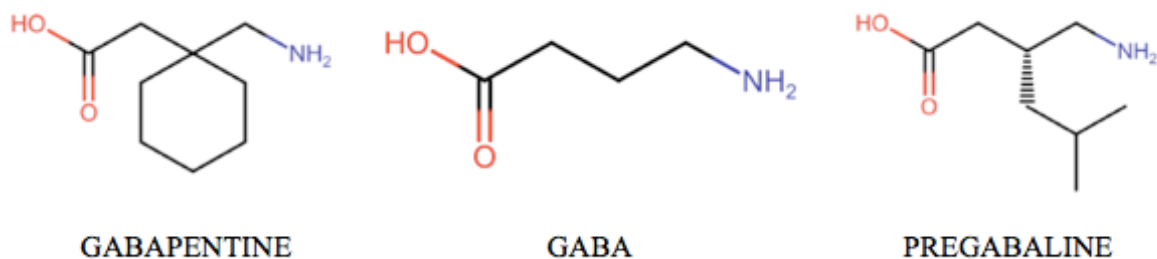


Figure 1 : Structure chimique des gabapentinoïdes et de l'acide gamma-aminobutyrique

1.1.2 Indications

1.1.2.1 Le Neurontin® (gabapentine)

Le Neurontin® a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 12 octobre 1994 pour les formes 100mg, 300mg et 400mg ; le 25 juin 1998 pour les formes 600mg et 800mg. A l'origine, ce médicament a été développé pour traiter les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (en monothérapie ou en association avec un autre traitement antiépileptique). En 2001, son indication s'est élargie au traitement des épilepsies partielles chez l'enfant de 3 à 12 ans en association à un autre traitement antiépileptique ainsi qu'aux douleurs post-zostériennes de l'adulte (3,4). Depuis octobre 2006, l'AMM dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire est restreinte aux enfants de plus de 6 ans et l'indication est étendue aux douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique (5).

1.1.2.2 Le Lyrica® (prégabaline)

Le Lyrica® a obtenu une AMM le 6 juillet 2004, dans le traitement chez l'adulte des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, dans un premier temps. Puis son indication s'est étendue au traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) le 20 mars 2006 et au traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques de l'adulte le 7 septembre 2006. L'extension d'indication dans la fibromyalgie a été rejetée par l'agence européenne du médicament en août 2009 (approuvée aux États Unis) (6).

1.1.3 Posologie et mode d'administration

1.1.3.1 Le Neurontin® (gabapentine)

La gabapentine se présente sous différentes formes galéniques :

- Sous forme de solution buvable, dosée à 250 mg/ 5ml de gabapentine (Neurontin®). Médicament non commercialisé à ce jour mais disposant d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominative, il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques chez l'enfant (à partir de 6 ans) et chez les patients ne pouvant pas avaler les comprimés. Sa posologie varie de 10 à 30 mg/kg/j, à augmenter progressivement en fonction de l'efficacité et de la tolérance (7).
- Sous forme de gélules, dosées à 100 mg, 300 mg et 400 mg, conditionnées par boîte de 90
- Sous forme de comprimés pelliculés, dosés à 600 mg et 800 mg, conditionnés par boîte de 90

Sa posologie maximale est de 3600 mg en 2 ou 3 prises/jour. La gabapentine doit être avalée entière avec une quantité suffisante de liquide, au moment ou en dehors des repas. Un schéma de titration est nécessaire pour l'instauration de traitement quelle que soit l'indication (Tableau I). La dose pourra ensuite être augmentée selon la réponse et la tolérance du patient par palier de 300 mg/jour tous les 2-3 jours. Chez l'enfant (à partir de 6 ans), la dose initiale est de 10 à 15mg/kg/jour, répartie en 3 prises, pour atteindre la dose efficace de 25 à 35 mg/kg/jour par titration croissante sur une période d'environ 3 jours. Une diminution de posologie est recommandée chez les patients âgés ou présentant une insuffisance rénale.

L'arrêt de traitement doit être planifié de manière concertée entre le patient et son médecin, il est conseillé de le faire progressivement sur une période minimale d'une semaine quelle que soit l'indication afin d'éviter un syndrome de sevrage (8).

Tableau I : Schéma de titration initiale pour l'instauration de gabapentine chez l'adulte (8)

TITRATION INITIALE		
Jour 1	Jour 2	Jour 3
300 mg une fois par jour	300 mg deux fois par jour	300 mg trois fois par jour

1.1.3.2 Le Lyrica® (prégabaline)

La prégabaline se présente également sous différentes formes galéniques :

- Sous forme de solution buvable, dosée à 20mg/ml de prégabaline (princeps commercialisé depuis 2013, générique inexistant) : cette solution est à privilégier chez les patients ayant des troubles de la déglutition, l'utilisation de la seringue permettant d'administrer directement la solution buvable dans la bouche du patient. La posologie varie de 150 mg à 600 mg selon l'indication, soit 7,5 à 30 ml de solution, en 2 ou 3 prises, au moment ou en dehors des repas.
- Sous forme de gélules, dosées à 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 150mg et 300mg ; conditionnées par boîte de 56 ou 84 unités (princeps ou génériques). La posologie est la même que pour la forme buvable : de 150mg à 600mg selon l'indication, en 2 ou 3 prises, au moment ou en dehors des repas.

Le traitement par prégabaline doit être instauré de manière progressive en commençant par une dose de 150 mg par jour, administrée en 2 ou 3 prises. Selon la tolérance du patient, la dose pourra, si besoin, être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine et atteindre la dose maximale de 600 mg/jour après un délai supplémentaire d'une semaine. Comme pour la gabapentine, un ajustement posologique est nécessaire chez les personnes âgées ou chez les patients présentant une insuffisance rénale et l'arrêt du traitement doit également se faire de manière progressive (9).

1.1.4 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des gabapentinoïdes n'est à ce jour pas clairement établi, néanmoins les différentes études convergent sur le fait que ces composés n'agissent pas sur les récepteurs pharmacologiques du GABA. En effet, la gabapentine et la prégabaline se lient avec une grande affinité à la sous unité $\alpha_2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants. Cette liaison aurait pour effet de réduire les flux entrants de calcium dans les neurones avec pour conséquence une diminution de la libération de plusieurs neurotransmetteurs dans les synapses neuronales dont le glutamate, la substance P et le CGRP (calcitonin gene-related peptide), la noradrénaline et la sérotonine. Ces neurotransmetteurs jouent des rôles importants dans les mécanismes de la douleur, de l'épilepsie ou de l'anxiété.

Par exemple, lors d'une crise d'épilepsie, on remarque un déséquilibre entre la libération de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate) et inhibiteurs (GABA). Les gabapentinoïdes permettent donc d'inhiber cette excitation *via* la diminution de libération de glutamate dans la fente synaptique.

Les actions anti-convulsivantes, antalgiques et anxiolytiques de ces médicaments résultent donc de ces modulations neuronales liées à leurs fixations sur les canaux calciques voltage-dépendants (2,10).

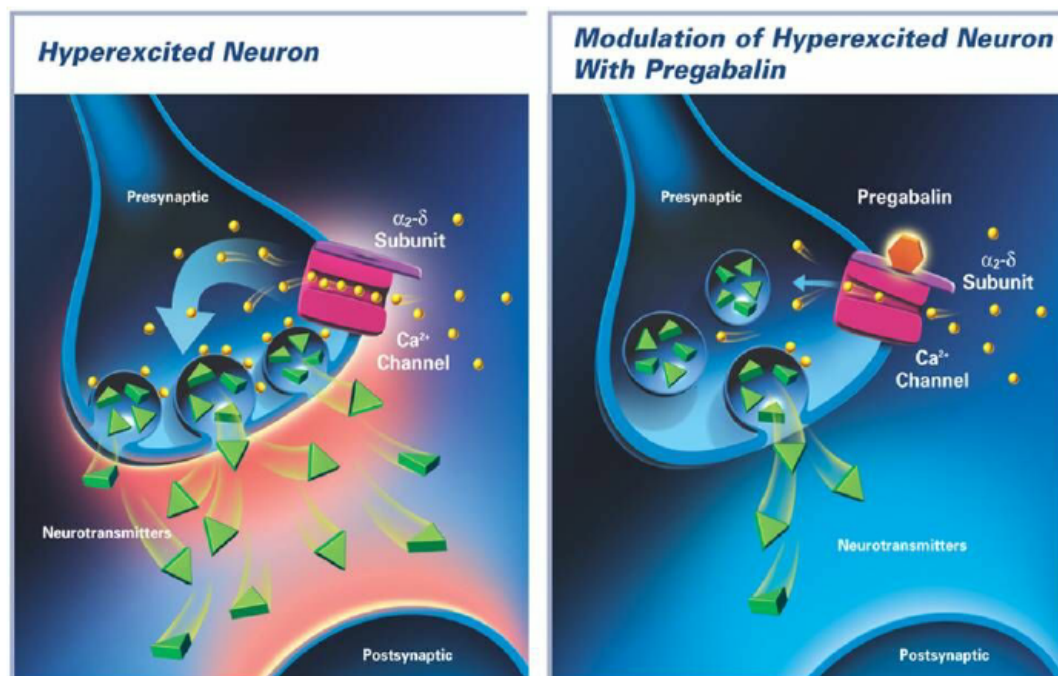


Figure 2 : Mécanisme d'action des gabapentinoïdes (11)

1.1.5 Pharmacocinétique

1.1.5.1 Le Neurontin® (gabapentine)

1.1.5.1.1 *Absorption*

La gabapentine présente un profil cinétique non linéaire. En effet, sa concentration n'est pas proportionnelle à la dose de médicament administrée puisque son absorption au niveau intestinal est saturable. Une modification de posologie s'accompagne donc de variations imprévisibles de concentration du médicament d'où l'importance d'un schéma de titration lors de l'instauration du traitement. La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine a tendance à diminuer avec l'augmentation de la dose, elle est d'environ 60% pour une gélule à 300mg et 40% pour une dose de 600mg. Ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures. La prise de nourriture n'a aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine (8).

Tableau II : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens à l'état d'équilibre de la gabapentine après administration toutes les huit heures (8)

Paramètres Pharmacocinétiques	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Moyenne	%CV	Moyenne	%CV	Moyenne	%CV
C _{max} (µg/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t _{1/2} (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (0-8) (µg.h/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

T_{max} = Temps au C_{max}

t_{1/2} = Demi-vie d'élimination

ASC (0-8) = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre 0 à 8 heures après la prise de dose

Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 h après la prise de dose

ND = Non disponible

1.1.5.1.2 *Distribution*

La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution chez l'homme après administration orale est de 57,7 L/kg.

Celle-ci traverse la barrière hémato encéphalique (20 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont retrouvées dans le liquide céphalorachidien). Elle est présente également dans le lait maternel des femmes qui allaitent.

1.1.5.1.3 *Métabolisme*

Selon les données actuelles, la gabapentine ne semble pas être métabolisée chez l'homme et n'agit pas sur les enzymes du métabolisme.

1.1.5.1.4 *Elimination*

La gabapentine est éliminée uniquement par voie rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures. Du fait de cette élimination rénale, une adaptation posologique sera nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale diminuée ou pour ceux traités par hémodialyse (8).

1.1.5.2 Le Lyrica® (prégabaline)

1.1.5.2.1 *Absorption*

Contrairement à la gabapentine, la prégabaline a un profil cinétique linéaire, c'est à dire que la concentration du médicament est proportionnelle à la dose administrée. L'évolution des concentrations est donc prévisible.

La prégabaline est rapidement absorbée, ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans l'heure suivant l'administration du médicament. La biodisponibilité orale de la prégabaline est indépendante de la dose, elle est estimée comme étant supérieure à 90%.

La prise d'aliments peut diminuer le taux d'absorption du médicament, la concentration maximale diminue alors de 25 à 30% avec un retard du Tmax de 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption (9).

1.1.5.2.2 *Distribution*

La prégabaline ne se lie pas non plus aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est de 0,56L/kg. Celle-ci traverse les barrières hémato-encéphalique, fœto-placentaire et est retrouvée dans le lait maternel.

1.1.5.2.3 *Métabolisme*

Elle est très faiblement métabolisée chez l'homme, 98% de la molécule est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

1.1.5.2.4 *Elimination*

De même que pour la gabapentine, son élimination se fait principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la prégabaline est équivalente à son homologue puisqu'elle est d'environ 6,3 heures. L'adaptation de la dose chez les patients en insuffisance rénale ou traités par hémodialyse est également nécessaire

Tableau III : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine et de la prégabaline (d'après Gajraj et coll.)(12)

	GABAPENTINE	PREGABALINE
Biodisponibilité (%)	27-60	90
Tmax (H)	2-3	1
Liaison aux protéines plasmatiques (%)	< 3	0
puissance	+	+++++
Métabolisme	aucun	aucun
Elimination	Rénale (100% inchangée)	Rénale (95% inchangée)
Dose thérapeutique pour les douleurs neuropathiques (mg)	1800-3600	150-600
Délai avant obtention d'une dose effective (j)	9	1

1.1.6 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, les gabapentinoïdes peuvent provoquer des effets indésirables qui ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients. Les effets indésirables le plus souvent notifiés pour ces molécules sont les troubles neuropsychiques (sommolence, sensations vertigineuses, agitations et comportements agressifs, confusions et hallucinations) aussi bien avec la gabapentine qu'avec la prégabaline.

La plupart des effets indésirables sont anodins mais nous verrons dans cette partie que certains de ces effets peuvent être très graves. Il est donc prudent de n'exposer les patients que dans des situations où la gabapentine et la prégabaline ont une efficacité démontrée et importante. Il paraît également préférable d'informer les patients de façon à ce qu'ils signalent tout effet indésirable lié au traitement. Ces effets indésirables peuvent également être responsables d'un arrêt précoce du traitement par les patients, un suivi rapproché est donc indispensable.

1.1.6.1 Le Neurontin® (gabapentine)

Les principaux effets indésirables de la gabapentine (retrouvés chez plus de 10% des cas) sont de la fatigue, une somnolence, des troubles de coordination des mouvements. Des infections virales et de la fièvre sont également constatées de manière très fréquente.

D'autres effets peuvent être observés fréquemment (de 1% à 10% des patients) : modification de l'appétit, agressivité, dépression, nervosité, insomnie, anxiété, tremblements, maux de tête, fourmillements des extrémités, diminution de la sensibilité, mouvements oculaires anormaux, troubles des réflexes, difficultés d'élocution, vision double ou trouble, vertiges, hypertension artérielle, essoufflement, toux, mal de gorge, rhume, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, digestion difficile, ballonnements, bouche sèche, prise de poids, éruption cutanée, démangeaisons, douleurs articulaires ou musculaires, mal de dos, crampes, impuissance, œdème, diminution du nombre de globules blancs (8).

Des effets indésirables graves tels que des hépatites, des troubles cutanés et immuno-allergiques, cardiorespiratoires ou sanguins ont été rapportés mais leur survenue reste rare ou très rare (13).

L'ensemble des effets indésirables de la gabapentine connus sont répertoriés dans le tableau en annexe 1, classés par type et par fréquence (très fréquent (>1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (>1/1 000 à < 1/100), rare (>1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000)

1.1.6.2 Le Lyrica® (prégabaline)

Les effets indésirables possibles de la prégabaline sont assez proches de ceux de la gabapentine, ainsi une somnolence, des étourdissements et des céphalées sont très fréquemment rapportés.

D'autres effets indésirables fréquents (susceptibles d'affecter jusqu'à 1 personne sur 10) ont également été détectés : augmentation de l'appétit, sensation d'euphorie, état confusionnel, désorientation, diminution de la libido, irritabilité, troubles de l'attention, maladresse, troubles de la mémoire, tremblements, difficulté à parler, sensation de picotement, engourdissement, sédation, léthargie, insomnie, fatigue, sensations anormales, vision floue, vision double, vertiges, troubles de l'équilibre, chutes, sécheresse de la bouche, constipation, vomissements, flatulences, diarrhée, nausées, ballonnement, troubles de l'érection, gonflement du corps y compris des extrémités, sensation d'ivresse, troubles de la marche, prise de poids, crampes musculaires, douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs dans les membres (9).

De même que pour la gabapentine, la prégabaline peut être responsable d'effets indésirables rares mais graves : hépatite, pancréatite, ictère, insuffisance rénale, diminution de la numération des globules blancs, des plaquettes sanguines (13).

Les effets indésirables connus de la prégabaline sont répertoriés dans le tableau en annexe 2, classés suivant le même classement que précédemment, notamment en terme de fréquence.

1.1.7 Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indications strictes aux gabapentinoïdes, hormis une hypersensibilité à ces molécules.

1.1.8 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

1.1.8.1 Insuffisance rénale et hémodialyse

Comme vu précédemment, la gabapentine et la prégabaline sont éliminées de la circulation générale par voie rénale sous forme inchangée, l'ajustement de posologie recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale est décrit respectivement dans les tableaux IV et V. Pour les insuffisants rénaux hémodialysés, la dose d'entretien est basée sur les recommandations posologiques de ces mêmes tableaux.

En plus de cette dose d'entretien, une dose supplémentaire après chaque hémodialyse de 4 heures est recommandée (de 200 à 300 mg pour la gabapentine et de 25mg à 100mg pour la prégabaline)

Tableau IV : Adaptation de la dose de gabapentine selon la fonction rénale (8)

Tableau 2	
POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE SELON LA FONCTION RENALE	
Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale ^a (mg/jour)
≥ 80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

- La dose quotidienne totale doit être administrée en trois doses séparées.
- A administrer à la dose de 300 mg un jour sur deux.
- Pour les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 mL/min, la dose quotidienne doit être réduite proportionnellement à la clairance de la créatinine

Tableau V : Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale (9)

Clairance de la créatinine (CL _{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 – < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15 – < 30	25 – 50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique ⁺

TID = trois doses séparées

BID = deux doses séparées

1.1.8.2 Dépression respiratoire

La gabapentine et la prégabaline ont été associées à des cas de dépression respiratoire grave. Une diminution de posologie sera donc nécessaire pour les patients dont la fonction respiratoire est altérée ou pour les patients utilisant des médicaments déprimeurs du système nerveux central ainsi que chez les personnes âgées qui sont plus à risque de présenter cet effet.

1.1.8.3 Idées et comportement suicidaires

Des études ont montré un risque accru d'idées et de comportement suicidaires chez les patients prenant ces antiépileptiques (ces résultats sont à pondérer en raison du terrain favorable à la dépression), le mécanisme de ce risque n'est pas connu à ce jour. Il faut donc redoubler de vigilance chez ces patients afin de détecter d'éventuels signes précurseurs (8,9).

1.1.8.4 Grossesse et allaitement

Ces antiépileptiques traversent la barrière placentaire, les résumés des caractéristiques de ces produits (RCP) recommandent donc de ne pas utiliser ces médicaments chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

Néanmoins, d'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux gabapentinoïdes sont très nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif. Il n'y a pas de données publiées pour la prégabaline concernant le neurodéveloppement et peu de données pour la gabapentine mais celles-ci sont rassurantes.

Ils passent également dans le lait maternel, l'effet de ces médicaments sur les nourrissons n'étant pas connu il faudra donc interrompre l'allaitement ou le traitement et s'orienter si possible vers un traitement mieux connu en cours d'allaitement. Cependant, pour la gabapentine, la quantité ingérée *via* le lait étant très faible (de 1 à 4% de la dose maternelle en mg/kg), son utilisation reste envisageable si aucune autre alternative n'est possible (14,15).

1.1.9 Interactions médicamenteuses

1.1.9.1 Interaction gabapentinoïdes-antiacides

L'absorption digestive des gabapentinoïdes est diminuée lors de la prise concomitante avec des antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium. Il est donc recommandé de prendre ces médicaments au plus tôt deux heures après la prise d'un antiacide.

1.1.9.2 Interaction gabapentinoïdes-opioïdes

De nombreuses études, notamment récentes, mettent en évidence une interaction entre les gabapentinoïdes et les opioïdes, amenant notamment à une majoration des cas de dépression respiratoire, conduisant parfois au décès. Nous allons dans ce paragraphe détailler l'une d'entre elles :

Des chercheurs anglais (Lyndon et al., 2017) (16) ont étudié l'effet de la prégabaline et de la morphine sur la respiration: des doses de 200mg/kg de S-prégabaline (isomère actif de la prégabaline) et de 10mg/kg de morphine ont été injectées à des souris, le volume respiratoire au fil du temps a été calculé suite à ces injections.

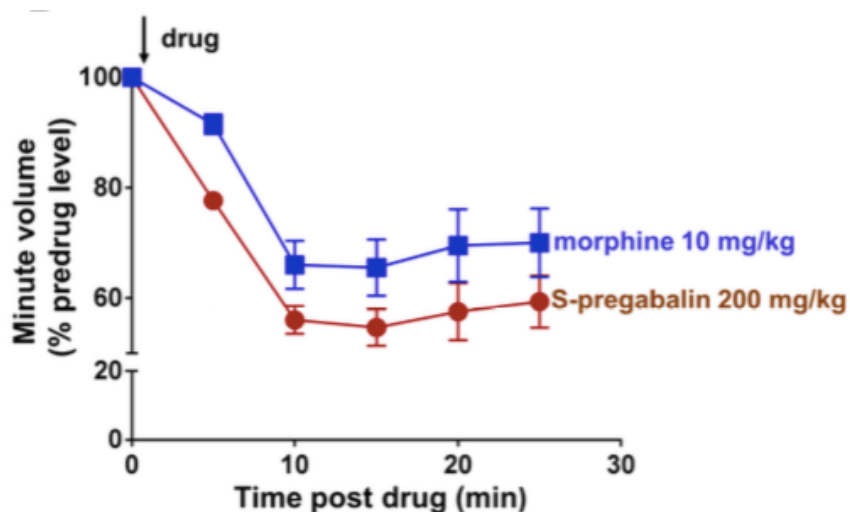


Figure 3 : Courbes montrant le volume respiratoire chez la souris suite à l'injection séparée de morphine et de S-prégabaline en fonction du temps (16)

La figure 3 nous montre que l'injection de 200mg/kg de S-prégabaline induit une diminution rapide du volume respiratoire. La morphine provoque également une réduction de la respiration suite à l'administration de 10mg/kg de substance mais celle-ci est moins importante que celle induite par la S-Prégabaline.

Ces chercheurs ont ensuite réalisé des injections de morphine et de S-pregabalin en association, les souris ayant été prétraitées pendant six jours avec de la morphine.

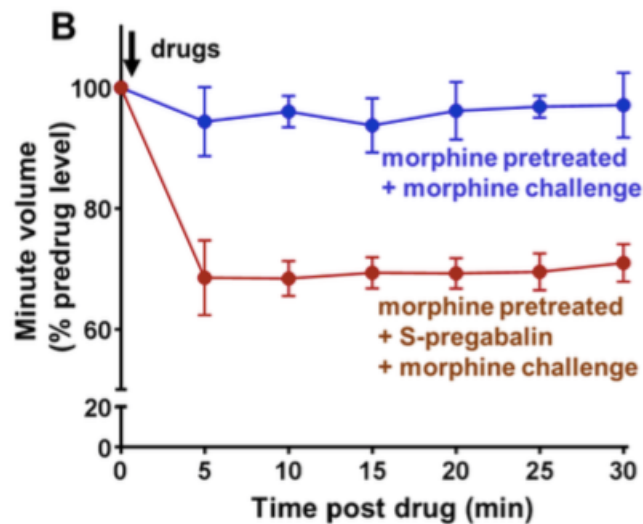


Figure 4 : Courbes montrant le volume respiratoire chez la souris suite à l'injection de morphine sur une souris prétraitée avec de la morphine (courbe bleue) ainsi que l'injection de morphine et de S-prégabaline sur une souris également prétraitée avec de la morphine (courbe rouge) en fonction du temps (16)

On constate sur ces courbes que pour les souris prétraitées avec de la morphine pendant six jours, l'injection de morphine seule n'induit pas de modification de la respiration : les souris ont développé une tolérance aux effets déprimeurs respiratoires provoqués par la morphine (courbe bleue). Lors de l'injection simultanée de S-prégabaline et de morphine chez ces souris prétraitées pendant six jours, on remarque une diminution majeure de la respiration (courbe rouge). Cette expérience démontre donc une levée de la tolérance aux effets déprimeurs respiratoires des opioïdes chez la souris initialement tolérante à ces effets, lors de l'association morphine/ S-prégabaline.

De plus, l'augmentation du risque de décès lié à l'interaction prégabaline-opioïdes chez l'homme est présentée dans une étude suédoise (Abrahamsson et al., 2017). En effet, cette étude fait ressortir un risque 3 fois plus élevé de décès par overdose opiacée chez des sujets présentant une dépendance aux opioïdes lorsqu'ils sont exposés à la prégabaline (17).

Enfin, une étude anglaise (Nahar et al., 2019) souligne ce risque puisqu'elle décrit une prévalence d'usage de la prégabaline supérieure chez les sujets décédés consommant de l'héroïne (18).

Ces différentes études mettent en évidence un risque de dépression respiratoire important lors de l'utilisation concomitante d'opiacés et de gabapentinoïdes. Cette interaction étant potentiellement mortelle, il est donc essentiel de sensibiliser davantage les professionnels de santé afin qu'ils puissent avertir à leur tour leurs patients. Un ajustement de dose ainsi qu'une titration prudente devra être réalisée lors de l'association de ces classes médicamenteuses.

1.1.10 Conditions de prescription et de délivrance

1.1.10.1 Le Neurontin® (gabapentine)

Le Neurontin® et ses génériques sont inscrits sur liste I, la délivrance de ces médicaments se fait donc *via* la prescription d'une ordonnance par un médecin. L'ordonnance doit être présentée dans les trois mois suivant sa rédaction et ne peut être renouvelée que si le prescripteur le mentionne sur l'ordonnance précisant le nombre de renouvellements ou la durée de traitement qui ne peut excéder 12 mois.

1.1.10.2 Le Lyrica® (prégabaline)

Comme son homologue, le Lyrica® et ses génériques sont inscrits sur liste I, la délivrance de ces médicaments se fait donc également *via* la prescription d'une ordonnance par un médecin. L'ordonnance initiale doit être présentée sous 3 mois et la mention expresse du médecin en cas de renouvellement est aussi nécessaire.

Depuis l'arrêté du 12 février 2021, les conditions de délivrance des médicaments à base de prégabaline ont été modifiées : la durée de prescription est limitée à six mois et celle-ci nécessite désormais une ordonnance sécurisée. Cet arrêté ayant pour but de limiter le mésusage et les risques associés est entré en vigueur le 24 mai 2021. (19,20)

1.2 Mésusage, abus, addiction et toxicomanie des gabapentinoïdes

1.2.1 Généralités, définitions

1.2.1.1 Le mésusage

Le mésusage est défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Article R5121-152 (21).

Celui-ci peut se traduire de différentes façons : de l'utilisation inappropriée du médicament (mode d'administration, augmentation ou diminution des doses, fréquence des prises) à l'usage détourné (abus, usage récréatif, addiction, dopage).

1.2.1.2 L'usage simple

L'usage simple correspond à « une consommation ponctuelle ou régulière qui n'induit pas de dommage aux niveaux somatique, psychoaffectif et/ou social » (22). Il s'agit par exemple de l'expérimentation de cannabis chez les adolescents ; beaucoup en resteront à une unique expérience ou n'auront qu'une consommation occasionnelle.

C'est le cas également de consommation socialement réglée telle que la consommation d'alcool utilisé dans un contexte festif et convivial. Rappelons toutefois que les « normes » de consommation varient souvent selon le pays, l'époque et la valorisation de la substance dans la société.

1.2.1.3 L'usage à risques

L'usage à risques est défini comme un « usage pouvant potentiellement provoquer des complications aux niveaux somatique, psychoaffectif et/ou social sans que celles-ci soient encore apparues comme dans le cas de l'usage nocif ».

Il peut s'agir d'un risque situationnel (accidents ou violences suite à la prise de certaines substances, consommation pendant la grossesse) ou d'un risque quantitatif (consommation régulièrement excessive d'alcool). Les complications possibles liées à ces situations ne sont pas encore présentes et ne le seront peut-être jamais (23).

1.2.1.4 L'usage nocif ou abus

Deux grandes classifications sont couramment utilisées afin de les définir :

- **La Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé (CIM-10)**, créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui qualifie l'usage nocif comme un « mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé » Les complications peuvent être d'ordre physique ou psychique, le diagnostic repose sur des preuves que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné ces troubles (24).
- **Le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV)**, Conçu par l'association américaine de psychiatrie (APA) qui définit l'abus de substances comme étant « un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :
 - 1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
 - 2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (conduite de véhicules ou de machines sous l'influence d'une substance).
 - 3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance
 - 4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance (25).

1.2.1.5 La dépendance

L'OMS caractérise le syndrome de dépendance comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. »

Pour établir un diagnostic, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- 1) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- 2) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
- 3) Syndrome de sevrage physiologique à l'arrêt ou à la diminution de la substance
- 4) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive
- 5) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- 6) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (24)

La dépendance est définie par le DSM IV en tant que « mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- 1) Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- 2) Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - b. La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
- 3) La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4) Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

- 5) Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets » (25)

1.2.1.6 Les Troubles de l'usage d'une substance (TUS)

Depuis 2013, l'APA a publié une nouvelle édition du Manuel diagnostique et Statistique des troubles Mentaux : le DSM-V. Les catégories « abus » et « dépendance » à une substance ont été combinées en une seule catégorie : celle de troubles liés à l'usage d'une substance.

Ce manuel propose un diagnostic à 11 critères répertoriés dans le tableau VI. La sévérité du trouble lié à l'usage de substances est déterminée par le nombre de critères présents : faible (au moins 2 critères présents sur 11), modéré (au moins 4 critères) et sévère (au moins 6 critères).

Le critère du DSM-IV relatif aux problèmes légaux liés à la consommation a été abandonné, celui-ci étant trop dépendant du contexte légal variable selon les pays et les produits. La notion de « craving » y est ajoutée.

Tableau VI : Présentation des différents critères diagnostiques de l'abus et de la dépendance regroupés en une seule catégorie « les trouble de l'usage » ou « l'addiction »(23)

Critères diagnostiques	DSM-IV		DSM-5
	Abus (présence d'au moins 1 critère)	Dépendance (présence d'au moins 3 critère)	Troubles de l'usage (présence : – 2/3 critères : trouble léger ; – 4/5 critères : trouble modéré ; – 6 critères ou plus : trouble sévère)
1 Consommation prolongée plus importante que prévu		X	X
2 Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter la consommation		X	X
3 Temps considérable consacré à chercher la substance, à la consommer, à en boire ou à se remettre de ses effets		X	X
4 <i>Craving</i> ou fort désir de consommation NOUVEAU			X
5 Problèmes sociaux/interpersonnels liés à la consommation	X		X
6 Consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par ses effets	X		X
7 Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisirs, abandonnées ou réduites à cause de la consommation		X	X
8 Consommation dans des situations à risques (conduite de voiture ou manipulation de machines)	X		X
9 Consommation poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou physiologiques persistants et récurrents		X	X
10 Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a. besoin d'une quantité notablement plus forte pour atteindre l'intoxication (ivresse) ou l'effet désiré b. un effet notablement diminué pour une quantité inchangée		X	X
11 Syndrome de sevrage		X	X
– <i>Problèmes légaux liés à la consommation</i>	X		–

Léger : 2/3

Modéré : 4/5

Sévère : 6 et plus

1.2.1.7 La tolérance

La tolérance correspond à la diminution des effets induits par une drogue et ce pour une même dose de substance consommée. Il est donc nécessaire pour l'utilisateur d'augmenter la dose de produit pour maintenir l'effet recherché : c'est l'escalade posologique. Celle-ci peut conduire après un sevrage ou une période d'abstinence à une overdose lors de la reprise d'une même dose qui précédemment était tolérée.

1.2.1.8 Le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage regroupe un ensemble de symptômes, plus ou moins graves, survenant lors de l'arrêt complet ou partiel de la prise d'une substance psychoactive consommée de façon répétée. L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage dépendent de la nature de la substance consommée ainsi que de la dose consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Les symptômes varient également d'une substance à l'autre, des manifestations physiques (état de malaise, tremblements, agitation, tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, sueurs, nausées, vomissements, crampes musculaires, convulsions) peuvent être associés à des symptômes psychiques (anxiété, irritabilité, insomnie, cauchemars, hallucinations, craving).

1.2.1.9 Le « craving »

Le « craving » signifiant « l'envie » en anglais désigne un besoin irrésistible de consommer une substance. Il est le moteur majeur de l'usage compulsif d'une substance et des comportements addictifs. L'expression du craving est variable selon la substance et les individus, celui-ci peut être modulé par plusieurs facteurs :

- Des stimuli standards tels que la substance en elle-même ou des stimuli associés à cette substance (vision d'une bouteille de vin, du matériel lié à l'injection)
- Des stimuli personnels : facteurs environnementaux liés à la consommation de la substance, ils sont propres à chaque individu (lieux, personnes, moments...)
- La consommation d'autres substances, le craving pour le tabac est augmenté après la consommation d'alcool par exemple et réciproquement.

Ces envies persistent plusieurs mois après l'arrêt de la consommation, il est donc essentiel de les prendre en compte dans la prise en charge du sevrage d'un patient. Des médicaments existent pour diminuer ce phénomène de craving comme la méthadone et la buprénorphine pour les addictions à l'héroïne (23).

1.2.2 Addictovigilance, surveillance des abus et des mésusages

1.2.2.1 Dans le monde

1.2.2.1.1 *L'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC)*

Créée par l'Organisation des Nations Unies en 1997, cette agence, basée à Vienne, lutte contre la criminalité, la drogue et le terrorisme dans le monde. Son travail se concentre sur cinq thèmes :

- La criminalité organisée et le trafic
- La corruption
- La prévention du crime et la réforme de la justice pénale
- La drogue et la santé
- La prévention du terrorisme

Pour cela, elle collabore directement avec les gouvernements, les organisations internationales, les autres organes des Nations Unies et la société civile pour développer et mettre en œuvre des programmes spécifiques à chaque pays.

L'ONUDC a de nombreuses activités : elle publie chaque année un rapport mondial sur les drogues. Ce rapport permet d'informer les Etats membres sur l'évolution des marchés mondiaux en terme de consommation, de production et de trafic. De plus, cette instance possède également une unité de traitement et de réadaptation de la toxicomanie qui consiste à fournir une assistance technique aux Etats Membres afin de créer des services de traitement de la toxicomanie peu coûteux, efficaces et fondés sur des données factuelles. Enfin, elle a un rôle de prévention à travers des campagnes de sensibilisation notamment lors de la journée internationale contre l'abus et le trafic de drogues (26 juin).

1.2.2.2 En Europe

1.2.2.2.1 *L'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT)*

L'OEDT, également retrouvé sous la dénomination de EMCDDA : European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, a été fondé en 1993, son siège se trouve à Lisbonne.

Cet observatoire a pour objectif d'informer les états membres de l'Union Européenne (UE) de manière fiable et objective sur les phénomènes liés à la drogue et à la toxicomanie au niveau européen. Il surveille l'apparition de nouvelles tendances, il évalue les risques liés aux nouvelles pratiques, fournit des informations et assure le suivi des solutions apportées aux problèmes liés à la drogue. Il collabore avec un certain nombre d'institutions de l'UE : les agences chargées de la justice et des affaires intérieures, le Centre Européen de prévention et de Contrôle des maladies (ECDC), L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)...

Chaque année, un bulletin statistique et un rapport sur les drogues sont proposés par l'OEDT, ce rapport couvre l'approvisionnement, la consommation, les problèmes de santé publique, ainsi que la politique et les réponses en matière de drogue au niveau européen (26)

1.2.2.2.2 *L'Agence Européenne des Médicaments (EMA)*

L'Agence Européenne des Médicaments a été créée en 1995 par l'Union Européenne, celle-ci siège à Amsterdam. Son rôle principal est de protéger et promouvoir la santé humaine et animale au sein de l'UE. Elle est chargée de l'évaluation scientifique des demandes d'autorisation européennes de mise sur le marché des médicaments. Elle gère aussi le système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments qui ont été autorisés ou qui sont à l'étude grâce à un réseau spécifique : Eudra vigilance. Ce système permet de détecter des effets indésirables qui pourraient potentiellement découler d'un mauvais usage et donc mettre en lumière un abus d'un médicament donné (27).

1.2.2.3 En France

L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Elle est réalisée par le réseau national des CEIP-A (28).

1.2.2.3.1 *Les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)*

Le réseau français d'addictovigilance, unique en Europe, a été créé en 1990 sur les recommandations de l'OMS. Il a pour but de surveiller et d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Pour cela, des experts en pharmacologie clinique et fondamentale recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné qui sont notifiés par les professionnels de santé. Ce réseau est composé de treize centres, implantés dans des services hospitalo-universitaires. Ils se situent à Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse.

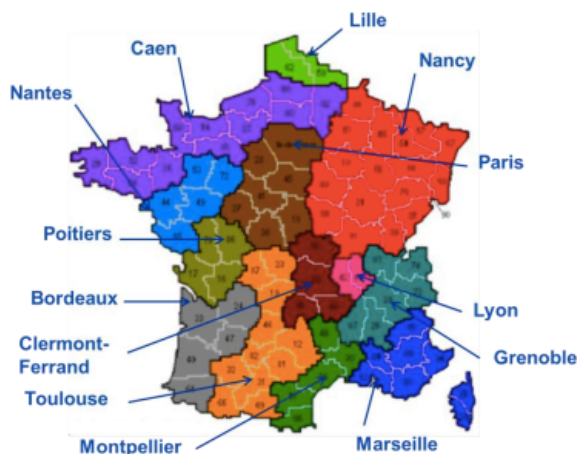


Figure 5 : Répartition des CEIP-A en France (29)

1.2.2.3.2 *Le CEIP-A de Nancy*

Le CEIP-A de référence de notre région se trouve au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy à l'hôpital Brabois Adultes, au 5ème étage.

L'équipe est actuellement composée :

- Du Docteur Pierre Gillet, PU-PH, Professeur de Pharmacologie, chef de service,
- Du Docteur Valérie Gibaja, PH, pharmacien, Suppléante,
- Du Docteur Julianna Tournebize, PH, pharmacien,
- De Madame Françoise Huppé, secrétaire

Son champ d'action est relativement étendu puisqu'il couvre les cinq ante-régions du Nord-Est : Lorraine, Alsace, Bourgogne, Franche-Comté et Champagne-Ardenne.

1.2.2.3.3 Les missions des CEIP-A

Les missions des CEIP-A sont définies par l'article R 5132-112 du Code de la santé publique (CSP) :

« Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sont chargés :

- 1) De recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 ;
- 2) De recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des structures des urgences ;
- 3) De contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;
- 4) De contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;
- 5) De conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- 6) De remplir auprès des établissements de santé, et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil.
Des correspondants exerçant dans les établissements de santé collaborent à l'accomplissement des missions des centres.
- 7) De transmettre au directeur général de l'agence régionale de santé territorialement compétente les signalements mentionnés à l'article R. 1413-59. »(30)

Le recueil et l'évaluation de données à travers les enquêtes du CEIP-A permettent notamment de documenter les travaux du Comité Scientifique Permanent (CSP) 'psychotropes stupéfiants addictions', dont le secrétariat est assuré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette commission émet un avis au Directeur général de l'ANSM sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans ce domaine. Celui-ci transmet ensuite cet avis au ministre chargé de la santé. C'est ainsi que le 1^{er} octobre 2020, le CSP 'psychotropes, stupéfiants, addictions' a rendu un avis favorable au passage de la prégabaline sur ordonnance sécurisée pour une prescription maximale de 6 mois selon l'arrêté du 12 février 2021, applicable au 24 mai 2021.

Les CEIP-A participent également à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en collaborant avec l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) coordonné par la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue Et les Conduites Addictives (MILDECA). Les rôles de ces organismes seront décrits ultérieurement.

1.2.2.3.4 *Les outils de recueil d'information des CEIP-A*

Comme vu précédemment, les CEIP-A assurent la surveillance et l'évaluation des cas de pharmacodépendance, d'abus ou encore d'usage détourné de substances psychoactives. Pour cela les notifications spontanées ainsi que différentes enquêtes pharmaco-épidémiologiques, mises en place par le réseau français d'addictovigilance, sont utilisées :

- **NOT'S : Notifications Spontanées**

Ce système de surveillance permanent permet le recueil en continu de notifications d'abus ou de pharmacodépendance à des substances psychoactives. En effet, les professionnels de santé ont « une obligation de déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit aux CEIP-A sur le territoire duquel ces cas ont été constatés » (article R5132-114 du CSP) (31). Depuis mars 2017, il est possible de signaler ces cas directement sur le portail « Signalement-sante.gouv.fr ». Ces signalements permettent de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et d'associations potentiellement dangereuses (32).

- **OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible**

L'enquête OSIAP permet d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. Ce recueil a lieu deux fois par an (en mai et novembre) durant des périodes de 4 semaines. Les pharmaciens sollicités par le réseau enregistrent ces ordonnances suspectes de façon systématique à partir d'un questionnaire collectant les caractéristiques démographiques des demandeurs, les médicaments concernés et les critères de suspicion de falsification de l'ordonnance. Une copie anonyme de l'ordonnance doit être jointe au bordereau lorsque cela est possible. Les ordonnances collectées en dehors de ces périodes d'enquête sont également enregistrées. Le terme « ordonnance suspecte » correspond à une prescription médicamenteuse ne respectant pas les critères réglementaires, il peut s'agir par exemple d'une ordonnance volée, photocopiée, scannée, fabriquée informatiquement ou d'une ordonnance modifiée à partir d'une ordonnance valide (ajout d'un médicament, modification de la posologie ou de la durée de traitement). Le centre coordinateur national de cette enquête est le CEIP-A de Toulouse. Les résultats de cette enquête permettent d'identifier les médicaments les plus détournés au niveau régional et national. Ils seront détaillés dans la partie 2.3.4, les critères de suspicions des ordonnances seront développés dans la partie 1.3.2.1.

- **ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées**

Ce système de recueil s'organise sous forme d'enquête annuelle auprès d'un échantillon tiré au sort de 1500 pharmacies d'officines. Au cours de la semaine d'étude, différentes informations concernant la prescription d'antalgiques stupéfiants vont être collectées. Pour cela, le pharmacien remplit un questionnaire spécifique pour chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant. Le formulaire est retourné au centre d'Addictovigilance dont dépend la pharmacie, qui sera ensuite centralisé à Bordeaux afin d'être traité et analysé. Les gabapentinoïdes n'entrent pas dans le cadre de ce recueil puisqu'ils ne sont pas classés comme stupéfiants.

Les objectifs de cette enquête sont multiples :

- Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques
- Évaluer le respect des règles de prescription
- Voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants ainsi que de leurs indications (32)

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

Ce dispositif de veille sanitaire recueille un mois par an (en octobre), des données pharmaco-épidémiologiques sur l'abus et la dépendance aux substances psychoactives auprès de structures d'accompagnement et de prise en charge en addictologie : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), Consultations Jeunes Consommateurs (CJC), unités de soins en milieu carcéral ou toute autre structure impliquée dans la prise en charge des addictions. La collaboration avec ces structures nous donne des informations sur les modalités de consommation des substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une dépendance ou sous traitement de substitution aux opiacés (TSO). L'analyse de ces données permet ensuite de mieux comprendre le phénomène complexe de l'abus. Ce dispositif met en lumière certaines pratiques ou consommations dans des populations spécifiques comme dans les CAARUD ou en milieu carcéral. Il permet également de suivre et d'alerter sur les dernières « tendances » en terme de substances ou de modalités de consommations. Le centre coordinateur national est le CEIP-A de Marseille.

- **DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances**

Il s'agit d'une enquête annuelle prospective permettant de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Ce système de recueil national et anonyme a pour objectif d'identifier les substances impliquées (qu'elles soient licites ou non), d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus dans ce contexte. Les données sont collectées par des experts toxicologues analystes dans le cadre d'une recherche des causes de la mort, elles sont ensuite transmises à l'ANSM qui les transmet à son tour au centre d'addictovigilance responsable de l'enquête, à Grenoble. Selon l'OEDT, les décès liés à la drogue comprennent : dépendance, toxicomanie sans dépendance, psychose due à la drogue, empoisonnement accidentel causé par la prise d'opiacés, de cocaïne, de stimulants, de cannabis ou d'hallucinogènes ainsi que les décès associés aux traitements de substitution aux opiacés (32).

- **DTA : Décès Toxique par Antalgique**

Cette enquête annuelle prospective recueille les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques. Ce recueil est effectué sur l'ensemble du territoire français par des experts toxicologues analystes volontaires qui notifient les cas au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et au CEIP-A responsable de la coordination de l'étude, Grenoble. Ce programme permet d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

- **SOUCHI : Soumission Chimique**

Ce programme d'observation permanent a pour but de recenser tous les cas enregistrés de Soumission Chimique, c'est à dire l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime, avec identification et dosage des substances en cause. L'objectif est d'identifier les substances impliquées afin de comprendre le mode opératoire des agresseurs. Les données concernant les cas de soumission chimique sont recueillies grâce à la collaboration des services d'urgences, des laboratoires d'analyses toxicologiques et des services de médecine légale. Selon le contexte, des mesures spécifiques pourront être proposées notamment la modification de la galénique des médicaments impliqués dans la soumission. Le centre coordinateur national de cette enquête est le CEIP-A de Paris

- **DivAS : Divers Autres Signaux**

Ce dispositif regroupe tout signalement jugé pertinent et utile ne rentrant dans aucun dispositif précédent. En effet, toute information, même anodine ou sans explication rationnelle initialement, peut potentiellement constituer un signal et doit nécessiter une investigation.

Ces différents outils peuvent être additionnés à des études complémentaires, spécifiques à un signal donné ou à un évènement émergent par exemple. Ces enquêtes sont possibles grâce à un réseau de partenaires (pharmaciens, médecins, structures de prises en charge en addictologie) rapidement mobilisables. Enfin, les données médicales hospitalières ainsi que les bases de données de l'Assurance maladie sont disponibles afin de compléter les dispositifs existants.

1.2.2.3.5 *Autres acteurs nationaux intervenant dans la lutte contre les abus et conduites addictives*

- L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Elle s'est substituée à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2012, reprenant ainsi ses missions et ses obligations. Son rôle principal est de garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché. Dans le domaine de l'Addictovigilance, l'ANSM peut lancer des alertes de sécurité sanitaire, ce qu'elle a fait par exemple en juin 2016 en appelant les professionnels de santé à redoubler de vigilance en cas de prescription de prégabaline, en particulier chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, avec l'instauration d'une surveillance des signes de mésusage, d'abus ou de dépendance tels que : le développement d'une tolérance, l'augmentation des dose et un comportement de recherche du médicament (33).

De plus, le Directeur Général de l'ANSM joue un rôle dans la constitution du Comité Scientifique Permanent (CSP) 'psychotropes stupéfiants addictions'. Les membres sont nommés en fonction de leurs compétences (pharmacologie, épidémiologie, toxicologie ou psychiatrie, sciences humaines et sociales). Comme décrit précédemment, ce comité a un avis consultatif auprès de l'ANSM. L'ANSM pilote et coordonne au niveau national le réseau d'addictovigilance dont les travaux sont présentés auprès du CSP 'psychotropes, stupéfiants et addictions'.

- La Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue Et les Conduites Addictives (MILDECA)

Créée en 1982, la mission permanente de lutte contre la toxicomanie, devenue la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et les Conduites Addictives (MILDECA) en 2014, coordonne l'action du gouvernement en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Elle couvre différents domaines :

- Recherche et observation
- Prévention
- Santé et insertion
- Application de la loi

- Lutte contre les trafics
- Coopération internationale

Un plan gouvernemental est élaboré afin de définir l'orientation des actions à mener et fixer les axes prioritaires à mettre en œuvre, celui-ci est relayé dans chaque préfecture par un chef de projet. La MILDECA accompagne ainsi les partenaires publics, institutionnels et associatifs en leur apportant un soutien méthodologique ou financier. Elle gère également le fonds de concours "drogues" alimenté par les bénéfices des trafics définitivement confisqués au moment du jugement de condamnation des trafiquants, ces fonds sont ensuite utilisés pour financer la prévention des addictions (achat d'équipement matériel ou renforcement de moyens). De plus, elle participe à des actions de prévention et d'information sur les drogues et les conduites addictives via son site <http://www.drogues.gouv.fr>. Enfin, la MILDECA finance un groupement d'intérêt public : l'OFDT (34).

- L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)

Créé en 1993 par la MILDECA, l'OFDT est un groupement d'intérêt public dont le but est d'éclairer les pouvoirs publics, les professionnels de santé et le grand public sur le phénomène des drogues et des addictions. Pour cela, il regroupe, analyse et synthétise les données relatives aux drogues issues d'une multitude de sources. Ces travaux d'études et de recherches sont valorisés par des publications, disponibles sur son site : <http://www.ofdt.fr>.

Des enquêtes sont également menées auprès de la population générale, parmi elles :

- ENa-CAARUD (Enquête Nationale en Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour usagers de Drogues), enquête qui permet de suivre les consommations et caractéristiques des usagers de drogues fréquentant les CAARUD.
- ESCAPADE (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense), enquête réalisée tous les 3 ans lors de la journée de défense et de citoyenneté, elle étudie la santé des adolescents ainsi que leurs consommations de produits psychoactifs.
- RECAP (Recueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge), un recueil de données continu sur les patients venus chercher de l'aide auprès des CSAPA.

L'OFDT assure également un rôle de veille sur les nouveaux modes de consommation en s'appuyant sur des dispositifs nationaux : TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues) qui détecte les phénomènes émergents en matière d'offres, de produits, de modes d'usages et de profils de consommateurs dans le champ des drogues illicites et SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) qui détecte et analyse tout produit psychoactif ayant provoqué des effets indésirables, inhabituels ou lorsqu'un caractère nouveau est identifié (nouveau produit, nouvelle forme ou appellation inédite).

Enfin, L'OFDT est l'un des relais nationaux au niveau européen puisqu'elle fournit à l'OEDT des informations sur le phénomène des drogues illicites et leurs conséquences (35).

1.2.3 Mésusage des gabapentinoïdes

1.2.3.1 Effets recherchés

D'après les données d'addictovigilance, des effets euphorisants, sédatifs ou de défonce sont principalement identifiés lors de la consommation abusive de gabapentinoïdes. Un effet désinhibant et anxiolytique est également recherché, des consommations à des fins « thérapeutiques » hors AMM sont également rencontrées (antalgie, anxiolyse) (1,36). Par ailleurs, de nombreux témoignages (*Trip report*) sur des forums réservés à la réduction des risques chez les consommateurs soulignent ces effets :

Forum Psychoactif :

« Je me suis senti comme dans un nuage cotonneux et comme si j'avais bu alors qu'en fait non, et avec ça j'avais l'impression d'avoir une légère dissociation entre mon corps et mon esprit comme si j'avais fumé un joint, bref c'était génial ». Escape (37)

« Entre 900mg et 1.5g ce truc est juste incroyablement surprenant. Buzz physique rappelant celui des opiacés mais une énergie digne d'un stim, envie de parler, de danser etc. (un médicament qui porte bien son nom) Et par contre, si tu veux dormir pas de problème, comme un bébé » NotToTouchTheEarth (38)

« J'avais des bonnes hallus type DXM avec 400mg et plus, parfois bien troublantes, dans le noir c'était la débandade, visages de gens déformés, voix dans la tête, murs et sol qui partent en cacahuète, fractales en couleur, avec des effets proches pour moi de l'alcool, et de la DXM : pour l'effet ISRS, les hallus, le high corporel » L'Apothicaire (39)

On remarque chez ces utilisateurs que les gabapentinoïdes sont souvent utilisés en association avec d'autres substances (opioïdes, tramadol) afin de potentialiser les effets. Plusieurs utilisateurs rapportent également utiliser de la prégabaline pour se sevrer aux opioïdes afin de diminuer les symptômes de sevrage notamment le Syndrome des Jambes Sans Repos. (SJSR). Malgré des effets similaires, l'usage récréatif de la prégabaline semble plus marqué que celui de la gabapentine, nous étudierons dans la partie suivante les raisons qui peuvent expliquer cette différence d'utilisation.

1.2.3.2 Potentiel de mésusage des gabapentinoïdes

Comme mentionné dans la précédente partie, la prégabaline et la gabapentine présentent un mécanisme d'action similaire, elles se distinguent toutefois par leurs propriétés pharmacocinétiques ce qui pourrait expliquer un potentiel d'abus supérieur de la prégabaline par rapport à la gabapentine. En effet, l'absorption par voie orale étant plus rapide pour la prégabaline (une heure contre deux à trois heures pour la gabapentine), l'effet de ce médicament serait plus rapide que pour la gabapentine favorisant un effet immédiat recherché par les usagers. De plus, on observe une absorption non linéaire avec la gabapentine ainsi qu'un effet plateau alors que l'absorption est linéaire pour la prégabaline : les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée ce qui favorise également son utilisation et son mésusage par rapport à la gabapentine. Bien que l'utilisation de la gabapentine soit cinq fois moindre en France, elle pourrait suivre le chemin de son homologue. En effet, suite aux restrictions de prescriptions de la prégabaline, un report de mésusage sur la gabapentine est à craindre comme le souligne ce témoignage :

« Pour avoir pris les 2 je confirme qu'en terme d'effet c'est similaire. La gabapentine est moins puissante mais en contrepartie les dosages sont adaptés en conséquence, ça commence à 100mg et va jusqu'à 800mg par comprimé contre 300mg max pour la prégabaline. Et la gabapentine n'est pas concernée par la modification de prescription. » Biscuit, Forum Psychoactif (40)

1.2.3.3 Dépendance, tolérance et syndrome de sevrage

Les usagers de gabapentinoïdes décrivent une difficulté à arrêter les gabapentinoïdes et ce, très rapidement après le début des prises, la dépendance serait donc d'installation rapide. Une étude allemande (Bonnet et al., 2018) a étudié le pouvoir addictogène des gabapentinoïdes : les conclusions montrent un pouvoir addictif supérieur pour la prégabaline par rapport à celui de la gabapentine. Le risque de dépendance à ces substances a ensuite été comparé à celui d'autres substances dont le risque est bien connu (tableau VII) (41)

Différentes études chez l'animal étudient ce phénomène de dépendance. L'une d'entre elles (Althobaiti et al, 2019) rapporte une addiction médiée par l'altération de l'expression des transporteurs GLT-1 lors de la prise de fortes doses de prégabaline ainsi qu'un effet sur le système de récompense dose-dépendant (42).

Des effets renforçants incitant à répéter la consommation chez l'animal ont également été montrés dans une autre étude (Coutens et al., 2019) (43).

Tableau VII : Risque de dépendance de plusieurs substances psychoactives (41)

Characteristics/substance of abuse	Opiates	Alcohol	<i>Gabapentin</i>	<i>Pregabalin</i>	Benzo-diazepines
Physical dependence (tolerance, withdrawal symptoms)	*****	****	***	***	****
Behavioral = psychological dependence (craving, loss of control, addictive behavior)	*****	*****	(*) <i>(in patients with history of SUD)</i>	* <i>(especially in patients with history of SUD)</i>	****
Overall toxicity	***** (not in therapy)	****	** <i>(especially in elderly or in overdose mixtures with opioids or sedatives)</i>	*** <i>(especially in elderly or in overdose mixtures with opioids or sedatives)</i>	****
Social hazards	*****	*****	<i>unknown</i>	<i>unknown</i>	****

Des cas de dépendance primaire c'est-à-dire chez des sujets n'ayant pas d'antécédent d'abus/dépendance connu ont également été mis en évidence par une étude (Driot et al. 2019) : cette étude de cohorte rétrospective ayant pour but d'évaluer les facteurs associés au mésusage de la gabapentine et de la prégabaline à travers un échantillon représentatif de la population française générale a montré une dépendance primaire pour 11,6% des usagers de gabapentine contre 10,7% pour ceux utilisant de la prégabaline (44).

D'après les utilisateurs, une tolérance à la substance surviendrait très rapidement, ce phénomène pousse à une escalade des doses fulgurante :

« Je ne voulais pas y croire mais l'accoutumance est montée très rapidement en flèche en l'espace d'une semaine je suis passé de 300 à 1200mg par jour pour le même effet et si je veux ressentir l'aisance et la légère désinhibition dans laquelle j'étais au départ il faut que je tape dans du 2,5g/3g » Escape (37)

Des données d'addictovigilance rapporte également un phénomène de tolérance à l'effet antalgique de la prégabaline avec augmentation des doses consommées chez un patient traité pour des douleurs neuropathiques. En 2019, les données issues des notifications spontanées nous rapportent 33 cas de pharmacodépendance à la prégabaline soit 27,3% des cas signalés au CEIP-A. Parmi les cas signalés en 2019, 26 (21.5%) personnes sont en demande ou bénéficient d'une prise en charge spécialisée en addictologie en lien avec un trouble d'usage de prégabaline. (36)

Enfin, un syndrome de sevrage est constaté lors de l'arrêt du médicament, les utilisateurs rapportent divers symptômes tels que des maux de têtes, une insomnie, une anxiété, une agitation, une fatigue, des douleurs, des tremblements, des nausées, des frissons ainsi qu'une hypersudation. Ces symptômes se manifesteraient surtout dans les premières 48h qui suivent l'arrêt :

« J'ai déjà essayé de me sevrer à la dure, les effets du manque arrivent très rapidement 24h (la prise s'effectue au lever vers disons 8h, le manque commence vers 14h) les premières 48h sont horribles sur le plan physique. Finalement je n'étais pas prêt et j'ai dû reprendre le dosage initial rapidement et 45min après la prise les effets de sevrage ce sont estomper et tout était rentrer dans l'ordre. » AlienMaster, Forum Psychoactif (45)

Ce phénomène de syndrome de sevrage est également décrit dans les données d'addictovigilance. En effet, les données issues des notifications spontanées en 2019 nous rapportent des syndromes de sevrage chez 18 utilisateurs de prégabaline. Les principaux effets rencontrés étaient des douleurs (5), des troubles du comportement ou une agressivité (4), un ralentissement psychomoteur ou des troubles cognitifs (4), une anxiété (3), des sueurs (3), des troubles de l'humeur ou dépression (2) (36).

1.2.3.4 Moyen d'obtention des gabapentinoïdes

L'approvisionnement en gabapentinoïdes (qui concerne la prégabaline essentiellement) se fait par différents moyens :

- Par l'entourage : famille ou amis qui en consomment dans un but thérapeutique
- Via des prescriptions médicales dans un contexte de nomadisme pharmaceutique, *doctor shopping* : le sujet multiplie les prescripteurs en allant se fournir dans différentes pharmacies afin d'augmenter son accès à ces traitements, tout en cachant sa consommation abusive du produit.
- Via des ordonnances de complaisance ou établies suite à des demandes insistantes de prescription ou de délivrance auprès de médecins ou pharmaciens
- Via des ordonnances falsifiées, volées ou après modification d'une ordonnance valide
- Par obtention au marché noir, trafic

L'enquête OSIAP décrite précédemment met en évidence une augmentation progressive du pourcentage d'ordonnances falsifiées mentionnant la prégabaline entre 2014 et 2017 puis une nette augmentation à partir de 2018 qui s'est encore accentuée en 2019. Ce phénomène est observé sur tout le territoire. La gabapentine est à ce jour peu mentionnée dans cette enquête, il faut néanmoins maintenir la surveillance concernant cette molécule (Tableau VIII).

Tableau VIII : Nombre d'ordonnances de prégabaline et de gabapentine mentionnées dans l'enquête OSIAP entre 2014 et 2019 (36)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
OSIAP prégabaline en nombre d'ordonnances (% d'ordonnances mentionnant la prégabaline par rapport au total des OSIAP)	10 (1,1%)	14 (1,5%)	21 (1,6%)	34 (2,6%)	226 (11,6%)	429 (22,5%)
OSIAP gabapentine en nombre d'ordonnances	0	0	0	1	1	1

Cette enquête reflète de manière significative l'intensification du phénomène d'abus et de mésusage de la prégabaline. En effet, la prégabaline est apparue pour la première fois dans la liste des 15 médicaments les plus cités dans les ordonnances suspectes en 2017, avec 2,8% de taux de citation, elle atteint la quatrième place en 2018 avec 11,9% de taux de citation pour finir à la première place en 2019 avec un taux de citation de 23,8%. (Figure 6) (46)

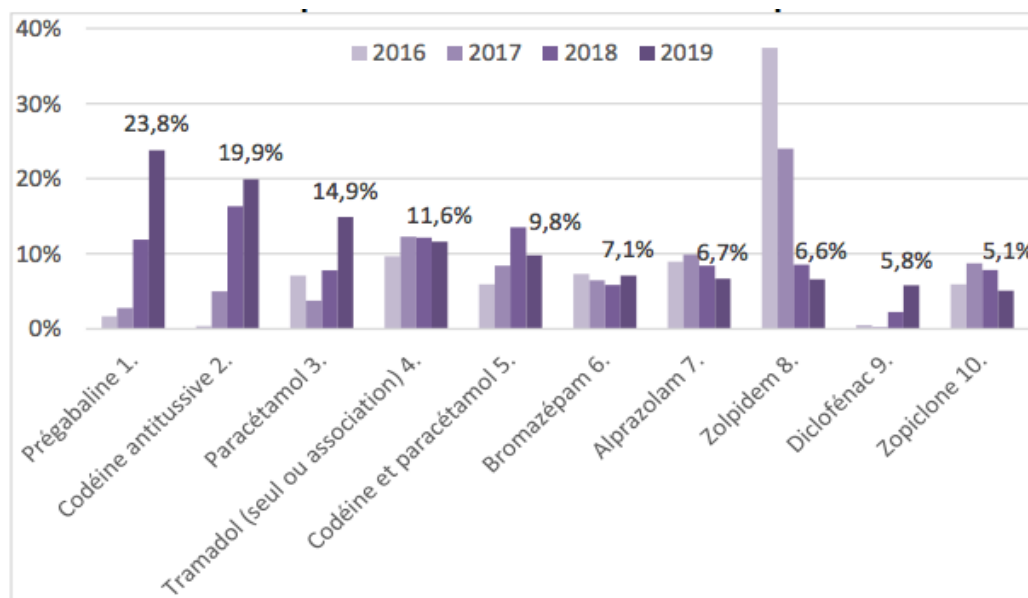


Figure 6 : Évolution du Top 10 des médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP depuis 2016 (46)

Les ordonnances suspectes présentées étaient essentiellement des ordonnances simples, suspectes de falsification essentiellement (ajout, modification). Le changement des conditions de prescription de ce médicament sur ordonnance sécurisée devrait donc freiner ce phénomène pour l'année 2021.

De plus, on observe une forme de banalisation de l'accès à la prégabaline, avec un marché de rue florissant, alimenté par les prescriptions fausses ou avérées. Le développement croissant de ce trafic est souligné par l'apparition depuis 2018 de la prégabaline dans les saisies de police, de gendarmerie et des douanes. En janvier 2020, la police notifiait l'arrestation d'un adolescent retrouvé avec 10 boîtes de prégabaline 300 mg, qui revendait les comprimés au marché noir. D'après les données issues des systèmes de surveillance NotS/DivAS, la prégabaline est vendue dans la rue à un faible prix : dosage 150 mg, 10 euros les 14 gélules ; dosage 300 mg, 1 à 2 euros la gélule ou 30 euros la boîte de 56 gélules (36).

Certains témoignages d'utilisateurs confirment les résultats de ces enquêtes :

« Moi qui suis un adepte du lyrica, tant récréatif que pour bosser, j'arrive à me fournir dans la rue et chez le toubib, sans aucun problème. La "restriction" n'aura aucun impact si tu es déjà sous traitement (corrigez-moi si je dis de la D, mais je vois mal le médecin te refuser ton traitement parce que l'ordonnance est plus encadrée). De plus, pour avoir demandé aux gars qui en vendent lors de mes dernières emplettes (sur un célèbre boulevard adjacent à une célèbre gare de Paris), ils m'ont assuré que les prix n'allaient pas monter, que rien ne changerait pour eux. » Thenesplayer, Forum Psychoactif (40)

1.2.3.5 Profil d'usagers

Deux populations distinctes sont identifiées chez les personnes ayant un problème de mésusage avec ces médicaments :

- Les sujets polyconsommateurs de substances psychoactives (opioïdes, héroïne) ou ayant des antécédents d'abus de substances.
- Les sujets ne présentant pas d'antécédents d'abus, mais qui suite à l'initiation d'un traitement dans un contexte thérapeutique, ont augmenté eux-mêmes les doses de médicaments et ont développé une dépendance.

Les données du réseau d'addictovigilance soulignent ces profils types ressortant majoritairement parmi les usagers :

A travers l'enquête réalisée au sein des structures spécialisées dans la prise en charge des pharmacodépendants, le dispositif OPPIDUM nous renseigne sur le profil des sujets consommant de la prégabaline (40 sujets en 2019 ; 2,6 fois plus qu'en 2018). Les utilisateurs sont pour la plupart des hommes (1 femme en 2018, 3 en 2019), essentiellement polyconsommateurs, étant sous protocole de substitution (essentiellement sous méthadone). Plus de la moitié des sujets consomment également des benzodiazépines.

Le dispositif d'alerte NotS confirme également ce type de profil. Parmi les 121 NotS, 100 (82,6%) concernent des hommes, l'âge moyen est de 27,6 ans. Des antécédents d'abus/polyconsommation de substances psychoactives sont connus chez 84 sujets (69,4%). Depuis 2019, ce dispositif met en lumière l'accentuation du phénomène pour deux autres typologies d'abuseurs : celles des sujets vus en détention/centre de rétention administrative ou gardés à vue (9 sujets sur la période 2014-2018 vs 23 en 2019) et celle des sujets mineurs (17 sujets sur la période 2014-2018 et 31 en 2019). L'origine géographique des sujets est précisée dans 25 (20,7%) cas : les consommateurs sont originaires du Maghreb dans 21/25 cas et des Pays de l'Est-Géorgie et Bulgarie- dans 4/25 cas. Des conditions de vie précaires (personnes sans papiers, isolées et/ou migrantes) sont rapportées dans 29 cas (24,0%) (36).

De plus, les facteurs de risques cliniques et sociodémographiques concernant le risque de mésusage de prégabaline ont été identifiés dans la littérature : une revue (Evoy et al., 2017) met en avant, comme facteurs de risques, le fait d'être un homme jeune, d'avoir des bas revenus et d'avoir des antécédents d'abus de substance (notamment opioïdes) ainsi que des comorbidités psychiatriques (47).

Toutefois les sujets connus pour des antécédents d'abus/dépendance ne sont plus les seuls concernés par cette problématique d'usage. En effet, un cas d'abus de prégabaline chez un sujet n'ayant pas d'antécédent d'abus/dépendance connu a été rapporté par le dispositif Nots. Ce phénomène est confirmé par une étude déjà citée précédemment (Driot et al. 2019) qui montre que 12 % des sujets initiant la prégabaline en contexte thérapeutique présentent un mésusage par l'utilisation de doses supérieures aux doses maximales thérapeutiques avec une évolution possible vers une dépendance primaire pour 10% de ces sujets. Ce mésusage serait plus susceptible de se produire chez les jeunes adultes, chez les patients souffrant de cancer, de sclérose en plaques et de douleurs neuropathiques, chez les patients présentant des comorbidités psychiatriques, traités par méthadone et chez les patients visitant un nombre élevé de prescripteurs différents (44).

1.2.3.6 Mode de consommation des gabapentinoïdes

Les gabapentinoïdes sont consommés majoritairement par voie orale, avec un verre d'eau comme le rapporte l'étude de Sutherland et al (48).

Cependant, une revue de la littérature (Elsayed et al. 2019) mentionne des cas d'abus de prégabaline par voie intranasale. Grâce à l'analyse de bases de données telles que MEDLINE, EMBASE, Web of Science et EudraVigilance, treize cas de ce type d'administration ont été rapportés en 10 ans (2008 à 2018) (49). Quelques mentions d'inhalation sont également rapportées via les données françaises d'addictovigilance (3 cas mentionnés dans l'enquête OPPIDUM entre 2018 et 2019). Des sujets traitant du « sniff » du Lyrica® sur les forums sont visibles, les utilisateurs mentionnent cette pratique comme douloureuse et désagréable (50).

Des utilisateurs rapportent également avoir essayé d'utiliser de la prégabaline par voie intraveineuse (IV) mais sans succès : *« Après avoir réussi ma toute première IV il y a quelque jour, j'ai décidé ce soir de tenter la prégabaline (pour la science). Résultat il y a beaucoup trop de poudre dans la cup, et quand on chauffe ça devient pâteux, avec le coton rien ne rentre dans la seringue, à mon avis c'est une piste définitivement foireuse hors orale. »* DrSewart, Forum psychoactif (51).

Une étude Australienne (Sutherland et al, 2020), réalisée auprès d'un échantillon d'usagers de drogues par voie IV, a conclu que moins de 1 % des usagers de prégabaline la consommaient par injection (48).

1.2.3.7 Risques liés au mésusage des gabapentinoïdes

1.2.3.7.1 *Risques liés à la consommation*

L'abus de gabapentinoïdes entraîne des risques psychiques tels que des difficultés de concentration, des troubles de la mémoire, une nervosité, des comportements agressifs envers autrui, une anxiété, une dépression... D'après plusieurs études, l'utilisation de prégabaline serait associée à des risques accrus de comportement suicidaire et de décès par suicide (52,53). En effet, l'étude de Molero Y et coll montre que le risque de tentative de suicide et de décès par suicide est majoré avec ces médicaments (+ 26 %) (52).

On constate également des risques physiques graves chez les personnes consommant ces médicaments à forte dose. Cela inclut des anomalies sanguines, telles qu'une neutropénie ou une diminution des globules blancs et des plaquettes, des troubles cardio-respiratoires, des œdèmes, des troubles digestifs et rénaux (13).

L'utilisation fréquente entraînerait aussi une prise de poids, liée aux crises de grignotage engendrées par la consommation du produit. Les risques d'accidents sont également plus élevés, ceux-ci peuvent être liés aux effets secondaires de ces molécules tel que la somnolence, la perte de vigilance et des réflexes ou les troubles de l'équilibre. L'étude précédemment citée de Molero Y et coll met en évidence une augmentation du nombre de blessures de 22 % et celui des accidents de la route et d'infraction de 13 % (52).

Une étude australienne (Isoardi et al., 2020) a analysé les admissions aux urgences pour une intoxication à la prégabaline : des cas de comas, d'hypotension et de convulsions ont été rapportés, la part de responsabilité de la prégabaline dans ces manifestations est toutefois complexe à estimer en raison d'une polyconsommation des patients et de doses ingérées variables (54).

1.2.3.7.2 Risques sociaux

Comme toutes les drogues, les gabapentinoïdes exposent à des risques sociaux non négligeables tels que des décrochages scolaires chez les adolescents, des violences familiales, une marginalisation, la perte de son travail, une précarité financière, des problèmes judiciaires...

Un témoignage d'un utilisateur décrit l'effet de la prégabaline sur sa vie :

« La prégabaline ne m'a attiré que des emmerdes et je ne peux que t'engager à t'en écarter. J'ai explosé m'a tolérance jusqu'à 3g par jour (oui 3000mg), on m'a amputé un doigt, ma femme m'a quitté, j'ai commis des délits, j'ai des dettes par-dessus la tête, j'ai été victime d'un vol...

Laisse tomber c'est vraiment de la merde. Mais oui je sais bien que c'est bon. Et pourtant, à cause de ça, tous les jours je pleure » Selmer, Forum psychoactif (51)

1.2.3.7.3 Mortalité et overdose

Il est difficile d'estimer précisément la part de mortalité imputable aux gabapentinoïdes. En effet, ces décès surviennent le plus souvent dans un contexte de polyconsommation. Néanmoins, plusieurs études ont été réalisées chez les sujets décédés :

- Une étude anglaise (Nahar et al, 2019) a été réalisée pendant deux ans afin d'évaluer la part de la prégabaline et de la gabapentine dans les overdoses. Sur 3750 décès par overdose, la prégabaline a été détectée chez 229 personnes (6,1%) et la gabapentine chez 118 personnes (3,1%). Le dépistage n'étant pas systématique, les auteurs évaluent une sous-estimation de ces chiffres d'au moins 50% (18).

- Une étude irlandaise (Daly et al, 2018) a analysé les entrées aux urgences pour overdose intentionnelle (IDO), la part des IDO impliquant des gabapentinoïdes était de 2115 cas pour un total de 72 391 overdoses soit 2,9% (55).
- Une seconde étude irlandaise (Lynn et al., 2020) a montré une proportion significativement croissante au cours du temps du nombre de décès impliquant la prégabaline : Parmi 1489 décès toxiques (dus à l'alcool ou à des substances) survenus en 4 ans, la prégabaline était détectée dans 16% des cas. Ce chiffre plus élevé que dans les autres études peut s'expliquer par la recherche systématique (depuis 2013) de la prégabaline dans les analyses post mortem de routine (56).
- En Australie, 332 analyses toxicologiques post-mortem (entre janvier 2015 et décembre 2017) ont été analysées dans le cadre d'une étude (Thompson et al, 2020) : la prégabaline est présente dans 5% de l'ensemble des cas analysés sur la période par le laboratoire. De plus, pour deux cas de décès la prégabaline est directement mise en cause, avec des concentrations sanguines retrouvées de 41 mg/kg (et d'autres substances co-responsables) et 16 mg/kg (sans autre substance détectée) (la limite des concentrations thérapeutiques étant estimée à 8 mg/kg) (57).

Les données d'addictovigilance rapportent également des décès liés à l'abus de prégabaline :

- DRAMES : Huit décès imputables à la prégabaline ont été identifiés dans cette enquête entre 2014 et 2018. La prégabaline n'est pas la seule substance responsable de ces décès, elle y est associée à de la méthadone (4/8), de la cocaïne (3/8), de l'olanzapine (2/8) et de la buprénorphine (1/8)
- DTA : On dénombre également huit décès entre 2014 et 2018 liés à la prégabaline, elle est la seule responsable du décès pour un des cas.

Tableau IX : Nombre de décès imputables à la prégabaline identifiés dans les enquêtes DRAMES et DTA entre 2014 et 2018 (36)

	2014	2015	2016	2017	2018
DRAMES					
Nombre de sujets	1	0	1	0	6
DTA					
Nombre de sujets	2	1	1	2	2

Ces travaux de recherche ainsi que les données d'Addictovigilance soulignent le risque de mortalité lié aux gabapentinoïdes. Toutefois, ces dosages toxicologiques sont encore peu répandus en routine clinique. Une recherche systématique serait donc nécessaire afin de confirmer plus précisément l'implication de ces substances dans les décès d'origine toxique.

1.2.4 Etat des lieux du mésusage des gabapentinoïdes

1.2.4.1 Dans le monde

De nombreux pays dans le monde sont confrontés à un problème de mésusage avec les gabapentinoïdes. Nous allons explorer la situation de trois de ces pays à travers les données de la littérature :

- Aux États-Unis, on constate une utilisation croissante de la prégabaline. En effet, celle-ci fait partie des dix médicaments les plus vendus en 2017 (58). Une analyse de la base de données de pharmacovigilance (FAERS) de la FDA (Food and Drug Administration) entre octobre 2012 et décembre 2016 met en évidence plus de 600 cas d'abus de gabapentinoïdes (59). Enfin, le taux d'abus de gabapentinoïdes a été multiplié par 4,4 entre 2006 et 2014 dans les centres antipoison des États-Unis (60).
- En Jordanie, une étude (Al husseini et al, 2018) réalisée auprès de patients d'un centre d'addiction de Amman met en évidence un problème de mésusage à la prégabaline au sein du pays. Cette étude alerte notamment sur la facilité pour les utilisateurs d'obtenir ce médicament au sein des pharmacies d'officines de la capitale (61). Une deuxième étude souligne ce problème : une analyse des demandes de prégabaline a été réalisée au sein de 14 pharmacies de Amman entre novembre 2016 et janvier 2017, un total de 77 demandes de prégabaline a été recensé, 33 patients (42,9%) ont obtenu le produit via une ordonnance alors que 44 patients (57,1%) l'ont obtenu en automédication suite à une demande sans ordonnance. Pourtant, depuis 2014 ce médicament est placé sur la liste des médicaments à usage restreint, il nécessite donc une prescription médicale mais malheureusement, cette mesure n'est pas respectée (62).

- En Algérie, le mésusage de la prégabaline s'est popularisé : ce médicament est surnommé « Saroukh », qui signifie fusée en arabe. La couleur rouge et blanche ainsi que l'état conféré par ce médicament lui valent ce surnom. Le générique est appelé « taxi » en lien avec la couleur blanche et jaune du comprimé de certains génériques qui rappelle celle des taxis algériens. De nombreux articles de journaux locaux rapportent des saisies importantes de « Saroukh » par les brigades d'investigations (63). Le phénomène de dépendance à cette substance chez les femmes incarcérées est également décrit par le Dr. Baroui, médecin incarcéré suite à ses actions militantes (64).

Depuis 2015, une dizaine de pays dans le monde (Arabie Saoudite, Russie, Émirats Arabes Unis, Argentine, Arménie, Turquie, Jordanie, Norvège, Suède et Royaume-Uni) ont régulé les modalités de prescription et de délivrance de la prégabaline, et certains ont étendu ces restrictions à la gabapentine. (1)

1.2.4.2 En Europe et en France

En Europe, le premier cas d'abus de gabapentine a été rapporté en 2000. En 2010, les premiers signaux d'abus et de dépendance de prégabaline sont rapportés par la Suède et l'Allemagne. Un premier cas d'usage récréatif de prégabaline est ensuite rapporté en France par un médecin généraliste au réseau d'Addictovigilance en 2011, une enquête officielle d'Addictovigilance est alors ouverte en 2012. En 2013, les premières données d'addictovigilance mettent en évidence une augmentation de l'exposition en France et en Europe ainsi qu'une utilisation hors-AMM dans le but de réduire le recours aux benzodiazépines. En 2014, un détournement des prescriptions avec falsification d'ordonnances et un nomadisme médical et/ou pharmaceutique, ainsi qu'une augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque est mis en évidence.(1) Suite à cela, l'ANSM a publié un point d'information sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie. Une nette augmentation des phénomènes de mésusage est alors constatée en 2018, ces phénomènes se sont poursuivis en 2019 et 2020 conduisant les autorités compétentes à restreindre les conditions de prescriptions et de délivrance des médicaments à base de prégabaline depuis le 24 mai 2021.

1.3 Rôle des professionnels de santé en ville dans la lutte contre le mésusage

1.3.1 Rôle du médecin généraliste

1.3.1.1 Évaluation des risques de dépendance

Les gabapentinoïdes exposent à un risque de dépendance, une évaluation de ce risque doit donc être envisagée avant d'initier un traitement par gabapentinoïde afin d'adapter la prescription et/ou renforcer le suivi du patient. L'ANSM a mis en garde les professionnels de santé sur les risques d'abus, de mésusage et de dépendance en publiant un point d'information le 30 juin 2016. Elle recommande aux prescripteurs d'être prudents lors de la prescription de prégabaline, en particulier chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie. Les facteurs associés à l'abus de prégabaline tels qu'un âge jeune, l'existence de comorbidités psychiatriques, l'association à un traitement de substitution ou le fait d'être dans une situation précaire devront également être pris en compte dans cette évaluation.

La recherche de facteurs de risques de dépendance ou d'antécédents de toxicomanie peut se faire de manière systématique en intégrant ces questions dans l'interrogatoire au même titre que les antécédents médicaux et les habitudes de vie (conduites alimentaires, sommeil, hygiène de vie...) Il est donc important de sensibiliser les médecins généralistes à cette problématique afin qu'ils incluent cette démarche d'évaluation à leur pratique.

1.3.1.2 Prévention, conseil, information

Les médecins généralistes sont les premiers maillons du parcours de soins des patients. Leurs rôles de prévention et de conseil sont donc primordiaux. Lors de l'instauration du traitement par un gabapentinoïde, le médecin généraliste doit donner toutes les explications nécessaires au bon usage du médicament : modalités d'initiation et d'arrêt du traitement, interactions médicamenteuses potentielles, effets indésirables prévisibles, manifestations liées au syndrome de manque, phénomènes de tolérance et de dépendance. Il doit s'assurer également de la bonne compréhension du patient en vulgarisant et en adaptant son langage. Un suivi rapproché peut être mis en place dans un premier temps afin d'évaluer l'efficacité du médicament et déceler tout effet indésirable lié à son utilisation. Le praticien pourra insister sur le fait de ne pas arrêter brutalement ces médicaments, il conseillera au patient de venir consulter au préalable afin de planifier l'arrêt de manière progressive, tout en surveillant les éventuels signes de manque.

1.3.1.3 Détection des abus / mésusages, réorientation

Les patients traités par gabapentinoïdes doivent faire l'objet d'un suivi médical régulier. De par sa facilité d'accès et sa proximité dans l'environnement de vie des patients, le médecin généraliste est le mieux placé pour remplir ce rôle. D'autre part, la majorité des patients accorde une grande confiance en leur médecin généraliste ce qui favorise le dialogue et la détection d'éventuels troubles de l'usage.

La surveillance du praticien doit notamment porter sur les signes évoquant un mésusage, un abus ou une dépendance comme le développement d'une tolérance, l'augmentation des doses ou un comportement de recherche du médicament. Dans la pratique, ces manifestations peuvent se traduire par des consultations rapprochées afin d'obtenir une nouvelle prescription, des demandes d'augmentation de posologie, une difficulté à arrêter le traitement, des excuses diverses de la part du patient afin d'obtenir une nouvelle prescription (perte d'ordonnance, vol, perte des boîtes de médicaments) ...

Le médecin généraliste peut également être attentif à certains signes, qui ne sont pas nécessairement induits par un abus, mais qui sont des troubles pour lesquels il convient d'interroger systématiquement le patient sur ses éventuelles consommations de produits. Cela peut être des signes somatiques (troubles du sommeil, asthénie, prise de poids, signes de manque...) ou des signes psycho-sociaux (anxiété, dépression, troubles du comportement, arrêts de travail répétés, désinsertion sociale...)

Lorsqu'un usage problématique est détecté, le soignant pourra alors proposer au patient d'approfondir avec lui son niveau d'usage et d'éventuels antécédents de mésusage. La première étape de la prise en charge consiste à ouvrir la discussion, afin de faire le point avec le patient sur les circonstances et le contexte de consommation ainsi que les effets recherchés et d'amener une réflexion sur les attentes et les alternatives à celle-ci. Cette démarche de repérage repose avant tout sur l'établissement d'une alliance thérapeutique entre le médecin et son patient. Le professionnel de santé devra donc adopter une attitude empathique, sans jugement, afin que le patient accepte de parler de ses consommations au moment qui lui semblera le plus adapté. Des questionnaires de repérage standardisés peuvent être utilisés afin d'augmenter la réceptivité du patient à l'abord de ces questions, ils sont disponibles sur le site www.intervenir-addictions.fr. (65)

Dans le cas où le médecin généraliste ne se sent pas suffisamment à l'aise pour intervenir lui-même ou lorsque le patient nécessite une évaluation et une prise en charge plus approfondie il est alors possible d'orienter le patient vers des structures spécialisées (CSAPA, CAARUD, service d'addictologie)

1.3.1.4 Lutte contre le nomadisme

Comme vu précédemment, certains patients n'hésitent pas à multiplier les consultations auprès de divers médecins afin d'obtenir des gabapentinoïdes et plus particulièrement de la prégabaline. Ce nomadisme médical, également appelé « doctor shopping », peut être détecté dans certains cas par le praticien lorsque le patient se présente avec sa carte vitale. Il peut alors consulter l'historique des remboursements du patient et ainsi connaître l'ensemble des soins, médicaments et examens remboursés à l'assuré au cours des 12 derniers mois. Il a également accès au Dossier Médical Partagé (DMP), lorsque celui-ci est ouvert, qui contient toutes les informations médicales du patient et est accessible à tous les professionnels de santé. Si le praticien découvre le nomadisme de son patient, il peut alors attirer son attention sur les risques d'un tel comportement et le diriger vers des soins adaptés à sa situation. Toutefois, ce moyen de lutte a ses limites car les patients dits nomades sont peu favorables à l'ouverture ou la consultation du DMP et tentent d'obtenir leurs médicaments sans carte vitale.

De plus, les médecins généralistes peuvent recevoir des alertes émanant de l'ordre des médecins ou de l'Agence Régionale de Santé (ARS) concernant des cas de nomadisme dans leur secteur, il est donc essentiel de lire ces notifications afin de pouvoir repérer la personne dans le cas où elle se présenterait à leur cabinet.

Enfin, toute demande spontanée de prescription de gabapentinoïdes d'un patient inconnu doit être considérée comme suspecte, une anamnèse précise de l'historique des pathologies et des traitements doit alors être réalisée afin de comprendre si l'indication est réelle ou si cette demande vise à alimenter le marché noir ou permettre un usage détourné. Le médecin prend ainsi la décision de prescrire ou non selon l'interrogatoire du patient et la cohérence de ses propos. Si le mésusage est évident, le médecin redirigera le patient vers une structure spécialisée dans l'accompagnement et la prise en charge en addictologie. Cette situation est toutefois compliquée à gérer car les demandes émanent parfois de personnes migrantes, il est donc difficile de faire la part des choses entre une réelle indication de traitement initialement instauré dans leur pays d'origine ou un usage récréatif, la barrière de la langue complique également la prise en charge.

1.3.1.5 Prise en charge des abus / addictions / sevrage

La prise en charge des abus peut se réaliser en ambulatoire par le médecin généraliste lorsque l'usage ne suggère ni dépendance ni dommage majeur, il peut alors réaliser une intervention brève motivationnelle qui a pour objectif de favoriser la réflexion et l'auto-changement. Cet entretien motivationnel (EM) se déroule sous la forme d'un dialogue entre le médecin et son patient, le praticien ne tente pas de convaincre l'utilisateur de changer quoi que ce soit dans son mode de vie, mais discute avec lui des conséquences possibles du changement ou du maintien de ses pratiques. Une revue (Smedslund et al., 2011) a analysé les résultats de cinquante-six études traitant de l'efficacité des EM sur la consommation de drogue ou d'alcool. Les résultats montrent un effet significatif de l'EM (à court et moyen terme) sur la consommation de ces substances (66).

L'intervention brève peut parfois suffire à faire basculer la situation vers un meilleur contrôle des consommations. Dans le cas de personnes qui ont une dépendance plus forte, dont les impacts psychosociaux sont plus sévères, l'intervention brève peut servir de porte d'entrée dans le parcours de soins (67).

Il n'existe pas de protocole standardisé concernant la prise en charge du syndrome de sevrage lié à l'arrêt des gabapentinoïdes. La littérature rapporte néanmoins un intérêt dans l'utilisation d'une benzodiazépine tel que le diazépam afin de limiter les risques de convulsions et d'anxiété. En effet, une étude rétrospective (Langlume et al., 2021) s'est intéressée à la prise en charge du sevrage de la prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage en analysant les cas notifiés au centre d'Addictovigilance de Montpellier entre 2019 et 2020 : six cas de pharmacodépendance à la prégabaline ont été rapportés sur la période, une prise en charge hospitalière a été effectuée pour cinq des patients, le sixième ayant été traité en ambulatoire. La prégabaline était consommée par voie orale, le mésusage datait de 2 à 72 mois. Les symptômes de sevrage observés étaient : paresthésies, dysesthésie, ralentissement psychomoteur, myalgie, céphalées, tachycardie, hyperhidrose, douleurs, nausées, fatigue, agressivité, anxiété, idées noires. Le sevrage de ces usagers a été effectué soit avec du diazépam (4/6), et/ou un antalgique (paracétamol et/ou néfopam) (2/6) soit avec une décroissance posologique progressive de la prégabaline (1/6) (68).

Enfin, lorsque le patient n'envisage pas de modifier sa consommation de gabapentinoïde et ne souhaite pas se diriger vers une structure d'aide spécialisée, le médecin généraliste peut toutefois délivrer au patient des conseils simples, dans une démarche de réduction des risques (RdR) liés à la consommation.

Voici quelques conseils à transmettre aux consommateurs :

- Éviter de mélanger ou de consommer, dans un laps de temps court, différents médicaments ou produits, en particulier les dépresseurs du système nerveux central qui peuvent interagir avec les gabapentinoïdes (alcool, opiacés, benzodiazépines, barbituriques...)
- Ne pas conduire de véhicule ou utiliser de machine sous l'influence de substances psychoactives
- Commencer prudemment avec un petit dosage et laisser au médicament le temps de faire son effet avant d'en reprendre afin de limiter le risque d'overdose
- Éviter l'usage quotidien et intensif afin de ralentir le phénomène de tolérance
- Consommer de préférence sous la surveillance d'une personne de confiance qui appellera les secours en cas de signes de dépression respiratoire
- Privilégier la voie orale, si néanmoins l'inhalation ou l'injection sont pratiquées, respecter les mesures d'hygiène et ne pas partager le matériel utilisé afin de limiter le risque infectieux (69).

1.3.1.6 Veille sanitaire

L'article R5132-114 du CSP précise que les médecins, tout comme les autres professionnels de santé, ont l'obligation de signaler les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à une substance, plante ou autre produit aux Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Pour cela, un portail de signalement www.signalement-sante.gouv.fr a été mis en place, il est également possible de faire la déclaration via un formulaire disponible sur le site de l'ANSM, celui-ci pourra être transmis au CEIP concerné par mail ou courrier (annexe 3) (70).

De plus, les médecins peuvent être confrontés à des vols d'ordonnanciers ou de tampons. Dans ce cas, l'article R.5132-4 du code de la santé publique indique que s'il s'agit d'ordonnances dites sécurisées, le praticien doit obligatoirement faire une déclaration aux autorités de police (71). Concernant les vols d'ordonnances simples ou de tampon, la déclaration n'est pas obligatoire mais est fortement recommandée par le conseil national de l'ordre des médecins. Dans les deux cas, le médecin doit ensuite envoyer le procès-verbal au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (72).

1.3.2 Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est également un professionnel de santé de premier recours, la répartition territoriale des officines garantit ainsi un réseau de proximité sur tout le territoire : 4 personnes sur 5 ont accès à une pharmacie dans leur commune de résidence, assurant ainsi un contact privilégié et rapide avec un professionnel de santé. Une amplitude horaire large permet également au patient de consulter son pharmacien à tout moment de la journée, sans prise de rendez-vous. Sa grande disponibilité et ses compétences pharmacologiques font donc de lui un acteur essentiel dans la lutte contre le mésusage.

1.3.2.1 Analyse de l'ordonnance, détection des abus, réorientation

A ce jour, la délivrance de gabapentinoïdes nécessite une ordonnance, simple pour la gabapentine, sécurisée pour la prégabaline. Un pharmacien délivrant sans prescription des médicaments nécessitant une ordonnance s'expose à une peine d'emprisonnement allant jusqu'à cinq ans et une amende pouvant s'élever à 375 000 euros (article L. 5432-1 du CSP) (73).

Le pharmacien doit faire preuve de la plus grande vigilance lors de la dispensation de médicaments soumis à prescription, l'analyse ne se limite pas à valider la conformité pharmaceutique de cette dernière, mais implique aussi la vérification de sa régularité. Nous avons vu précédemment que la prégabaline est le médicament le plus cité dans l'enquête OSIAP en 2019, près d'un quart des ordonnances suspectes concernant cette molécule ; le pharmacien doit donc porter une vigilance toute particulière aux ordonnances mentionnant ce médicament. Les OSIAP étaient principalement falsifiées (80%) et rédigées sur des supports d'ordonnances simples (80%) (46). Une ordonnance simple est valide si elle contient tous les éléments nécessaires à sa conformité juridique : nom / prénom / adresse / numéro RPPS ou Adeli / qualité du prescripteur, date de rédaction de l'ordonnance, nom / prénom du patient, dénomination du médicament / dosage / posologie et durée de traitement et enfin la signature du prescripteur.

Depuis le 24 mai 2021, la prégabaline nécessite une ordonnance sécurisée afin de limiter les falsifications et les contrefaçons. Ces ordonnances répondent à des critères de forme spécifiques, qui sont supposés garantir leur authenticité car plus difficiles à falsifier :

- Une pré-impression de couleur bleue permettant l'identification du prescripteur ;
- Un papier possédant un grammage et un filigrane spécifiques ;

- Un numéro d'identification du lot d'ordonnances, porté verticalement en bas à gauche dans la marge ;
- Un double carré, dans le coin inférieur droit, destiné aux prescripteurs pour leur permettre d'indiquer le nombre de spécialités médicales prescrites.

Habituellement lors de la rédaction d'une ordonnance de stupéfiant sur une ordonnance sécurisée, le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage. Ces dispositions ne s'appliquent pas à la prescription de prégabaline, tout comme le délai de carence, l'interdiction de chevauchement ou la conservation de la copie d'ordonnance. De plus, la durée de prescription est limitée à 6 mois. Cette nouvelle réglementation s'applique pour toute nouvelle prescription établie à compter du 24 mai 2021. Les prescriptions établies avant cette date sont donc encore valables jusqu'à la fin de leur validité.

Les critères de validité d'une ordonnance simple et sécurisée sont illustrés par la figure 7.

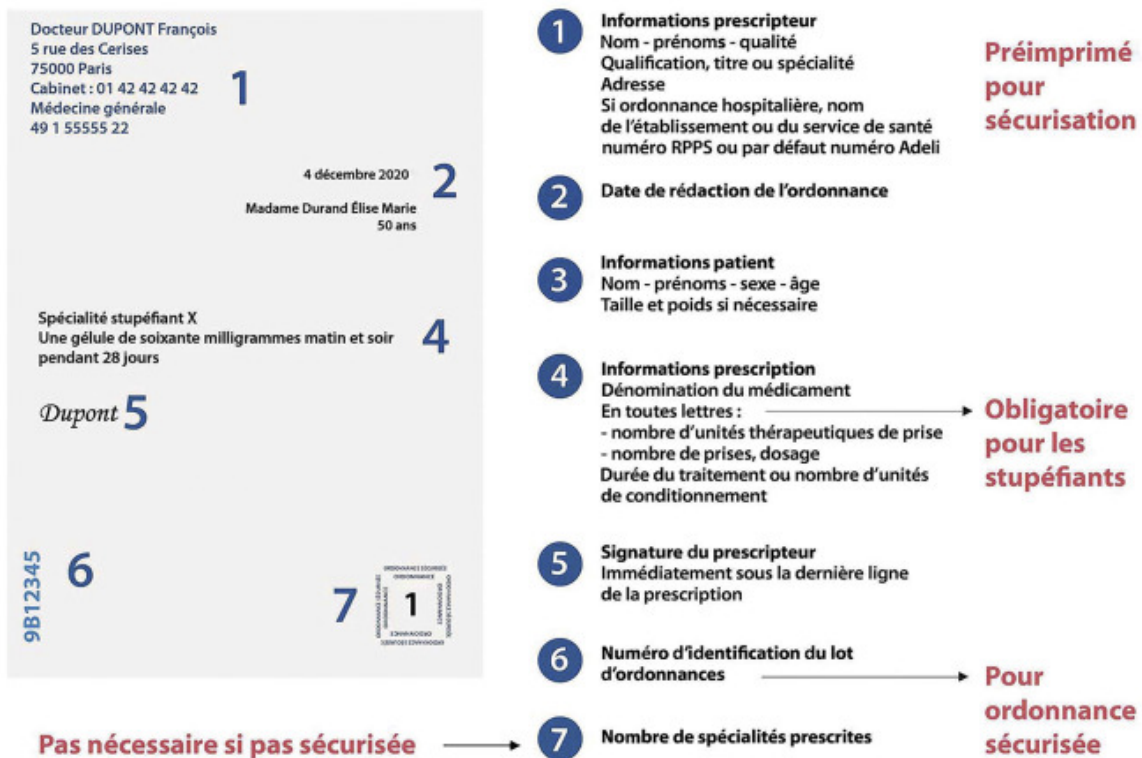


Figure 7 : Fac-similé d'une ordonnance sécurisée (74)

Différents critères de suspicions peuvent alerter le pharmacien et ainsi lui permettre l'identification d'une OSIAP :

- Critères portant sur l'ordonnance dans son ensemble :
 - Vol
 - Falsification
 - Rédaction non conforme à la législation
 - Calligraphie du prescripteur suspecte
 - Incohérence de la prescription
 - Ordonnance de complaisance
 - Ordonnance issue d'une plateforme ou application de téléconsultation (Doctolib, Qare, etc.)
 - Ordonnance rédigée à l'étranger
- Critères portant sur le médicament :
 - Rajout du médicament
 - Faute d'orthographe
 - Posologie anormale
 - Modification de la posologie, du nombre de boîtes, de la durée de traitement
 - Chevauchement
 - Médicament onéreux
- Critères portant sur le contexte de la demande :
 - Refus de présentation de la carte vitale
 - Attitude du demandeur (réponses évasives, regard fuyant, agressivité)
 - Patient avec des antécédents d'abus ou de dépendance connus
 - Fuite du demandeur si appel au médecin

Face à une ordonnance suspecte, le pharmacien peut tenter d'appeler le prescripteur afin de confirmer la validité de la prescription. L'ordonnance provient généralement d'un médecin d'une autre ville. Il faut donc vérifier au préalable les informations le concernant (nom, adresse, numéro de téléphone, numéro RPPS). En effet, il n'est pas rare que toutes ces informations soient falsifiées, un complice du demandeur peut alors répondre au téléphone en se faisant passer pour son médecin. Pour vérifier ces informations, le pharmacien peut s'aider du portail <https://annuaire.sante.fr/> ou du site du conseil national de l'ordre des médecins <https://www.conseil-national.medecin.fr/annuaire>. Le profil de la personne peut également alerter le pharmacien et son équipe.

Par exemple, pour la falsification d'ordonnance de prégabaline, les personnes sont majoritairement des hommes jeunes et l'ordonnance indique le plus souvent de la prégabaline à 300mg, à des posologies journalières élevées.

La dispensation de médicament soumis à prescription engage la responsabilité du pharmacien, dès lors que ce dernier suspecte un abus, il se doit de refuser la dispensation. En effet, l'article R.4235-61 du CSP précise que « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. » Ainsi, lors de la détection d'une ordonnance suspecte le pharmacien pourra proposer au patient un accompagnement dans l'espace de confidentialité de l'officine afin de lui expliquer le motif de refus de délivrance, après avoir échangé avec le prescripteur. Un rappel de la réglementation et une explication des risques encourus pourra être réalisé afin de dissuader l'usager de réitérer sa pratique. L'escroquerie à l'ordonnance est passible d'une amende de 375 000 euros et de 5 ans d'emprisonnement (Article 313-1 du Code pénal).

Le pharmacien s'assurera systématiquement du bon déroulement du traitement en questionnant son patient à la recherche d'éventuels effets indésirables. Il devra également être vigilant à tout signe évoquant un mésusage, un abus ou une dépendance comme le développement d'une tolérance, l'augmentation des doses ou un comportement de recherche du médicament chez son patient, cela pourra se traduire par des visites rapprochées du patient afin d'obtenir de nouveau le médicament, le patient consommant plus que la dose prescrite sur l'ordonnance. Des demandes fréquentes d'avance du médicament peuvent également alerter le professionnel de santé. Les signes somatiques ou psycho-sociaux décrits précédemment pourront aussi mettre en lumière un éventuel abus.

La pharmacie est également une porte d'entrée dans le parcours de soin. En effet, suite à la détection d'un trouble de l'usage le pharmacien pourra ouvrir le dialogue avec le patient sur ses consommations et lui proposer un entretien confidentiel. Il pourra ainsi évaluer la sévérité de l'abus et essayer de diriger l'usager vers son médecin traitant ou vers une structure de prise en charge adaptée. Pour que l'échange entre le pharmacien et le patient soit productif, l'attitude globale du pharmacien doit être empathique et non stigmatisante, il doit éviter de porter des jugements moraux. Des questions ouvertes doivent être utilisées afin de laisser au patient le soin de verbaliser son usage, le but étant qu'il prenne conscience lui-même de ses problèmes d'usage. Ce type d'entretien peut parfois être suffisant à solutionner les comportements d'usage à risque ou d'usage abusif peu sévère. Le pharmacien permet ainsi d'éviter des retards de diagnostic par défaut de dépistage chez des patients qui n'envisagent pas de consulter un médecin puisqu'ils ne se sentent pas malades.

1.3.2.2 Prévention, conseil, information

Le pharmacien a un rôle de prévention, il est historiquement le « gardien des poisons ». Tout comme le médecin, il a l'obligation de favoriser le bon usage des médicaments en informant son patient des risques connus liés au produit, y compris les risques potentiels de mésusage ou de dépendance à ces médicaments.

Lors de la première délivrance, le pharmacien devra alors s'assurer que le patient a bien été informé sur le mode de prise, la posologie, les interactions possibles, les effets indésirables potentiels ainsi que les modalités d'arrêt des gabapentinoïdes. Il sera nécessaire également d'avertir le patient des risques de pharmacodépendance et d'expliquer les signes liés au syndrome de manque pouvant survenir à l'arrêt de ces traitements. Le pharmacien devra enfin s'assurer de la bonne compréhension de ces informations par le patient. Ces conseils devront être réitérés aussi souvent que nécessaire au cours du traitement.

Son rôle de prévention ne s'arrête pas aux conseils prodigués lors de la délivrance du médicament, il participe également à l'information du grand public. La participation à des campagnes d'information et de sensibilisation du grand public permettent de prévenir l'abus de médicaments psychoactifs en exposant et en expliquant les conséquences de ces comportements. Il peut ainsi mettre à disposition gratuitement dans l'officine, des documents d'information et des outils d'auto-évaluation de la consommation. Il peut également rappeler aux patients au moment de la délivrance de rapporter les boîtes de médicaments non utilisés, le recyclage de ces médicaments évite ainsi une automédication voire un usage détourné par un membre de la famille.

Enfin, les conseils de réduction des risques liés à la consommation vus précédemment peuvent être rappelés régulièrement aux usagers. La réduction du risque peut aussi se faire par la vente de Stéribox (kit d'injection contenant : deux seringues, deux tampons d'alcool à 70°, deux ampoules d'eau stérile, un préservatif, un mode d'emploi et deux « Stericup » contenant une cupule, un filtre et un tampon sec) pour les usagers utilisant la voie injectable, son prix de vente conseillé est de un euro. Les officines peuvent aussi participer à un programme d'échange de seringues en pharmacie (PESP) ou à un équivalent pour la voie nasale (pailles stériles à usage unique) et ainsi délivrer gratuitement des kits aux usagers. Ces programmes sont soutenus le plus souvent par les CAARUD.

1.3.2.3 Lutte contre le nomadisme

Créé en 2007, le dossier pharmaceutique recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des 4 derniers mois. Son but initial est de mieux sécuriser la dispensation des médicaments en limitant les risques d'interactions médicamenteuses et les traitements redondants. Sa création est gratuite et se fait avec l'accord du patient. La consultation ou modification du dossier nécessite la carte vitale du patient. Ce dossier permet dans certains cas de mettre en lumière des phénomènes de nomadisme ou d'abus. En effet, lors de sa consultation, le pharmacien peut s'apercevoir d'une redondance thérapeutique ou bien d'une escalade des doses pour un produit. Il peut alors demander au patient comment il utilise le médicament, pour quel usage... : ces questions simples permettent d'en savoir un peu plus sur la consommation du patient et d'aborder le sujet avec lui. Ce dispositif a néanmoins ses limites puisque l'ouverture du DP nécessite l'accord du patient et son accès est possible uniquement sur présentation de la carte vitale, les personnes pratiquant le nomadisme se présentent donc sans carte vitale afin de ne pas être démasquées.

De plus, les pharmaciens reçoivent des alertes émanant de l'ordre des pharmaciens ou de l'Agence Régionale de Santé (ARS) concernant des cas de nomadisme dans leur secteur, ces notifications peuvent être affichées à la vue de toute l'équipe officinale afin de repérer la personne dans le cas où elle se présenterait à la pharmacie.

1.3.2.4 Veille sanitaire

Les pharmaciens d'officine sont des acteurs majeurs auprès du réseau d'addictovigilance. Tout comme les médecins, les pharmaciens ont le devoir de déclarer les cas d'abus et de pharmacodépendance graves à une substance, plante ou produit au CEIP de leur territoire, via le portail de signalement ou par l'envoi d'un formulaire présenté en annexe 3.

Les pharmaciens d'officine participent donc à la déclaration de situations cliniques appelées notifications spontanées (Not's). Ils peuvent également contribuer aux enquêtes (OSIAP) en intégrant le Réseau sentinelle des Pharmaciens d'officine animé par le CEIP-A. Pour cela, une carte interactive des départements français est disponible sur le site addictovigilance.fr afin d'être mis en contact avec la personne en charge du recrutement local du programme.

2 ENQUETE

Cette étude se positionne dans le contexte décrit précédemment, à savoir une augmentation importante du mésusage de la prégabaline, allant de pair avec une augmentation du nombre d'intoxications et de décès imputables à ce médicament.

Cette enquête, coordonnée par le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance de Nancy (CEIP-A), est réalisée dans les régions de l'EST de la France : Bourgogne Franche Comté (BFC) et Grand Est (GE).

2.1 Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de réaliser un état des lieux des connaissances des médecins généralistes concernant la classe médicamenteuse des gabapentinoïdes.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer les modalités de prescription des gabapentinoïdes auprès des médecins généralistes ;
- Déterminer quelles sont les pathologies les plus couramment traitées par gabapentinoïdes en médecine de ville ;
- Identifier les potentiels risques liés aux interactions médicamenteuses dans le cadre de prescriptions médicamenteuses associées ;
- Estimer le nombre de cas d'abus ou de dépendance rencontrés en médecine de ville

2.2 Matériels et méthode

2.2.1 Population étudiée

Cette étude a été réalisée auprès des médecins généralistes des régions citées précédemment : BFC et GE. Ces praticiens de proximité sont généralement très sollicités par les patients souffrant de douleurs et notamment de douleurs neuropathiques ; ils assurent également la prise en charge et le suivi de maladies telles que l'épilepsie ou le trouble anxieux généralisé et sont donc amenés à prescrire ou à renouveler de manière fréquente des gabapentinoïdes ce qui en fait une population idéale pour notre étude.

Critères d'inclusion

- Être médecin généraliste ;
- Exercer dans l'une des régions sélectionnées : Bourgogne Franche-Comté ou Grand Est ;

Critères d'exclusion

- Être médecin non généraliste ;
- Exercer dans une autre région que celles sélectionnées ;
- Être médecin retraité

2.2.2 Élaboration du questionnaire

Le questionnaire à destination des médecins généralistes des régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté a été élaboré en plusieurs étapes. Une première ébauche a été réalisée fin décembre 2020, celle-ci concernait uniquement l'usage et le mésusage de la prégabaline. Des modifications ont alors été apportées suite à une première réunion organisée avec Mme Gibaja et Mme Tournebize. Une deuxième réunion, début 2021, nous a permis d'obtenir un questionnaire se rapprochant de la version finale. Ce questionnaire a ensuite été soumis à l'évaluation de Mme Lapeyre-Mestre, directrice du CEIP-A de Toulouse et responsable du suivi national d'addictovigilance des gabapentinoïdes dont les résultats ont été présentés auprès du Comité Scientifique Permanent (CSP) 'psychotropes stupéfiants addictions' de l'ANSM. Ses commentaires furent très constructifs et nous ont permis d'améliorer et de clarifier les questions en intégrant notamment la gabapentine à notre enquête : cette molécule étant proche de la prégabaline, l'apparition d'un mésusage similaire à son homologue est possible et déjà décrit dans la littérature internationale. Ces discussions ont abouti à l'élaboration de la version finale du questionnaire (annexe 4).

2.2.2.1 Types de questions

Le questionnaire est composé de 30 Items/questions répartis en 4 parties :

- Informations personnelles et professionnelles (questions n°1 à n°8)
- Les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) selon vous (questions n°9 à n°11)
- A propos de votre prescription médicale de gabapentinoïdes (questions n°12 à n°25)
- A propos du détournement de la prescription des gabapentinoïdes (questions n°26 à n°30)

Le questionnaire est composé essentiellement de questions fermées ou à choix multiples afin de faciliter le remplissage. Le temps nécessaire pour compléter le formulaire a été évalué en amont afin de le minimiser le plus possible tout en étant le plus exhaustif. Celui-ci était estimé à environ 10 minutes.

2.2.2.2 Choix de la forme du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé initialement sur le logiciel « Microsoft Office Word » puis retranscrit informatiquement sur une plateforme de diffusion afin d'être adapté à la méthode de diffusion. L'apparition et l'enchaînement des questions ont été réalisés de manière logique suivant les réponses précédentes afin d'occulter certaines questions chez les médecins non concernés, comme par exemple le type de secteur hospitalier (question 7bis) chez un médecin ne travaillant pas à l'hôpital. Ce formulaire informatique débute par une courte présentation de l'étude afin de décrire les buts de celle-ci et souligner l'anonymat des réponses (annexe 5). Nous avons également indiqué aux praticiens l'accès à la fin du questionnaire vers le bulletin d'addictovigilance concernant les gabapentinoïdes, dans le but de les sensibiliser au mésusage de ces médicaments.

Afin de répondre aux obligations légales d'information et de protection de données, nous avons réalisé une déclaration simplifiée auprès de la CNIL via le formulaire « MR0004 » disponible sur la plateforme des données de santé (PDS) via le site <https://www.health-data-hub.fr/> (annexe 6). Le CEIP-A ayant déjà réalisé une déclaration de conformité au référentiel de méthodologie de référence MR-004 en amont (annexe 7), seule une déclaration simplifiée était nécessaire. Un formulaire de déclaration d'intérêt a également été rempli par Mme Gibaja, responsable de l'enquête. Ces déclarations ont été réalisées le 4 février 2021, un mois avant le début de l'enquête. Notre projet est ainsi répertorié sur cette base de données, destinée à faciliter le partage des données de santé issues de sources très variées afin de favoriser la recherche.

2.2.3 Méthode de diffusion

La méthode de diffusion a été choisie de manière à toucher le plus grand nombre de médecins généralistes. L'envoi d'un questionnaire papier muni d'une enveloppe de retour prépayée et adressée a dans un premier temps été évoqué en réunion mais cette méthode est chronophage et présente un coût non négligeable.

L'envoi d'un formulaire informatique *via* les adresses mails des médecins généralistes s'est alors présenté comme étant la solution la plus pratique et la moins coûteuse sous réserve de disposer d'un répertoire contenant les adresses des médecins de la région. Les Agences Régionales de Santé (ARS) des deux régions ainsi que les Conseils Régionaux de l'Ordre des Médecins (CROM) ont alors été contactés afin de nous fournir ces contacts ou d'accepter de diffuser directement le questionnaire. Ces instances nous ont proposé de nous adresser, avec leur soutien, vers les Unions Régionales des Professionnels de Santé Médecins libéraux (URPSML) des régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté.

Le questionnaire a été réalisé *via* la plateforme gratuite « Google form », un lien informatique vers le formulaire en ligne a ainsi pu être diffusé largement *via* les URPSML. Un mail de présentation de l'enquête a également été rédigé pour accompagner l'envoi de ce lien informatique (Annexe 8).

2.2.4 Recueil des données

Le recueil des données s'est effectué *via* cette même plateforme. A chaque nouvelle réponse, une notification par mail nous a permis de suivre l'évolution de l'enquête. Le logiciel permet d'obtenir directement un résumé des réponses, d'obtenir les résultats classés par items ou d'obtenir l'ensemble des réponses d'un même médecin ce qui permet d'avoir un aperçu global en temps réel.

2.2.5 Traitement et analyse des données

Les données ont ensuite été extraites de la plateforme en ligne et ont été retranscrites en un tableur *via* « Microsoft Office Excel ». L'analyse de ces données a été réalisée durant le mois de juin Les pourcentages de réponses pour chaque item ont été calculés. Lorsque cela était possible, l'analyse a également permis d'extraire les moyennes, médianes, extrêmes et écarts type. Concernant les réponses ouvertes, ces dernières ont été regroupées en plusieurs catégories afin de faciliter l'analyse.

2.2.6 Chronologie de l'étude

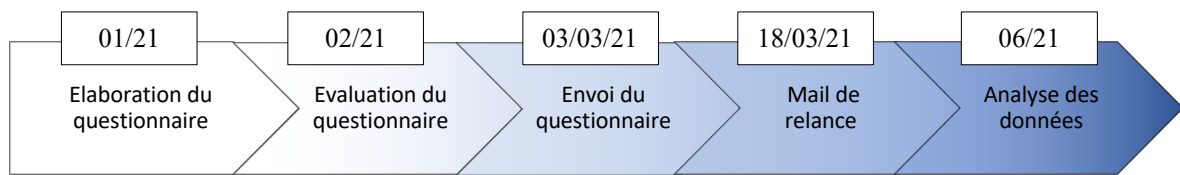


Figure 8 : Chronologie du déroulement de l'étude

Élaboration du questionnaire

Comme vu précédemment, la création du questionnaire a été réalisée en plusieurs étapes grâce à l'aide de divers intervenants, ce travail a été effectué durant le mois de janvier nécessitant plusieurs réunions.

Évaluation du questionnaire

Le questionnaire finalisé a été transmis à l'URPS Grand Est et à l'URPS Bourgogne Franche Comté afin d'être diffusé largement aux médecins généralistes de ces régions. Ce questionnaire a dans un premier temps été examiné par les comités respectifs des URPS afin d'approuver en amont le contenu de l'enquête et valider son envoi.

Envoi du questionnaire et relance

L'enquête a été lancée en parallèle dans les deux régions, un premier mail a été envoyé sur la boîte mails des médecins généralistes le 3 mars 2021. Un second mail de relance a été transmis aux praticiens de la région Grand Est le 18 mars 2021. L'URPS Bourgogne Franche Comté nous a informé initialement de l'impossibilité de réaliser une relance dans cette région. Les données ont été collectées jusqu'au 15 avril 2021.

Saisie et analyse des données

Comme décrit précédemment, les données ont été extraites de la plateforme en ligne pour être analysées. L'analyse de ces données a été réalisée durant le mois de juin.

Les thématiques qui ont été analysées sont les suivantes :

- Taux de réponse
- Caractéristiques socio-démographiques
- Caractéristiques professionnelles
- Connaissances générales sur les gabapentinoïdes
- Prescription médicale de gabapentinoïdes
- Abus et dépendance
- Conditions de prescription des gabapentinoïdes et modification de la réglementation

2.3 Résultats

La présentation des résultats de notre enquête suit l'ordre des questions du questionnaire.

2.3.1 Taux de réponse

Un total de 127 réponses a été collecté, 102 réponses suite au premier envoi et 25 réponses suite à la relance réalisée dans la région Grand Est. Au total, les questionnaires ont été envoyés à 5184 médecins généralistes dans la région Grand Est et 1886 dans la région Bourgogne Franche Comté soit un pourcentage de réponse total d'environ 1,8%. Le pourcentage de réponse par région est de 3,45% pour la région BFC contre 1,2% pour le GE. Malgré une disparité initiale de réponses entre les régions GE (35 réponses) et BFC (57 réponses), le nombre total de réponses est finalement équivalent entre ces deux régions (Grand-Est : 68 et Bourgogne Franche-Comté : 59). Le nombre total de médecins généralistes exerçant en cabinet est d'environ 2700 pour la région BFC et 6000 pour la région Grand Est.

2.3.2 Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des médecins participant à l'enquête ont été recueillies dans la première partie du questionnaire (questions 1 à 6). Ces données nous ont permis d'identifier le profil des médecins généralistes ayant répondu à l'enquête (tableau X).

Tableau X : Caractéristiques sociodémographiques des médecins répondants

	Item / Réponse	Total
Sexe	Homme	60 (47%)
	Femme	67 (53%)
Age	Moyenne ± Ecart-type	46 ± 12
	Médiane (min, max)	42 (27,73)
Nombre d'années de pratique libérale	Moyenne ± Ecart-type	18 ± 12
	Médiane (min, max)	15 (2,45)
Région d'exercice	Alsace	17 (13%)
	Bourgogne	36 (28%)
	Champagne Ardenne	12 (10%)
	Franche comté	23 (18%)
	Lorraine	39 (31%)
Lieu d'exercice	Rural	46 (36%)
	Semi-urbain	39 (31%)
	Urbain	42 (33%)

Les questionnaires ont été remplis à 47% par des hommes et 53% par des femmes. L'âge moyen est de 46 ans \pm 12 ans, le médecin le plus jeune est âgé de 27 ans et le doyen est âgé de 73 ans. Le nombre d'années de pratique libérale moyen est de 18ans \pm 12 ans avec un maximum de 45 années d'exercice et un minimum de 2.

Le type de lieu d'exercice de ces médecins est partagé de manière assez équivalente entre milieu rural (36%), urbain (33%) et semi urbain (31%).

La répartition des médecins répondeurs par région est représentée en figure 9, une grande partie des médecins exerce dans les régions Lorraine (31%) et Bourgogne (28%). L'Alsace, la Champagne Ardenne et la Franche Comté sont représentées dans une moindre mesure avec des taux respectifs de 13, 10 et 18%.

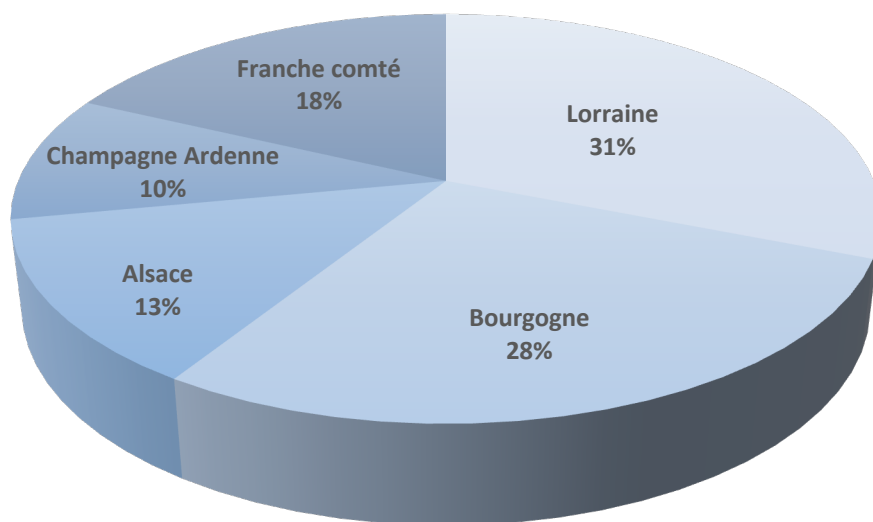


Figure 9 : Répartition des réponses par régions (n= 127 / 127)

2.3.3 Caractéristiques professionnelles

Afin de connaître plus précisément le profil des praticiens en ce qui concerne leur type d'exercice médical, leurs compétences, mais également détecter une spécialité facilitant la prescription de gabapentinoïdes, la suite du questionnaire (question 7, 7 bis et 8) abordait les catégories d'activités professionnelles exercées par les médecins ainsi que les formations et diplômes obtenus (tableau XI).

Tableau XI : Caractéristiques professionnelles des médecins répondants

	Item / Réponse	Total
Type d'activité actuel	Installé	124 (97,6%)
	Remplaçant	1 (0,8%)
	Interne en médecine générale	2 (1,6%)
Activité hospitalière	Oui	14 (11%)
	Non	113 (89%)
Autres diplômes (DIU, DU)	Oui	61 (48%)
	Non	66 (52%)

La majorité des médecins ayant répondu à cette enquête déclare être installée (97,6%), un seul médecin exerce en tant que remplaçant et deux exercent en tant qu'interne. 11% des praticiens (n=14) ont également une activité hospitalière en plus de leur activité libérale, ceci dans divers secteurs : service de médecine polyvalente (4), médecine vasculaire (2), urgences (2), régulation médicale (2), gynécologie (1), médecine des voyages (1), pharmacovigilance (1) et médecine interne (1). La part de médecin ayant validé au moins un diplôme complémentaire (DIU, DU) est de 48%, les domaines de ces formations sont illustrés dans la figure 10.

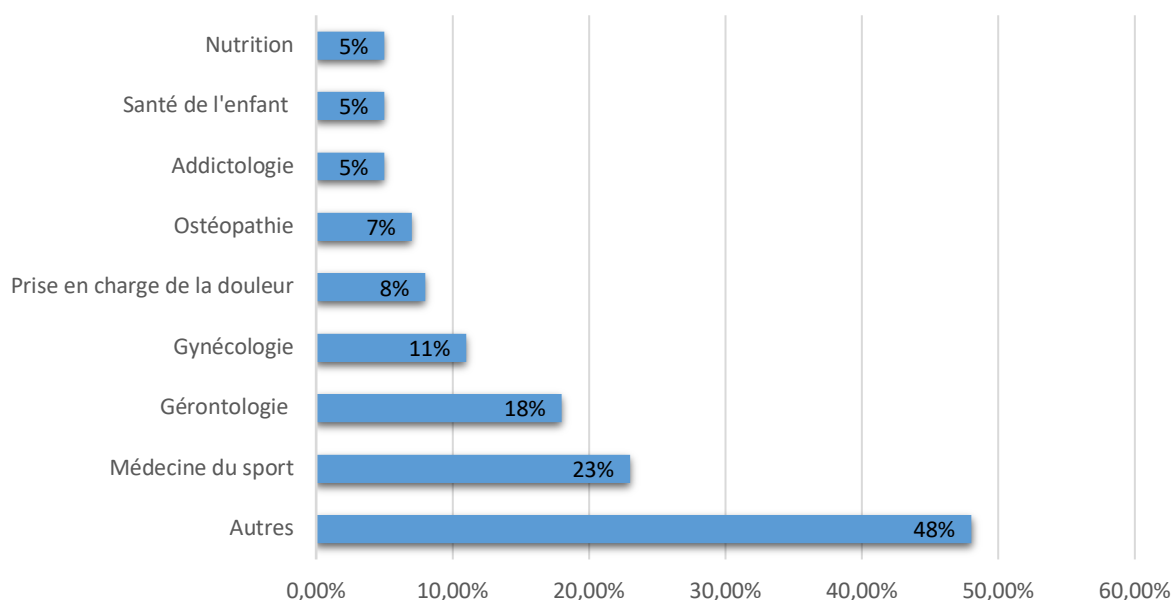


Figure 10 : Diplômes et formations (DIU, DU) réalisés par les médecins (n = 61 / 127)

Les médecins généralistes de l'étude ont réalisé divers diplômes et formations, les plus fréquemment cités concernent la médecine du sport, DIU ou DU réalisés par près d'un quart des praticiens, suivie de la gériatrie (18%), la gynécologie (11%), la prise en charge de la douleur (8%), l'ostéopathie (7%), l'addictologie (5%), la santé de l'enfant (5%) et la nutrition (5%). Il pourra être pertinent d'analyser plus précisément les réponses des médecins ayant réalisé un diplôme dans les domaines de la prise en charge de la douleur ou de l'addictologie, afin de savoir si les compétences acquises lors de ces formations facilitent la prescription de gabapentinoïdes ou non.

Les autres diplômes ayant été réalisés par ces médecins portent sur les domaines suivants :

- Soins palliatifs (2)
- Échographie (2)
- Hyperbarie (2)
- Homéopathie (2)
- Médecine d'urgence (2)
- Éducation Thérapeutique du Patient (2)
- Hypnose (1)
- Phytothérapie (1)
- Urodynamique (1)
- Neurologie (1)
- Immunologie parasitaire (1)
- Sommeil (1)
- Réparation du dommage corporel (1)
- Médecine tropicale (1)
- Cancérologie (1)
- Thermalisme (1)
- Diabétologie (1)
- Acupuncture (1)
- Pharmacovigilance (1)
- Psychothérapie (1)
- Gastro entérologie (1)
- Médecine aéronautique (1)
- Prise en charge de l'infection à VIH (1)

2.3.4 Connaissances générales sur les gabapentinoïdes

Les connaissances générales des médecins généralistes sur les gabapentinoïdes ont été étudiées grâce à la deuxième rubrique du questionnaire intitulée « Les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) selon vous ». Cette partie est composée de trois questions (questions 9 à 11) portant sur les indications de l'AMM des gabapentinoïdes, leurs effets psychoactifs ainsi que les phénomènes pouvant être associés à la prise de ces médicaments.

2.3.4.1 Indications de l'AMM des gabapentinoïdes

Pour rappel, la prégabaline dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement des crises épileptiques partielles chez l'adulte, du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) et des douleurs neuropathiques centrales et périphériques de l'adulte. La gabapentine a quant à elle l'indication pour le traitement des crises épileptiques chez l'adulte et l'enfant (à partir de 6 ans) ainsi que dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Nous avons donc interrogé les médecins généralistes sur les indications de l'AMM de ces médicaments, selon eux. Les résultats sont regroupés dans la figure 11.

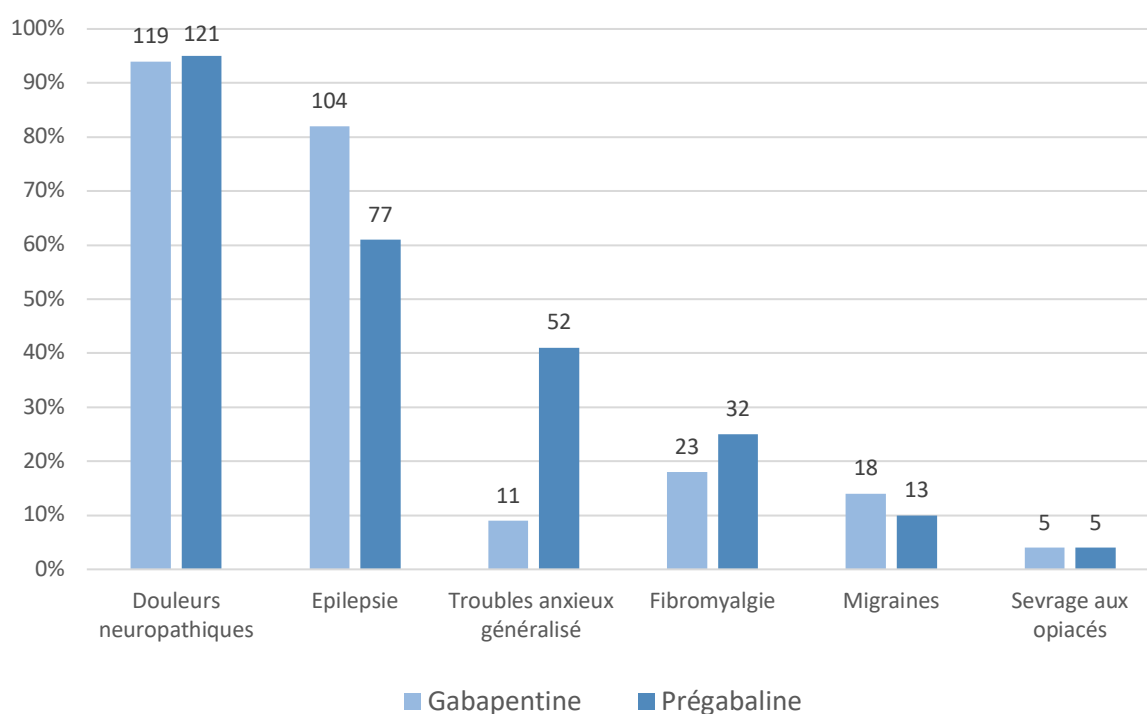


Figure 11 : Indications de l'AMM des gabapentinoïdes selon les médecins généralistes répondeurs (n= 127 / 127)

95% des médecins mentionnent une indication dans le traitement des douleurs neuropathiques pour la prégabaline contre 94% pour la gabapentine. Tous les médecins ayant réalisé le DU « addictologie » (3) ou « prise en charge de la douleur » (5) ont rapporté cette indication pour les deux molécules. Ces résultats montrent que cette indication est bien connue des praticiens. Concernant le traitement des crises épileptiques, 82% des médecins pensent que la gabapentine a l'indication contre 61% pour la prégabaline. Cette indication de la prégabaline est encore assez méconnue des praticiens malgré le fait que ça soit son indication unique lors de l'obtention initiale de l'AMM. L'épilepsie a également été citée comme indication pour les deux gabapentinoïdes par tous les médecins ayant effectué les DU cités précédemment. Moins de la moitié des praticiens (41%) connaissent l'indication de la prégabaline dans le trouble anxieux généralisé et 9% d'entre eux pensent que cette indication est dans l'AMM de la gabapentine. Cette indication de la prégabaline est connue par l'ensemble des praticiens spécialisés en addictologie et par un seul des praticiens spécialisés dans la prise en charge de la douleur. Enfin, d'autres indications ne disposant pas d'AMM en France pour aucun des deux médicaments, sont citées : le traitement de la fibromyalgie (18% gabapentine, 25% prégabaline), le traitement des migraines (14% gabapentine, 10% prégabaline) et le sevrage aux opiacés (4% gabapentine, 4% prégabaline). Un praticien ayant réalisé le DU « addictologie » a également cité la fibromyalgie comme indication de la prégabaline.

Cet item met en lumière une divergence entre les indications validées de ces médicaments et les connaissances ou utilisation de ceux-ci dans la pratique courante des médecins. De plus, la réalisation d'un DU dans des domaines tels que l'addictologie ou la prise en charge de la douleur semble favoriser les connaissances sur les indications des gabapentinoïdes.

2.3.4.2 Effets psychoactifs des gabapentinoïdes

De nombreux effets psychoactifs peuvent survenir lors de la prise de gabapentinoïdes : sédation, euphorie, effets psychédéliques, effets entactogènes (qui amplifient la capacité d'empathie, le désir de contact avec autrui). Nous avons donc demandé aux praticiens quels étaient selon eux les effets psychoactifs rapportés des gabapentinoïdes (figure 12).

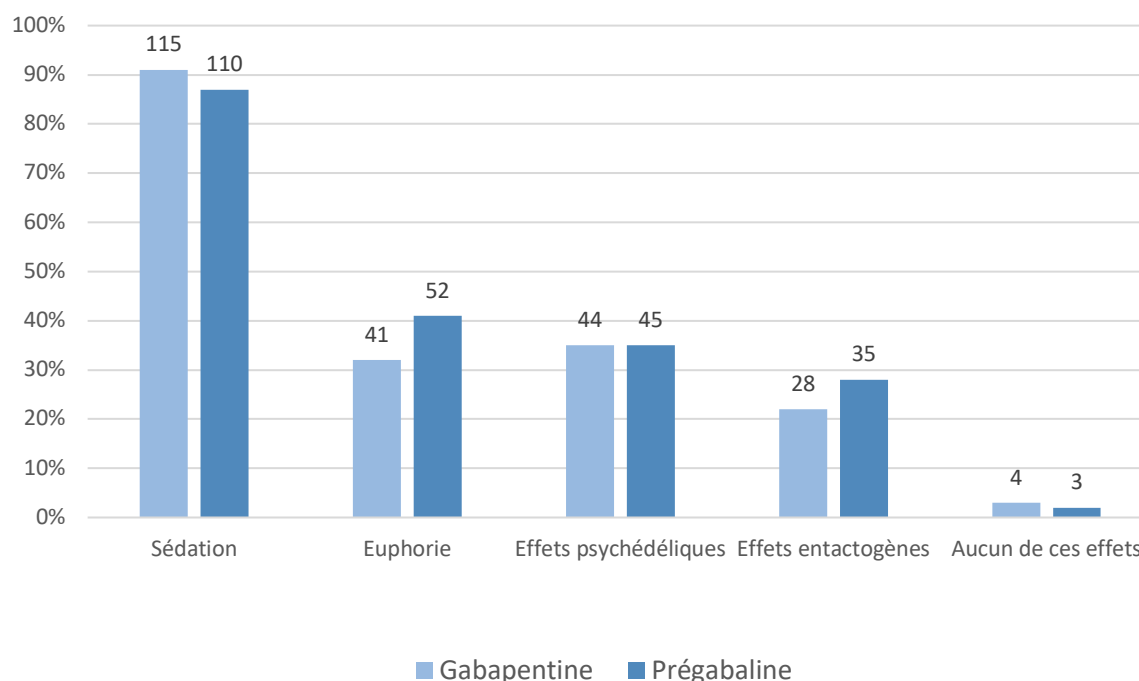


Figure 12 : Effets psychoactifs des gabapentinoïdes d'après les médecins généralistes (n= 127 / 127)

La sédation est mentionnée comme effet psychoactif possible lors de la prise de gabapentine par 91% des médecins, la prise de prégabaline entraîne également cet effet pour 87% d'entre eux. Les médecins ayant réalisé le DU « addictologie » (3) mentionnent cet effet pour la gabapentine mais pas pour la prégabaline, quatre personnes ayant réalisé le DU « prise en charge de la douleur » citent cet effet pour les deux molécules et un médecin pense qu'il concerne uniquement la gabapentine. Dans l'ensemble, cet effet est un effet indésirable attendu et bien connu des médecins généralistes. L'euphorie, les effets psychédéliques et les effets entactogènes sont rapportés dans une moindre mesure par les praticiens : 32% pour la gabapentine, 41% pour la prégabaline concernant l'euphorie ; 35% pour la gabapentine et la prégabaline pour les effets psychédéliques ; 22% de réponse pour la gabapentine et 28% pour la prégabaline en ce qui concerne les effets entactogènes. Les praticiens ayant réalisé les DU cités précédemment connaissent plus ou moins ces effets : seul un praticien ayant réalisé le DU d'addictologie cite l'euphorie ainsi que les effets entactogènes pour la prégabaline, l'effet psychédélique est rapporté par deux d'entre eux pour cette même molécule ; les praticiens spécialisés dans la prise en charge de la douleur indiquent comme effet psychoactif possible l'euphorie (4/5), les effets psychédéliques (2/5) et les effets entactogènes (1/5) pour les deux molécules, un médecin mentionne des effets possibles entactogènes pour la prégabaline mais pas pour la gabapentine.

Enfin, une faible proportion de médecins déclare qu'aucun de ces effets n'est lié à l'utilisation de gabapentine (3%) et de prégabaline (2%).

Hormis l'effet sédatif des gabapentinoïdes, les effets psychoactifs de ces médicaments sont donc peu connus des praticiens, y compris chez ceux spécialisés en addictologie ou dans la prise en charge de la douleur.

2.3.4.3 Phénomènes potentiels liés à l'utilisation de gabapentinoïdes

Nous avons ensuite soumis aux praticiens plusieurs propositions en leur demandant lesquelles concernaient les gabapentinoïdes. Ces propositions font référence à divers phénomènes détaillés dans la partie bibliographique et rencontrés chez les patients utilisant ces médicaments, tels que des risques d'abus, une tolérance, un syndrome de sevrage, un risque de dépendance ainsi qu'un risque de dépression respiratoire lors de l'association avec des médicaments opioïdes. Les résultats de cet item sont résumés dans la figure 13.

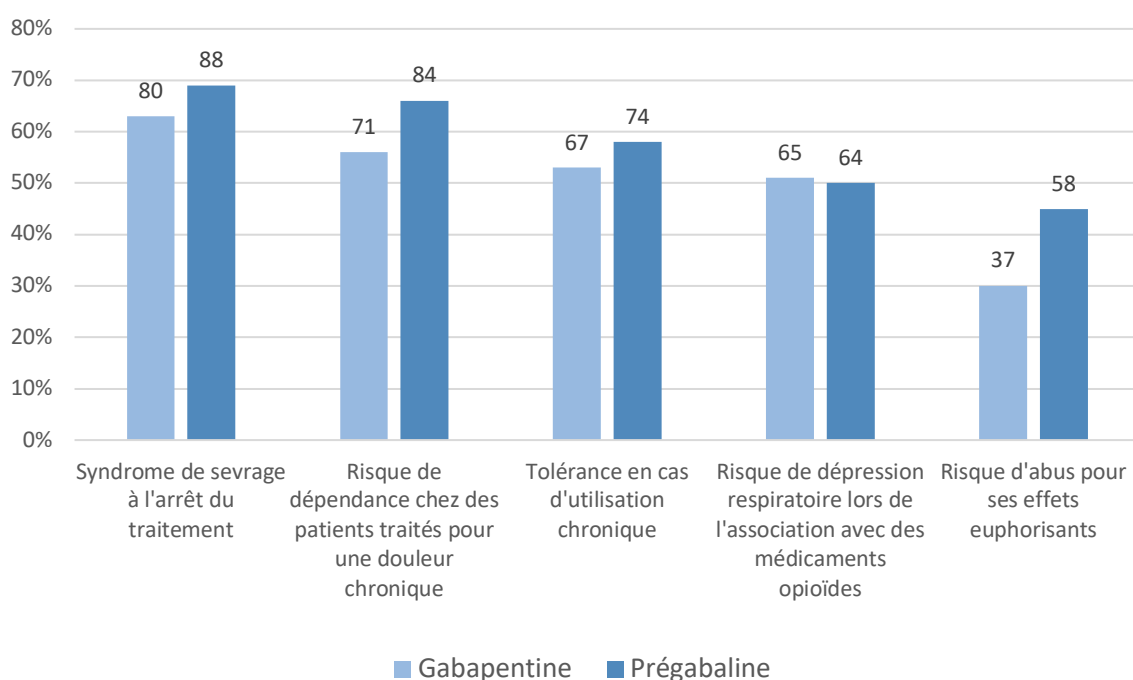


Figure 13 : Phénomènes pouvant être liés à la prise de gabapentinoïdes selon les médecins généralistes (n= 127 / 127)

Un syndrome de sevrage survient à l'arrêt de traitement par gabapentine pour 63% des médecins, 69% d'entre eux pensent que celui-ci est présent lors de l'arrêt de prise de prégabaline. Ce syndrome de sevrage est évoqué par la plupart des médecins ayant réalisé le DU « addictologie » (2/3 gabapentine, 3/3 prégabaline) et le DU « prise en charge de la

douleur » (4/5 gabapentine, 4/5 prégabaline). Le risque de dépendance chez des patients traités pour une douleur chronique est perçu comme plus important pour la prégabaline (66%) que pour la gabapentine (56%). Ces résultats sont retrouvés chez les praticiens spécialisés en addictologie (1/3 gabapentine, 3/3 prégabaline) et dans la prise en charge de la douleur (1/5 gabapentine, 2/5 prégabaline). Une tolérance en cas d'utilisation chronique de gabapentine est évoquée par 53% des médecins et par 58% d'entre eux concernant la prégabaline. (DU « addictologie » : gabapentine 2/3, prégabaline 2/3 ; DU « prise en charge de la douleur » : gabapentine 3/5, prégabaline 3/5). Le risque de dépression respiratoire lors de l'association avec des médicaments opioïdes est cité de manière équivalente pour les deux médicaments (51%). (DU « addictologie » : gabapentine 1/3, prégabaline 0/3 ; DU « prise en charge de la douleur » : gabapentine 4/5, prégabaline 3/5). Enfin, le risque d'abus est jugé supérieur pour la prégabaline (46%) par rapport à la gabapentine (29%). Ce résultat est retrouvé chez les praticiens ayant réalisé les DU étudiés (DU « addictologie » : gabapentine 0/3, prégabaline 2/3 ; DU « prise en charge de la douleur » : gabapentine 4/5, prégabaline 5/5).

Dans l'ensemble, ces phénomènes sont donc moyennement connus des médecins généralistes.

2.3.5 Prescription médicale de gabapentinoïdes

Les habitudes de prescription des médecins généralistes ont été étudiées dans la troisième partie de notre enquête intitulée « A propos de votre prescription médicale de gabapentinoïdes ». Cette partie du questionnaire est composée de treize items (question 12 à 25).

2.3.5.1 Les médecins de l'étude prescrivent-ils des gabapentinoïdes ?

Afin de déterminer la part de médecins généralistes prescrivant des gabapentinoïdes en médecine de ville et le contexte de cette prescription, plusieurs propositions ont été faites aux praticiens. Les résultats concernant la gabapentine (question 12) et la prégabaline (question 15) ont été traités en parallèle afin de comparer plus facilement les différences potentielles d'habitudes de prescription entre ces deux molécules. Nous avons également étudié si le contexte de prescription varie selon le milieu d'exercice : urbain, semi-urbain ou rural.

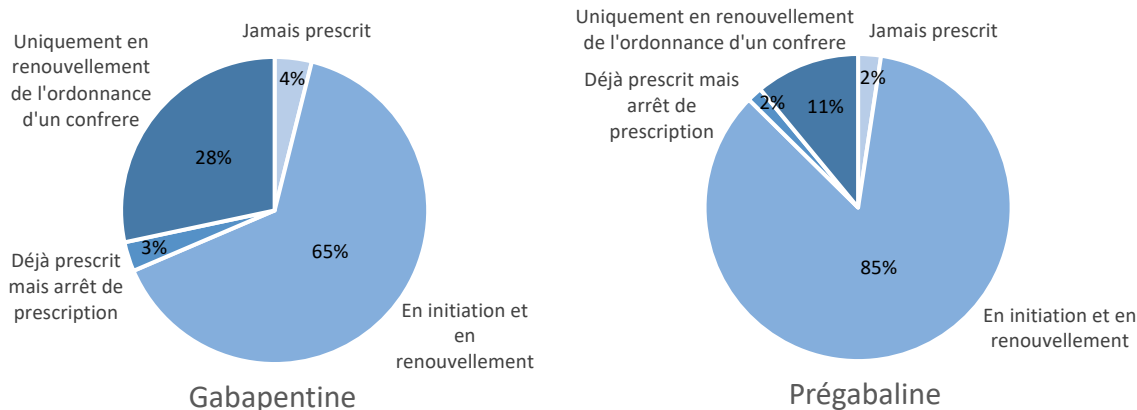


Figure 14 : Pourcentage de médecins prescrivant des gabapentinoïdes (n=127/127)

La grande majorité des médecins généralistes de notre étude prescrivent de la prégabaline (85%) et de la gabapentine (65%) en initiation et en renouvellement. Il faut toutefois noter que la part de praticiens prescrivant uniquement en renouvellement de l'ordonnance d'un confrère est plus importante pour la gabapentine que pour la prégabaline (28% vs 11%). Une faible proportion mentionne ne jamais avoir prescrit de gabapentine (4%) ou de prégabaline (2%). Enfin, quelques médecins déclarent avoir prescrit de la gabapentine (3%) ou de la prégabaline (2%) par le passé mais n'en prescrivent plus actuellement.

Les habitudes de prescription des gabapentinoïdes des médecins généralistes de notre étude varient en fonction du lieu d'exercice. En effet, la gabapentine est prescrite en initiation et en renouvellement par 59% des médecins exerçant en milieu rural, par 66% des médecins pratiquant en milieu urbain et par 72% des praticiens en milieu semi urbain. 35% des médecins en milieu rural prescrivent de la gabapentine uniquement en renouvellement d'une prescription réalisée par un confrère contre 26% en milieu urbain et 21% en milieu semi urbain. Le contexte de prescription de la prégabaline selon l'environnement du praticien suit un profil similaire à son homologue : 73% des médecins en milieu rural prescrivent de la prégabaline en initiation et en renouvellement contre 88% des médecins en milieu urbain et 95% en milieu semi-urbain. 20% des médecins ruraux prescrivent de la prégabaline uniquement en renouvellement d'une prescription réalisée par un confrère, contre 10% en milieu urbain et 3% en milieu semi-urbain. De plus la majorité des médecins n'ayant jamais prescrit ou ne prescrivant plus de gabapentinoïdes exercent dans un milieu rural. Le contexte d'un milieu semi-urbain semble donc favoriser la prescription par les médecins généralistes, suivi du milieu urbain. Les médecins exerçant en milieu rural ont tendance à moins prescrire d'eux-mêmes des gabapentinoïdes, ils suivent davantage les prescriptions de leurs confrères.

La suite des items a été programmée afin que les personnes ayant déclaré ne pas prescrire ou ne plus prescrire de prégabaline ou de gabapentine ne soient pas confrontés à des questions concernant leurs habitudes de prescriptions par rapport à la molécule concernée, d'où des échantillons plus faibles dans la suite de l'étude.

2.3.5.2 Fréquence de prescription

Nous avons ensuite interrogé les médecins sur la fréquence de prescription de ces médicaments en leur proposant divers choix de réponse en définissant en amont une échelle de fréquence commune :

- « Rarement » : quelques patients dans l'année
- « Parfois » : un patient par mois
- « Souvent » : deux à cinq patients par mois
- « Très souvent » : plus de cinq patients par mois

Les résultats sont regroupés dans la figure 15. De la même façon que précédemment les questions 12bis et 15bis ont été traitées ensemble.

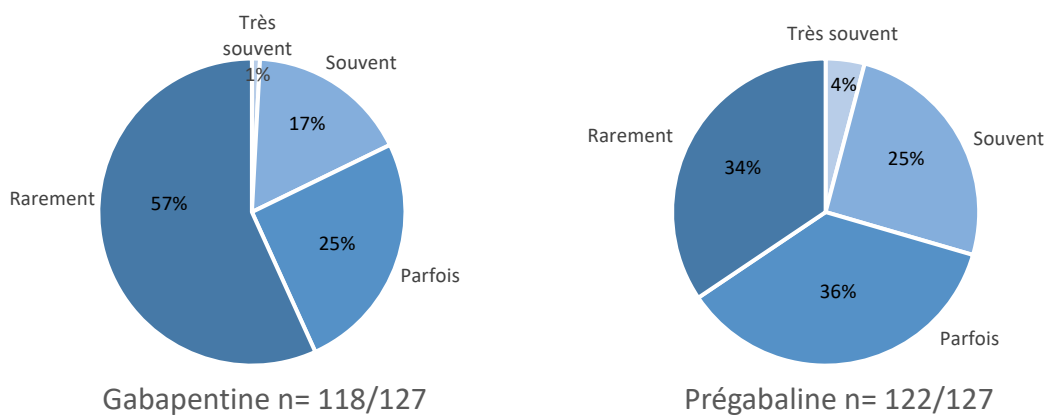


Figure 15 : Fréquence de prescription des gabapentinoïdes par les médecins

Ce graphique montre que la prégabaline est prescrite plus fréquemment que son homologue. En effet, plus de la moitié des praticiens (57%) prescrivent rarement de la gabapentine (quelques patients dans l'année) contre 30% pour la prégabaline. Ils sont 50% à prescrire de la prégabaline à un patient par mois contre 25% pour la gabapentine. Enfin, 6% des praticiens estiment prescrire de la prégabaline à plus de cinq patients par mois contre 1% des médecins pour la gabapentine.

Les fréquences de prescription de gabapentinoïdes selon le milieu d'exercice des praticiens (rural, semi-urbain ou urbain) ont aussi été analysées. Ces données sont regroupées dans les tableaux XII et XIII.

Tableau XII : Fréquence de prescription de gabapentine selon le milieu d'exercice des médecins généralistes

	Rural (n=42)	Semi Urbain (n=37)	Urbain (n=39)
Rarement	21 (50%)	22 (59%)	24 (62%)
Parfois	11 (26%)	10 (27%)	9 (23%)
Souvent	9 (21%)	5 (14%)	6 (15%)
Très Souvent	1 (2%)	0	0

Tableau XIII : Fréquence de prescription de prégabaline selon le milieu d'exercice des médecins généralistes

	Rural (n=43)	Semi Urbain (n=38)	Urbain (n=41)
Rarement	14 (33%)	13 (34%)	15 (38%)
Parfois	13 (30%)	15 (39%)	16 (41%)
Souvent	15 (35%)	7 (18%)	9 (23%)
Très Souvent	1 (2%)	3 (8%)	1 (3%)

Le milieu d'exercice semble également jouer un rôle dans la fréquence de prescription des gabapentinoïdes. En effet, la fréquence de prescription de gabapentinoïdes par les médecins ruraux est supérieure à celle des praticiens exerçant en milieu urbain ou semi urbain : 21% des médecins ruraux prescrivent souvent de la gabapentine contre 14% pour les médecins pratiquant en semi-urbain, 15% pour ceux en milieu urbain. De la même manière, 35% des médecins ruraux prescrivent souvent de la prégabaline contre 18% des praticiens en milieu semi urbain, 23% en milieu urbain.

2.3.5.3 Indications des prescriptions

Dans la suite du questionnaire (questions 13 et 16), nous avons demandé aux médecins dans quelle(s) indication(s) ils prescrivait les gabapentinoïdes, ces résultats sont résumés dans la figure 16.

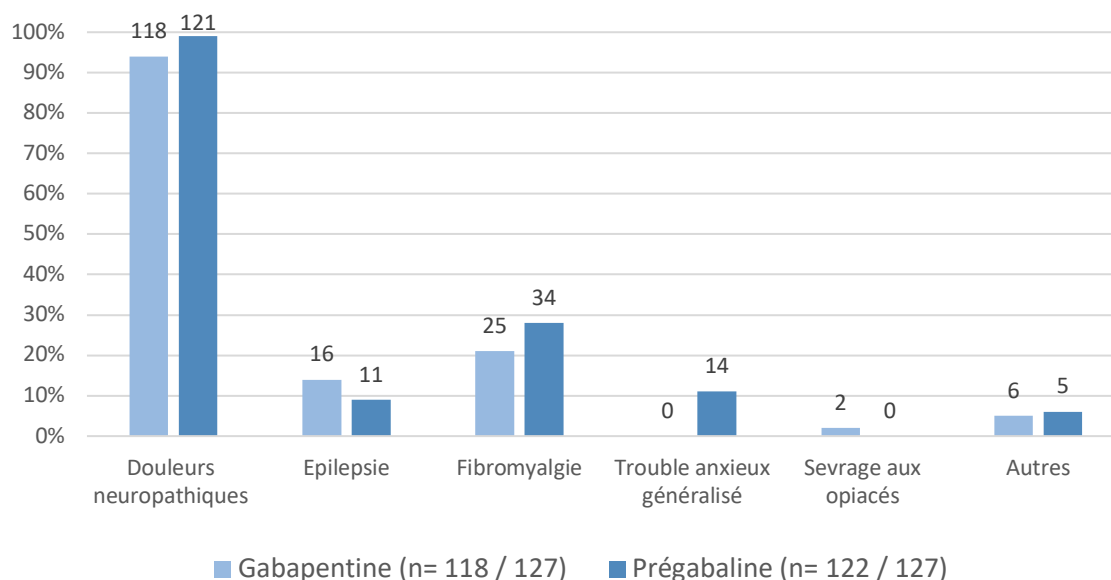


Figure 16 : Pathologies traitées par gabapentinoïdes par les médecins

Les gabapentinoïdes sont prescrits par les médecins de notre étude principalement pour traiter les douleurs neuropathiques (94% d'entre eux utilisent la gabapentine dans cette indication et 99% la prégabaline). Tous les médecins ayant réalisé le DU « addictologie » (3) ou « prise en charge de la douleur » (5) ont rapporté prescrire ces deux médicaments dans cette indication. Peu de généralistes utilisent ces médicaments dans le traitement de l'épilepsie (14% pour la gabapentine vs 9% pour la prégabaline). Un seul des médecins ayant réalisé le DU « addictologie » utilise la gabapentine dans le traitement de l'épilepsie et aucun d'entre eux n'utilise la prégabaline. Les médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur n'utilisent aucun des deux médicaments dans cette indication. Malgré son AMM dans le traitement du trouble anxieux généralisé, seuls 11% des médecins interrogés prescrivent la prégabaline dans cette indication. (DU « addictologie » : 1/3 ; DU « prise en charge de la douleur » : 1/5). De plus, la fibromyalgie est traitée par la gabapentine par 21% des praticiens et par la prégabaline par 28% d'entre eux. Cette indication hors AMM représente donc une part non négligeable des prescriptions de gabapentinoïdes. (DU « addictologie » : gabapentine 1/3, prégabaline 1/3 ; DU « prise en charge de la douleur » : gabapentine 2/5, prégabaline 2/5). Par ailleurs, deux médecins indiquent utiliser de la gabapentine dans le sevrage aux opiacés, indication également hors AMM. Enfin, quelques médecins ont déclaré

prescrire ces médicaments dans d'autres indications : syndrome des jambes sans repos, lombosciatique chronique et migraine pour la gabapentine ; syndrome des jambes sans repos, douleur chronique de protrusion discale, régulation de l'humeur, diminution du craving THC pour la prégabaline.

2.3.5.4 Dose journalière de gabapentine prescrite

En théorie, la posologie initiale de gabapentine est comprise entre 300 et 900 mg par jour, celle-ci est augmentée progressivement si besoin et en fonction de la tolérance du traitement jusqu'à 3600 mg en 2 ou 3 prises/jour.

Nous avons interrogé les médecins de notre étude afin de connaître les posologies journalières utilisées dans leur pratique courante (figure 17). Chaque médecin avait la possibilité de cocher plusieurs réponses.

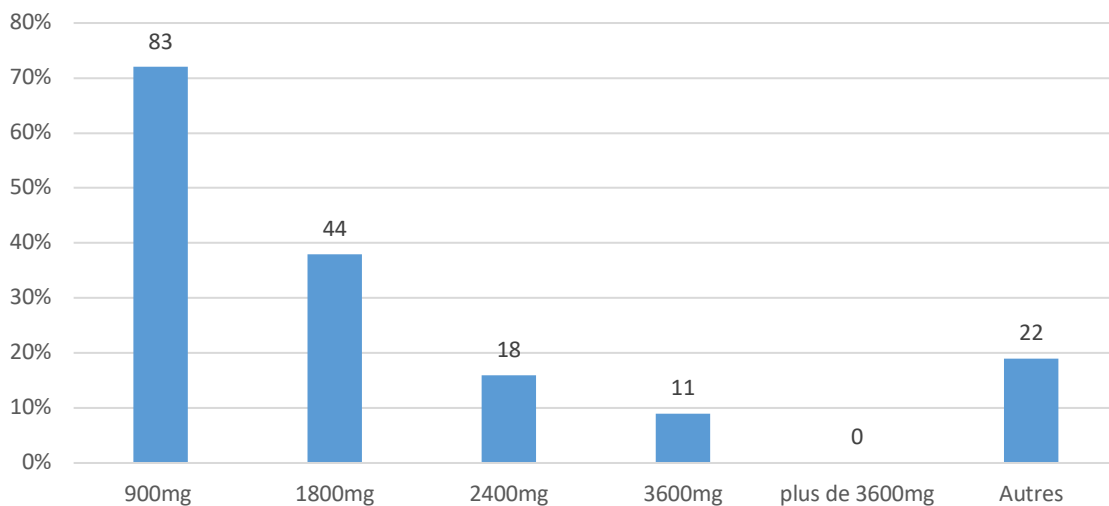


Figure 17 : Dose journalière de gabapentine prescrite par les médecins (n= 116 / 127)

La dose journalière de gabapentine la plus prescrite par les médecins généralistes interrogés est de 900mg (72%), la part de médecins prescripteurs diminue avec l'augmentation de la dose (38% d'entre eux prescrivent une dose de 1800mg, 16% une dose de 2400mg, 9% une dose de 3600mg et aucun médecin ne prescrit à plus de 3600mg). Enfin, 19% des médecins ont sélectionné la case « autres » pour décrire plus précisément leur pratique : ils prescrivent à une posologie inférieure à 900mg (de 100mg à 800mg) (10), à une posologie variable selon les patients (2), utilisent une titration progressive (6), adaptent la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance (2) ou demande un avis spécialisé (1). Un médecin a également mentionné le constat d'une mauvaise tolérance hépatique sans préciser la dose à laquelle il prescrit ce médicament.

2.3.5.5 Dose journalière de prégabaline prescrite

La posologie de la prégabaline varie de 150 à 600mg par jour, en deux ou en trois prises. Le traitement doit être initié à une dose faible et peut être augmenté progressivement si nécessaire en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

De la même façon que pour la gabapentine, les médecins généralistes de notre étude ont été interrogés sur leurs habitudes concernant la dose journalière prescrite de prégabaline.

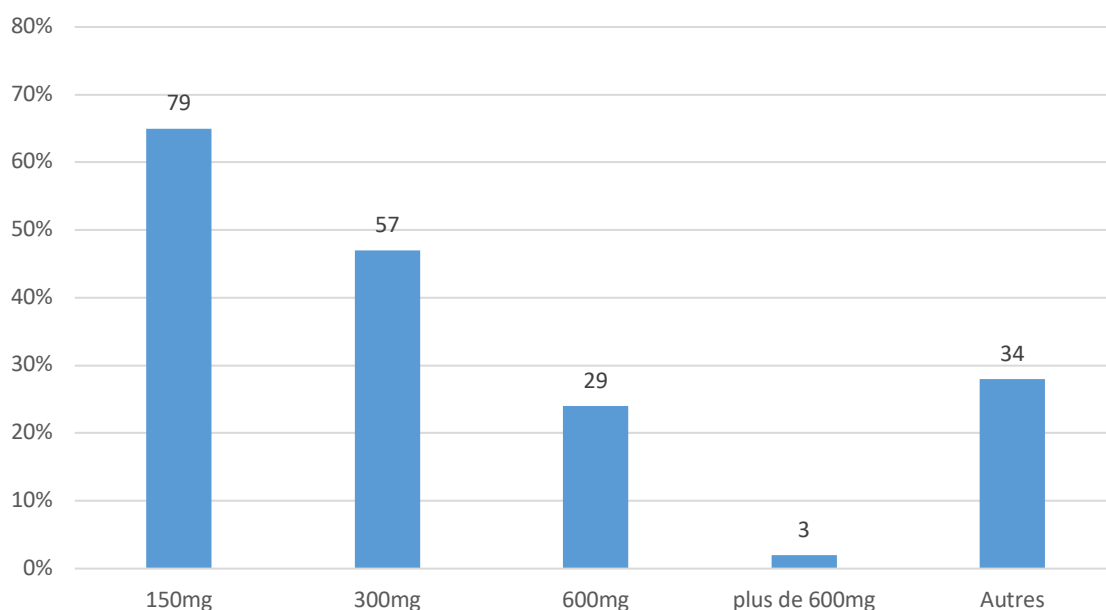


Figure 18 : Dose journalière de prégabaline prescrite par les médecins (n= 122 / 127)

Cet histogramme présente un profil similaire à celui représentant la dose journalière de gabapentine prescrite par les médecins. En effet, la part de médecins prescripteurs diminue également avec l'augmentation de la dose (65% d'entre eux prescrivent une dose de 150mg, 47% une dose de 300mg, 24% une dose de 600mg et 2% une dose supérieure à 600mg). La proposition « autres » a été choisie par 28% des praticiens : ils prescrivent à une dose inférieure à 150mg (de 25mg à 100mg) (20), à une posologie variable selon les patients (1), utilisent une titration progressive (6), adaptent la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance (3), utilisent la dose minimale efficace (3). Un médecin a également mentionné ne pas connaître le dosage car trop peu prescrit mais il se réfère systématiquement à une base de données sur les médicaments (Base Claude Bernard).

Le profil des médecins prescrivant de la prégabaline à des dosages plus élevés que ceux indiqués dans l'AMM (plus de 600mg) ainsi que le contexte de ces prescriptions sont détaillés ci-dessous :

- Homme, 67 ans, exerçant en milieu rural, prescrivant de la prégabaline fréquemment (2 à 5 patients par mois), uniquement en renouvellement d'une prescription réalisée par un confrère, prescription dans le traitement de douleurs neuropathiques, pas d'association à d'autres médicaments.
- Femme, 51 ans, exerçant en milieu rural, prescrivant de la prégabaline fréquemment (2 à 5 patients par mois), en initiation et en renouvellement, prescription dans le traitement de douleurs neuropathiques et de fibromyalgie, association avec d'autres médicaments (paracétamol-codéiné, tramadol, poudre d'opium, fentanyl, morphine)
- Femme, 36ans, exerçant en milieu urbain, prescrivant parfois de la prégabaline (1 patient par mois)), en initiation et en renouvellement, prescription dans le traitement de douleurs neuropathiques, association avec d'autres médicaments (paracétamol-codéiné, tramadol, poudre d'opium)

Les trois médecins prescrivant de la prégabaline à plus de 600mg ont un profil assez différent, seule l'indication de prescription est commune : le traitement des douleurs neuropathiques de leur patient.

2.3.5.6 Prescription et associations médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses potentielles avec les gabapentinoïdes ont été étudiées dans la partie bibliographique notamment le risque majeur d'une interaction avec les opioïdes. Nous avons donc interrogé les médecins généralistes sur leurs habitudes de prescription en matière d'associations médicamenteuses avec les gabapentinoïdes. Chaque médecin avait la possibilité de cocher plusieurs propositions (figure 19).

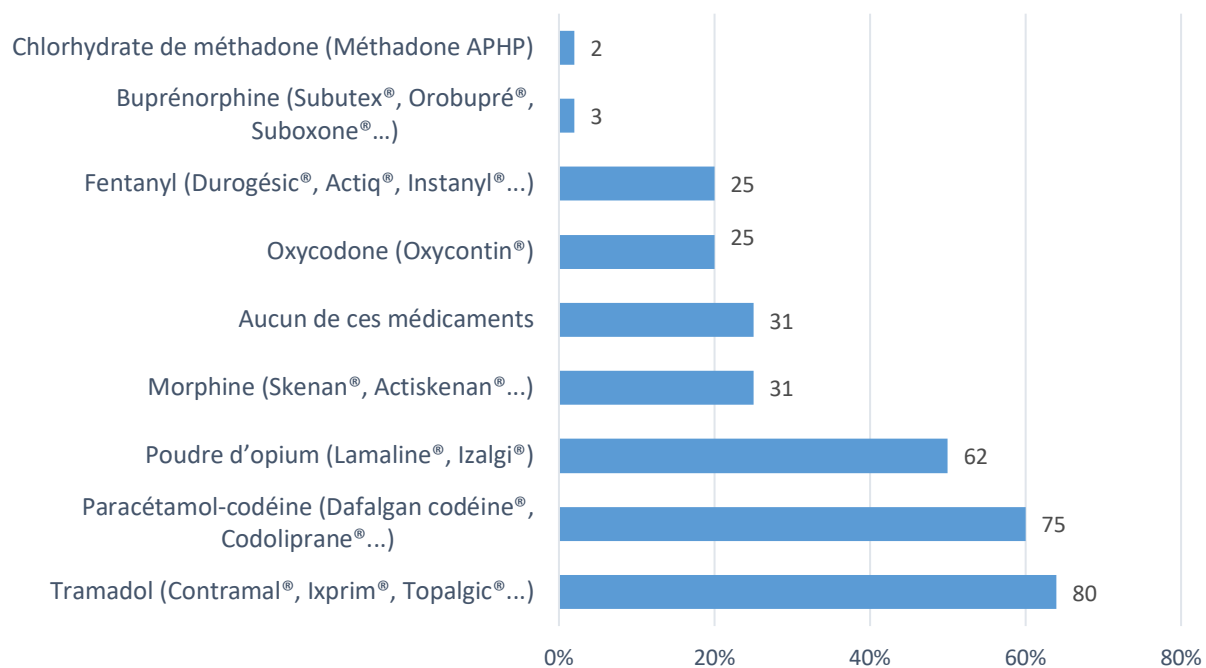


Figure 19 : Médicaments prescrits en association avec les gabapentinoïdes par les médecins (n= 125 / 127)

La plupart des médecins généralistes de notre étude prescrivent essentiellement des gabapentinoïdes en association avec des opioïdes faibles : 64% d'entre eux prescrivent ces médicaments en association avec du tramadol, 60% en association avec du paracétamol-codéiné et 50% avec de la poudre d'opium. Une part non négligeable des praticiens prescrit des gabapentinoïdes en association avec des opioïdes forts : 25% d'entre eux prescrivent ces molécules en association avec de la morphine et 20% avec de l'oxycodone ou du fentanyl. 2% des praticiens prescrivent ces médicaments en association avec des opioïdes forts dédiés au Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) (buprénorphine haut dosage ou chlorhydrate de méthadone). Enfin un quart des généralistes ne prescrivent aucun de ces médicaments avec des gabapentinoïdes. Les praticiens ayant un DU en addictologie prescrivent des gabapentinoïdes en association avec : du tramadol (3/3), du paracétamol-codéiné (2/3), de la poudre d'opium (2/3), de l'oxycodone (2/3), du fentanyl (1/3), de la morphine (1/3) de la buprénorphine (1/3) et du chlorhydrate de méthadone (1/3). Les médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur prescrivent quant à eux des gabapentinoïdes en association avec : du tramadol (4/5), du paracétamol-codéiné (2/5), de la poudre d'opium (4/5), de l'oxycodone (1/5), du fentanyl (3/5), de la morphine (1/5). Un seul médecin ayant le DU « prise en charge de la douleur » ne prescrit aucun de ces médicaments en association avec des gabapentinoïdes.

Nous avons ensuite demandé aux praticiens de préciser dans quelle(s) indication(s) ces associations étaient utilisées. Les médecins prescrivant des gabapentinoïdes en association avec des opioïdes forts (morphine, oxycodone ou fentanyl) (n=43/127) le font essentiellement pour traiter des douleurs neuropathiques (58%). 23% des praticiens prescrivent cette association dans le traitement de douleurs chroniques d'étiologies diverses, 7% dans le traitement des douleurs néoplasiques, 7% dans le traitement de la fibromyalgie. Enfin, d'autres médecins déclarent utiliser cette association en soins palliatifs (2), dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) (1) ou dans le traitement de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) (1). Un prescripteur a également déclaré renouveler à regret une prescription hospitalière contenant cette association.

Un seul des praticiens prescrivant des gabapentinoïdes en association avec des opioïdes forts dédiés au Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) (buprénorphine haut dosage ou chlorhydrate de méthadone) a précisé l'indication de cette association : ce médecin déclare faire une prescription hors AMM afin de réduire le craving d'un patient lié au THC (tétrahydrocannabinol) qui est la principale molécule active du cannabis.

2.3.5.7 Conseils et informations donnés aux patients

Le médecin généraliste a un devoir d'information et de conseil auprès de son patient, il doit donner toutes les explications nécessaires au bon usage du médicament et doit s'assurer de la bonne compréhension de ces informations par le patient. Nous avons donc demandé aux médecins généralistes de notre étude quelles informations étaient dispensées à leurs patients lors de la prescription de gabapentinoïdes (figure 20).

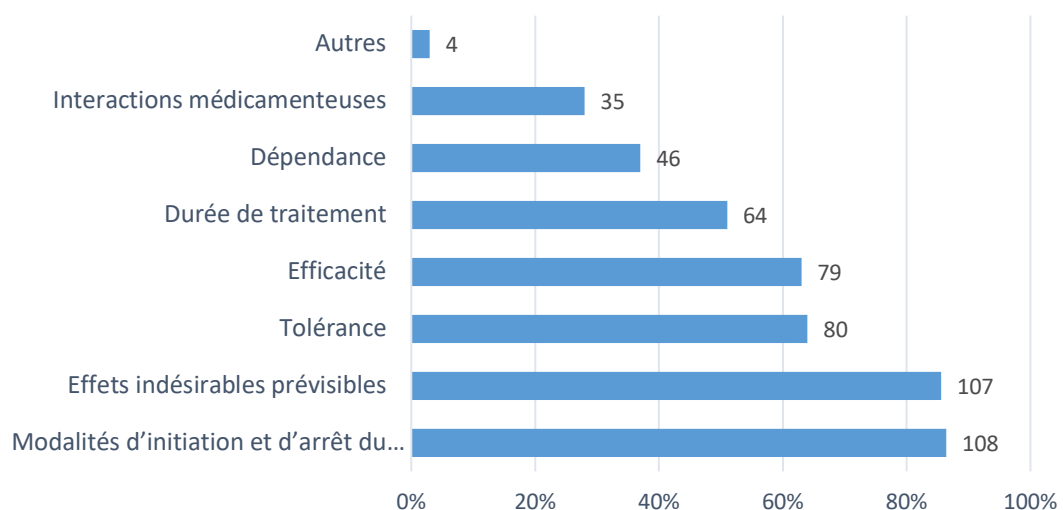


Figure 20 : Informations données aux patients par les médecins généralistes lors de la prescription de gabapentinoïdes (n=125/127)

Les modalités d'initiation et d'arrêt du traitement ainsi que les effets indésirables prévisibles sont évoqués par la plupart des médecins (86%), la tolérance (64%) et l'efficacité (63%) sont mentionnées également par un grand nombre de médecins. La durée de traitement est évoquée par la moitié des praticiens (51%). La question de la dépendance est traitée dans une moindre mesure (37%) tout comme celle des interactions médicamenteuses (28%). Les autres informations données concernent le risque de somnolence (1), l'adaptation posologique (1) et l'explication de la titration (1). Un praticien a mentionné que les questions portant sur l'efficacité et les effets indésirables sont rapportées spontanément par les patients.

Les praticiens ayant un DU en addictologie évoquent ainsi avec leurs patients : les modalités d'initiation et d'arrêt du traitement (2/3), les effets indésirables prévisibles (2/3), la tolérance (2/3), l'efficacité (3/3), la durée de traitement (1/3), la dépendance (2/3), et les interactions médicamenteuse (1/3). Les médecins ayant réalisé un DU concernant la prise en charge de la douleur mentionnent à leurs patients : les modalités d'initiation et d'arrêt du traitement (4/5), les effets indésirables prévisibles (4/5), la tolérance (3/5), l'efficacité (4/5), la durée de traitement (4/5), la dépendance (1/5), et les interactions médicamenteuses (1/5).

2.3.5.8 Évaluation des risques potentiels d'addiction

La question de l'évaluation des risques potentiels d'addiction a été traitée dans les items 20 et 21. Nous avons demandé dans un premier temps aux médecins généralistes s'ils reconsidéraient leur prescription de gabapentinoïdes vers un autre médicament en cas d'antécédents de dépendance (alcool, drogue, etc....) connus chez un patient (figure 21).

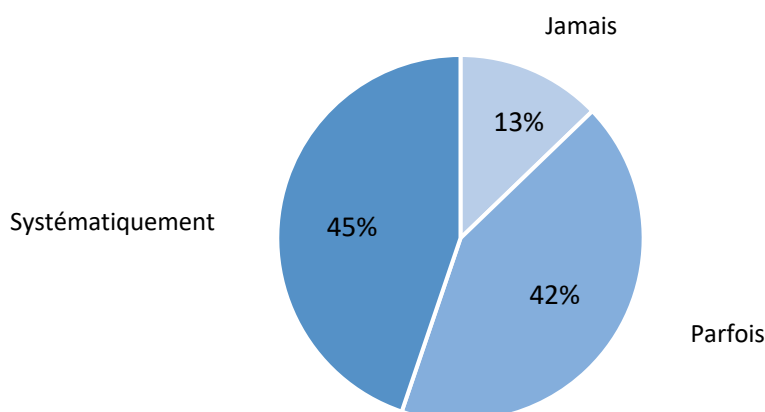


Figure 21 : Fréquence d'adaptation de la prescription vers un autre médicament si notion d'antécédents psychiatriques ou de dépendance

La plupart des médecins de notre étude ont déclaré reconsidérer systématiquement (45%) ou parfois (42%) leur prescription vers un autre médicament en cas d'antécédents (dépendance ou psychiatrie) connus. Toutefois 13% des praticiens n'adaptent jamais leur prescription malgré la connaissance de ces antécédents. Les praticiens spécialisés en addictologie reconsidèrent systématiquement (2/3) ou parfois (1) leur prescription vers un autre médicament en cas d'antécédents psychiatriques ou de dépendance connus chez un patient. Les médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur reconsidèrent également leur prescription majoritairement de manière systématique (4/5).

Nous avons aussi mis en corrélation le nombre d'années de pratique des médecins avec la fréquence d'adaptation de prescription des gabapentinoïdes lors d'antécédents psychiatriques ou de dépendance connus chez un patient afin de déterminer si l'expérience du médecin influait sur sa pratique dans ce domaine. Les années de pratique ont été regroupées en différentes classes afin de faciliter l'analyse : 10ans de pratique et moins, entre 11ans et 29ans de pratique et 30ans de pratique et plus. Les résultats sont présentés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Fréquence d'adaptation de la prescription vers un autre médicament si notion d'antécédents psychiatriques ou de dépendance selon le nombre d'années d'expérience du praticien

	10 ans et moins (n=52)	Entre 11 ans et 29ans (n=42)	30 ans et plus (n=31)
Jamais	7 (13%)	7 (17%)	2 (6%)
Parfois	23 (44%)	22 (52%)	9 (29%)
Systématiquement	22 (42%)	13 (31%)	20 (65%)

D'après notre enquête, les médecins ayant le plus d'expérience (au moins 30 ans de pratique) reconsidèrent plus souvent leur prescription de gabapentinoïdes vers un autre médicament en cas d'antécédents psychiatriques ou de dépendance connus chez un patient. En effet, 65% d'entre eux reconsidèrent systématiquement leur prescription dans cette situation contre 42% des médecins ayant dix ans d'expérience et moins et 31% des praticiens ayant entre onze et vingt-neuf années d'expérience.

Nous les avons ensuite interrogés sur la fréquence d'évaluation des risques potentiels d'addiction auprès de leurs patients lors de la prescription de ces médicaments. Chaque médecin avait la possibilité de cocher plusieurs réponses (figure 22).

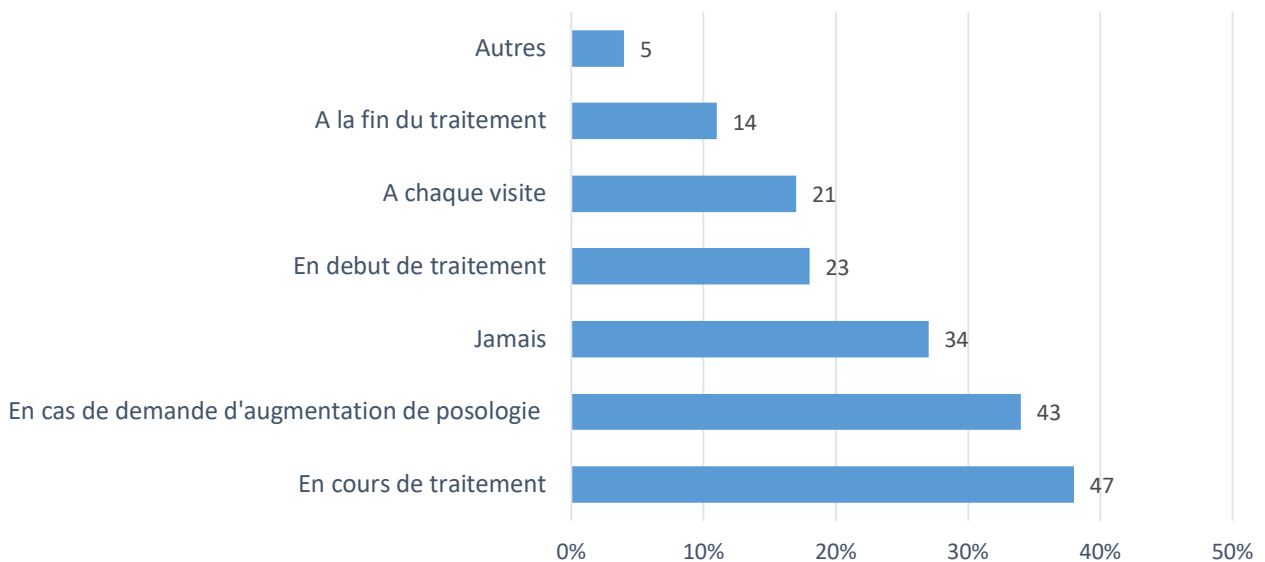


Figure 22 : Fréquence d'évaluation des risques potentiels d'addiction lors de la prescription de gabapentinoïdes par les médecins généralistes

38% des médecins réalisent une évaluation des risques potentiels d'addiction en cours de traitement, 34% le font en cas de demande d'augmentation de posologie, 18% en début de traitement et 11% à la fin du traitement. Seulement 17% des praticiens font cette évaluation à chaque visite et plus d'un quart d'entre eux (27%) déclarent ne jamais évaluer ce risque. Enfin, les médecins ayant coché la case « autres » mentionnent réaliser cette évaluation rarement (1), parfois (1), ne pas en prescrire d'eux-mêmes (1), ne pas en prescrire chez des patients jeunes (1), ou avoir les antécédents d'addiction des patients déjà renseignés dans les dossiers médicaux (1).

2.3.5.9 Schéma d'arrêt de traitement des gabapentinoïdes

Comme vu précédemment, l'arrêt de traitement par gabapentine ou par prégabaline doit suivre un schéma spécifique, il est conseillé de le faire progressivement sur une période minimale d'une semaine quelle que soit l'indication, ceci afin d'éviter un syndrome de sevrage. Nous avons donc interrogé les praticiens de notre étude sur leur pratique concernant les modalités d'arrêt de traitement utilisés pour ces médicaments.

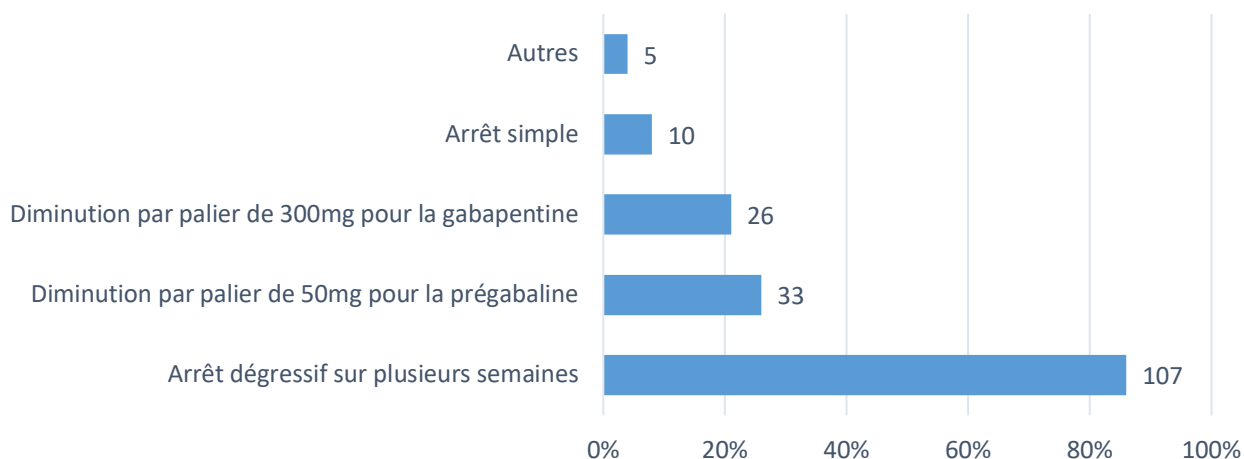


Figure 23 : Schéma d'arrêt de traitement par gabapentinoïdes utilisé par les médecins généralistes chez leurs patients utilisant ce traitement de manière chronique

La grande majorité des praticiens (86%) suivent un schéma d'arrêt dégressif sur plusieurs semaines. 26% d'entre eux préconisent un schéma d'arrêt en diminuant la posologie par palier de 50mg pour la prégabaline et 21% en diminuant par palier de 300mg pour la gabapentine. L'arrêt simple est conseillé par 8% des médecins généralistes. Enfin, 4% des médecins de l'étude ont sélectionné la proposition « autres » : ils déclarent diminuer ces médicaments via des paliers plus faibles (2), réaliser un arrêt simple si le médicament est inefficace et par paliers selon la dose de « croisière » (1) ou laisser le médecin spécialiste gérer le suivi et l'arrêt de traitement (1). Un médecin précise également ne pas prescrire ce médicament en chronique.

2.3.6 Abus et dépendance

La suite du questionnaire (items 23 à 27bis) a porté sur les questions d'abus et de dépendance aux gabapentinoïdes. Nous avons posé diverses questions à ces praticiens afin de déterminer l'ampleur du phénomène dans les régions sollicitées dans notre étude et connaître leur mode opératoire face à ces abus.

2.3.6.1 Demande spontanée de prescription d'un patient inconnu

Nous avons ainsi demandé aux praticiens s'ils avaient déjà eu une demande spontanée de prescription de gabapentinoïdes d'un patient inconnu (item 23). La très grande majorité des médecins (88%) n'a jamais reçu une telle demande, seul 12% d'entre eux ont été confrontés à ce cas dans l'exercice de leur pratique. Afin de déterminer si un environnement spécifique est plus propice à de telles demandes, nous avons croisé les réponses des praticiens avec leurs types de lieux d'exercices : 80% des demandes ont eu lieu auprès d'un praticien exerçant en milieu urbain, 13% auprès d'un médecin travaillant en milieu semi urbain et 7% en milieu rural. La grande majorité des demandes spontanées de prescription de gabapentinoïdes par un inconnu se fait donc en ville. Nous avons ensuite interrogé ces praticiens sur leur réaction face à cette demande spontanée, les réponses de cet item sont résumées dans la figure 24.

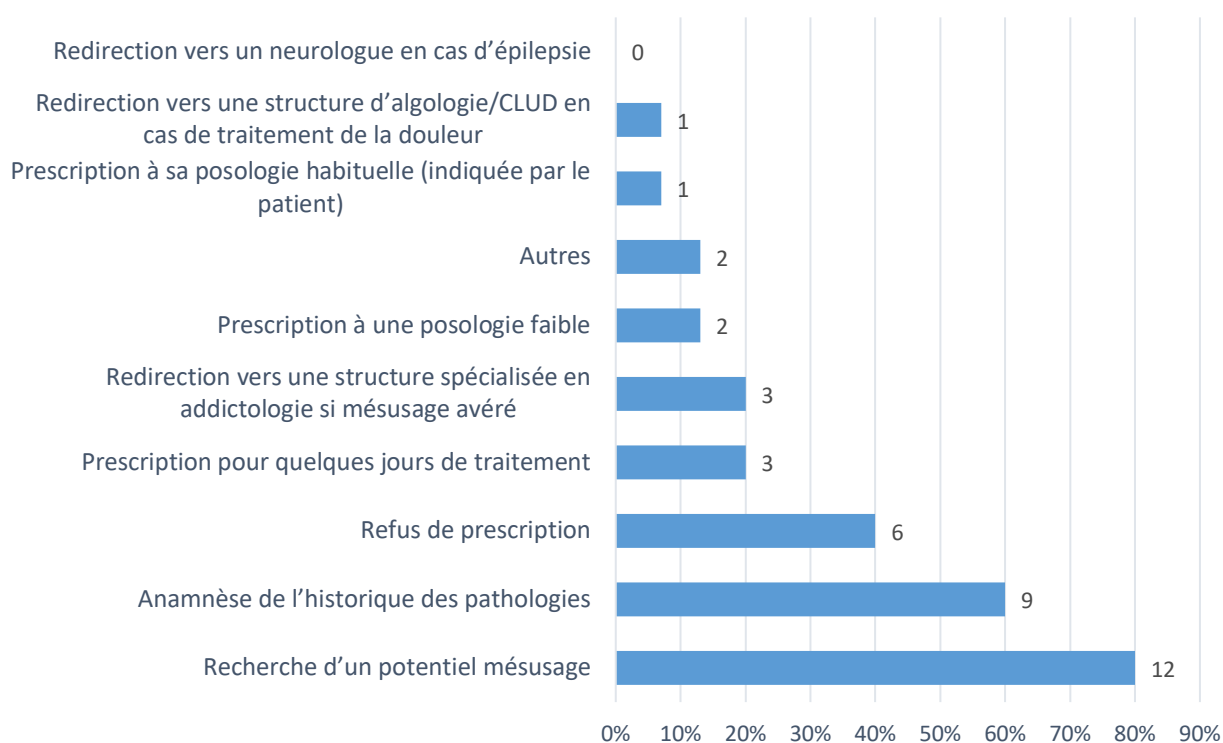


Figure 24 : Réponse à une demande spontanée de prescription de gabapentinoïdes d'un patient inconnu par les médecins généralistes (n=15/127)

La recherche d'un potentiel mésusage a été effectuée par 80% des praticiens, 60% d'entre eux ont réalisé l'anamnèse de l'historique des pathologies. Concernant la prescription, 40% des praticiens ont refusé de prescrire le médicament, 20% ont réalisé une prescription pour quelques jours de traitement, 13% ont fait une prescription à une posologie faible et 7% ont prescrit à la posologie habituelle indiquée par le patient. Une redirection vers une structure spécialisée en addictologie en cas de mésusage avéré a été réalisée par 20% des médecins et une redirection vers une structure d'algologie/CLUD en cas de traitement de la douleur a été effectuée par 7% d'entre eux. Enfin, deux médecins ont précisé leur démarche en sélectionnant la case « autres » : l'un d'entre eux réalise une prescription pour 48h si urgence (week-end, médecin traitant non disponible) en notifiant au patient l'obligation de revoir son médecin traitant dans les 48h, l'autre médecin adapte sa démarche selon l'interrogatoire et les réponses du patient : il refuse la prescription en cas de mésusage évident mais accepte celle-ci en cas de présentation d'un protocole de soin clairement établi.

2.3.6.2 Détection des cas d'abus ou de dépendance

D'après les réponses à l'item 24, 79% des médecins de notre étude estiment n'avoir jamais été confrontés à un patient présentant un abus ou une dépendance à un gabapentinoïde. Ils sont donc 21% à juger avoir déjà eu un patient présentant des troubles de l'usage avec ces médicaments. 46% des médecins jugeant avoir déjà eu un patient présentant ces troubles exerce en milieu urbain, 31% d'entre eux pratiquent en milieu rural et 23% en milieu semi-urbain. Nous avons donc demandé à ces derniers comment l'abus ou la dépendance à ces molécules avait été détecté (figure 25)

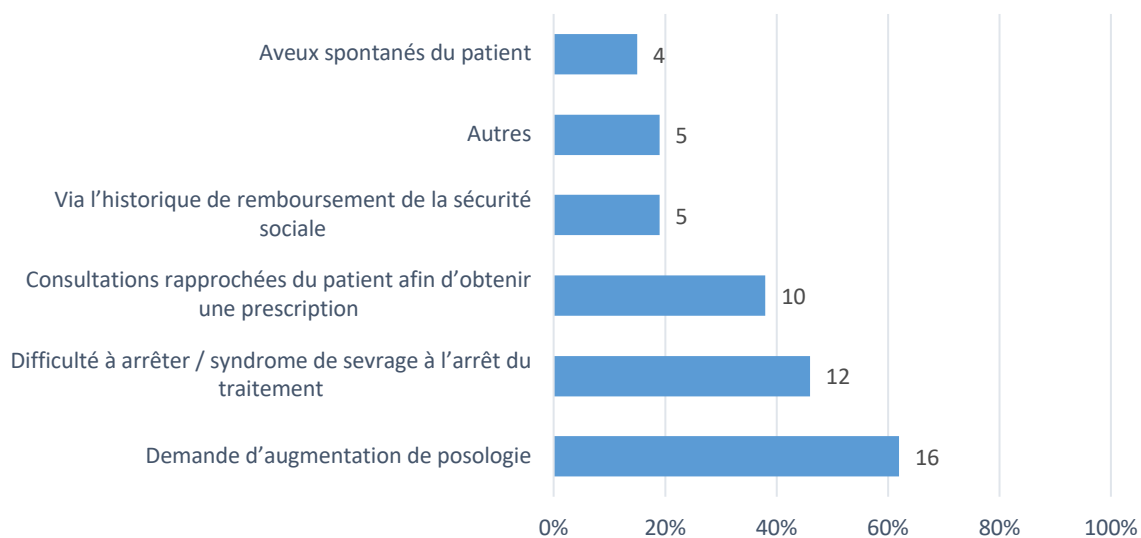


Figure 25 : Signes permettant aux praticiens de détecter un trouble de l'usage aux gabapentinoïdes (n=26/127)

62% des médecins ayant été confrontés à un patient présentant un trouble de l'usage aux gabapentinoïdes ont été alertés par une demande d'augmentation de posologie. La difficulté à arrêter le traitement et la présence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement sont des signes ayant permis de détecter l'abus ou la dépendance pour 46% des praticiens. Les consultations rapprochées du patient afin d'obtenir une prescription ont éveillé des soupçons chez 38% des médecins. L'historique de remboursement de la sécurité sociale a également permis de détecter un abus pour 19% d'entre eux. Dans 15% des cas, des aveux spontanés ont été faits par le patient. Enfin, cinq médecins ont évoqué d'autres signes ayant mis en lumière un abus ou une dépendance : un état clinique significatif d'un mésusage (1), des excuses diverses de la part du patient pour obtenir une nouvelle prescription (perte d'ordonnances, vols, perte des boîtes de médicaments, trou dans sa poche...) (1), un raccourcissement des délais de renouvellement (1), une alerte de l'ordre des médecins concernant un patient faisant du nomadisme (1), un courrier du psychiatre (1).

2.3.6.3 Déclaration des cas d'abus ou de dépendance

Les professionnels de santé ont une obligation de déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit. Depuis mars 2017, il est possible de signaler ces cas directement sur le portail « Signalement-sante.gouv.fr ».

A travers l'item 25 nous avons voulu évaluer la part de médecins ayant déjà déclaré un cas d'abus ou de dépendance sur ce portail : un seul médecin (4%) parmi les vingt-six interrogés a déjà réalisé une déclaration sur ce portail. Les raisons de ce non signalement ont alors été demandées, les réponses sont regroupées dans la figure 26.

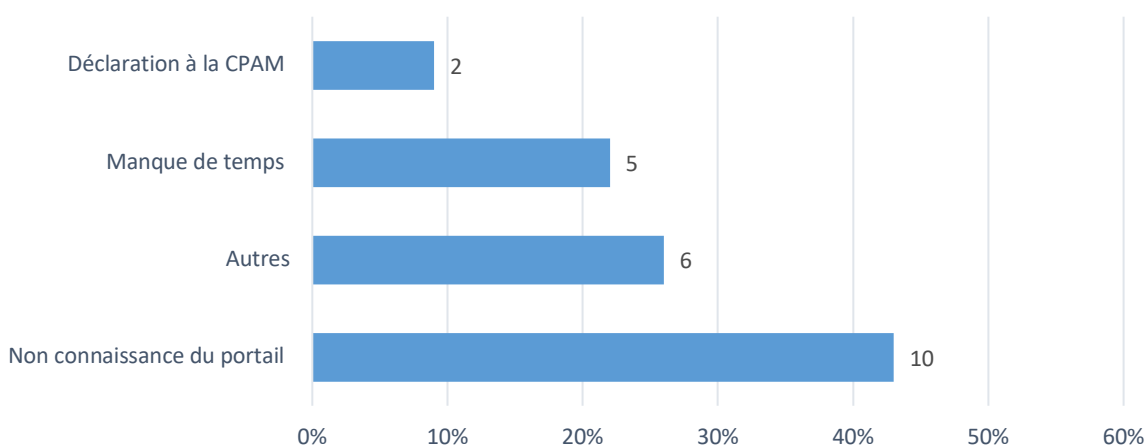


Figure 26 : Causes de la non utilisation du portail de signalement par les médecins
(n=23/127)

La méconnaissance de l'existence du portail de signalement par les médecins généralistes est la principale cause de son non utilisation (43%). Le manque de temps est également une des raisons évoquées par 22% des généralistes. Deux praticiens réalisent directement la déclaration auprès de la CPAM. Enfin, d'autres raisons ont été mentionnées : deux médecins ont déclaré ne pas y avoir pensé, un autre ne pas en avoir eu l'occasion, un praticien a résolu le problème directement avec le patient, un médecin a vu le patient dans le cadre d'une garde à vue (patient toxicomane connu) et un autre a évoqué ne pas avoir eu de répétition du mésusage par la suite.

2.3.6.4 Falsification d'ordonnances et détournement de prescription

Nous avons vu dans la partie bibliographique l'importance de la falsification d'ordonnances dans le phénomène de mésusage notamment pour la prégabaline, médicament le plus cité dans l'enquête OSIAP en 2019. Afin d'estimer le phénomène de détournement des prescriptions dans les régions de notre étude, nous avons demandé aux praticiens s'ils avaient déjà eu connaissance d'une falsification d'une de leurs ordonnances pour ces médicaments (items 26 à 27bis).

Sur 127 réponses, seul un médecin a déjà eu connaissance d'une falsification d'une de ses ordonnances pour de la gabapentine, cela n'étant arrivé qu'une seule fois ; ce médecin exerce en milieu urbain. Concernant la prégabaline, deux médecins généralistes ont eu connaissance d'une falsification d'une de leurs ordonnances afin d'obtenir ce médicament, cela n'est arrivé qu'une seule fois également. Ces médecins exercent aussi en milieu urbain.

2.3.7 Conditions de prescription des gabapentinoïdes et modification de la réglementation

L'arrêté concernant la modification des conditions de prescription et de délivrance (ordonnance sécurisée, limitation de la durée de prescription à 6 mois) de la prégabaline (Lyrica® et génériques) a été publié le 24 février 2021 soit une semaine avant la diffusion de notre questionnaire (le 3 mars 2021). Nous avons donc voulu évaluer la part de médecins généralistes ayant pris connaissance de cette modification de réglementation et connaître leurs avis sur la répercussion de cette mesure dans leur pratique quotidienne.

Au moment de la diffusion du questionnaire, les deux tiers (66%) des médecins de l'étude n'avaient pas connaissance de cet arrêté (n=127/127). Leurs avis par rapport à cette mesure ont été regroupés dans la figure 27.

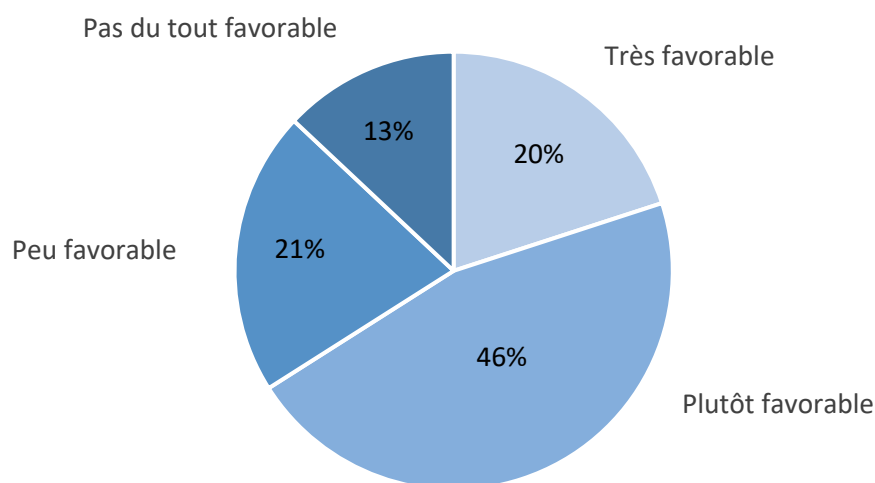


Figure 27 : Répartition des avis des médecins généralistes sur les modifications des conditions de prescription de la prégabaline (n=121/127)

Dans l'ensemble, les médecins généralistes de notre étude sont plutôt favorables (46%) ou très favorables (20%) aux nouvelles mesures concernant les modalités de prescription de la prégabaline. Toutefois, une part non négligeable de praticiens sont peu favorables (21%) ou pas du tout favorables (13%) à cette mesure. 42% des médecins ruraux sont peu favorables ou pas du tout favorables à cette mesure contre 36% des médecins exerçant en milieu semi-urbain et 27% des médecins exerçant en milieu urbain. De plus, 48% des médecins ayant trente ans d'expérience et plus sont peu favorables ou pas du tout favorables à cette modification de réglementation contre 31% des praticiens ayant entre onze et vingt-neuf années d'expérience et contre 27% des médecins ayant dix ans d'expérience et moins.

Nous avons donc demandé aux médecins réticents à cette mesure les raisons de cet avis. Les réponses sont regroupées dans la figure 28.

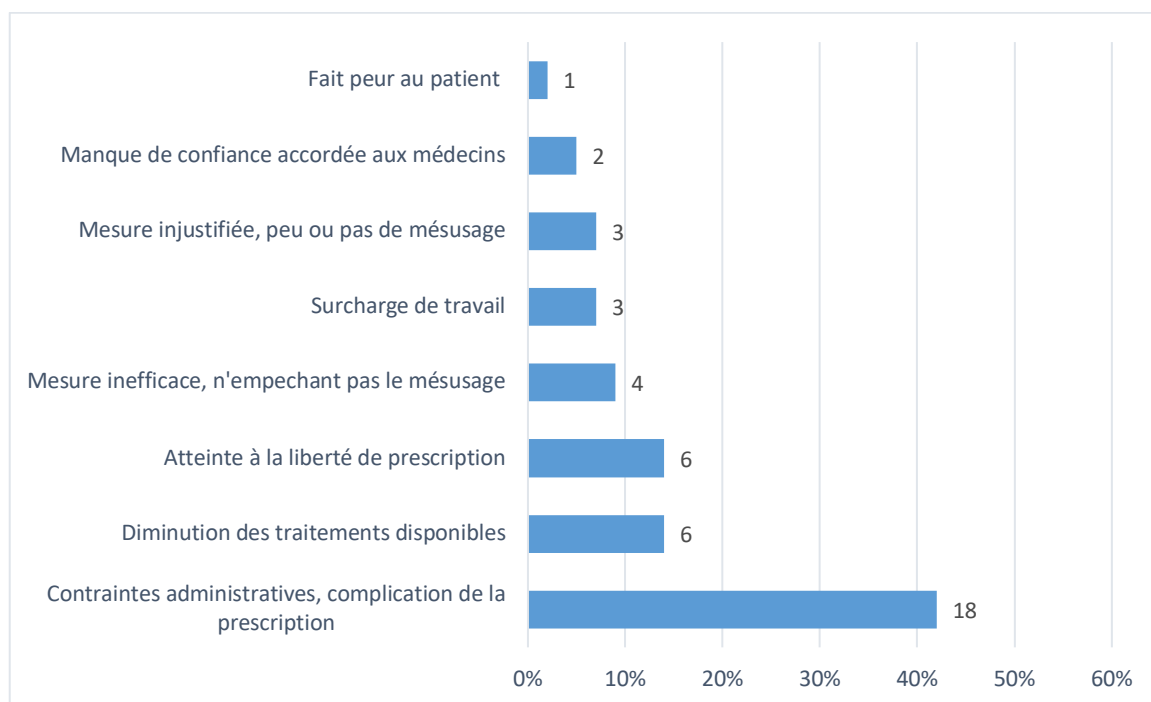


Figure 28 : Raisons évoquées par les médecins peu favorables ou pas du tout favorables aux modifications des conditions de prescription de la prégabaline (n=43/127)

La plupart des médecins peu ou pas du tout favorables aux modifications des conditions de prescription de la prégabaline annoncées dans l'arrêté du 24 février 2021 évoquent comme motifs d'opposition des contraintes administratives supplémentaires et une complication de la prescription (42%). 14% d'entre eux mentionnent également une diminution des traitements disponibles pour traiter les douleurs des patients. Pour 14% des praticiens, cet arrêté est une atteinte à leur liberté de prescription, 9% d'entre eux estiment la mesure inefficace pour empêcher le mésusage de ces médicaments, 7% pensent que cet arrêté va entraîner une surcharge de travail, 7% jugent que la mesure est injustifiée au vu du nombre de cas de mésusage, 5% trouvent qu'il y a un manque de confiance accordée aux médecins. Enfin, un médecin nous a fait part de sa crainte, car pour lui, cette mesure pourrait faire peur au patient et ainsi défavoriser l'observance du traitement.

Nous avons ensuite demandé aux praticiens s'ils seraient favorables à une extension de ces modifications de prescription à la gabapentine (figure 29).

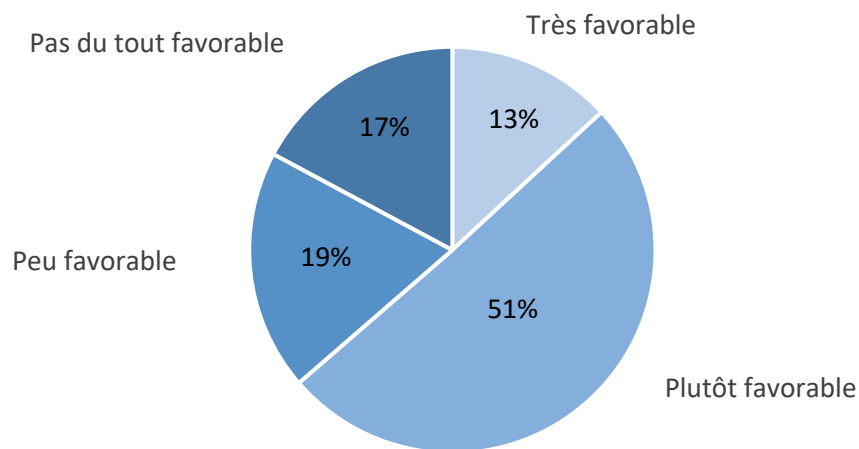


Figure 29 : Répartition des avis des médecins généralistes sur l'extension des modifications des conditions de prescription de la prégabaline à la gabapentine

La répartition des avis des médecins généralistes sur la question de l'extension des modifications des conditions de prescription à la gabapentine présente un profil similaire à celui concernant les modifications des conditions de prescription de la prégabaline. En effet, les médecins favorables ou très favorables à la première mesure sont pour la plupart favorables à l'application de ces modifications à la gabapentine. Les praticiens peu ou pas favorables à cette extension de modification de prescription évoquent les mêmes raisons que précédemment. Deux praticiens mentionnent toutefois un usage récréatif peu probable avec la gabapentine.

2.3.8 Remarques

Diverses remarques ont été formulées par les médecins généralistes de notre étude à la fin de ce questionnaire. Plusieurs médecins nous indiquent être confrontés à un problème de mésusage dans leur pratique quotidienne :

« Je suis actuellement assailli par des demandes de renouvellement de Lyrica de patients inconnus, tous originaires d'Afrique du Nord... Le mésusage est évident dans ce cas. Je n'ai en revanche jamais eu de demande du même type pour le Neurontin. »

« Sujet intéressant à explorer en raison de l'explosion des prescriptions qui me paraît abusive »

« Sujet très intéressant je suis confronté à de nombreuses demandes abusives. »

« La prescription de prégabaline est de plus en plus galvaudée et méritent qu'on se penche sur ses effets pas toujours bénéfiques »

Des praticiens nous ont indiqué ne pas avoir conscience de ce problème avant de réaliser ce questionnaire :

« Je n'avais pas conscience du mésusage possible. Merci »

« Je serai plus prudente à la prescription et surveillerai le renouvellement »

« Étude intéressante qui recentre sur le risque de ces molécules. Merci »

D'autres médecins ont conscience du problème mais ne sont pas concernés par celui-ci dans leur lieu d'exercice :

« Je suis sensibilisée à la question car ma sœur est pharmacienne en officine dans un milieu défavorisé avec fréquentes ordo falsifiées mais je travaille pour ma part dans un coin huppé avec très peu de problèmes de falsification. En revanche j'ai constaté que j'ai du mal à arrêter ces traitements quand ils ont été initiés par des confrères il y a parfois des années. »

« Je ne me sens pas concerné par le problème d'addiction à ces produits sur mon secteur »

Plusieurs médecins nous ont également fait part de leurs difficultés dans la prise en charge de certaines pathologies nécessitant ces médicaments :

« La difficulté principale pour moi est de trouver une solution en cas de douleurs rebelles à tous les antalgiques, dans certains cas de douleurs post-zostériennes, céphalées rebelles peut-être induites mais avec grosses difficultés pour les patients d'accepter un sevrage, difficulté du recours au centre anti-douleur avec délais de RDV longs...avec probablement à la clé certaines prescriptions inappropriées. »

« Médicament pouvant être très utile dans certaines douleurs »

« Prescription Hors AMM pour le SJSR. Dose minimale efficace. Beaucoup de problème avec sifrol etc. (dopaminergique) »

« Il serait intéressant d'avoir une formation spécifique sur ce sujet »

Enfin certains médecins ont indiqué ne pas prescrire d'eux-mêmes ces traitements :

« C'est le médecin des soins gériatriques et un neurologue qui m'ont indiqué les indications et posologie pour la plupart des patients »

« Dans vos items, vous ne demandez pas si on ne prescrit jamais de soi-même, ce qui est mon cas... »

3 DISCUSSION

Notre étude s'inscrit dans le contexte décrit précédemment, à savoir une augmentation du nombre de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné au cours des dernières années allant de pair avec une augmentation du nombre d'intoxications et de décès imputables à ce médicament. L'obtention se fait de manière illégale dans près de la moitié des cas (ordonnance falsifiée, nomadisme ou deal/achat de rue (76)). On constate ainsi une nette augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées de prégabaline depuis quelques années, avec une accélération de ce phénomène depuis 2017, la prégabaline devenant ainsi le médicament le plus falsifié en 2019 d'après l'enquête d'addictovigilance OSIAP (46).

Afin d'enrayer ce phénomène, des mesures visant à freiner la falsification d'ordonnances ont été mises en place, ainsi depuis le 24 mai 2021 la prégabaline doit obligatoirement être prescrite sur ordonnance sécurisée et sa délivrance est limitée à six mois de traitement maximum.

Notre étude traite donc d'un sujet d'actualité puisque celle-ci a été transmise aux praticiens quelques semaines après la diffusion de l'arrêté du 12 février 2021.

Rappelons que l'objectif principal de cette étude est de réaliser un état des lieux des connaissances des médecins généralistes concernant la classe médicamenteuse des gabapentinoïdes.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer les modalités de prescription des gabapentinoïdes auprès des médecins généralistes ;
- Déterminer quelles sont les pathologies les plus couramment traitées par gabapentinoïdes en médecine de ville ;
- Identifier les potentiels risques liés aux interactions médicamenteuses dans le cadre de prescription médicamenteuse associée ;
- Estimer le nombre de cas d'abus ou de dépendance rencontrés en médecine de ville

3.1 Analyse des résultats

3.1.1 Des médicaments couramment prescrits

Les gabapentinoïdes sont des médicaments couramment prescrits par les médecins généralistes français. Ces données sont confirmées par les résultats de notre étude puisque 96% des praticiens ont déclaré prescrire de la prégabaline, 93% d'entre eux prescrivent de la gabapentine. Les données de l'assurance maladie montrent également cette tendance : en France, 1 115 192 utilisateurs ont bénéficié d'au moins un remboursement de prégabaline en 2019 (294 082 de gabapentine) et 1 076 196 en 2018 (282 900 de gabapentine) (36).

La figure suivante exprime le taux de prévalence annuel des bénéficiaires ayant reçu au moins un remboursement de prégabaline dans l'année n, calculé par le nombre de consommateurs pour 1000 personnes selon les différentes régions de France.

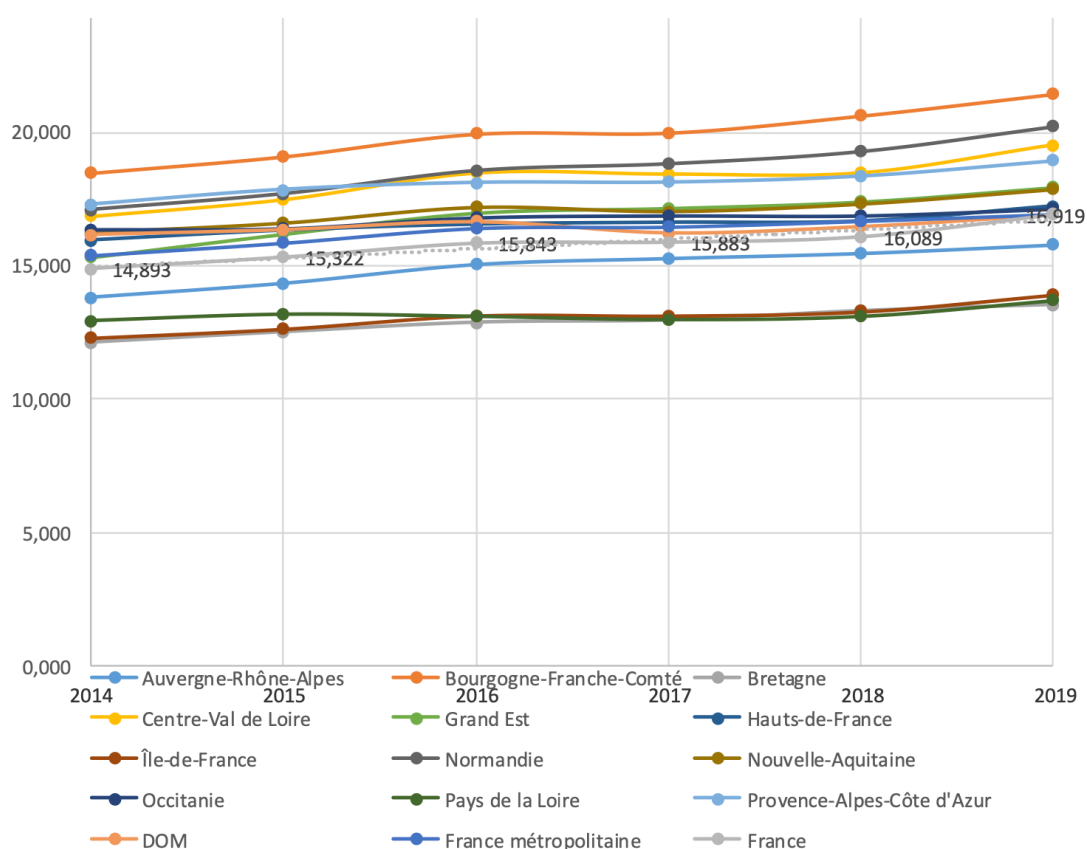


Figure 30 : Prévalence annuelle de prescription de prégabaline pour 1000 habitants (au moins un remboursement de prégabaline) (36)

Cette figure met en évidence une augmentation continue du nombre d'utilisateurs de prégabaline. Toutes les régions sont concernées par la progression de la consommation de ce médicament, à l'exception des Hauts de France. De plus, on constate que la région BFC, région concernée par notre étude, est la région avec la prévalence annuelle la plus élevée. La prévalence annuelle de la région GE, également objet de notre étude, se situe, quant à elle, légèrement au-dessus de la moyenne nationale. Le nombre d'utilisateurs de gabapentine est environ 4 fois inférieur au nombre d'utilisateurs de prégabaline. Nos résultats concernant la fréquence de prescription de ces deux médicaments suivent aussi cette tendance.

3.1.2 Des prescriptions hors-AMM

Notre analyse a mis en évidence une pratique de prescription de gabapentinoïdes pour des indications différentes de celles indiquées dans l'AMM. En effet, 21% des praticiens de notre étude utilisent de la gabapentine dans le traitement de la fibromyalgie, ils sont 28% à utiliser de la prégabaline pour cette même indication. La fibromyalgie, ou syndrome fibromyalgique, est une affection chronique, caractérisée par des douleurs diffuses persistantes, souvent associées à une fatigue intense, des troubles du sommeil, etc (77). Les douleurs chroniques étant la principale composante de cette maladie, il est donc facile de comprendre pourquoi les praticiens utilisent ce médicament. Aux États Unis, la FDA a approuvé l'utilisation de la prégabaline dans la fibromyalgie en 2014 (78). Bien entendu, pour que cette indication soit approuvée par la FDA, de nombreux essais cliniques ont montré que ce médicament pouvait apporter des améliorations significatives en termes de douleur, de fatigue et de qualité de vie des personnes atteintes de fibromyalgie. Toutefois, les données de la littérature montrent des résultats modérés sur le traitement de la fibromyalgie par la prégabaline, puisqu'elle ne fonctionne pas pour toutes les personnes atteintes de cette maladie. Une revue analysant les études sur ce sujet (Moore et al.,2009) (79) a conclu que la prégabaline apportait un bénéfice substantiel pour une minorité de patients alors qu'un plus grand nombre bénéficiera d'un bénéfice modéré et que la plupart des patients n'auront aucun avantage, n'auront qu'un bénéfice négligeable, ou cesseront le traitement en raison d'événements indésirables. Cette revue a été actualisée en 2016 par Derry et al (80), les auteurs ont alors conclu que la prégabaline (à des dosages allant de 300 à 600 mg) produit une réduction majeure de l'intensité de la douleur sur 12 à 26 semaines avec des événements indésirables tolérables. Rappelons que l'extension d'indication de la prégabaline dans la fibromyalgie a été rejetée par l'agence européenne du médicament en août 2009.

D'autres prescriptions hors-AMM sont également réalisées par les prescripteurs de notre étude, notamment l'utilisation de gabapentine dans le cadre du sevrage aux opiacés ou l'utilisation de prégabaline pour diminuer le craving dans le sevrage au THC (tétrahydrocannabinol). Les données pour l'année 2019 issues du réseau d'addictovigilance, en particulier dans les Divers Autres Signalements reçus par les CEIP-A, mettent également en évidence des prescriptions inappropriées de prégabaline indiquée pour le sevrage de méthadone (36).

3.1.3 Des effets psychoactifs partiellement connus

L'analyse des résultats de notre étude montre que les effets psychoactifs des gabapentinoïdes (euphorie, effets psychédéliques, effets entactogènes) sont peu connus des médecins généralistes, seul l'effet sédatif de ces molécules est familier des praticiens. Ces effets faisant partie des effets recherchés par les utilisateurs détournant des gabapentinoïdes dans un but récréatif, il est donc essentiel que ces professionnels de santé les connaissent afin de prévenir les abus dans les populations à risque. De plus, une grande partie des praticiens n'ont pas la connaissance de phénomènes importants pouvant potentiellement survenir lors de l'utilisation de ces médicaments tels que des risques d'abus, l'apparition d'une tolérance ou d'un syndrome de sevrage, des risques de dépendance ainsi que des risques de dépression respiratoire lors de l'association avec des médicaments opioïdes. Ces manifestations peuvent avoir des conséquences graves pour le patient, et pourtant la plupart d'entre eux peuvent être évités ou repérés précocement par le médecin généraliste. La connaissance de ces événements est donc indispensable aux professionnels de santé afin d'élaborer une prise en charge et un suivi adaptés des patients traités par gabapentinoïdes

3.1.4 Des doses journalières respectées

Les posologies des gabapentinoïdes (150 à 600 mg/jour pour la prégabaline ; 300 à 3600 mg/jour pour la gabapentine) sont dans l'ensemble bien respectées par les prescripteurs de notre étude puisque aucun médecin ne prescrit de la gabapentine à une posologie plus élevée que celle indiquée dans l'AMM et seuls trois praticiens prescrivent de la prégabaline au-delà de sa dose maximale journalière recommandée. Toutefois, ces prescriptions isolées de prégabaline à haut dosage ne sont pas sans risques, d'autant plus lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments déprimeurs du SNC, il est donc important d'informer les praticiens des risques de cette pratique.

3.1.5 Des associations médicamenteuses à risque

Notre étude montre que les gabapentinoïdes sont couramment prescrits en association avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la douleur. En effet, plus de la moitié des praticiens prescrivent ces molécules en association avec des opioïdes faibles (tramadol, paracétamol codéiné, poudre d'opium) et un tiers d'entre eux déclare prescrire ces médicaments en association avec au moins un opioïde fort (morphine, oxycodone, fentanyl). Enfin, trois praticiens de notre étude réalisent des prescriptions de gabapentinoïdes avec des opioïdes forts dédiés au Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) (buprénorphine haut dosage ou chlorhydrate de méthadone).

Plusieurs études (détaillées dans la partie bibliographique) mettent en évidence une interaction entre les gabapentinoïdes et les opioïdes :

Une étude anglaise (Lyndon et al., 2017) montre une levée de la tolérance aux effets déprimeurs respiratoires des opioïdes chez la souris initialement tolérante à ces effets, lors de l'association morphine/ S-prégabaline ; une étude suédoise (Abrahamsson et al., 2017) fait ressortir un risque 3 fois plus élevé de décès par overdose opiacée chez des sujets présentant une dépendance aux opioïdes lorsqu'ils sont exposés à la prégabaline ; l'étude menée par Nahar et al. en 2019 souligne également ce risque puisqu'elle décrit une prévalence d'usage de la prégabaline supérieure chez les sujets décédés consommant de l'héroïne. Enfin, les données d'addictovigilance recueillis par les CEIP-A confirme les résultats de ces études puisque parmi les huit décès imputables à la prégabaline identifiés dans l'enquête DRAMES entre 2014 et 2018, la prégabaline était associée à de la méthadone pour quatre décès et à de la buprénorphine pour un décès. Le risque de dépression respiratoire lors de l'utilisation concomitante d'opiacés et de gabapentinoïdes n'est donc plus à prouver. Cette interaction étant potentiellement mortelle, il est donc essentiel d'informer davantage les professionnels de santé à ce sujet afin d'accroître leur vigilance et adapter leurs prescriptions si besoin. Si aucune autre option thérapeutique n'est envisageable et que l'association médicamenteuse de ces molécules est inévitable, un ajustement de dose ainsi qu'une titration prudente devront être réalisés.

3.1.6 Des patients partiellement informés

Les praticiens de notre étude informent partiellement leurs patients lors de la délivrance de gabapentinoïdes. En effet, l'information donnée s'arrête souvent aux modalités d'initiation et d'arrêt du traitement ainsi qu'aux effets indésirables prévisibles. La tolérance et l'efficacité du traitement sont également évoquées par la majorité des médecins.

En revanche, une faible proportion de prescripteurs évoque les questions de dépendance (37%) ou d'interactions médicamenteuses (28%) avec leur patient, ces informations sont pourtant essentielles afin de prévenir d'éventuels troubles de l'usage chez l'utilisateur. La surcharge de travail rencontrée actuellement par les médecins généralistes en France entraîne un raccourcissement du temps de consultation ce qui peut expliquer en partie ce phénomène. Le pharmacien devra donc compléter les informations fournies par le praticien et s'assurer de la bonne compréhension du patient afin d'optimiser la prise en charge de celui-ci.

3.1.7 Des risques d'addiction peu considérés ou évalués

L'évaluation des risques d'addiction est une pratique encore peu ancrée dans la pratique des médecins généralistes de notre étude puisque seulement 17% des praticiens font cette évaluation à chaque visite et plus d'un quart d'entre eux (27%) déclarent ne jamais évaluer ce risque. De plus, 55% des généralistes ne reconsidèrent pas systématiquement leur prescription de gabapentinoïdes lors d'antécédents psychiatriques ou d'abus chez le patient. De la même manière que précédemment, l'évaluation systématique des risques d'addiction à chaque consultation peut être chronophage pour les praticiens, ce qui peut expliquer nos résultats. Des praticiens peuvent également ne pas être à l'aise à l'idée de poser des questions sur les addictions, de peur d'offenser certains patients.

Une étude (Ventelou et al, 2009) a été réalisée sur un panel de six cent médecins généralistes libéraux exerçant en région Provence-Alpes-Côte d'Azur afin d'évaluer leur implication dans le bon usage des médicaments, ainsi 87,3 % des médecins (460 individus sur 528) s'appliquent à repérer « très souvent » à « souvent » les effets des poly-prescriptions chez leurs patients âgés et 243 généralistes (soit 46,1 % des médecins) informent leurs patients « très souvent » à « souvent » des risques de l'automédication, contre 53,7 % qui le font « parfois » à « jamais ». Ces praticiens estiment qu'une meilleure coordination entre prescripteurs (68%) ainsi que du temps supplémentaire au cours des consultations (44%) serait nécessaire pour lutter contre la surconsommation médicamenteuse (81).

3.1.8 Des abus essentiellement en milieu urbain

Le milieu urbain semble favoriser les pratiques abusives liées aux gabapentinoïdes. En effet, La grande majorité (80%) des demandes spontanées de prescription de gabapentinoïdes par un patient inconnu du praticien se fait en milieu urbain. De plus, presque la moitié des médecins (46%) jugeant avoir déjà eu un patient présentant un abus ou une dépendance à un gabapentinoïde exerce en ville. Enfin les trois médecins de notre étude ayant eu connaissance d'une falsification d'ordonnance pour un gabapentinoïde exercent en milieu urbain.

Il n'existe pas d'enquête à ce jour dans la littérature sur le lien entre le milieu urbain et l'abus de gabapentinoïdes. Toutefois, le rapport d'expertise du CEIP-A de Toulouse sur la prégabaline met en évidence un mésusage chez des sujets relativement jeunes, et d'autre part, en augmentation dans les populations précaires. On peut faire l'hypothèse que ces populations sont plus présentes en milieu urbain. Il serait pertinent d'évaluer plus précisément le lien entre les abus de gabapentinoïdes et le milieu environnant de l'utilisateur (36).

3.2 Propositions et axes d'amélioration

3.2.1 Prévention, conseil, information

3.2.1.1 Développer la formation des professionnels de santé

Les gabapentinoïdes sont utilisés fréquemment dans l'arsenal thérapeutique des médecins généralistes dans les régions Est. Malgré ces habitudes de prescription notre étude a montré quelques lacunes dans les connaissances des praticiens sur les risques de ces molécules voire leurs modalités de prescription. Une insuffisance de formation se ressent dans la pratique courante des praticiens notamment dans les conseils et informations donnés aux patients. Des praticiens de notre étude ont également fait part de leur intérêt de suivre une formation spécifique sur ce sujet. Le manque de formation des professionnels de santé est également mis en avant par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) : « les risques liés à la prescription de médicaments générateurs de conduites addictives, tels que les psychotropes, incluant les benzodiazépines et les antalgiques opiacés, ne sont pas suffisamment connus ». Son plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 préconise une amélioration de la formation initiale des médecins grâce à la mise en place d'une Formation Spécialisée Transversale (FST) d'addictologie, formation qualifiante pour devenir médecin addictologue. Il suggère également d'intégrer des formations dans ce domaine via le Développement Professionnel Continu (DPC) des professionnels de santé qui est maintenant obligatoire. Enfin, le développement d'outils en e-learning est également évoqué. (82)

3.2.2 Évaluation des risques de dépendance

3.2.2.1 Systematiser et renforcer le repérage des conduites addictives

La recherche d'une conduite addictive chez les patients n'est pas systématique pour la plupart des praticiens de notre étude. Ce constat est partagé par la MILDECA qui conseille de former les professionnels de premier recours au repérage précoce des conduites addictives et à l'intervention brève (RPIB) en renforçant la diffusion de son usage sur l'ensemble du territoire, par le biais de campagnes de visite des délégués de l'assurance maladie. Elle suggère aussi d'utiliser des outils incitatifs adaptés notamment via la rémunération sur des objectifs de santé publique (ROSP)(82).

3.2.2.2 Élaborer des outils d'évaluation

Les outils d'évaluation sont un moyen efficace de repérage des conduites addictives, ils peuvent être utilisés dans le cadre d'un entretien avec le patient ou sous la forme d'auto-évaluation. Les tests peuvent être placés en accès libre dans la salle d'attente du cabinet par exemple. L'auto-évaluation des risques liés à ces consommations constitue une étape dans le parcours de soin. Elle permet le plus souvent une réflexion du patient sur le niveau de risque atteint. Par exemple, le questionnaire ADOSPA « ADOlescents et Substances Psycho-Actives » aborde la consommation de substances psychoactives sans distinction entre les produits. Ce questionnaire de 6 questions permet de repérer en quelques questions un usage nocif de substances psycho actives chez l'adolescent (Annexe 9)(83). L'élaboration d'un questionnaire d'évaluation spécifique aux médicaments psychotropes serait également pertinente afin de détecter précocement les abus et ainsi instaurer une prise en charge rapide.

3.2.3 Lutte contre le nomadisme

Les moyens de lutte contre le nomadisme en France sont assez limités, des pistes sont à explorer afin d'enrayer ce phénomène.

3.2.3.1 Généraliser le Dossier Pharmaceutique (DP)

Nous avons vu précédemment que dans certains cas le nomadisme médical d'un patient pouvait être détecté grâce à l'historique de remboursement de la sécurité sociale (uniquement par le médecin) ou à son dossier pharmaceutique lorsque celui-ci est créé. L'accès à ces systèmes suppose aujourd'hui d'utiliser la carte vitale du patient. On pourrait donc imaginer une extension de ce dossier à toute la population ainsi qu'une suppression de l'obligation de présentation de la carte vitale, combinées à un système d'authentification et d'identification fiable du patient. Les données relatives à la délivrance seraient donc consultables à tout moment par le pharmacien *via* un concentrateur d'informations accessible en réseau depuis toutes les pharmacies, ce qui faciliterait le partage d'informations. Ainsi, les médicaments à risque de mésusage pourraient être inscrits de manière obligatoire dans le DP afin d'éviter tout risque d'abus. Toutefois, cette solution bien qu'efficace soulèverait des questions d'ordre éthique et juridique notamment sur les questions de respect des libertés individuelles, de droit à la vie privée ainsi que la protection des données personnelles.

3.2.3.2 Désigner un binôme médecin / pharmacien « traitant »

La France pourrait également s'inspirer de son voisin anglais : pour pouvoir bénéficier de la prise en charge par le NHS (National Health Service), l'équivalent de notre Sécurité Sociale, les patients doivent être inscrits chez un généraliste et un seul (un GP, « General Practitioner »). Le NHS paie le GP au forfait (autrement dit les revenus de ce dernier ne dépendent que du nombre de patients inscrits chez lui, et pas du nombre d'actes qu'il effectue). Ce système limite le nomadisme médical sous réserve que l'utilisateur souhaite être remboursé. En France, un équivalent moins extrême existe, 70 % du prix de la consultation chez un médecin généraliste est remboursé par l'assurance maladie si le patient consulte son médecin traitant contre 30% du montant si celui-ci consulte un autre médecin que son médecin traitant (84). De la même façon, on pourrait imaginer que le patient choisisse un « pharmacien traitant » afin d'obtenir le tiers-payant pour la délivrance de ses médicaments. Avec ce système, le pharmacien alimenterait et consulterait systématiquement l'historique du patient *via* le logiciel de gestion d'officine, l'accord du patient est ainsi non obligatoire. Le pharmacien disposerait alors des moyens nécessaires pour déceler les cas de pharmacodépendance et ainsi proposer son aide au patient.

3.2.3.3 Développer les échanges transfrontaliers

Les cas de nomadisme transfrontaliers sont également un problème dans la lutte contre le mésusage. En effet, la France possède une frontière directe avec cinq pays de l'Union Européenne (UE) (Espagne, Italie, Allemagne, Luxembourg, Belgique). La libre circulation de personnes et de marchandises liée à la création de l'espace Schengen en 1985 a permis de banaliser le passage des frontières. De plus, les soins de ville reçus dans un autre pays membre de l'UE sont pris en charge par l'assurance maladie française sans autorisation préalable de leur caisse d'affiliation (85). Une personne peut donc se faire prescrire un médicament au Luxembourg, acheter les médicaments en Allemagne et présenter à leur caisse d'affiliation française la facture correspondant aux frais exposés. Il est donc très facile pour un usager pharmacodépendant de se procurer un médicament en se rendant dans les pays transfrontaliers, la législation concernant la délivrance étant souvent moins stricte qu'en France. Si le patient souhaite être encore plus discret il ne demandera pas de remboursement à son retour en France, ainsi personne ne saura qu'il a fait l'acquisition de multiples boîtes de tel ou tel produit. La région Grand Est est particulièrement concernée par cette problématique puisque cinq de ses départements (Ardennes, Meuse, Meurthe et Moselle, Moselle, Bas-Rhin) partagent au moins une frontière avec un pays voisin (Belgique, Luxembourg ou Allemagne).

Il est donc essentiel de développer les échanges transfrontaliers dans ce domaine. La mise en place d'un Dossier Pharmaceutique (DP) au niveau Européen permettrait notamment de limiter ce phénomène.

3.2.3.4 Renforcer la surveillance via les bases de données de l'Assurance Maladie

L'utilisation de la base de données de l'Assurance Maladie permet également de lutter contre le nomadisme médical. En effet, la recherche d'incohérences ou de certains indices permettent d'aboutir à la découverte de fraudes (quantités importantes de médicaments remboursés à un patient, délivrance dans de nombreuses pharmacies, multiplication des prescripteurs...) (86). Les pharmacies du Grand Est sont ainsi informées régulièrement par l'assurance maladie de la circulation d'ordonnances falsifiées pour de la prégabaline. L'efficacité de l'analyse de cette base de données dans la détection des cas de nomadisme médical n'est plus à prouver, son renforcement ainsi que son automatisation est donc une piste à étudier afin de lutter contre le mésusage des gabapentinoïdes.

3.2.3.5 Alerter systématiquement les professionnels de santé

De nombreuses alertes concernant des cas de nomadisme sont transmises aux pharmacies par le biais de l'ordre des pharmaciens ou de l'Assurance Maladie. Toutefois, il semblerait que les médecins généralistes ne reçoivent que très peu de ces alertes. De plus, l'identification de l'utilisateur pratiquant le nomadisme est laborieuse compte tenu du fait que l'anonymat de l'utilisateur soit conservé dans ces bulletins d'alerte. La mise en place d'un système d'alerte sécurisé, fiable, rapide, non-anonyme et commun aux pharmaciens/médecins généralistes serait donc une piste d'amélioration dans la lutte contre le nomadisme médical et/ou pharmaceutique.

3.2.4 Lutte contre la falsification d'ordonnance

La falsification d'ordonnance est un problème majeur dans le mésusage des gabapentinoïdes. En effet, nous avons vu précédemment que depuis 2019, la prégabaline est le médicament le plus cité dans l'enquête OSIAP. Il est donc important de mettre en place des moyens efficaces pour endiguer ce phénomène, nous allons détailler quelques pistes d'amélioration afin d'y parvenir.

3.2.4.1 Prévenir le vol ou la falsification d'ordonnance

Il est important de rappeler quelques précautions d'usage simple aux praticiens afin d'éviter tout incident notamment le fait de ne pas laisser d'ordonnancier ou de tampon sur le bureau, à la vue du patient. La falsification d'ordonnance par modification de l'ordonnance initiale pourra être évitée en indiquant de façon lisible une posologie ainsi que le nombre de boîtes de médicaments, la signature du prescripteur devra également être apposée directement sous la dernière ligne afin de ne pas laisser d'espace. La mise sous coffre des ordonnances sécurisées à la fin de la journée peut également être envisagée afin de minimiser les risques.

3.2.4.2 Généraliser la prescription sur ordonnances sécurisées

D'après les résultats de l'enquête OSIAP, les ordonnances falsifiées sont principalement des ordonnances simples (80%). Les ordonnances sécurisées sont donc moins falsifiées puisque la présence d'un filigrane rend plus complexes les possibilités de falsification. La généralisation de l'obligation de prescription sur une ordonnance sécurisée est donc un bon moyen de freiner son mésusage. Ce changement des conditions de prescription a notamment été efficace pour lutter contre les falsifications d'ordonnances dans le but d'obtenir des médicaments à base de zolpidem : depuis son passage sur ordonnance sécurisée le 10 avril 2017 (87), on constate une diminution de la part des citations d'ordonnances falsifiées contenant du zolpidem, passant de 37,4% des citations en 2016 contre 24,0% en 2017, 9% en 2018 et 7% en 2019. Cette solution également appliquée à la prégabaline depuis le 24 mai 2021 devrait donc freiner ce phénomène de mésusage, l'approvisionnement en médicament devenant ainsi plus compliqué. L'augmentation du vol des ordonnanciers sécurisés est toutefois à redouter.

3.2.4.3 Former les praticiens sur la conduite à tenir en cas de perte, de vol ou de falsifications d'ordonnance.

L'action de médecins généralistes face à une situation de falsification d'ordonnance a été étudiée dans le travail de thèse de Aïssatou Bah. Une enquête a ainsi été menée auprès de 216 médecins généralistes de la région Aquitaine. Sur les 216 praticiens, 128 ont déclaré avoir été confrontés à cette problématique. Les résultats de cette étude montrent que 48,4% des 128 médecins ne connaissent pas la conduite à tenir en cas de falsification de documents médicaux. Il serait donc judicieux de mieux former les praticiens dans ce domaine.

Une fiche pratique est disponible sur le site du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), celle-ci décrit la conduite à tenir en cas de perte, vol ou falsification (72). Il est ainsi fortement recommandé aux médecins de faire une déclaration sans délai aux autorités de police. Cette démarche est obligatoire lorsqu'il s'agit d'ordonnances sécurisées (article R.5132-4 du CSP)(88). Le praticien doit ensuite envoyer le procès-verbal au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM). Les autorités de police pourront alors présenter au médecin les ordonnances falsifiées afin qu'il confirme ou non s'il est l'auteur de la prescription. De plus, lorsqu'ils sont confrontés à un cas de falsification d'ordonnance, les pharmaciens et médecins peuvent rappeler au fraudeur (lorsque celui-ci est connu) les potentielles conséquences judiciaires d'un tel acte afin de le dissuader de réitérer les faits. Les peines encourues lors de la falsification d'ordonnance de médicaments listés (liste I et II) sont décrites dans l'article L5432-2 du CSP : « est puni d'une peine d'emprisonnement de cinq ans et de 375 000 € d'amende le fait pour quiconque, de fabriquer, d'importer, d'exporter, de transporter, d'offrir, de céder, d'acquérir, de détenir, d'employer de manière illicite ou de se faire délivrer au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance, des substances ou des médicaments inscrits sur les listes I et II ». De plus, la peine est plus sévère lorsque l'ordonnance falsifiée concerne des médicaments stupéfiants : l'article 222-37 du CSP stipule que « le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants sont punis de dix ans d'emprisonnement et de 7 500 000 euros d'amende ». Enfin, en cas de vol, l'infraction de faux et usage de faux s'additionne : « Le vol est puni de trois ans d'emprisonnement et de 45000 euros d'amende » (article 311-1 et 311-3 du CSP). Enfin, Si le médecin victime d'une falsification porte plainte, le fraudeur peut être condamné pour usurpation de titre. En effet l'article 433-17 du CP prévoit que « l'usage, sans droit, d'un titre attaché à une profession réglementée par l'autorité publique ou d'un diplôme officiel ou d'une qualité dont les conditions d'attribution sont fixées par l'autorité publique est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende. ».

3.2.4.4 Informers les médecins des actions engagées

Le travail de thèse de Aïssatou Bah soulève également un manque de communication entre les organismes de santé et les médecins. En effet, sur les 128 médecins ayant été confrontés à un problème de falsification d'ordonnance, 70% d'entre eux ont déclaré n'avoir pas eu connaissance des actions des organismes de santé (Ordres des médecins, sécurité sociale, Ordres des pharmaciens). Ce manque de retour peut ainsi décourager les praticiens à émettre des signalements car cela leur donne l'impression que les organismes n'engagent pas d'action contre le fraudeur. De plus, dans cette étude les praticiens ont fait part de leur difficulté dans leur démarche judiciaire en proposant des pistes d'amélioration : « Une écoute plus attentive des forces de l'ordre avec des interlocuteurs dédiés sur rendez-vous, et ne pas faire la queue au commissariat sans savoir qui je vais voir ni quand ... », « Un numéro centralisé qui coordonne les actions et démarches (secu, police ... etc) », « j'ai voyagé de poste en poste et trouvé peu d'écho sur la conduite à tenir. », « Il serait intéressant d'avoir un interlocuteur pour ça. », « Facilitation des démarches de signalement auprès d'un organisme unique (plutôt sécurité sociale que conseil de l'ordre) ». Les praticiens aimeraient également être représentés par l'ordre des médecins dans ces démarches car cela est chronophage : « Se faire représenter par les institutions quand cela se produit. Pas le temps de s'en occuper », « être soutenue par le CO en cas de fraude et confrontation avec le patient ».

Enfin, cette enquête a montré l'importance des échanges entre pharmaciens et médecins généralistes, puisque dans 48% des cas les prescripteurs ont été informés d'une falsification par le pharmacien.

3.2.4.5 Développer la e-prescription

La prescription électronique ou e-prescription est définie comme une « prescription dématérialisée de médicaments, de dispositifs médicaux ou examens déposée sur une plateforme sécurisée » (89). Cette définition a été établie en 2012 par le Comité de Liaison des Institutions Ordinales (CLIO), organisme qui regroupe les différents ordres et chambres des professionnels de santé. Ce dispositif utilisé depuis plusieurs années dans de nombreux pays (Estonie, Suède, Danemark, Pays Bas, Belgique...) a fait ses preuves en matière de lutte contre la falsification. En effet, une enquête OSIAP Européenne (Lapeyre-Mestre et al., 2014) (90) réalisée auprès de six pays (Belgique, France, Italie, Pays Bas, Espagne, Suède) montre que la nature de la fraude sur ordonnance pour détournement à des fins non médicales dépend fortement des particularités nationales, telles que la disponibilité des médicaments, les règles de prescription ou l'organisation du système de dispensation des médicaments.

En effet, la France enregistre le plus grand nombre d'ordonnances falsifiées dans cette enquête alors qu'aucune ordonnance falsifiée n'a été signalée aux Pays Bas, pays où l'utilisation de l'ordonnance électronique est généralisée.

En France, l'expérimentation de la e-prescription a été lancée en 2017 dans trois départements « Val de Marne, Saône et Loire et Maine et Loire ». Ce programme test nommé Prescription Électronique de Médicament 2D (PEM2D) dématérialise le circuit de l'ordonnance entre médecins et pharmaciens. L'ordonnance est ainsi directement rédigée par le prescripteur *via* son Logiciel d'Aide à la Prescription (LAP), celle-ci est ensuite enregistrée dans une base de données sécurisée de l'assurance maladie « base des prescriptions », dite PEM. Son accès est restreint aux professionnels de santé médecins et pharmaciens par l'intermédiaire de leur Carte de Professionnel de Santé (CPS). La prescription pourra également être inscrite dans le Dossier Médical Partagé (DMP) avec l'accord du patient. L'ordonnance munie d'un QR code est ensuite imprimée directement *via* le logiciel puis est remise au patient au format papier. Le pharmacien scannera ce code et accédera aux données de la prescription *via* son Logiciel de Gestion Officinal (LGO). Une fois l'analyse pharmaceutique réalisée, il pourra délivrer la prescription au patient en enregistrant sur la base nationale les différentes informations de suivi : identité du prescripteur, du patient ainsi que les données de délivrance. L'objectif serait d'utiliser la carte vitale du patient comme une clef d'identification à la base sécurisée des prescriptions. Ainsi, à terme, on pourrait supprimer totalement l'ordonnance physique. La prescription électronique a été intégrée à la loi relative à l'organisation et à la transformation du système de santé du 24 juillet 2019, ainsi, elle devrait être généralisée en France d'ici fin 2022 (91)(92).

La prescription électronique est probablement un des moyens les plus efficaces disponibles actuellement afin de lutter contre la falsification d'ordonnance car avec une prescription dématérialisée et la signature CPS obligatoire, il semble très difficile de falsifier une ordonnance.

3.2.5 Veille sanitaire

Promouvoir et faciliter les déclarations d'addictovigilance

Malgré l'obligation de déclaration des cas d'abus et de pharmacodépendance grave, nous avons vu dans notre enquête qu'un seul praticien avait déjà réalisé un signalement sur le portail « Signalement-sante.gouv.fr », la méconnaissance de l'existence du portail de signalement par les médecins généralistes étant la principale cause de son non utilisation (43%) suivi du manque de temps (22%). Un travail d'information est donc à faire auprès des professionnels de santé afin que ce portail unique et polyvalent soit connu de tous puisqu'il permet de déclarer l'ensemble des effets indésirables possibles rencontrés dans la pratique courante (addictovigilance, hémovigilance, pharmacovigilance...). Afin de faciliter ces déclarations, on pourrait imaginer également la mise en place d'un accès à cette plateforme de déclaration directement depuis les logiciels de gestion des médecins ou pharmaciens.

3.2.6 Coopération médecin/pharmacien

Les échanges entre médecin généraliste et pharmacien sont quasi quotidiens pourtant ils se limitent souvent à des appels concernant la prescription (imprécisions ou oublis dans la prescription, vérification des noms ou des posologies des spécialités, interactions ou contre-indications médicamenteuses) ou la disponibilité de certains produits. Les rôles des médecins et pharmaciens dans la lutte contre le mésusage des gabapentinoïdes sont complémentaires, la détection et la prise en charge des troubles de l'usage de ces substances peuvent se faire conjointement par ces professionnels de santé, ils ont donc tout intérêt de collaborer afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Voici quelques pistes à mettre en place afin d'améliorer les relations entre médecin et pharmacien et ainsi faciliter la communication et la coopération entre eux.

3.2.6.1 Connaître les professionnels de santé locaux

Travailler ensemble implique la connaissance de ses interlocuteurs et de son environnement médical. Lors de son installation, le professionnel de santé (médecin ou pharmacien) peut se présenter auprès de ses confrères et des autres professionnels de santé ou paramédicaux avec qui il sera amené à collaborer. Il pourra, par exemple, leur envoyer une lettre leur proposant s'ils le désirent une visite ou un rendez-vous téléphonique afin de se présenter et répondre à d'éventuelles questions. Un « pot de présentation » peut également être organisé.

3.2.6.2 Définir les moyens de communication

Plusieurs moyens de communication peuvent être utilisés par les médecins et pharmaciens : la communication téléphonique est le moyen le plus rapide et accessible pour se joindre mais celle-ci est intrusive car elle interrompt le travail de l'autre. De plus, le délai d'attente avant de pouvoir parler à la personne concernée est souvent long, les appels étant souvent réceptionnés en amont par une secrétaire pour le médecin ou un autre membre de l'équipe officinale pour le pharmacien. Les soignants pourraient faciliter la prise de contact et limiter les intermédiaires en échangeant par exemple leurs numéros de téléphones portables respectifs. Ce moyen devrait être utilisé uniquement dans les situations urgentes où une réponse immédiate de la part de l'interlocuteur est nécessaire, notamment en cas de suspicion de falsification d'ordonnance de la part du patient. De plus, le membre de l'équipe officinale passant l'appel devra se présenter personnellement et non appeler au nom de la pharmacie, il abordera succinctement le problème clinique et des pistes de solution en ayant préparé l'appel en amont. Un annuaire téléphonique des praticiens locaux pourra être réalisé afin de faciliter la recherche des numéros.

Une messagerie électronique sécurisée ou le fax pourraient également être utilisés, ce type de communication est moins direct mais il permet de transmettre des informations non urgentes, notamment des constatations ou des suspicions en matière de mésusage. Chaque professionnel privilégie le ou les moyens de communication avec lequel il est le plus à l'aise pour communiquer en fonction du contenu à transmettre et de l'urgence de la situation, l'essentiel étant de le définir en amont avec ses collaborateurs.

3.2.6.3 Programmer des réunions pluri-professionnelles sur la thématique des addictions

Certains professionnels mettent en place un temps dédié à l'échange, un créneau est alors fixé en commun afin de faire le point sur certains problèmes ou particularités. Ces rencontres peuvent prendre la forme de formation ou de réunion de concertation pluri-professionnelle. Ils peuvent ainsi échanger sur les cas de mésusages rencontrés et définir ensemble la prise en charge la plus adaptée au patient. Ces réunions permettent notamment de mieux connaître les compétences de chaque professionnel du parcours de soin. Elles favorisent ainsi l'instauration d'une confiance mutuelle ce qui facilite par la suite les prises de contact entre ces professionnels. Elles peuvent être programmées de façon fixe, à une fréquence déterminée, toutes les semaines ou tous les mois selon les besoins et disponibilités des professionnels. Ces

pratiques sont favorisées par la proximité des lieux d'exercice notamment dans les maisons de santé pluri-professionnelles.

3.2.6.4 Organiser des actions de prévention en commun

Des actions communes de prévention contre les addictions peuvent être mises en place, cela peut s'organiser autour d'une journée d'information et de sensibilisation du grand public à l'officine afin de prévenir les abus de médicaments psychoactifs, ou d'action plus spécifique de prévention et de réduction des risques auprès des usagers de drogues dans les CSAPA, par exemple.

3.2.6.5 S'impliquer dans les réseaux en addictologie

Les réseaux de santé spécialisés en addictologie ou « réseaux addictions » rassemblent des professionnels de différentes spécialités sur un même territoire (médecins hospitaliers, généralistes, pharmaciens, assistantes sociales, psychologues...) L'apport de chacun des professionnels impliqués dans le réseau permet de prendre en charge le patient dans sa globalité (aspects médicaux, psychologiques, sociaux). L'objectif est de renforcer la collaboration entre les professionnels pour une meilleure coordination des soins au profit du patient. Les réseaux de santé sont financés par les Agences Régionales de Santé. Dans le Grand-Est, le réseau « LORADDICT » coordonne les acteurs de santé en Lorraine, le réseau « ADDICA » en Champagne-Ardenne (93), CIRDD (Centre d'Informations et de Ressources sur la Drogue et les Dépendances) en Alsace (94), « Héméra » en Bourgogne (95) et le « Groupement Addiction » en Franche-Comté (96). Une multitude de petits réseaux locaux existe également.

De plus, depuis plusieurs mois, trois de ces structures (ADDICA, LORADDICT et CIRDD) se sont fédérées avec l'aide de l'ARS pour créer GRAND EST ADDICTIONS, qui porte l'Espace Régional de Ressources et d'Expertise en Addictologie (ERREAGE) (97). Ce dispositif régional a pour vocation d'assurer la coordination des acteurs de l'addictologie dans le Grand-Est.

3.2.6.6 Partager son temps de travail entre officine/médecine de ville et CSAPA

Les médecins généralistes et les pharmaciens peuvent partager leur temps de travail entre une activité libérale/un emploi d'adjoint en officine et un poste en CSAPA. Être salarié d'un CSAPA en plus de son activité est une situation idéale pour favoriser les liens entre la ville et le médico-social. Les missions du pharmacien au sein d'un CSAPA sont diverses : il assure notamment la détention, le contrôle, la gestion, la dispensation du médicament et l'amélioration des pratiques concernant les traitements de substitution (TSO) (98). Les CSAPA ne s'approvisionnant pas auprès d'une pharmacie à usage intérieur doivent intégrer un pharmacien au sein de leur équipe. (99) D'autres missions propres à chaque centre peuvent également lui être confiées : analyse de drogue, addictovigilance, missions de réduction de risques, développement de la qualité...

3.3 Biais et limite de l'étude

3.3.1 Représentativité de l'échantillon et biais de sélection

L'échantillon de notre étude est représenté par une population variée de médecins généralistes (sexe, âge, lieu d'exercice) mais celui-ci ne représente pas forcément l'ensemble des praticiens des régions Est. En effet, la moyenne d'âge des répondants était de 46 ans alors que l'âge moyen des médecins généralistes en France est de 50 ans (100). Nous avons donc dans notre échantillon une part plus importante de praticiens jeunes, plus proches de leur cursus universitaire ce qui peut induire un biais dans les réponses. La part de femmes ayant répondu à notre enquête est de 53%, au 1er janvier 2020, les femmes représentent 50.4 % des effectifs de médecins généralistes en activité régulière en France, nous avons donc une légère surreprésentation de cette population au sein de notre étude (100).

De plus, nos résultats ne portent que sur un échantillon précis de médecins généralistes des régions Est, il existe donc un biais de sélection. En effet, le recrutement des praticiens répondant à notre étude s'est fait exclusivement via les adresses mails des médecins répertoriées par les différentes URPS.

3.3.2 Taux de réponse

La pertinence des résultats est également limitée par le faible nombre de praticiens ayant répondu à l'enquête. En effet, seul 1,8% des médecins sollicités ont complété le formulaire. Ce faible taux de réponse pourrait s'expliquer par plusieurs raisons : Tout d'abord, le choix de la méthode de diffusion a pu restreindre notre enquête puisque nous avons choisi d'envoyer celle-ci via des mails. Cet outil est très pratique car il est rapide, gratuit et permet de contacter un grand nombre de personnes simultanément. Cependant, les professionnels de santé reçoivent beaucoup de mails, notre mail a donc pu être « noyé » parmi les autres informations envoyées à ces derniers. L'implication des praticiens aurait peut-être été plus grande via un questionnaire sous pli à renvoyer, cette méthode est néanmoins plus contraignante et plus coûteuse qu'une enquête en ligne. De plus, nous avons fait le choix d'établir un questionnaire regroupant un certain nombre de questions afin d'approfondir les connaissances et les pratiques des médecins. La longueur du questionnaire a ainsi pu décourager un certain nombre de généralistes à y répondre. Enfin, ce questionnaire a été envoyé au cours de la pandémie de Covid-19, période surchargée en travail pour les praticiens notamment avec le début de la campagne de vaccination en ville depuis fin février. Ce contexte particulier a ainsi pu jouer en notre défaveur, les médecins étant moins disponibles pour répondre à ce type d'enquête.

3.3.3 Subjectivité des réponses

Certaines réponses de l'enquête font intervenir la notion de subjectivité. Ainsi, un même item peut être interprété différemment selon le professionnel de santé. Par exemple, la réponse à l'item 24 « Avez-vous déjà été confronté à un patient présentant un abus ou une dépendance à un gabapentinoïde ? » dépend de l'évaluation du médecin, de sa propre définition de l'abus et de la dépendance, de sa vigilance et de sa capacité à détecter ces troubles de l'usage. Ainsi une pratique pourrait être diagnostiquée comme un abus ou une dépendance par un médecin et pas par un autre. Il est alors difficile d'estimer le nombre exact de praticiens ayant été confronté réellement à un cas d'abus ou de dépendance.

3.4 Perspectives d'études

Malgré ces biais et limites, notre étude a permis de soulever certaines problématiques liées à l'usage des gabapentinoïdes dans les régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté et démontre tout l'intérêt d'une étude à étendre au niveau national. Celle-ci permettrait notamment d'identifier si certaines régions de France présentent un risque plus important de mésusage. Il serait également pertinent d'évaluer l'évolution des demandes de prescription de gabapentinoïdes auprès des médecins généralistes suite à l'application des nouvelles règles de prescriptions de la prégabaline sur ordonnances sécurisées, la falsification d'ordonnance devenant ainsi plus complexe, un transfert des usagers dépendants vers des ordonnances « en règles » est à redouter. La gabapentine n'étant pas soumise aux règles de prescriptions sur ordonnance sécurisée, un transfert des usagers de la prégabaline vers de la gabapentine est également à craindre.

De plus, l'usage et le mésusage des gabapentinoïdes impliquant également les pharmaciens, une étude similaire pourrait être réalisée dans les officines de France afin d'évaluer la prise en charge des patients traités par ces médicaments dans sa globalité et de mesurer l'impact des mesures récemment prises sur la présentation d'ordonnances falsifiées.

CONCLUSION

Le mésusage des gabapentinoïdes et en particulier celui de la prégabaline est à l'heure actuelle une pratique installée et couramment rencontrée par les professionnels de santé en ville, notamment repérée par les pharmaciens d'officine. Le phénomène de mésusage en France est désormais bien visible et de nombreux indicateurs d'abus sont retrouvés dans les outils du réseau d'addictovigilance. Le potentiel d'abus de la prégabaline est également documenté dans les données de la littérature.

Les contextes de détournement de ces molécules sont variés : dépendances primaires suite à un traitement par gabapentinoïdes, usage récréatif et recherche de « défonce », utilisation dans une optique de sevrage à une substance... L'abus de ces médicaments seul ou en association reste particulièrement dangereux : Outre leur potentiel addictif élevé, ils sont à l'origine de complications cliniques graves pouvant mener au décès de l'utilisateur.

Bien que limitée, notre étude a permis de soulever certaines carences dans les connaissances des médecins généralistes des régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté concernant cette classe médicamenteuse et ses modalités de prescription. L'enjeu étant désormais de limiter les abus et les risques liés à l'utilisation de gabapentinoïdes, il est donc primordial de former les professionnels de santé aux bonnes pratiques de prescription et de délivrance de ces médicaments. Une vigilance accrue des médecins lors de l'instauration du traitement ainsi qu'un suivi adapté sont nécessaires afin de limiter ces risques. Les pharmaciens ont également un rôle à jouer tels que la prévention des abus, le repérage de conduites addictives, la détection d'ordonnances falsifiées... Les rôles des médecins et pharmaciens dans la lutte contre le mésusage des gabapentinoïdes sont complémentaires, leur collaboration est donc essentielle afin d'optimiser la prise en charge du patient.

Le durcissement de la réglementation concernant la prescription de prégabaline, sur ordonnance sécurisée, mise en place le 24 mai 2021, devrait également limiter son détournement. Les médecins de notre étude sont pour la plupart favorables à cette mesure, celle-ci permet notamment d'alerter les praticiens sur ce problème de mésusage encore assez méconnu.

Les moyens de lutte contre le mésusage des gabapentinoïdes sont nombreux, la contribution des professionnels de santé, médecin et pharmacien est essentielle à leur mise en œuvre.

ANNEXES

Annexe 1 : Effets indésirables de la gabapentine classés en fonction de leur répercutions sur l'organisme.....	114
Annexe 2 : Effets indésirables de la prégabaline classés en fonction de leur répercutions sur l'organisme.....	115
Annexe 3 : Formulaire de notification d'un cas d'abus et de pharmacodépendance	116
Annexe 4 : Questionnaire (version Microsoft Word)	118
Annexe 5 : Présentation du questionnaire (Google form)	124
Annexe 6 : Formulaire de déclaration MR004	125
Annexe 7 : Déclaration de conformité au référentiel de méthodologie de référence MR-004.....	127
Annexe 8 : Mail de présentation de l'enquête	128
Annexe 9 : Questionnaire ADOSPA (82).....	129

Annexe 1 : Effets indésirables de la gabapentine classés en fonction de leur répercussions sur l'organisme

Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent Fréquent	Infection virale Pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne
Hématologie Fréquent Fréquence indéterminée	Leucopénie Thrombopénie
Système immunitaire Peu fréquent Fréquence indéterminée	Réactions allergiques (par exemple urticaire). Syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes), anaphylaxie
Métabolisme et nutrition Fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Anorexie, Augmentation de l'appétit Hyperglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques). Hypoglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques) Hyponatrémie
Psychiatrie Fréquent Fréquence indéterminée	Agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée Hallucinations
Système nerveux Très fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Somnolence, étourdissements, ataxie Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie Convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes Hypokinésie, altération des facultés mentales Perte de connaissance Autres mouvements anormaux (par exemple: choréoathétose, dyskinésie, dystonie)
Affections oculaires Fréquent	Troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
Affections de l'oreille Fréquent Fréquence indéterminée	Vertige Acouphènes
Affections cardiaques Peu Fréquent	Palpitations
Affections vasculaires Fréquent	Hypertension artérielle, vasodilatation
Affections respiratoires Fréquent	Dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
Affections gastro-intestinales Fréquent Fréquence indéterminée	Vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence Pancréatite
Affections hépatobiliaires Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère
Affections de la peau Fréquent Fréquence indéterminée	Cedème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné Syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculo-squelettiques Fréquent Fréquence indéterminée	Arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires Rhabdomyolyse, myoclonies
Affections du rein et des voies urinaires Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent Fréquence indéterminée	Impuissance Hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels
Troubles généraux Très fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Fatigue, fièvre Cedème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal Cedème généralisé Syndrome de sevrage, douleur thoracique.
Investigations Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée	Diminution du nombre de globules blancs, prise de poids Elévations des enzymes hépatiques (SGOT (ASAT), SGPT (ALAT)) et de la bilirubine Elévation de la créatine phosphokinase dans le sang
Lésions, intoxications et complications Fréquent Peu fréquent	Lésions accidentelles, fracture, abrasion Chute

Annexe 2 : Effets indésirables de la prégabaline classés en fonction de leur répercussions sur l'organisme

Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Fréquent	Nasopharyngite
Hématologie Peu fréquent	Neutropénie
Système immunitaire Peu fréquent Rare	Hypersensibilité Œdème de Quincke, réaction allergique
Métabolisme et nutrition Fréquent Peu fréquent	Augmentation de l'appétit Anorexie, hypoglycémie
Psychiatrie Fréquent Peu fréquent Rare	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, agression, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie Désinhibition
Système nerveux Très fréquent Fréquent Peu fréquent Rare	Etourdissements, somnolence, céphalées Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie Syncope, stupeur, myoclonie, perte de connaissance, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, altération de la fonction mentale, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, malaise Convulsions, parosmie, hypokinésie, dysgraphie
Affections oculaires Fréquent Peu fréquent Rare	Vision trouble, diplopie Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux Perte de la vue, kératite, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo
Affections cardiaques Peu Fréquent Rare	Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque congestive Allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affections vasculaires Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, froideur des extrémités
Affections respiratoires Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement sécheresse nasale Œdème pulmonaire, sensation de constriction du pharynx Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales Fréquent Peu fréquent Rare	Vomissements, nausées, constipation, diarrhée, flatulences, distension abdominale, bouche sèche Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale Ascite, pancréatite, gonflement de la langue, dysphagie
Affections hépatobiliaires Peu fréquent Rare Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques Ictère Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau Peu fréquent Rare	Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, prurit Syndrome de Stevens-Johnson, sueurs froides
Affections musculo-squelettiques Fréquent Peu fréquent Rare	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent Rare	Incontinence urinaire, dysurie Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent Peu fréquent Rare	Troubles de l'érection Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie
Troubles généraux Fréquent Peu fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, fatigue Œdème généralisé, œdème de la face, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie
Investigations Peu fréquent Fréquent Peu fréquent Rare	Prise de poids Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, hyperglycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids Diminution de la numération des globules blancs

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

**PHARMACODEPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

<p>DECLARATION A ADRESSER AU : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de :</p>	<p>Praticien déclarant :</p> <p>Date :</p>
--	---

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :
.....
.....

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :
Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :
Non Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

Obligation de déclaration :
Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>
<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution
 (2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre
 (3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)
 (4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...
 (5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début
 (6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution:

<input type="checkbox"/> (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...	<input type="checkbox"/> décès : le .../.../...
<input type="checkbox"/> incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> autre :
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital	

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®

**Connaissances et modalités de prescription des
Gabapentinoïdes : prégabaline (Lyrica® et génériques) et
gabapentine (Neurontin® et génériques): Enquête auprès des
médecins généralistes des régions Nord-Est de la France**

Informations personnelles et professionnelles

Question 1. **Vous êtes :**

- Un homme
- Une femme

Question 2. **Votre âge :** ans

Question 3. **Nombre d'années de pratique en libéral (remplacements inclus) :**.....

Question 4. **Dans quel département exercez vous ?**

Question 5. **Vous êtes :**

- Médecin installé
- Médecin remplaçant
- Interne en médecine générale

Question 6. **Votre lieu d'exercice :**

- Rural
- Semi-Urbain
- Urbain

Question 7. **Avez vous une activité hospitalière ?**

- Oui
- Non

Si oui,

Dans quel(s) secteur(s)?

Question 8. **Autres diplômes et formations (DIU, DU) :**

- Aucun
- Addictologie
- Prise en charge de la douleur
- Médecin du sport
- Gériatrie
- Soins palliatifs
- Hypnose
- Autre(s) :

A propos de votre prescription médicale de gabapentinoïdes

Question 12. **Est-ce qu'il vous arrive de prescrire de la gabapentine ?**

- Je n'en ai jamais prescrit
- Je prescris de la gabapentine en initiation et en renouvellement
- Je prescris de la gabapentine uniquement en renouvellement d'une prescription réalisée par un confrère
- Je prescrivais de la gabapentine mais je n'en prescris plus

Si oui,

A quelle fréquence la prescrivez-vous ?

- Rarement (quelques patients dans l'année)
- Parfois (un patient par mois)
- Souvent (deux à cinq patients par mois)
- Très souvent (plus de cinq patients par mois)

Question 13. **Dans quelle(s) indication(s) prescrivez vous de la gabapentine ?**

(Plusieurs réponses possibles)

- Fibromyalgie
- Epilepsie
- Trouble anxieux généralisé
- Douleurs neuropathiques
- Sevrage aux opiacés
- Autre(s) :

Question 14. **A quelle dose journalière prescrivez vous de la gabapentine?**

(Plusieurs réponses possibles)

- 900mg
- 1800mg
- 2400mg
- 3600mg
- plus de 3600mg
- Autre(s) :

Question 15. **Est-ce qu'il vous arrive de prescrire de la prégabaline?**

- Je n'en ai jamais prescrit
- Je prescris de la prégabaline en initiation et en renouvellement
- Je prescris de la prégabaline uniquement en renouvellement d'une prescription réalisée par un confrère
- Je prescrivais de la prégabaline mais je n'en prescris plus

Si oui,

A quelle fréquence la prescrivez-vous ?

- Rarement (quelques patients dans l'année)
- Parfois (un patient par mois)
- Souvent (deux à cinq patients par mois)
- Très souvent (plus de cinq patients par mois)

Question 16. **Dans quelle(s) indication(s) prescrivez vous de la prégabaline?**
(Plusieurs réponses possibles)

- Fibromyalgie
- Epilepsie
- Trouble anxieux généralisé
- Douleurs neuropathiques
- Sevrage aux opiacés
- Autre(s) :

Question 17. **A quelle dose journalière prescrivez vous de la prégabaline?**
(Plusieurs réponses possibles)

- 150mg
- 300mg
- 600mg
- Plus de 600mg
- Autre(s) :

Question 18. **Vous arrive-il de prescrire des gabapentinoïdes en association avec les médicaments suivants ?** (Plusieurs réponses possibles)

- Paracetamol-codeine (Dafalgan codeine®, Codoliprane®...)
- Tramadol (Contramal®, Ixprim®, Topalgic®...)
- Poudre d'opium (Lamaline®, Izalgi®)
- Oxycodone (Oxycontin®)
- Fentanyl (Durogesic®, Actiq®, Instanyl®)
- Morphine (Skenan®, Actiskenan®...)
- Buprénorphine (Subutex®...)
- Chlorhydrate de méthadone (Méthadone APHP)

Si oui,

Dans quelle(s) indication(s) ?
.....
.....

Question 19. **Lors de la prescription de gabapentinoïde, qu'évoquez vous avec le patient ?** (Plusieurs réponses possibles)

- Modalité d'initiation et d'arrêt du traitement
- Efficacité
- Durée de traitement
- Interaction médicamenteuse
- Effets indésirables prévisibles
- Tolérance
- Dépendance
- Autre(s) :

Question 20. **Si vous avez la notion d'antécédents psychiatriques, d'addiction (alcool, drogue, etc...), reconsidérez-vous votre prescription de gabapentinoïdes vers un autre médicament ?**

- Jamais
- Parfois
- Systématiquement

Question 21. **Selon les situations, vous est-il arrivé d'évaluer les risques d'addiction lors de la prescription de gabapentinoïde ?** *(Plusieurs réponses possibles)*

- Jamais
- En début de traitement
- En cours de traitement
- A la fin du traitement
- A chaque visite
- En cas de demande d'augmentation de la posologie
- Sur d'autre(s) critère(s) (précisez) :.....

Question 22. **Quel schéma d'arrêt de traitement des gabapentinoïdes utilisez-vous chez un patient prenant ce médicament de manière chronique ?**

(Plusieurs réponses possibles)

- Arrêt simple
- Arrêt dégressif sur plusieurs semaines
- Diminution par palier de 50mg pour la prégabaline
- Diminution par palier de 300mg pour la gabapentine
- Autre(s) :.....

Question 23. **Avez-vous déjà eu une demande spontanée d'une prescription de gabapentinoïde d'un patient inconnu ?**

- Oui
- Non

Si oui,

Comment avez-vous réagi face à cette demande ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Refus de prescription
- Prescription à sa posologie habituelle (indiquée par le patient)
- Anamnèse de l'historique des pathologies
- Recherche d'un potentiel mésusage
- Redirection vers un neurologue en cas d'épilepsie
- Prescription pour quelques jours de traitement
- Prescription à une posologie faible
- Redirection vers une structure spécialisée en addictologie si mésusage avéré
- Redirection vers une structure d'algologie/CLUD en cas de traitement de la douleur

Question 24. **Avez-vous déjà été confronté à un patient présentant un cas d'abus ou de dépendance à un gabapentinoïde ?**

- Oui
- Non

Si oui,

Comment avez-vous détecté cette addiction ou cet abus ?

(Plusieurs réponses possibles)

- Consultations rapprochées du patient afin d'obtenir une prescription
- Demande d'augmentation de posologie
- Difficulté à arrêter / syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement
- Via l'historique de remboursement de la sécurité sociale
- Aveux spontanés du patient
- Autres :

Question 25. **Avez-vous déjà déclaré un cas d'abus ou de dépendance sur le portail de signalement ? signalement-sante.gouv.fr**

- Oui
- Non

Si non,

Pourquoi ?

A propos du détournement de la prescription des gabapentinoïdes

Question 26. **Avez-vous déjà eu connaissance d'une falsification d'une de vos ordonnances pour de la gabapentine ?**

- Oui
- Non

Si oui,

A quelle fréquence cela est-il arrivé ?

- 1 fois
- 2 à 5 fois
- Plus de 5 fois

Question 27. **Avez-vous déjà eu connaissance d'une falsification d'une de vos ordonnances pour de la prégabaline ?**

- Oui
- Non

Si oui,

A quelle fréquence cela est-il arrivé ?

- 1 fois
- 2 à 5 fois
- Plus de 5 fois

Question 28. **Avez-vous eu connaissance du récent arrêté (publié le 24/02/2021) concernant la modification des conditions de prescription et de délivrance de la prégabaline (Lyrica® et génériques) ?**

- Oui
- Non

Question 29. **Êtes-vous favorable aux modifications de prescription de la prégabaline (ordonnance sécurisée, limitation de la durée de prescription à 6 mois) annoncées dans le récent arrêté en date du 24/02/2021 ?**

- Très favorable
- Plutôt favorable
- Peu favorable
- Pas du tout favorable

Si vous êtes peu favorable ou pas du tout favorable à cette mesure, pour quelle(s) raison(s) ?

Question 30. **Seriez-vous favorable à une extension de ces modifications de prescription à la gabapentine ?**

- Très favorable
- Plutôt favorable
- Peu favorable
- Pas du tout favorable

Si vous êtes peu favorable ou pas du tout favorable, pour quelle(s) raison(s) ?

Nous vous remercions de votre collaboration,

Pour en savoir un peu plus : <http://addictovigilance.fr/Bulletin-no11-Mai-2019>

Compte tenu du sujet de l'enquête, auriez-vous des remarques à formuler ?

.....
.....
.....

Connaissances et modalités de prescription des gabapentinoïdes : prégabaline (Lyrica® et génériques) et gabapentine (Neurontin® et génériques) : Enquête auprès des médecins généralistes des régions Nord-Est de la France

Bonjour et bienvenue dans ce questionnaire à destination des médecins généralistes des régions Grand-Est et Bourgogne Franche-Comté.

Ce recueil rapide de données fera l'objet d'une analyse dans le cadre de ma thèse d'exercice en pharmacie encadrée par le Docteur Valérie Gibaja du Centre d'Addictovigilance de Nancy et du Docteur Luc Ferrari, Professeur de Toxicologie à la faculté de pharmacie de Nancy.

MOINS DE 10 MINUTES seront nécessaires pour remplir ce questionnaire !

Toutes les réponses aux questions sont strictement anonymes et l'analyse des données se fait dans le respect de cet anonymat.

A la fin du questionnaire, vous aurez accès au dernier bulletin d'addictovigilance sur les gabapentinoïdes.

Merci de votre participation

Maëva Bourgeois, étudiante à la faculté de Pharmacie de Nancy



Résumé de l'Étude, Recherche ou Évaluation
Obligatoirement en français

Titre/Acronyme <i>(sera rendu public)</i>	Connaissances et modalités de prescription des gabapentinoïdes : Enquête auprès des médecins généralistes de différentes régions de France
Présentation de l'équipe projet	Valérie GIBAJA Pharmacien Praticien Hospitalier CEIP-Addictovigilance du CHRU de Nancy Maëva BOURGEOIS Etudiante en pharmacie Faculté de pharmacie Université de Lorraine
OBJECTIFS ET FINALITÉS	
Contexte de l'étude et objectifs	Dans un contexte de mise en évidence du mésusage des gabapentinoïdes par le réseau français d'addictovigilance, dans le cadre d'une thèse en pharmacie élaboration d'un questionnaire à destination des médecins généralistes pour 1/ faire un état des lieux sur les connaissances actuelles de cette classe médicamenteuse 2/ évaluer les modalités de prescription de ces médicaments
Respect de l'Éthique	Respect du strict anonymat, aucune donnée patient
Justification de l'Intérêt public	Sensibiliser les médecins généralistes sur les risques de mésusage des gabapentinoïdes et favoriser leur bon usage
Publication des résultats et valorisation	Article scientifique et présentation à des congrès
MÉTHODOLOGIE	
Données requises	<input type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> PMSI seul <input type="checkbox"/> Extraction SNDS <input type="checkbox"/> Registre <input checked="" type="checkbox"/> Enquête / Cohorte <input type="checkbox"/> Autre(s) :
Description de la cohorte étudiée	Médecins généralistes
Méthodes, traitements et analyses des données	Questionnaire type Google form Tableur excel pour compiler les réponses et réaliser l'analyse
Circulation des données et appariement	Données visibles uniquement par les membres de l'équipe désignés ci-dessus
Calendrier prévisionnel et faisabilité	Envoi du questionnaire : février/mars 2021 Réception des données : février/mars 2021 Traitement et analyse des données : avril-sept 2021

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE, SÉCURITÉ ET CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES	
Information des patients et protection des droits	<input type="checkbox"/> Information individuelle des patients, des usagers, ... <input type="checkbox"/> Information collective <input type="checkbox"/> Support des données et sécurité <input checked="" type="checkbox"/> Demande de dérogation à l'information individuelle des personnes à justifier : pas de données patients, aucune information n'est nécessaire



Référence CNIL :

2220190 v 0

Déclaration de conformité

au référentiel de méthodologie de référence MR-004

reçue le 24 novembre 2020

Madame Juliana TOURNEBIZE
CHRU DE NANCY
HÔPITAUX DE BRABOIS RUE DU MORVAN
54511 VANDOEUVRE LES NANCY

ORGANISME DÉCLARANT

Nom : CHRU DE NANCY

Service : CENTRE D'EVALUATION ET
D'INFORMATION DE LA
PHARMACODÉPENDANCE-
ADDICTOVIGILANCE

Adresse : HÔPITAUX DE BRABOIS RUE
DU MORVAN

CP : 54511

Ville : VANDOEUVRE LES NANCY

N° SIREN/SIRET : 200042166 00013

Code NAF ou APE : 8610Z

Tél. : 0383155286

Fax. : 0383157451

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

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

Fait à Paris, le 25 novembre 2020

— RÉPUBLIQUE FRANÇAISE —

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

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

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

Annexe 8 : Mail de présentation de l'enquête

Docteur,

Je me permets de vous adresser ce questionnaire dans le cadre de ma thèse en pharmacie concernant l'usage voire le mésusage des gabapentinoïdes (Lyrica® et Neurontin®).

A travers ce travail, je souhaiterais apprécier les connaissances et les modalités de prescription des gabapentinoïdes auprès des médecins généralistes des régions Nord-Est (Bourgogne-Franche-Comté et Grand Est). Ce travail est en effet encadré par Mme Valérie GIBAJA, pharmacien au Centre d'addictovigilance du CHRU de Nancy dont dépendent les régions précédemment citées en matière de signalement de cas graves d'abus/dépendance ou encore d'usage détourné avec les substances psychoactives, licites ou illicites.

Je vous laisse donc découvrir le questionnaire, rapide et simple à remplir (moins de 10 minutes).

Vous pouvez bien entendu en faire part à vos collègues médecins généralistes (installé ou remplaçant et leur transmettre le lien.

Toutes les réponses aux questions sont strictement anonymes et l'analyse des données se fait dans le respect de cet anonymat.

Voici le lien vers le questionnaire :

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfUjivJ6glAKi3bBc37nnwRwN_sFi1B3_Rwl2MEYUQKa8NYBQ/viewform?usp=sf_link

En vous remerciant vivement par avance de votre aide,

Bien cordialement,



Questionnaire ADOSPA

Repérer en quelques questions un usage nocif de substances psycho actives chez l'adolescent.

1. Etes-vous déjà monté(e) dans un véhicule (**A**uto, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé(e) ?
2. Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous **D**étendre, vous sentir mieux ou tenir le coup ?
3. Avez-vous **O**ublié des choses que vous deviez faire (ou fait des choses que vous n'auriez pas faites) quand vous utilisez de l'alcool ou d'autres drogues ?
4. Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes **S**eul(e) ?
5. Avez-vous déjà eu des **P**roblèmes en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?
6. Vos **A**mis ou votre famille vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?

Deux réponses affirmatives indiquent un usage nocif de substances psychoactives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance CEIP-Addictovigilance de Toulouse. Bulletin d'Addictovigilance : Une crise des gabapentinoïdes ? . Septembre 2019. Disponible sur <https://addictovigilance.fr/bulletin/>.
2. Taylor CP. Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline - Pharmacology and mechanism of action of pregabalin. Rev La Lettre du Pharmacologue. 2005;19(4):6.
3. HAS. Commission de la transparence NEURONTIN. mars 2001 [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010690.pdf>
4. HAS. Commission de la transparence NEURONTIN. avril 2001 [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010691.pdf>
5. HAS. Commission de la transparence NEURONTIN. 2016 [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11887_NEURONTIN_PIS_RI_Avis2_CT11887.pdf
6. HAS. Commission de la transparence LYRICA. 2017 [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15083_LYRICA_PIS_RI_Avis2_CT9953&15083.pdf
7. OMEDIT Normandie. fiche conseil professionnels NEURONTIN. 2018 [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/17169/neurontin-fiche-conseil-professionnel.pdf>
8. Base de données publique des médicaments - Résumé des caractéristiques du produit - GABAPENTINE SANDOZ 300 mg, gélule [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61490985&typedoc=R>
9. Pfizer - Résumé des caractéristiques du produit - LYRICA [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149470/anx_149470_fr.pdf

10. Weiss N, Waard MD. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *Rev Med Sci (Paris)*. avr 2006;22(4):396-404.
11. Shim JH. Clinical Application of α_2 - δ Ligand. *Hanyang Med Rev*. 2011;31(2):55.
12. Bonnet F, Ynineb Y. Y-a t-il une place pour Gabapentine et prégabaline en périopératoire ? - Acta des journées d'enseignement post universitaire d'anesthésie réanimation. In Paris; 2010. p. 6. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Gabapentine_et_pregabaline_quelle_utilisation_pour_l_analgesie_postoperatoire-2.pdf
13. Gabapentine et prégabaline : une toxicité hépatique et sanguine parfois grave. *Rev Prescrire*. juill 2014;34(369):515-6.
14. Centre de référence sur les agents tératogènes. Prégabaline : grossesse et allaitement [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=644
15. Centre de référence sur les agents tératogènes. Gabapentine : grossesse et allaitement [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=643
16. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin: Risks in combining gabapentoids with heroin. *Addiction*. sept 2017;112(9):1580-9.
17. 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 and Alcohol Dependence*. mai 2017;174:58-64.
18. 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*. 23 août 2019;43(7):564-70.
19. Légifrance - JORF n° 0047 du 24 février 2021 - [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/jo/2021/02/24/0047>

20. ANSM - Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
21. Légifrance - Article R5121-152 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982/
22. intervenir-addictions. Les niveaux d'usage de substances psychoactives [Internet]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/les-niveaux-dusage-substances-psychoactives/>
23. Reynaud M. Traité d'addictologie 2ème édition. Lavoisier. 2016. P 6 ; 893P.
24. HAS. Critères d'usage nocif et de dépendance à une substance psychoactive et au tabac selon la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10e révision (CIM-10) [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf
25. HAS. Critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV) [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_dsm-iv_abus_dependance_sevrage.pdf
26. EMCDDA. Our activities — the EMCDDA's ongoing projects, services and tools [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://www.emcdda.europa.eu/about/activities_en
27. European Medicines Agency. What we do [Internet]. 2018 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
28. Légifrance - Article L5133-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033897144/

29. Tournebize J. CEIP- Addictovigilance régions EST [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Addictovigilance_JT.pdf
30. Légifrance - Article R5132-112 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687207/2021-05-10/
31. Légifrance - Article R5132-114 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915744/2004-08-08
32. Réseau Français d'Addictovigilance. Programmes d'observation Addictovigilance [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/>
33. VIDAL. LYRICA et génériques (prégabaline) : mise en garde sur les risques d'abus, de mésusage et de dépendance [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19705-lyrica-et-generiques-pregabaline-mise-en-garde-sur-les-risques-d-abus-de-mesusage-et-de-dependance.html>
34. MILDECA. Qui sommes-nous? | [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/taxonomy/term/264>
35. OFDT - Drogue et toxicomanie, addiction et dépendance en France - Données, études, enquêtes, observations [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/>
36. CEIP-A de Toulouse. Rapport d'expertise sur la prégabaline [Internet]. 2020 sept p. 50. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
37. PsychoACTIF. Accoutumance de la Prégabaline [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.psychoactif.org/forum/2020/03/11/Accoutumance-Pregabaline_50603_1.html
38. PsychoACTIF. info lyrica [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.psychoactif.org/forum/t7319-p1-info-lyrica.html>

39. PsychoACTIF. A quel dose le Lyrica devient-il « récréatif » ? [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.psychoactif.org/forum/t13178-p1-quel-dose-lyrica-devient-recreatif.html>
40. PsychoACTIF. Gabapentine et pregabaline [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.psychoactif.org/forum/2021/04/09/Gabapentine-pregabaline_58620_1.html
41. Bonnet U, Richter E-L, Isbruch K, Scherbaum N. On the addictive power of gabapentinoids : a mini-review. *Psychiat Danub*. 19 juin 2018;30(2):142-9.
42. Althobaiti YS, Almalki A, Alsaab H, Alsanie W, Gaber A, Alhadidi Q, et al. Pregabalin: Potential for Addiction and a Possible Glutamatergic Mechanism. *Sci Rep*. déc 2019;9(1):15136.
43. Coutens B, Mouldous L, Stella M, Rampon C, Lapeyre-Mestre M, Roussin A, et al. Lack of correlation between the activity of the mesolimbic dopaminergic system and the rewarding properties of pregabalin in mouse. *Psychopharmacology*. juill 2019;236(7):2069-82.
44. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2019;85(6):1260-9.
45. PsychoACTIF. Arrêt Lyrica Besoin d'aide [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.psychoactif.org/forum/t34738-p1-Arret-Lyrica-Besoin-aide.html>
46. Réseau Français d'Addictovigilance. Résultats OSIAP 2019 [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
47. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*. mars 2017;77(4):403-26.
48. Sutherland R, Dietze P, Gisev N, Bruno R, Memedovic S, Campbell G, et al. Patterns and correlates of pregabalin use among a sample of people who inject drugs in Australia [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/patterns-and-correlates-pregabalin-use-among-sample-people-who-inject-drugs-australia>

49. 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* [Internet]. 13 nov 2019 [cité 10 mai 2021];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896010/>
50. PsychoACTIF. Lyrica voie nasale [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.psychoaectif.org/forum/2020/10/12/Lyrica-voie-nasale_55178_1.html
51. PsychoACTIF. Injecter pregabaline [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.psychoaectif.org/forum/2020/01/25/injecter-pregabaline_49598_1.html
52. Molero Y, Larsson H, D’Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ*. 12 juin 2019;365:l2147.
53. Mutschler J, Grosshans M, Herwig U, Heekeren K, Kawohl W, Brühl A. Pregabalin-induced suicidal ideations. *Pharmacopsychiatry*. mai 2011;44(3):119.
54. Isoardi KZ, Polkinghorne G, Harris K, Isbister GK. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86(12):2435-40.
55. Daly C, Griffin E, Ashcroft DM, Webb RT, Perry IJ, Arensman E. Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007–2015. *Clin Drug Investig*. avr 2018;38(4):373-80.
56. Lynn E, Cousins G, Lyons S, Bennett KE. A repeated cross-sectional study of factors associated with pregabalin-positive poisoning deaths in Ireland. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 janv 2020;206:107741.
57. Thompson A, Morey S, Griffiths A. Pregabalin and Its Involvement in Coronial Cases. *Journal of Analytical Toxicology*. 7 janv 2020;44(1):29-35.
58. Throckmorton DC, Gottlieb S, Woodcock J. The FDA and the Next Wave of Drug Abuse — Proactive Pharmacovigilance. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 mai 2018 [cité 10 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1806486>

59. 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 Social Adm Pharm.* août 2019;15(8):953-8.
60. Dart RC, Bartelson BB, Severtson SG, Bau G, Green JL. Increasing abuse of gabapentin and pregabalin as reported to U.S. poison centers 2006 through 2014, Drug and alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence.* 2017;171:e51.
61. Al-Husseini A, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin Misuse and Abuse in Jordan: a Qualitative Study of User Experiences. *Int J Ment Health Addiction.* juin 2018;16(3):642-54.
62. Al-Husseini A, Abu-Farha R, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin dispensing patterns in Amman-Jordan: An observational study from community pharmacies. *Saudi Pharm J.* mars 2018;26(3):306-10.
63. Tribune O. Trois individus arrêtés : 56 000 comprimés de «Saroukh» saisis à Oran [Internet]. *Ouest Tribune.* [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ouestribune-dz.com/fr/56-000-comprimes-saroukh-saisis-a-oran/>
64. Accès Libre | Amira Bouraoui: «j'ai rencontré l'univers « Saroukh » des femmes détenues» - YouTube [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=zhIkpE7_5k
65. intervenir-addictions. Les outils et supports [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/les-outils-supports/>
66. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, et al. Motivational interviewing for substance abuse. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 mai 2011;(5):CD008063.
67. intervenir-addictions. Choisir la stratégie de prise en charge adaptée [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/choisir-strategie-prise-en-charge-adaptee/>
68. Langlume L, Roy S, Eiden C, Taruffi F, Gambier J, Donnadiou-Rigole H, et al. Comment prendre en charge le sevrage en prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage ? *Therapies.* 1 mars 2021;76(2):176.

69. Infor-Drogues. Brochure RdR médicaments psychoactifs [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://infordrogues.be/pdf/rdr/RDR-Medicaments.pdf>
70. ANSM - Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
71. Légifrance - Article R5132-4 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915536/
72. Conseil National de l'Ordre des Médecins - Fiche conseil - ordonnance et sécurités [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/fiche_pratique/1teo0a7/cnomordonnances.pdf
73. Légifrance - Article L5432-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028352260/
74. Guerriaud M. Dispensation d'ordonnances à visée antalgique. Actualités Pharmaceutiques. 1 févr 2021;60(603):36-40.
75. Réseau Français d'Addictovigilance. Recrutement OSIAP [Internet]. Addictovigilance. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
76. ANSM. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
77. AMELI. Comprendre la fibromyalgie [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibromyalgie/comprendre-fibromyalgie>
78. FDA. Living with Fibromyalgia, Drugs Approved to Manage Pain. 9 sept 2020 [cité 18 août 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/living-fibromyalgia-drugs-approved-manage-pain>

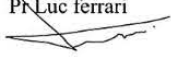



79. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD007076.
80. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 sept 2016;9:CD011790.
81. Ventelou B, Rolland S. Évaluation de l'implication des médecins généralistes libéraux dans le bon usage des médicaments. *Sante Publique.* 26 mai 2009;Vol. 21(2):129-38.
82. MILDECA - Plan 2018-2022 [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_mildeca_2018-2022_def_190212_web.pdf
83. RESPADD. Repérage et autoévaluation [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/reperage-et-autoevaluation/>
84. AMELI. Médecin traitant et parcours de soins coordonnés [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/medecin-traitant-parcours-soins-coordonnes>
85. solidarites-sante. Bulletin Officiel N°2005-6: Annonce N°40 [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-06/a0060040.htm>
86. AMELI - Lutte contre les abus et les fraudes à l'Assurance Maladie en Alsace [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/dp_fraudes_190517.pdf
87. Meddispar - Renforcement des conditions de prescription et de délivrance du Zolpidem par voie orale à compter du 10 avril 2017 [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Actualites/2017/Renforcement-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-du-Zolpidem-par-voie-orale-a-compter-du-10-avril-2017>
88. Article R5132-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915536/

89. Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens - Note d'orientation prescription électronique clio [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/10476/151593/version/2/file/Prescription-electronique-clio-note-orientation.pdf>
90. Lapeyre-Mestre M, Gony M, Carvajal A, Macias D, Conforti A, D'Incau P, et al. A European community pharmacy-based survey to investigate patterns of prescription fraud through identification of falsified prescriptions. *Eur Addict Res.* 2014;20(4):174-82.
91. esante.gouv. - Doctrine technique du numérique en santé [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://esante.gouv.fr/sites/default/files/media_entity/documents/doctrine_3_3_e-prescription.pdf
92. AMELI - mention d'information pem2d [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/348667/document/mention_dinformation_pem2d_v_d.pdf
93. ADDICA - Réseau Addictions de Champagne-Ardenne [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://reseaux-sante-ca.org/?reseau=addica>
94. CIRDD Alsace : information et ressources drogues et dépendances [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://joomla.cirddalsace.fr/>
95. Réseau Addictions Côte d'Or [Internet]. USPO Bourgogne Franche-Comté. 2019 [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://uspo-bourgogne-franche-comte.fr/esp-hemera-21/>
96. Groupement Addictions Franche-Comté. Qui sommes-nous ? [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.groupement-addictions.fr/index.php/publications/qui-sommes-nous-gafc-groupement-addictions-colloque-groupement-de-cooperation-sociale-et-medico-sociale-addictologie-franche-comte-bourgogne>
97. ADDICA - Réseau Addictions de Champagne-Ardenne [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://reseaux-sante-ca.org/?Nouvel-article-No-1937&reseau=addica>
98. RESPADD - Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/Guide-addictologie.pdf>

99. Trégoat J-J. Protection sanitaire, maladies, toxicomanie, épidémiologie, vaccination, hygiène. Revue Francophone des Laboratoires. mars 2006;2006(380):53-4.
100. Conseil National de l'Ordre des Médecins - Atlas de la démographie médicale en France 2020 [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 septembre 2021

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par : MAEVA BOURGEOIS</p> <p><u>Sujet</u> : USAGE ET MÉSUSAGE DES GABENTINOÏDES : CONNAISSANCES ET MODALITÉS DE PRESCRIPTION : ENQUÊTE AUPRÈS DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES DES RÉGIONS DE L'EST DE LA FRANCE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Professeur des universités Directeur : Mme. Valérie GIBAJA, Praticien Hospitalier Juges : Mme Maryse LAPEYRE MESTRE, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier M. Jérémie PY, Pharmacien Mme Audrey George, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 27/08/2021</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>Pr Luc ferrari Mme Valérie GIBAJA</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 30.08.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le - 6 SEP. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 11899 C</p>

N° d'identification : 11899C

TITRE

Usage et mésusage des gabapentinoïdes : connaissances et modalités de prescription :
enquête auprès des médecins généralistes des régions de l'EST de la France

Thèse soutenue le 24 septembre 2021

Par Maëva Bourgeois

RESUME :

La gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) sont deux molécules faisant partie de la classe des gabapentinoïdes. Les gabapentinoïdes sont indiqués chez l'adulte dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques, la prégabaline ayant également une indication dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG). Depuis plusieurs années, des cas d'abus et de dépendance liés à l'utilisation de gabapentinoïdes ont été observés. Ainsi, un premier cas d'abus de gabapentine a été rapporté en Europe en 2000, puis en 2010 pour la prégabaline. En France, cette problématique a été mise en lumière grâce aux données d'addictovigilance : le premier cas d'usage abusif de prégabaline ayant été rapporté au réseau français d'addictovigilance en 2011. Le mésusage de la prégabaline s'est alors accentué, plus fortement depuis 2018, avec le signalement de prescriptions hors AMM, ainsi qu'une nette augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées présentées en officine pour l'obtention de ces molécules. Les contextes de détournement et d'abus de ces molécules sont variés : dépendances primaires suite à un traitement initié selon l'AMM, usage récréatif et recherche de « défonce », utilisation dans le but de sevrage à une autre substance. L'abus de ces médicaments seul ou en association reste particulièrement dangereux : outre un potentiel addictif élevé, l'abus de ces molécules peut être à l'origine de complications cliniques graves voire létales. Depuis le 24 mai 2021, des mesures visant à freiner la falsification d'ordonnances et le mésusage ont ainsi été mises en place : dorénavant la prégabaline doit obligatoirement être prescrite sur ordonnance sécurisée et sa délivrance est limitée à six mois de traitement maximum.

Dans ce contexte, une étude a été menée en collaboration avec le Centre d'addictovigilance de Nancy (CEIP-A), auprès des médecins généralistes des régions Grand-Est et Bourgogne Franche-Comté. L'objectif est de réaliser un état des lieux des connaissances et des modalités de prescription des gabapentinoïdes auprès de ces médecins ainsi que de les sensibiliser à la problématique émergente qui touche cette classe médicamenteuse. Les résultats montrent que certains champs parmi les connaissances des médecins généralistes de ces régions concernant les gabapentinoïdes et plus particulièrement leurs modalités de prescription (indications, informations transmises aux patients, évaluation du risque d'abus) devraient être approfondis. La formation des professionnels de santé aux bonnes pratiques de prescription et de délivrance de ces médicaments est essentielle pour limiter les risques de mésusage. Prévention, informations, détection des abus, prise en charge des addictions, réorientation des patients... sont autant de missions devant être assurées par les médecins et pharmaciens, en collaboration, permettant de participer activement à la veille sanitaire et à la lutte contre le mésusage.

MOTS CLES : Gabapentinoïdes, Prégabaline, Lyrica®, Gabapentine, Neurontin®, Addictovigilance, Mésusage, Dépendance

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Mme GIBAJA Valérie</u>	<u>Praticien Hospitalier au CEIP-Addictovigilance de Nancy</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
<u>M. FERRARi Luc</u>	<u>Professeur des Universités en Toxicologie</u>	Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/> 3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle