

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation des connaissances des médecins généralistes
du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE
(LYRICA) : usage et mésusage**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Février 2024
à 16h au pôle formation

Par Solène DAMBRIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien DAMBRY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AUEC	Attestation Universitaire d'Enseignement Complémentaire
CEIP-A	Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et Addictovigilance
CRD2M	Commission de Recherche des Départements de Médecine et Maïeutique
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
DIU	Diplôme Inter-Universitaire
DU	Diplôme Universitaire
FMC	Formation Médicale Continue
FMM	Faculté de Médecine et de Maïeutique
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
OPPIDUM	Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
RBP	Recommandations de Bonnes Pratiques
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SIMCA	Stratégie Interministérielle de Mobilisation contre les Conduites Addictives
TREND	Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

Sommaire

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	6
I- Les missions du médecin généraliste.....	6
II- Le mésusage	6
A- Définition.....	6
B- Généralités	7
C- L'exemple du mésusage des opioïdes.....	8
1- Généralités	8
2- Implication du médecin généraliste dans la prévention, le repérage et la prise en charge du mésusage des opioïdes	9
D- Le cas du mésusage des gabapentinoïdes.....	10
1- Généralités sur les gabapentinoïdes	10
2- Mésusage des gabapentinoïdes.....	11
Données épidémiologiques	11
Facteurs de risque et profil des consommateurs de gabapentinoïdes.....	12
Les moyens d'obtention.....	13
Modes de consommation.....	14
Les effets recherchés	14
Les complications liées au mésusage	14
E- Modification du traitement de la douleur et des conditions de prescription ..	15
III- Objectifs de l'étude	16
Matériel et méthodes	17
I- Design de l'étude.....	17
II- Objectifs.....	17
A- Objectif principal	17
B- Objectifs secondaires.....	17
III- Construction et diffusion du questionnaire.....	17
A- Construction du questionnaire	17
B- Sélection de la population.....	19

C-	Conception et diffusion du questionnaire	19
IV-	Critère de jugement principal	20
V-	Nombre de sujets nécessaires	20
VI-	Analyse de données	20
VII-	Cadre réglementaire	21
Résultats.....		22
I-	Analyses descriptives univariées.....	22
A-	Caractéristiques de la population étudiée	22
B-	Analyse des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE : généralités, usage et mésusage	25
1-	Généralités et usage de la PREGABALINE	25
2-	Mésusage de la PREGABALINE	27
3-	Score global moyen de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE.....	29
C-	Analyse des moyens d'informations privilégiés.....	29
II-	Analyses bivariées.....	30
A-	Score moyen en fonction du sexe du répondant.....	30
B-	Score moyen en fonction du lieu d'exercice.....	31
C-	Score moyen en fonction de la réalisation d'un diplôme universitaire.....	31
D-	Score moyen en fonction de l'âge.....	32
Discussion		33
I-	Principaux résultats	33
II-	Discussion de la méthode.....	34
A-	Forces de l'étude	34
B-	Faiblesses de l'étude	35
III-	Discussion des résultats	37
Conclusion.....		43
Références		44
Annexes.....		47

Introduction

I- Les missions du médecin généraliste

Le médecin généraliste est le premier médecin consulté pour avis. Il a également un rôle d'orientation et de coordination du parcours de soins. Il assure des prises en charge et une prévention personnalisée à ses patients. Ses missions requièrent des connaissances ainsi qu'une certaine expérience professionnelle (1). Les connaissances ne peuvent pas être illimitées, ce pourquoi elles doivent être réactualisées (2).

Les connaissances du médecin généraliste concernent notamment la pharmacologie. Elles doivent porter sur les propriétés, les indications, les posologies, les schémas d'administration, les contre-indications des médicaments... Elles lui permettent une prescription réfléchie et sécurisée.

II- Le mésusage

Depuis quelques années, on note la croissance voire l'émergence d'un mésusage de certains médicaments.

A- Définition

Le mésusage est défini par le code de santé publique et l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'une substance, non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) que ce soit pour l'indication, la voie d'administration, la

posologie ou la durée de traitement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (RBP) (3).

B- Généralités

Lors d'un mésusage, plusieurs acteurs peuvent être mis en cause : le prescripteur, le dispensateur, le patient ou ses aidants. Le médecin prescripteur, étant le premier maillon de la chaîne, une certaine prudence est donc requise lors des prescriptions (4).

Le mésusage peut être à l'origine d'effets indésirables parfois graves, dont la plupart sont évitables (5).

Si un mésusage responsable d'un effet indésirable est mis en évidence par un professionnel de santé, une déclaration de celui-ci doit être réalisée sur le site du ministère de la santé via le lien suivant : signalement.social-sante.gouv.fr (6). Le signalement sera transmis au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A). Si le professionnel de santé ne souhaite pas utiliser le portail de signalement, il peut également transmettre les informations utiles à l'aide de formulaires dédiés au CRPV ou au CEIP-A par courrier ou mail (7).

Certaines classes médicamenteuses ou molécules sont déjà connues comme étant à risque de mésusage depuis de nombreuses années. C'est notamment le cas des opioïdes.

C- L'exemple du mésusage des opioïdes

1- Généralités

Dans les années 1990, l'utilisation des antalgiques opioïdes s'est répandue pour la prise en charge de la douleur chronique (8).

L'usage prolongé de ces médicaments agissant sur le système nerveux central peut entraîner deux types principaux de complications : le mésusage et la dépendance. C'est à partir des années 2000 que les antalgiques opioïdes ont fait l'objet d'une préoccupation croissante, en particulier aux Etats-Unis (8).

90% des situations de mésusage ou de dépendance aux antalgiques opioïdes sont le fruit d'une prescription médicale initiale. Les prescriptions de médicaments opioïdes antalgiques sont majoritairement rédigées par les médecins généralistes : 86,3% pour les opioïdes faibles et 88,7% pour les opioïdes forts (9).

Certains facteurs de risque de mésusage ont été identifiés : sujet jeune, antécédents familiaux ou personnels de troubles de l'usage d'autres substances, antécédent personnel de troubles psychiatriques. Des outils d'aides au repérage de ces facteurs de risque ont été mis en place et peuvent être utilisés à l'initiation et lors du suivi de la prescription d'opioïdes (8).

Ces situations de mésusage et de dépendance aux antalgiques opioïdes sont source d'une morbi mortalité élevée (8).

Les médecins généralistes, ainsi que les spécialistes (service d'addictologie et centre de la douleur) apparaissent encore insuffisamment préparés à la prévention, au repérage et à la prise en charge du mésusage et de la dépendance aux antalgiques opioïdes (8).

2- Implication du médecin généraliste dans la prévention, le repérage et la prise en charge du mésusage des opioïdes

Comme vu précédemment, le médecin généraliste est le principal prescripteur de médicaments antalgiques opioïdes.

Une étude récente qualitative, portée par l'Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT), a été menée sur les pratiques de prescription des antalgiques opioïdes en médecine générale. Cet article met en avant l'importance du rôle du médecin généraliste pour « poser le diagnostic d'un rapport problématique à un produit, réaliser le suivi ou accompagner un sevrage », de par ses connaissances sur l'histoire du patient, son contexte familial et social (9).

Malgré sa place privilégiée, le médecin généraliste peut éprouver certains freins au dépistage et à la prise en charge des addictions. Dans certaines études qualitatives, des médecins généralistes ont été interrogés afin d'identifier les principaux obstacles. Le principal obstacle évoqué était le déni du patient. Les autres obstacles rapportés étaient le manque de temps, de formation, d'outils et un isolement (10). Dans d'autres études, le frein pouvait être en lien avec les valeurs morales du praticien, avec la sensation de se mettre en position de « dealer officiel ». L'image des médecins généralistes envers les patients consommateurs d'opioïdes peut également s'avérer être un frein : manque de fiabilité, nomadisme médical, manipulation, détournement des prescriptions, comportement agressif... (11)

La prise en charge du mésusage amène à un travail en réseau, où le médecin généraliste peut prendre la place du chef d'orchestre qui coordonne les soins autour de son patient. Il peut faire intervenir divers acteurs du repérage

(pharmaciens, infirmiers, aidants...) au sevrage (recours à des médecins spécialistes, psychologues...). Le médecin généraliste peut avoir un rôle à jouer à toutes les étapes de cette prise en charge (9).

Plus récemment, d'autres substances se sont révélées être l'objet d'un mésusage.

C'est notamment le cas des gabapentinoïdes et plus particulièrement de la PREGABALINE (Lyrica) (12).

D- Le cas du mésusage des gabapentinoïdes

1- Généralités sur les gabapentinoïdes

La famille des gabapentinoïdes comprend la PREGABALINE (LYRICA) et la GABAPENTINE (NEURONTIN). Ces substances sont des analogues structurels de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ils agissent sur les canaux calciques voltages dépendants de différents neurones du système nerveux central. En bloquant ces canaux, ils inhibent l'entrée de calcium dans les neurones et donc la libération de neurotransmetteurs activateurs (dont le glutamate), diminuant ainsi l'excitabilité neuronale (13).

Les gabapentinoïdes ont été commercialisés à la fin des années 1990, présentés comme étant sans risque d'abus (13).

Les gabapentinoïdes sont indiqués dans l'épilepsie et les douleurs neuropathiques. La PREGABALINE est également indiquée dans les troubles anxieux généralisés (13). En 2009, l'Agence Européenne du Médicament a refusé l'indication des gabapentinoïdes pour la fibromyalgie (14).

Les différentes galéniques disponibles sont sous forme de sirop ou de gélule pour la PREGABALINE (15) et de comprimé ou de gélule pour la GABAPENTINE (16).

L'instauration doit être progressive. La posologie maximale est de 600mg par jour pour la PREGABALINE et de 3600mg par jour pour la GABAPENTINE.

Des ajustements posologiques apparaissent nécessaires chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance respiratoire ou d'association à des médicaments dépresseurs respiratoires (17). Plusieurs études récentes ont montré que la prise de PREGABALINE chez des patients prenant au long cours des opioïdes pouvait entraîner une levée de la tolérance aux effets dépresseurs respiratoires (18).

2- Mésusage des gabapentinoïdes

Données épidémiologiques

En Europe, un premier cas d'abus pour la GABAPENTINE a été rapporté en 2000 et en 2010 pour la PREGABALINE. En France, le premier cas d'abus de la PREGABALINE pour usage récréatif était rapporté en 2011 par un médecin généraliste.

Une enquête officielle d'addictovigilance a été ouverte en 2012 (13).

En 2019, le bulletin d'addictovigilance rapportait une augmentation marquée des troubles de l'usage des gabapentinoïdes par rapport aux années précédentes (13).

Facteurs de risque et profil des consommateurs de gabapentinoïdes

Parmi les gabapentinoïdes, certains facteurs de risque de mésusage ont été identifiés.

En 2015, le CEIP-A de Toulouse a mené une étude de cohorte rétrospective dont les résultats montraient que le mésusage de la PREGABALINE concernait 12,8% des nouveaux utilisateurs, au sein d'un échantillon représentatif de la population générale et que la probabilité de dépasser la posologie maximale était significativement plus élevée avec la PREGABALINE qu'avec la GABAPENTINE ou la DULOXETINE. L'analyse complémentaire suggérait également que chez les sujets n'ayant pas d'antécédent de trouble de l'usage, l'évolution vers une dépendance primaire était significativement plus élevée avec la PREGABALINE ou la GABAPENTINE qu'avec la DULOXETINE.

Ce potentiel d'abus plus important de la PREGABALINE pourrait s'expliquer en partie par sa pharmacocinétique. En effet, son absorption est linéaire et donc prévisible et plus rapide que celle de la GABAPENTINE (17).

D'autres études ont également cité la PREGABALINE (par rapport à la GABAPENTINE ou la DULOXETINE) comme étant un facteur de risque de mésusage. Le jeune âge, la multiplication de prescripteurs, certaines maladies (cancer, sclérose en plaque, neuropathie), la consommation de méthadone, la précarité, certaines origines géographiques (pays de l'Est ou Maghreb) sont d'autres facteurs de risque de mésusage (19).

Dans une revue systématique publiée en 2020, il était rapporté que le plus grand facteur de risque de mésusage des gabapentinoïdes était le trouble de l'usage aux opioïdes (20).

Au sein de l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illi-cites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) de 2019, le profil des su-jets consommant de la PREGABALINE était décrit. Il s'agissait essentiellement d'hommes, poly consommateurs, sous traitements substitutifs aux opioïdes ou benzodiazépines et apparentés (21).

On peut alors distinguer deux types de patients s'adonnant au mésusage des gabapentinoïdes : des sujets aux antécédents de troubles de l'usage d'autres substances psycho actives et des sujets sans antécédents de troubles de l'usage, chez qui la PREGABALINE a été introduite à visée thérapeutique initialement.

Les moyens d'obtention

Les moyens d'obtention sont divers : prescription dans son AMM ou hors AMM, ordonnances de complaisance, falsification ou vol d'ordonnance, marché noir (do-sage 150 mg, 10 euros les 14 gélules ; dosage 300 mg, 1 à 2 euros la gélule ou 30 euros la boîte de 56 gélules), trafic (13)... Le principal mode d'obtention reste la prescription suivie (62%). Un moyen d'obtention illégal est tout de même cité dans la moitié des cas d'usage problématique (21).

Le programme OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) a été conçu pour identifier, recueillir, analyser les ordonnances suspectes de fal-sification, identifiées par les pharmaciens d'officine sur le territoire français. En 2020, le programme OSIAP montrait un record de citations de la PREGABALINE (1/4 des ordonnances falsifiées) (Figure 1). En 2021, le programme notait une di-minution du nombre de citations d'ordonnances suspectes de falsification pour la PREGABALINE (22) (23).

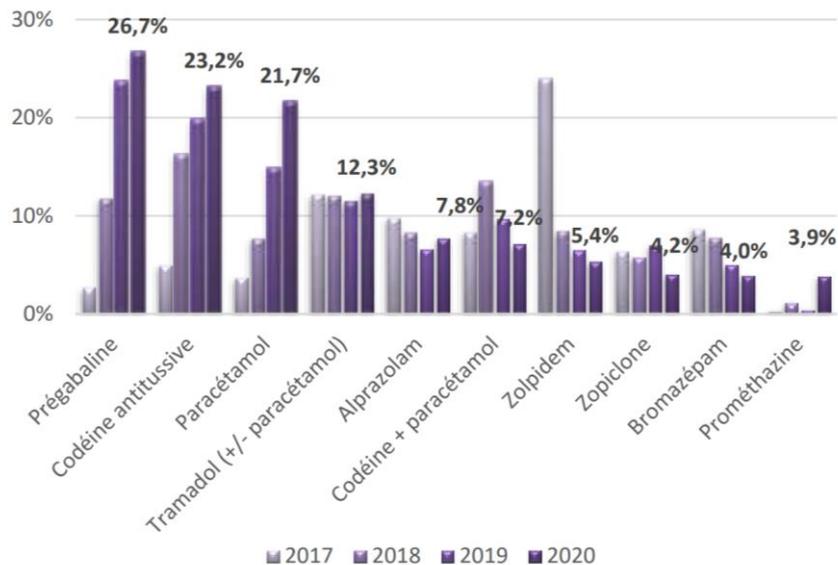


Figure 1 : évolution du top 10 des médicaments cités dans l'enquête OSIAP depuis 2017 (d'après (22))

Modes de consommation

La PREGABALINE est principalement consommée par voie orale. Quelques cas de consommations intra nasales, injectables et par inhalation sont décrites (21).

Les effets recherchés

Les effets recherchés par les usagers sont anxiolytiques (effets psycho-comportementaux similaires à ceux procurés par les benzodiazépines), antalgiques, sédatifs, euphorisants, de défonce voir même comme substitut pour le sevrage des opiacés (13) (18).

Les complications liées au mésusage

Les principales complications cliniques aiguës sont neuropsychologiques : troubles de conscience, confusion, désorientation, coma... La plupart des complications surviennent en association à d'autres substances psychoactives (cocaïne, benzodiazépines, opioïdes...). Le mésusage de la PREGABALINE peut mener au

décès, majoritairement en association avec la méthadone ou la cocaïne.

Les principales complications à long terme sont : la pharmacodépendance, des troubles du comportement, un ralentissement psychomoteur, des troubles cognitifs, des troubles de l'humeur... Des syndromes de sevrage sont décrits lors de l'arrêt de la consommation de PREGABALINE chez plus de la moitié des usagers : douleur, anxiété, tremblements, sueurs, craving, paresthésies, anorexie, asthénie, troubles du sommeil, idées suicidaires, dépression, hyperhidrose, nausées... (21)

E- Modification du traitement de la douleur et des conditions de prescription

Devant ce mésusage de la PREGABALINE, les dernières recommandations de la société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) datant de 2020 place la PREGABALINE en 2^e ligne pour le traitement des douleurs neuropathiques (1^{ère} ligne en 2010) (24).

En 2021, en France, ce constat a mené à une modification des conditions de prescription pour la PREGABALINE. La PREGABALINE doit être prescrite obligatoirement sur une ordonnance sécurisée pour une durée de 6 mois au maximum (25).

III- Objectifs de l'étude

D'après les données récentes de la littérature scientifique, le mésusage des gabapentinoïdes est en plein essor et concerne plus particulièrement la PREGABALINE. Tout comme pour le mésusage d'autres substances, le médecin généraliste semble être un intervenant de choix pour repérer et accompagner ses patients dans ce trouble de l'usage. Avant d'envisager une formation des médecins généralistes et pour que celle-ci soit adaptée, il semble pertinent d'évaluer leurs connaissances sur la PREGABALINE : son usage et son mésusage.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais concernant la PREGABALINE (LYRICA).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'association entre le niveau de connaissance des médecins généralistes et les critères de jugement secondaires (âge, formation...).

Matériel et méthodes

I- Design de l'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, observationnelle, prospective, conduite sur les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

II- Objectifs

A- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de déterminer un score de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant l'usage et le mésusage de la PREGABALINE (LYRICA).

B- Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'association entre le score de connaissances et certaines des caractéristiques des médecins généralistes interrogés (sexe, âge, formation complémentaire), ainsi que la voie par laquelle les médecins généralistes envisagent de se former sur cette thématique.

III- Construction et diffusion du questionnaire

A- Construction du questionnaire

Le questionnaire a été rédigé après analyse de la littérature et comportait 3 parties (Annexe 1) :

- La première partie comprenait les caractéristiques principales de la population étudiée : le sexe, l'âge, l'année de promotion du concours de l'internat, le type

d'activité professionnelle exercée (interne, remplaçant, thésé ou non thésé, libéral, hospitalier, mixte ou autre), le lieu d'exercice (rural, semi-rural, urbain) et la réalisation de diplômes universitaires (si oui, lesquels).

- La seconde partie interrogeait les connaissances sur les généralités et l'usage de la PREGABALINE. Pour chaque question, des propositions étaient formulées et le participant y répondait en cochant la case « VRAI », « FAUX » ou « Je ne sais pas ».
- La troisième partie questionnait les connaissances sur le mésusage de la PREGABALINE. Les modalités de réponse étaient identiques à celles de la seconde partie du questionnaire.

Un barème était appliqué selon si le participant avait correctement répondu ou non, à chacune des propositions. Une bonne réponse permettait l'obtention d'un point, une mauvaise réponse engendrait un résultat négatif de -1 point et la réponse « Je ne sais pas », 0 point.

Pour chacune des questions, une somme des barèmes de chaque proposition était obtenue, permettant l'établissement d'un score de connaissance pour chaque question et un score global moyen. Selon le nombre de propositions de la question, le score de celle-ci pouvait aller de -3 ou -4 à 3 ou 4. Le score global moyen le plus élevé pouvait atteindre 38 points.

Le questionnaire se concluait sur une question portant sur les moyens d'information privilégiés par les médecins généralistes pour s'informer sur cette thématique, ainsi que sur un lien pour accéder au bulletin d'addictovigilance « une crise des gabapentinoïdes » publié en 2019. Ce bulletin condensé sur 2 pages et de lecture

rapide permettait d'apporter des éléments de réponses sur ce sujet aux médecins participants.

B- Sélection de la population

Cette étude locorégionale s'adressait aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

Les internes de médecine générale ainsi que les remplaçants non thésés du Nord et du Pas-de-Calais étaient invités à participer.

Le type d'activité professionnelle exercée (libéral, hospitalier, mixte) n'était pas déterminant pour la participation.

C- Conception et diffusion du questionnaire

La modélisation du questionnaire s'est faite par l'intermédiaire du site Sphinx. Ce site est conforme au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Son usage est gratuit.

Après modélisation, le questionnaire était disponible via le lien suivant : <https://sphinx.univ-catholille.fr/v4/s/nf3v1j>. L'utilisation du site Sphinx a permis une diffusion facilitée à l'aide d'un lien direct vers le questionnaire et un suivi de l'évolution des réponses.

Le lien vers ce questionnaire Sphinx a été diffusé par l'intermédiaire de plusieurs voies :

- Par mail auprès des internes et des médecins généralistes thésés et non thésés du département de la FMM de Lille,
- Sur la page « THESE'APP » du conseil de l'ordre des médecins du Nord,

- Par l'intermédiaire de groupes de FMC dans le département du Pas-de-Calais.

Les réponses au questionnaire étaient anonymes.

Les médecins généralistes participant au questionnaire étaient incités à le diffuser auprès de confrères, respectant les critères d'inclusion.

Une première diffusion a eu lieu le 7 Août 2023, et une seconde le 3 Octobre 2023.

IV- Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le score moyen global de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE.

V- Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires était calculé à 62 répondants pour obtenir une précision de la moyenne à 0,5 en supposant un écart type à 2 et un risque alpha à 5%.

VI- Analyse de données

Les données ont été analysées par le logiciel SPSS 24.0 (IBM®).

Les variables quantitatives étaient exprimées par leurs médianes, premier et troisième quartiles (Q1, Q3) si elles étaient différentes d'une distribution normale et par leurs moyennes et écarts types dans le cas contraire.

Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif ou en pourcentage.

Avant la réalisation des tests paramétriques, un test de normalité de Kolmogorov-Smirnov était réalisé si nécessaire pour vérifier la distribution des variables.

L'indépendance entre une variable quantitative (score) et une variable qualitative (sexe, lieu d'exercice, diplôme universitaire (DU)) était testée à l'aide d'un test de Student, lorsque l'échantillon était de taille suffisante (effectif > 30) ou lorsque la distribution des variables suivait une loi normale. Si plus de 2 groupes étaient comparés, une analyse de la variance ANOVA était réalisée.

L'indépendance entre deux variables quantitatives était testée à l'aide d'une régression.

Le seuil de significativité était fixé à 5% pour l'ensemble des tests.

VII- Cadre réglementaire

Le questionnaire ainsi que la méthodologie ont été validés en commission par la CRD2M. L'étude n'était pas soumise au RGPD.

La participation était anonyme et facultative.

Résultats

I- Analyses descriptives univariées

A- Caractéristiques de la population étudiée

Un total de 76 participants a été inclus dans l'étude, du 07/08/2023 au 24/10/2023.

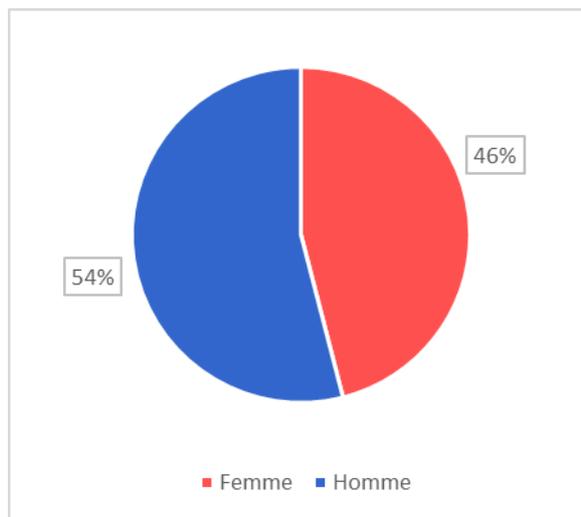


Figure 2 : Répartition de l'échantillon selon le sexe

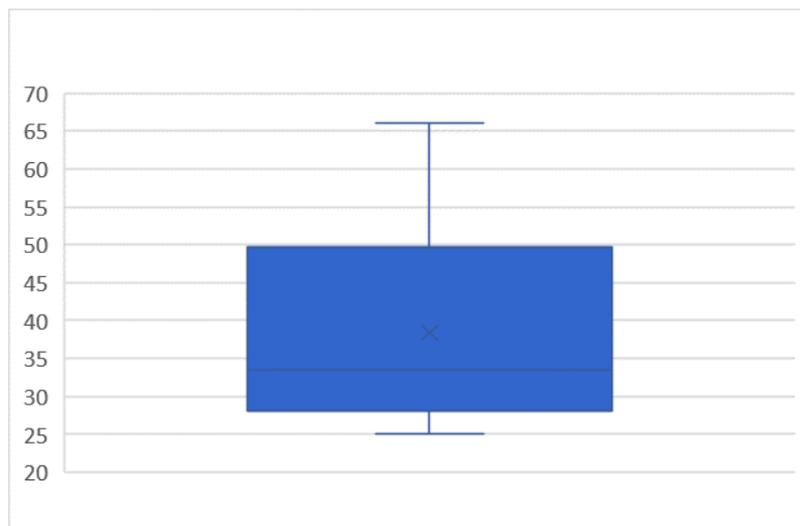


Figure 3 : Répartition de l'échantillon selon l'âge

L'échantillon comportait 41 (54%) hommes. L'âge médian était de 33,5 ans (Q1-Q3 : [28 ; 50]).

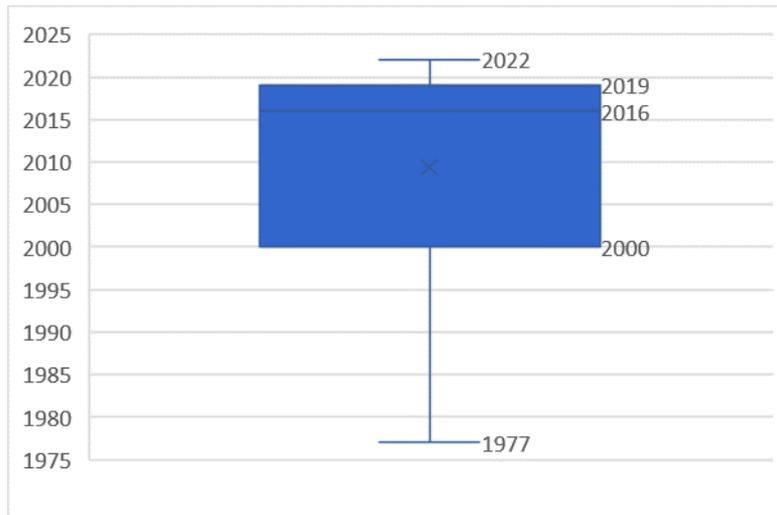


Figure 4 : Répartition de l'échantillon selon l'année du concours de l'internat

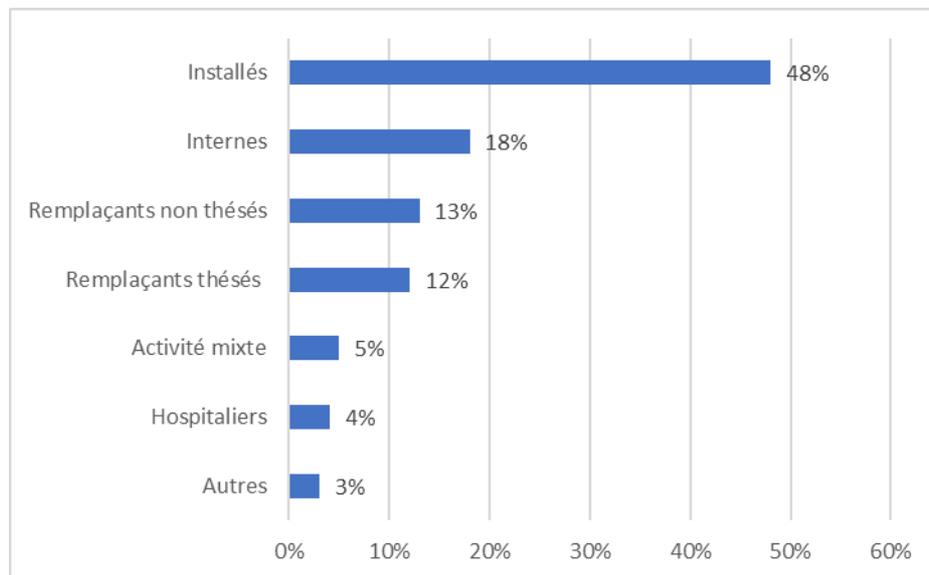


Figure 5 : Répartition de l'échantillon selon le mode d'exercice

Les participants avaient passé le concours de l'internat entre 1977 et 2022. 34 (48%) étaient installés, 14 (18%) internes, 10 (13%) remplaçants non thésés, 9 (12%) remplaçants thésés, 3 (4%) avaient une activité hospitalière et 4 (5%) une activité mixte. Enfin 2 avaient un « autre » mode d'exercice, respectivement « salarié » et « retraité ».

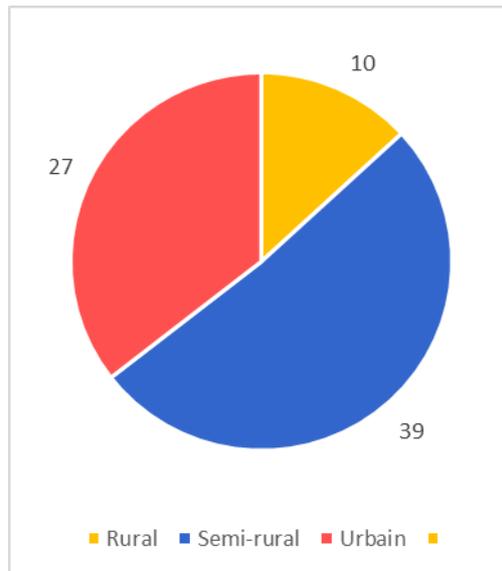


Figure 6 : Répartition de l'échantillon selon le lieu d'exercice

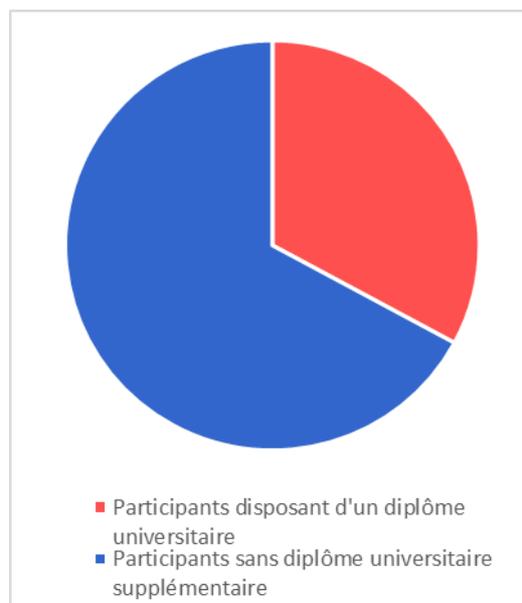


Figure 7 : Répartition de l'échantillon selon la réalisation d'un diplôme universitaire (DU)

39 (51,3%) décrivaient leur lieu d'exercice comme semi-rural, 27 (35,5%) comme urbain et 10 (13,2%) comme rural.

25 (33%) participants avaient obtenu un diplôme universitaire (DU) supplémentaire. 3 des participants avaient un diplôme universitaire dans le domaine des soins palliatifs, 1 dans celui de l'anxiété, 1 dans celui de la douleur chronique et 1 dans celui de la

pharmacologie clinique et de l'évaluation des thérapeutiques. Les autres DU ne présentaient pas de lien évident avec la thématique de la thèse.

B- Analyse des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE : Généralités, usage et mésusage

1- Généralités et usage de la PREGABALINE

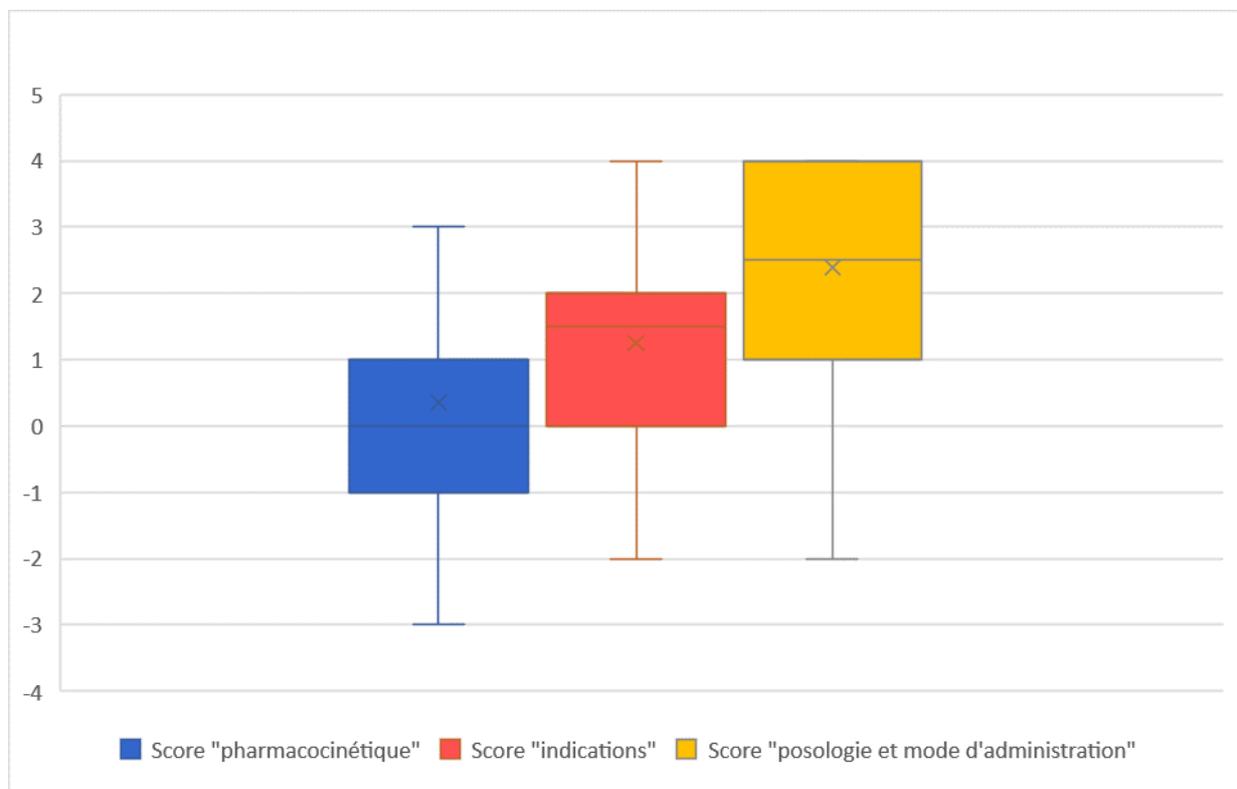


Figure 8 : Score de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant les items « pharmacocinétique », « indications », « posologie et mode d'administration »

Pour l'item « pharmacocinétique », le score médian de connaissances des participants était de 0 (Q1-Q3 : [-1 ; 1]).

Concernant les indications de la PREGABALINE, le score médian était de 1,5 (Q1-Q3 : [0 ; 2]).

Pour ce qui était de la posologie et du mode d'administration, le score médian était plus élevé que pour les deux items précédents. Il était de 2,5 (Q1-Q3 : [1 ; 4]).

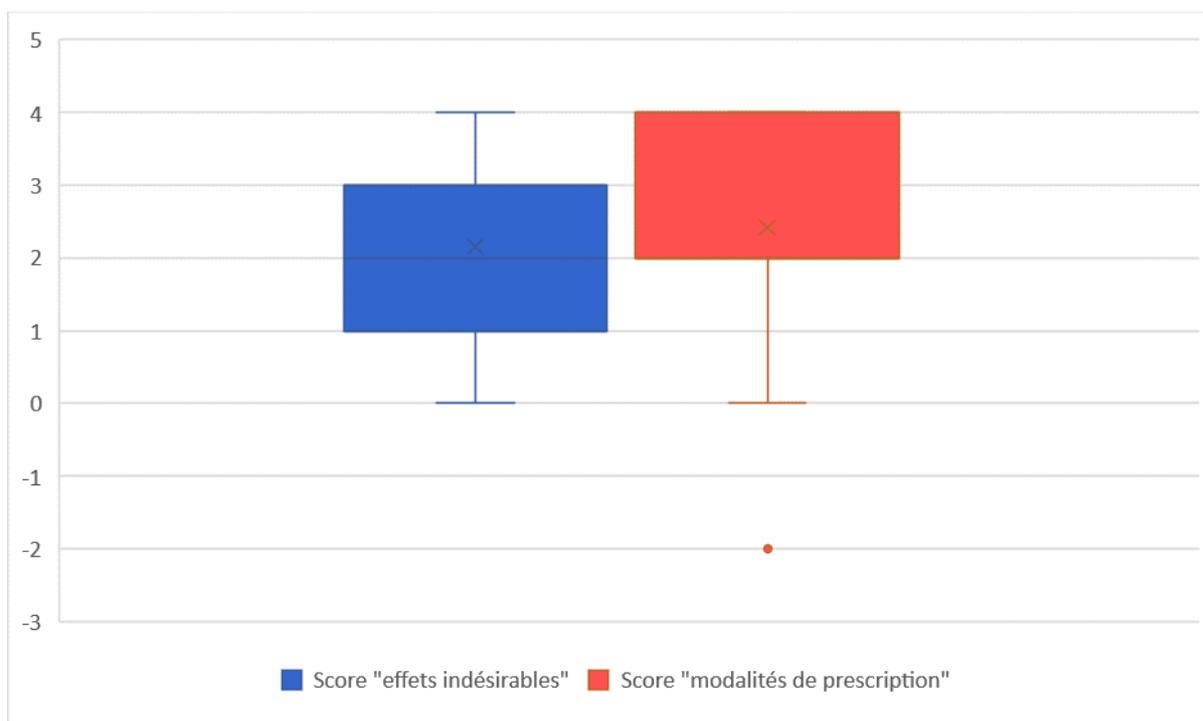


Figure 9 : Score de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant les items « effets indésirables » et « modalités de prescription »

Pour l'item « effets indésirables », le score médian de connaissances des participants était de 2 (Q1-Q3 : [1 ; 3]).

En ce qui concerne les modalités de prescription, un score médian de 2 (Q1-Q3 : [2 ; 4]) était retrouvé. Une seule des données sortait de la boîte à moustaches et représentait le score médian du seul participant qui n'avait pas répondu correctement à 3 des affirmations de cette question. Seulement 2 participants n'avaient pas répondu correctement à l'affirmation selon laquelle la PREGABALINE se prescrit sur une ordonnance sécurisée.

2- Mésusage de la PREGABALINE

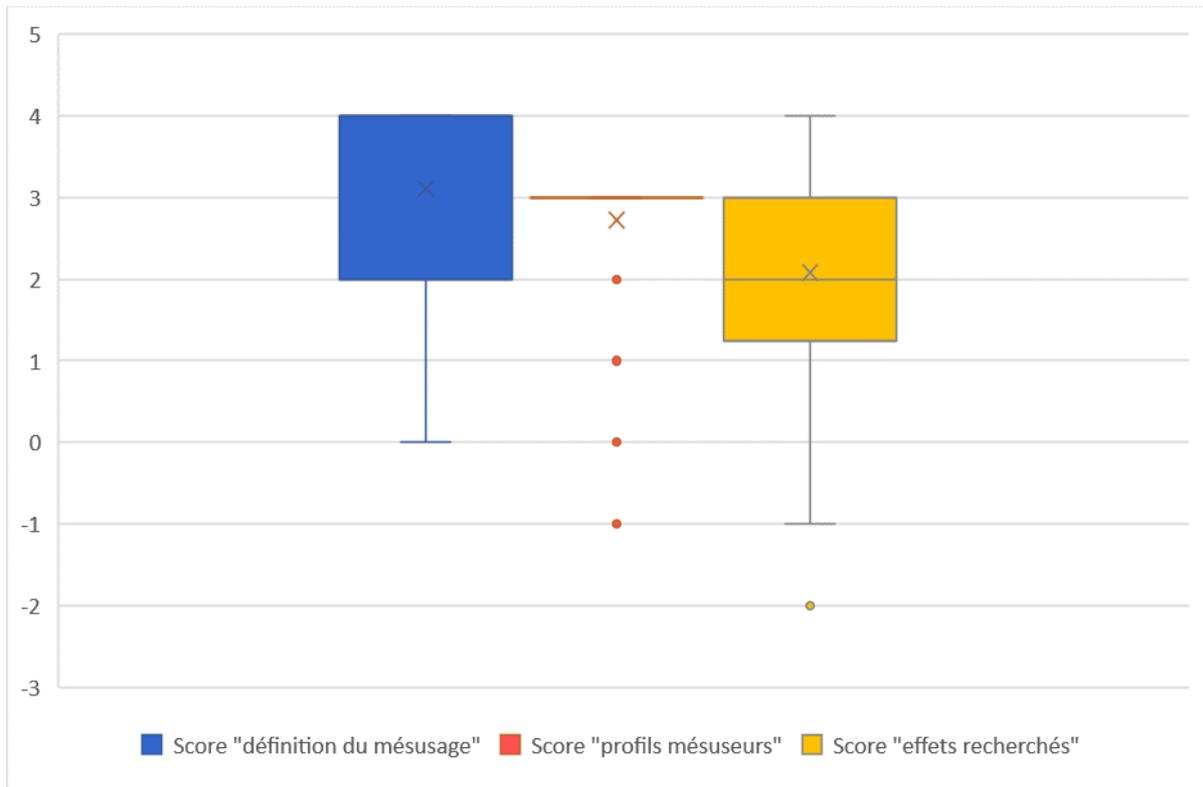


Figure 10 : Score de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant les items « définition du mésusage », « profils des « mésuseurs » » et « effets recherchés »

Le score médian de connaissances de la définition du mésusage est positif, à 4 (Q1-Q3 : [2 ; 4]).

En ce qui concerne le profil des « mésuseurs », 67 (88%) participants ont correctement répondu à cette question permettant d'obtenir un score médian à 3.

Pour ce qui était des effets recherchés du mésusage de la PREGABALINE, un score médian de 2 (Q1-Q3 : [1,25 ; 3]) était retrouvé. 2 des participants de l'échantillon obtenaient un score de -2 à cette question.

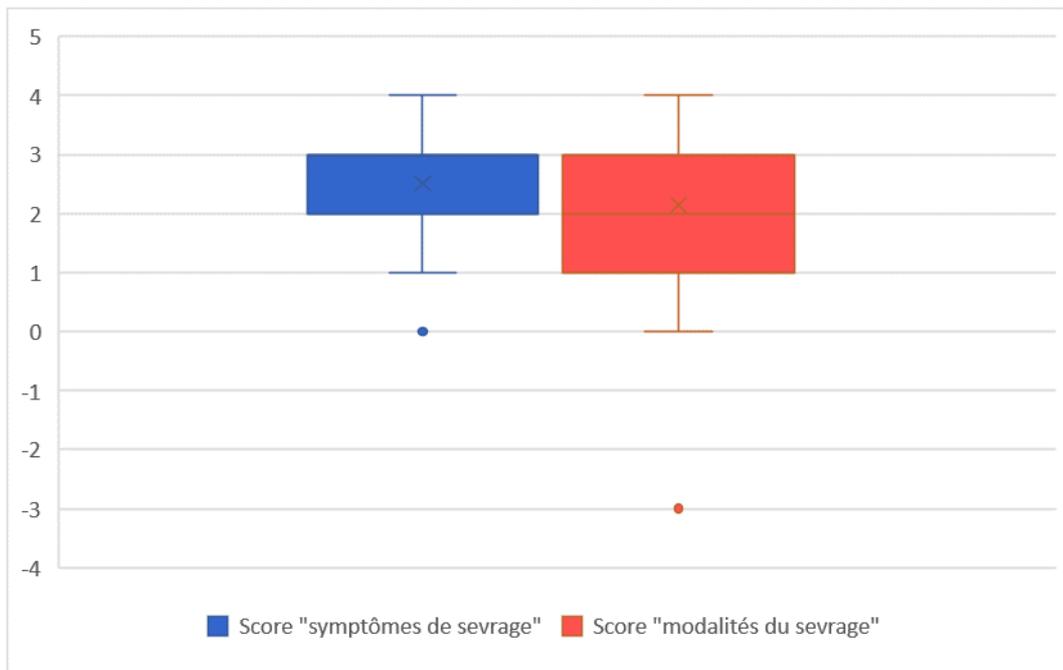


Figure 11 : Score de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant les items « symptômes de sevrage » et « modalités du sevrage »

Le score médian de connaissances concernant les symptômes de sevrage de la PREGABALINE était positif, à 3 (Q1-Q3 : [2 ; 3]). Pour cet item, seuls 4 participants obtenaient un score de connaissances à 0.

Concernant les modalités de sevrage de la PREGABALINE, un score médian de 2 (Q1-Q3 : [1 ; 3]) était retrouvé. Un score négatif de -3 était obtenu par un seul des participants.

3- Score global moyen de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE

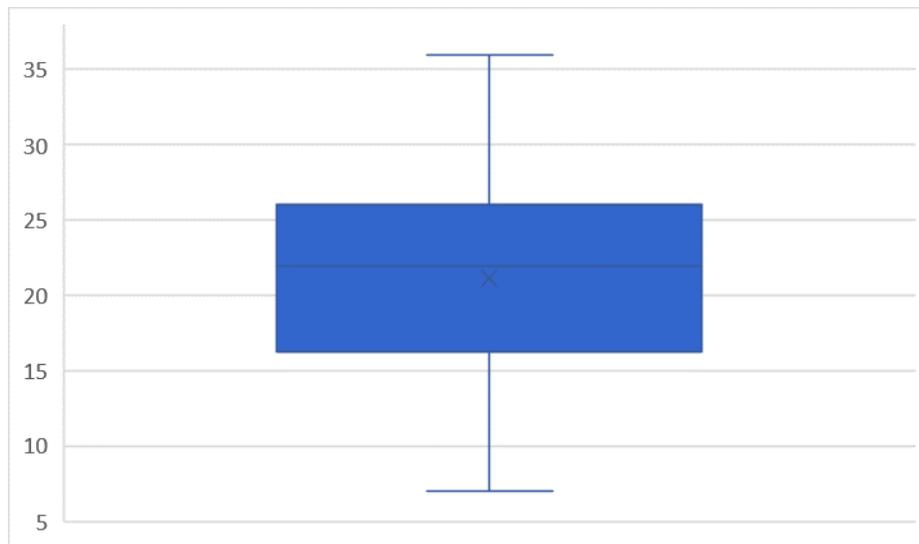


Figure 12 : Score global moyen de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE

Le score global moyen de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE était de 21,14 [19,75 ; 22,54]. Le score maximal pouvant être obtenu s'élevait à 38.

C- Analyse des moyens d'information privilégiés

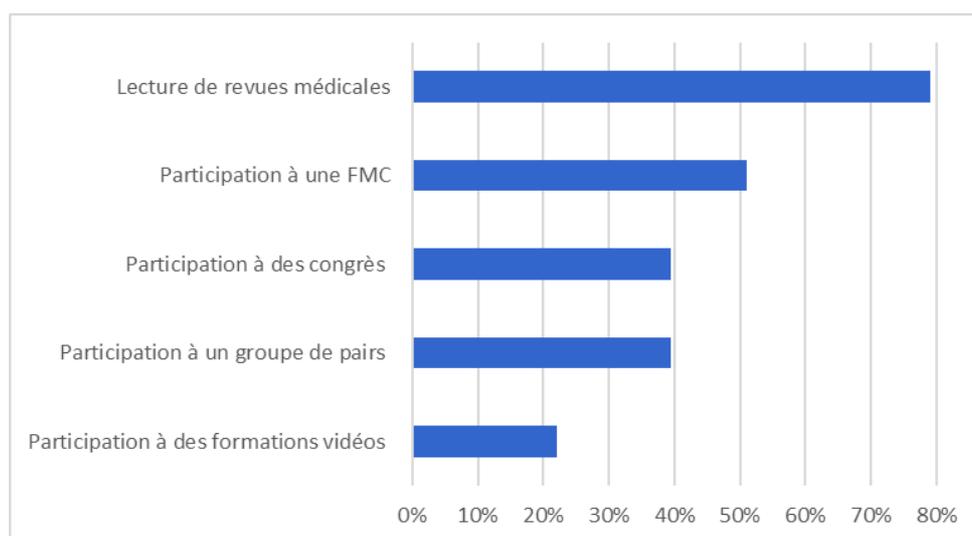


Figure 13 : Moyens d'information privilégiés par les participants sur la thématique du mésusage de la PREGABALINE

Au terme de la partie évaluation des connaissances, les médecins généralistes sélectionnaient un ou plusieurs moyens d'information par l'intermédiaire duquel ou desquels ils seraient à même de s'informer sur la thématique du mésusage de la PRE-GABALINE.

Le moyen d'information le plus plébiscité était la lecture de revues médicales. 60 participants (79%) choisissaient ce moyen d'information.

En seconde position, la participation à des groupes de Formation Médicale Continue (FMC) intéressait 39 (51%) participants.

30 participants (39,5%) envisageaient de s'informer par l'intermédiaire de congrès et de groupes de pairs. Les formations vidéo n'étaient pas le moyen d'information privilégié, 17 (22%) participants sélectionnaient cet intermédiaire.

II- Analyses bivariées

A- Score moyen en fonction du sexe du répondant

	Variables	Moyenne du score obtenu tous items confondus	Significativité
Sexe du participant	Masculin (N=41)	22,32	0,069
	Féminin (N=35)	19,77	
Lieu d'exercice	Semi-rural (N=39)	21,23	0,677
	Urbain (N=27)	21,59	
	Rural (N=10)	19,60	
Réalisation d'un DU	Non (N=51)	20,59	0,25
	Oui (N=25)	22,28	

Réalisation d'un DU en rapport avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie	Non (N=70)	20,66	0,016
	Oui (N=6)	26,83	

Tableau 1 : Score moyen obtenu tous items confondus selon différentes variables et significativité associée

Le score moyen obtenu tous items confondus était plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Respectivement, il était de 22,32 pour les hommes et de 19,77 pour les femmes. Cependant, cette différence n'était pas significative ($p=0,069$).

B- Score moyen en fonction du lieu d'exercice

Le score moyen tous items confondus n'était pas significativement différent selon le lieu d'exercice des participants. Il était de 21,59 dans le sous-groupe « urbain », 21,23 dans le sous-groupe « semi-rural » et 19,60 dans le sous-groupe « rural » ($p=0,677$).

C- Score moyen en fonction de la réalisation d'un diplôme universitaire

La réalisation d'un DU n'augmentait pas significativement le score moyen obtenu. Les 25 participants ayant réalisé un DU obtenaient un score de 22,28 contre 20,59 chez les 51 participants n'en ayant pas réalisé ($p=0,25$).

Au sein de l'échantillon, 6 participants avaient obtenu un DU présentant un lien avec la thématique du mésusage de la PREGABALINE. Ces 6 participants avaient un score moyen tous items confondus de 26,83. Ce score moyen était significativement plus élevé par rapport aux participants n'ayant pas de DU en rapport avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie ($p=0,016$).

D- Score moyen en fonction de l'âge

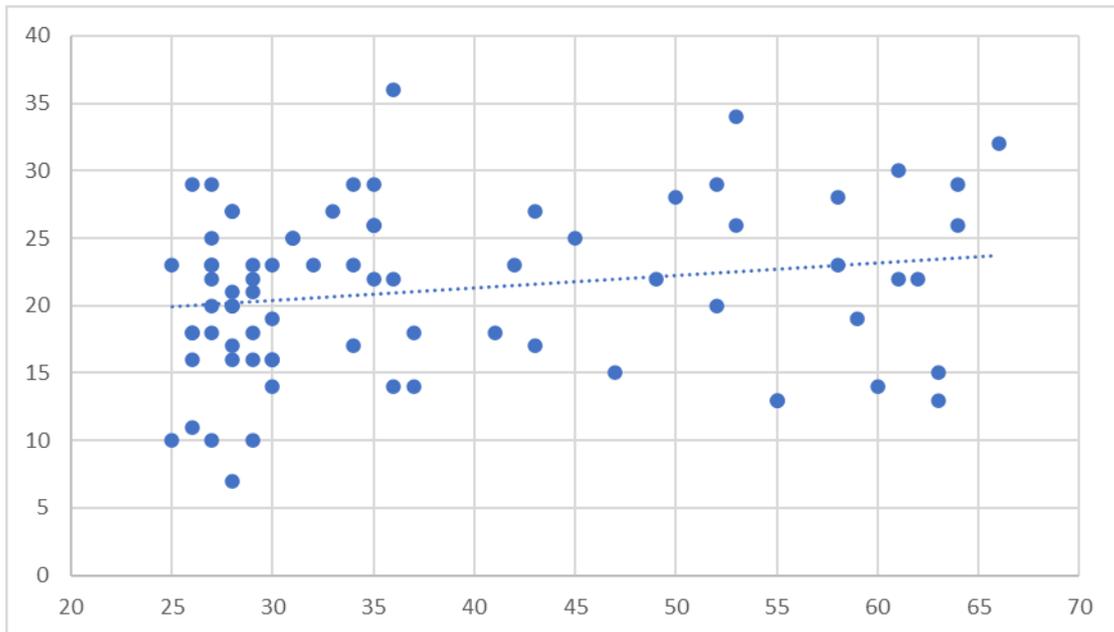


Figure 14 : Nuage de points et courbe de tendance du score moyen tous items confondus en fonction de l'âge ($p=0,084$)

L'âge n'avait pas d'influence significative sur le score moyen obtenu par les participants ($p=0,084$).

Discussion

I- Principaux résultats

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant l'usage et le mésusage de la PREGABALINE.

Les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais sur le sujet sont globalement positives et meilleures qu'attendues au départ de cette étude. Le score global moyen est de 21,14.

Pour chaque question, le score médian de connaissances est égal à 0 ou positif.

L'item semblant moins maîtrisé par les médecins généralistes est celui interrogeant la pharmacocinétique de la PREGABALINE. Plus de 50% des médecins généralistes ont répondu « Je ne sais pas » aux deux premières propositions. Ces affirmations s'intéressent à la pharmacocinétique de la PREGABALINE et notamment à son absorption en comparaison à la GABAPENTINE, participant à l'augmentation de son potentiel d'abus.

Les items du questionnaire où les médecins généralistes semblent avoir le plus de connaissances sont ceux s'intéressant à la définition du mésusage et aux profils des « mésuseurs ».

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer l'association entre le score global moyen de connaissances et certaines des caractéristiques socio-démographiques des médecins généralistes interrogés ainsi que le moyen d'information par lequel ils envisageaient de se former sur ce sujet.

Les médecins généralistes détenteurs d'un DU en rapport avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie ont un score significativement plus élevé que ceux n'ayant pas de formation supplémentaire dans ce domaine.

Le score global moyen tous items confondus est plus élevé pour les participants de sexe masculin que pour les femmes mais de manière non significative.

Les autres caractéristiques des répondants notamment l'âge et le lieu d'exercice n'influencent pas significativement le score global moyen de connaissances.

Le moyen d'information le plus plébiscité par les médecins généralistes est la lecture de revues médicales.

II- Discussion de la méthode

A- Forces de l'étude

Dans la littérature, il n'a pas été retrouvé d'étude similaire réalisée dans le Nord et le Pas-de-Calais. En 2021, une étude menée pour un doctorat de pharmacie et coordonnée par le CEIP-A de Nancy a été réalisée. L'objectif principal de cette étude était de faire un état des lieux des connaissances des médecins généralistes concernant les gabapentinoïdes (PREGABALINE et GABAPENTINE). Les résultats étaient exprimés en effectif (pourcentage ou nombre de sujets), il n'y avait pas d'établissement d'un score comme au sein de notre étude. Les objectifs secondaires s'intéressaient à la pratique des médecins généralistes en lien avec cette classe médicamenteuse (26).

Au sein de notre étude, nous avons fait le choix d'interroger uniquement les connaissances et non la pratique des médecins généralistes, permettant l'obtention

d'un questionnaire court, dont le temps de réponse était de moins de 5 minutes. La durée de notre questionnaire permettait de limiter le biais de non-réponse.

Par ailleurs, un nombre de sujets nécessaires avait été préalablement calculé à 62 répondants. Notre étude a obtenu 76 réponses après relance.

Notre étude s'intéressait également à l'incertitude des médecins généralistes au travers de la réponse « Je ne sais pas », dans la thématique de l'usage et du mésusage de la PREGABALINE. L'incertitude est constitutive de l'exercice du médecin généraliste. Ici, nous faisons intervenir l'incertitude sur le front des savoirs. Il en existe 3 niveaux différents. Le premier « résulte d'une maîtrise incomplète ou imparfaite du savoir disponible », le second niveau « dépend des limites propres à la connaissance médicale », et le troisième correspond à la difficulté pour un praticien de faire la part entre le premier et le deuxième niveau (27).

Cette possibilité de réponse « Je ne sais pas » a son importance. Le médecin généraliste peut alors faire par lui-même le bilan des connaissances déjà acquises et de celles qui lui restent à acquérir. Ainsi le but de notre étude n'est en aucun cas de stigmatiser ou de pointer un défaut de connaissances des médecins généralistes sur le sujet, mais d'établir quelles sont les connaissances à actualiser dans ce domaine. Le savoir total est une utopie en médecine générale.

B- Faiblesses de l'étude

La diffusion du questionnaire a été moins évidente que prévu avant le début de l'étude. L'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) ainsi que les Ordres des médecins du Nord et du Pas-de-Calais ont été contactés pour diffuser par mail le questionnaire auprès des médecins généralistes. L'URPS et l'Ordre des médecins du

Pas-de-Calais n'ont pas répondu positivement à notre demande. Le recrutement s'est alors fait par l'intermédiaire de l'Ordre des médecins du Nord, de groupes de FMC dans le Pas-de-Calais et du département de médecine générale de la FMM.

Notre échantillon n'est pas représentatif des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. En effet, notre échantillon comporte des praticiens plus jeunes avec un âge médian de 33,5 ans. Les dernières données de démographie médicale, datant de Janvier 2023 retrouvaient un âge moyen de 48,3 ans dans le Nord et 50,6 ans dans le Pas-de-Calais. Malgré la féminisation de la profession, notre échantillon comportait 54% de répondants de sexe masculin. Au sein de l'atlas de la démographie médicale, le taux de féminisation était de 47,2% pour le nord et de 40,6% pour le Pas-de-Calais (28).

Parmi les 76 répondants à notre étude, 6 déclaraient avoir fait un DU présentant un lien avec notre sujet. Le score moyen tous items confondus était significativement plus haut en comparaison aux autres participants. Ces répondants ont été certainement plus sensibles à un sujet qu'ils affectionnent. On ne peut pas méconnaître un biais de sélection.

III- Discussion des résultats

Comme dit précédemment, une des forces de notre étude est son caractère unique. En effet, il s'agit de la première étude d'évaluation des connaissances des médecins généralistes concernant la PREGABALINE, réalisée dans le Nord et le Pas-de-Calais. Il s'agit aussi de la première étude sur le sujet évaluant les connaissances, à l'aide d'un score. L'unicité de notre étude rend la comparaison à d'autres études plus complexe.

Une seule étude évaluant les connaissances des médecins généralistes sur la PREGABALINE a été retrouvée. L'étude de Maëva Bourgeois a été réalisée en 2021 auprès des médecins généralistes des régions Grand Est et Bourgogne Franche Comté. La partie « connaissances » s'intéressait aux indications, risques et effets recherchés de la PREGABALINE (26).

Dans son étude, les connaissances dans le domaine « indications » sont contrastées, comme au sein de la nôtre. Les médecins généralistes mentionnent massivement l'indication dans les douleurs neuropathiques. L'indication dans les troubles anxieux généralisés semble moins maîtrisée. La fibromyalgie est également notifiée par certains médecins généralistes, comme indication à la PREGABALINE, malgré que celle-ci soit hors AMM (26).

En ce qui concerne les phénomènes potentiels liés à l'utilisation des gabapentinoïdes, l'étude de Maëva Bourgeois rapporte qu'ils sont moyennement connus des médecins généralistes. 66% évoquent un risque de dépendance à la PREGABALINE lors d'un traitement de douleur chronique et 51% rapportent un risque de dépression respiratoire en association avec les médicaments opioïdes (26). Ces risques ont l'air mieux maîtrisés au sein de notre étude. 93% des médecins généralistes

citent ce risque de dépendance et 77,6% la nécessité d'une adaptation posologique et d'une titration prudente lors de l'association PREGABALINE-opioïdes (Annexe 2).

Les effets psychoactifs recherchés diffèrent de ceux interrogés dans notre étude, hormis l'effet euphorisant. Les médecins généralistes du Grand Est et de Bourgogne Franche Comté étaient interrogés sur les éventuels effets sédatifs, euphorisants, psychédéliques et entactogènes. L'effet sédatif apparaît comme bien connu des médecins généralistes, contrairement aux autres effets psychoactifs, peu connus des praticiens (26). Au sein de notre étude, les effets antalgiques et anxiolytiques de la PREGABALINE sont correctement maîtrisés par les médecins généralistes. L'effet euphorisant semble mieux connu que dans l'étude de Maëva Bourgeois, avec 68,4% des médecins généralistes qui le citent. La proposition soulignant son utilisation par les « mésuseurs » dans l'aide au sevrage aux opioïdes divise les médecins généralistes. Seuls 22,4% des médecins généralistes ont répondu correctement à cette question (Annexe 2).

L'étude de Maëva Bourgeois ne s'intéressait pas aux autres domaines de connaissances sur la PREGABALINE abordés dans notre thèse.

L'étude de cohorte rétrospective menée par le CEIP-A de Toulouse souligne le risque d'abus plus important de la PREGABALINE, en comparaison avec la GABAPENTINE et la DULOXETINE, s'expliquant en partie par sa pharmacocinétique (17). L'item semblant le moins maîtrisé au sein de notre étude est justement celui interrogeant ce domaine. Une meilleure connaissance de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la PREGABALINE permettrait aux praticiens une meilleure compréhension du potentiel d'abus notable de la PREGABALINE. Elle permettrait également de mieux comprendre les adaptations posologiques nécessaires en

fonction des différentes pathologies d'organes et des risques lors de certaines associations médicamenteuses.

Dans cette étude, les résultats montraient que la probabilité de dépasser la posologie maximale était significativement plus élevée avec la PREGABALINE qu'avec la GABAPENTINE ou la DULOXETINE (17). Au sein de notre étude, la posologie maximale de la PREGABALINE n'était pas correctement assimilée par les médecins généralistes. Plus de 50% ne répondaient pas correctement (« Faux » ou « Je ne sais pas ») à la proposition interrogeant cette posologie maximale (Annexe 2), le risque étant que le praticien prescrive à son patient une posologie trop élevée, participant au trouble de l'usage.

L'item « Profils des « mésuseurs » » semble bien connu des médecins généralistes. Cette bonne maîtrise de connaissances est d'autant plus précieuse que le mésusage de la PREGABALINE peut toucher aussi bien des sujets aux antécédents psychiatriques ou d'abus de substances que des sujets sans antécédent. La prescription de la PREGABALINE doit faire l'objet d'un repérage des facteurs de risque de mésusage par le praticien. Ce repérage pourrait éventuellement se faire à l'aide d'un questionnaire spécifique rapide qui reste à élaborer, comme cela se fait déjà pour d'autres substances. 25% des médecins généralistes ne connaissent pas l'existence de ces questionnaires (Annexe 2).

En plus du repérage des facteurs de risques, le médecin généraliste doit délivrer une information éclairée au patient sur la PREGABALINE et son risque de mésusage. Ce risque de mésusage est à évaluer par le prescripteur à l'initiation mais aussi lors du suivi. Ce d'autant que le risque d'évolution vers une dépendance primaire chez des sujets sans antécédents d'abus apparaît comme plus important avec la PREGABALINE qu'avec la GABAPENTINE ou la DULOXETINE (17).

L'étude de Ventelou et al., publiée en 2009 a été réalisée auprès de médecins généralistes de la région Provence Alpes Côte d'Azur. Cette étude, dont l'objectif était d'évaluer l'implication des médecins généralistes libéraux dans le bon usage des médicaments, retrouve que 87,3% des médecins interrogés s'appliquent à repérer « très souvent » à « souvent » les effets des polys-prescriptions chez leurs patients âgés mais 53,7% informent « parfois » à « jamais » des risques d'automédications (29).

L'étude de Masson et al., publiée en 2021 est une étude observationnelle rétrospective des cas de trouble de l'usage et de syndrome de sevrage à la PREGABALINE entre 2019 et 2020 au centre d'addictovigilance de Montpellier. Les symptômes de sevrage, d'ordre neuropsychologiques semblent être connus par les médecins généralistes interrogés dans notre étude. Malgré l'absence de recommandations, le sevrage des usagers est majoritairement pratiqué en milieu hospitalier, à l'aide d'une décroissance progressive de la PREGABALINE, de benzodiazépines et d'antalgiques (PARACETAMOL et/ou NEFOPAM) (30).

Suite à ce risque de mésusage pouvant être responsable d'effets indésirables graves, les modalités de prescription ont été modifiées le 24 mai 2021. Cet item est correctement maîtrisé par les médecins généralistes dans l'ensemble, en dehors de la durée maximale de délivrance de la PREGABALINE.

Au sein de l'étude de Maëva Bourgeois, le recueil de données a été mené auprès des médecins généralistes quelques semaines seulement après les modifications de conditions de prescription de la PREGABALINE. Lors de la comparaison de nos deux études, certaines connaissances semblent être mieux maîtrisées par notre groupe de médecins généralistes, c'est notamment le cas du risque de dépendance, du risque de dépression respiratoire en association avec les médicaments opioïdes et de l'effet

euphorisant recherché par les « mésuseurs » (26). Cela peut possiblement s'expliquer par le laps de temps nécessaire entre la mise en place des nouvelles recommandations et l'intégration progressive à la pratique des médecins généralistes.

Comme vu plus haut, d'autres domaines de connaissances concernant la PREGABALINE semblent encore à améliorer. On observe que les médecins généralistes détenteurs d'un DU en rapport avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie ont un score significativement plus élevé.

La Stratégie Interministérielle de Mobilisation contre les Conduites Addictives (SIMCA) 2023-2027 soulignent que 62% des médecins généralistes n'ont pas reçu de formation spécifique en addictologie. Une meilleure prise en charge des usagers de drogues par le médecin généraliste passe par une formation adéquate en addictologie, une meilleure coordination entre les professionnels de premier recours et le secteur spécialisé ainsi que par la construction de référentiels et de RBP pour une harmonisation des pratiques professionnelles (31).

Il pourrait être intéressant de proposer aux médecins généralistes qui le souhaitent une formation en addictologie complémentaire en plus de celle reçue lors des études de 2^{ième} cycle. Cette formation pourrait se faire au cours d'un stage libre dans un service d'addictologie ou de psychiatrie au cours du 3^{ième} cycle. La faculté de médecine de Lille propose un DU en addictologie à destination des infirmiers et un DIU « Formation des professionnels de santé à la prise en charge de la douleur » à destination des infirmiers, psychologues et kinésithérapeutes. Seul un AUEC « Soigner le stress et l'anxiété » est actuellement accessible aux médecins (32).

Pour les médecins généralistes ne souhaitant pas débiter une formation supplémentaire (DU, DIU, AUEC...), d'autres moyens d'information sur le sujet peuvent être utilisés. Des revues médicales récentes, à destination des médecins

généralistes, s'intéressent au sujet et alertent sur le mésusage de la PREGABALINE et le risque de dépendance (33). Au cours du 16^{ième} congrès de médecine générale, la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) est intervenue au cours d'une plénière abordant le sujet du repérage des conduites addictives et des microstructures médicales spécialisées (34). La MILDECA a également soutenu le Collège de médecine générale dans la création d'un kit addictions contenant des fiches thématiques (35). Ces fiches thématiques n'abordent pour le moment pas le sujet des gabapentinoïdes. Dans la fiche sur les médicaments substitutifs aux opioïdes, le risque de dépression respiratoire en association aux gabapentinoïdes est signalé. Des formations de e-learning se développent aussi dans le domaine des addictions (36).

Un autre axe d'amélioration pour la prise en charge de ces patients souffrant de troubles de l'usage est une meilleure coordination des acteurs de soin de premier recours entre eux, ainsi qu'avec le secteur spécialisé. Cette meilleure coordination passe d'abord par une meilleure communication entre médecin généraliste et pharmacien. Cette communication entre acteurs de premier recours d'un même secteur permettrait de limiter le nomadisme médical et pharmaceutique, de prévenir d'une suspicion d'ordonnance falsifiée ou volée, de repérer des signes de mésusage (chevauchement d'ordonnances, augmentation rapide des posologies, associations médicamenteuses...), de mener des actions communes de prévention localement. L'utilisation d'une plateforme sécurisée pour l'envoi d'ordonnances de produits ou médicaments à risque de détournement directement entre pharmacien et médecin généraliste paraît être une solution pour lutter contre le mésusage et pourrait faire l'objet d'un prochain travail de recherche.

Conclusion

Les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant l'usage et le mésusage de la PREGABALINE sont globalement positives et semblent meilleures que lors de la précédente étude s'intéressant au sujet.

La réalisation d'un DU en lien avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie permet l'obtention d'un score de connaissances significativement plus élevé.

De nombreux outils de formation sont à la disposition des médecins généralistes pour continuer à se former dans le domaine de l'addictologie.

Références

1. Rôle du médecin traitant et parcours de soins coordonnés [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/etre-bien-rembourse/medecin-traitant-parcours-soins-coordonnes>
2. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2023]. Se former tout au long de sa carrière. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/carriere/former-long-carriere>
3. Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982
4. Cracowski JL, Muller S, Anglade I, Bonnefond G, Bouhanick B, Bouquet S, et al. Prévention des risques liés à un usage inapproprié/consommation inutile des médicaments. *Thérapie*. 2022;77(1):69-78.
5. ANSM [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Dossier thématique - La prévention du mésusage à l'ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>
6. Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
7. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
8. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. août 2017;38(8):539-46.
9. Pratiques de prescription d'antalgiques opioïdes en médecine générale - Tendances 156 - avril 2023 - OFDT. [cité 13 août 2023]; Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/tendances/pratiques-de-prescription-dantalgiques-opioides-en-medecine-generale-tendances-156-avril-2023/>
10. Benkiran L. Le médecin généraliste face aux principales addictions aux produits (tabac, alcool, cannabis, opiacés, cocaïne): freins au repérage et à la gestion dans la pratique courante: enquête qualitative réalisée auprès de 20 praticiens de la région PACA.
11. Lemaire T. Freins et leviers dans la pratique de la réduction des risques et des dommages en médecine générale lors de la prise en charge des patients consommateurs d'opioïdes en Basse-Normandie.

12. Roche S, Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ? L'Encéphale. 1 oct 2020;46(5):372-81.
13. Addictovigilance [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Bulletin « Une crise des gabapentinoïdes ? » Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/bulletin/bulletin-n11-septembre-2019/>
14. syndrome_fibromyalgique_de_ladulte_-_rapport_dorientation.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/syndrome_fibromyalgique_de_ladulte_-_rapport_dorientation.pdf
15. VIDAL [Internet]. [cité 10 oct 2023]. PREGABALINE BIOGARAN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pregabaline-biogaran-75379.html>
16. VIDAL [Internet]. [cité 10 oct 2023]. GABAPENTINE MYLAN. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/gabapentine-mylan-42140.html>
17. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 août 2023]. LYRICA (prégabaline). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2771881/fr/lyrica-pregabaline
18. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R, et al. Risk to heroin users of poly-drug use of pregabalin or gabapentin. Addict Abingdon Engl. sept 2017;112(9):1580-9.
19. 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.
20. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. Drugs. janv 2021;81(1):125-56.
21. ANSM [Internet]. [cité 11 oct 2023]. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
22. ANSM [Internet]. [cité 16 août 2023]. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
23. Addictovigilance [Internet]. [cité 4 mai 2023]. OSIAP. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
24. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. Douleur Analgésie. juin 2020;33(2):101-12.

25. ANSM [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques>
26. Bourgeois M. Usage et mésusage des gabapentinoïdes: connaissances et modalités de prescription [Internet] [Thèse d'exercice]. [2012-....., France]: Université de Lorraine; 2021 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/PHA_T_2021_2087_BOURGEOIS_MAEVA.pdf
27. Bloy G. L'incertitude en médecine générale : sources, formes et accommodements possibles. *Sci Soc Santé*. 2008;26(1):67-91.
28. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2023 [cité 21 déc 2023]. Publication de l'atlas de la démographie médicale 2023. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/publication-latlas-demographie-medicale-2023>
29. Ventelou B, Rolland S. Évaluation de l'implication des médecins généralistes libéraux dans le bon usage des médicaments. *Santé Publique*. 2009;21(2):129-38.
30. Masson E. EM-Consulte. [cité 20 déc 2023]. Comment prendre en charge le sevrage en prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage ? Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1438944/comment-prendre-en-charge-le-sevrage-en-pregabalin>
31. Nous connaître | MILDECA [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/nous-connaître>
32. Classement par diplômes - UFR3S [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://ufr3s.univ-lille.fr/formation-continue/medecine/diplomes>
33. Gabapentine et prégabaline : gare au risque d'abus et dépendance [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/gabapentine-et-pregabaline-gare-au-risque-dabus-et-dependance>
34. Retour sur la présence de la MILDECA au 16ème Congrès de Médecine Générale | MILDECA [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/retour-sur-la-presence-de-la-mildeca-au-16eme-congres-de-medecine-generale>
35. CMG [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Addictions et médecine générale 2022. Disponible sur: <https://www.cmg.fr/addictionsmg/>
36. Formation e-Learning : Traitement de substitution aux opiacés - Prise en charge à l'officine des patients dépendants aux opiacés | MILDECA [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/formation-e-learning-traitement-de-substitution-aux-opiacés-prise-en-charge-lofficine-des-patients>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais

Evaluation des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais concernant la PREGABALINE (LYRICA) : usage et mésusage

Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse de médecine générale, je vous propose de participer à une étude dont l'objectif est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas de Calais concernant la PREGABALINE (LYRICA)

Pour y être éligible, vous devez avoir passé le concours de l'ECN, être en cours d'internat de médecine générale ou être médecin généraliste thésé ou non thésé, quel que soit le mode (activité spécifique exclusive...) et le lieu d'exercice (libéral, hospitalier...). Vous devez exercer dans le département du Nord ou du Pas de Calais.

Ce questionnaire est anonyme et vous prendra moins de 5 minutes.

Merci du temps que vous y consacrerez.

Êtes vous ?

- Une femme
- Un homme

Quel âge avez-vous ?

20 80

En quelle année avez-vous passé le concours de l'internat ?

1962 2022

Quelle est votre activité professionnelle actuelle ?

- Interne de médecine générale
- Remplaçant non thésé
- Remplaçant thésé
- Installé
- Hospitalier
- Mixte
- Autre

Autre :

Selon vous, quel type de médecine générale exercez-vous ?

- Rurale
- Semi rurale
- Urbaine

Avez-vous réalisé des diplômes universitaires (DU) ?

- Non
- Oui, lequel ?

Oui, lequel ? :

Concernant la pharmacocinétique de la PREGABALINE,

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Elle diffère de la pharmacocinétique de la GABAPENTINE, ce qui augmente son potentiel d'abus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La PREGABALINE est moins rapidement absorbée que la GABAPENTINE, surtout lors d'une prise à jeun	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'élimination de la PREGABALINE est hépatique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les indications de la PREGABALINE sont les suivantes :

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
La fibromyalgie .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les troubles anxieux généralisés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
L'épilepsie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les neuropathies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Concernant la posologie et le mode d'administration,

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Elle doit être instaurée progressivement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sa dose maximale est de 900mg par jour	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La posologie doit être adaptée à la fonction rénale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une adaptation de dose et une titration prudente sont nécessaires en association avec les opioïdes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les effets indésirables de la PREGABALINE peuvent être :

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Un risque de dépendance .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une confusion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une alopecie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des convulsions	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Concernant les modalités de prescription de la PREGABALINE,

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
La prescription se fait sur une ordonnance sécurisée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Elle doit être rédigée en toutes lettres	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La durée maximale de délivrance est de 28 jours	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les nouvelles modalités de prescription font suite à une augmentation des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Concernant le mésusage,

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Il est défini par une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il est caractérisé par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il peut correspondre à une utilisation intentionnelle d'un médicament, en dehors de l'indication pour laquelle il a obtenu l'AMM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Il existe des questionnaires permettant de dépister le mésusage de certaines substances	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Concernant le profil des mésuseurs, il peut s'agir :

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
De sujets sans antécédents d'abus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
De sujets ayant des antécédents de consommations de substances psychoactives	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
De sujets qui ont bénéficié d'une prescription initiale conforme à l'AMM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Concernant les effets recherchés d'un mésusage de la PREGABALINE, ils peuvent être :

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Antalgiques .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Euphorisants	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anxiolytiques	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Utilisés dans l'aide au sevrage des opioïdes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les symptômes d'un sevrage en PREGABALINE peuvent se manifester par :

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Des céphalées .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des idées noires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un myosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une agitation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Lors du repérage d'un mésusage de PREGABALINE, un sevrage peut être initié. Quelles en sont les modalités ?

	Vrai	Faux	Je ne sais pas
Un relais par un opioïde .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un relais par des benzodiazépines	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un arrêt immédiat de la substance mésusée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une décroissance progressive	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si vous deviez vous informer à propos du mésusage de la PREGABALINE, quels moyens parmi les suivants choisiriez-vous ?

- Lecture de revues médicales
- Participation à un groupe de pairs
- Participation à des congrès
- Participation à des formations vidéos
- Participation à un groupe de FMC
- Autre

Autre :

Conformément au décret n°2016-1872 du 26 décembre 2016 modifiant le décret n°2005-1309 du 20 octobre 2005, pris pour application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les recherches, études ou évaluations dans le domaine de la santé relèvent du régime de demande d'autorisation auprès de la CNIL.

Cependant, cette étude garantissant une anonymisation des données absolue et irréversible rendant impossible l'identification des participants, elle ne requiert aucune autorisation auprès de la CNIL. Elle n'est pas non plus soumise au RGPD.

Annexe 2 : Réponses obtenues au questionnaire concernant chaque item des généralités, de l'usage et du mésusage de la PREGABALINE en effectifs (pourcentage)

	Affirmations par item	Pourcentage de réponses « VRAI »	Pourcentage de réponses « FAUX »	Pourcentage de réponses « Je ne sais pas »
Item Pharmacocinétique	Elle diffère de la pharmacocinétique de la GABAPENTINE, ce qui augmente son potentiel d'abus	47,4%	2,6%	50%
	La PREGABALINE est moins rapidement absorbée que la GABAPENTINE, surtout lors d'une prise à jeun	11,8%	19,7%	68,4%
	L'élimination de la PREGABALINE est hépatique	40,8%	23,7%	35,5%
Item Indication	Fibromyalgie	42,1%	48,7%	9,2%
	Troubles anxieux généralisés	32,9%	53,9%	13,2%
	Epilepsie	67,1%	25%	7,9%
	Neuropathies	98,7%	1,3%	0%

	Affirmations par item	Pourcentage de réponses « VRAI »	Pourcentage de réponses « FAUX »	Pourcentage de réponses « Je ne sais pas »
Item Posologie et mode d'administration	Instauration progressive	96,1%	3,9%	0%
	Dose maximale de 900mg par jour	23,7%	51,3%	25%
	Posologie adaptée à la fonction rénale	60,5%	15,8%	23,7%
	Adaptation de dose et titration prudente en association avec les opioïdes	77,6%	2,6%	19,7%
Item Effets indésirables	Risque de dépendance	93,4%	2,6%	3,9%
	Confusion	90,8%	0%	9,2%
	Alopécie	2,6%	21,1%	76,3%
	Convulsions	40,8%	25%	34,2%
Item Modalités de prescription	Prescription sur ordonnance sécurisée	96,1%	2,6%	1,3%
	Rédaction en toutes lettres	89,5%	9,2%	1,3%
	Durée maximale de délivrance de 28 jours	63,2%	34,2%	2,6%
	Les nouvelles modalités de prescription font suite à une augmentation des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées	97,4%	0%	2,6%
Item Définition du mésusage	Utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit	82,9%	14,5%	2,6%
	Caractérisé par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance	93,4%	3,9%	2,6%
	Utilisation intentionnelle d'un médicament, en dehors de l'indication pour laquelle il a obtenu l'AMM	88,2%	10,5%	1,3%
	Il existe des questionnaires permettant de dépister le mésusage de certaines substances	75%	0%	25%
Item Profils des méseuseurs	Sujets sans antécédents d'abus	90,8%	1,3%	7,9%
	Sujets ayant des antécédents de consommations de substances psychoactives	98,7%	0%	1,3%
	Sujets qui ont bénéficié d'une prescription initiale conforme à l'AMM	89,5%	5,3%	5,3%

Item Effets recherchés	Antalgiques	86,8%	5,3%	7,9%
	Euphorisants	68,4%	10,5%	21,1%
	Anxiolytiques	84,2%	6,6%	9,2%
	Utilisés dans l'aide au sevrage opioïdes	22,4%	31,6%	46,1%

	Affirmations par item	Pourcentage de réponses « VRAI »	Pourcentage de réponses « FAUX »	Pourcentage de réponses « Je ne sais pas »
Item Symptômes de sevrage	Céphalées	88,2%	0%	11,8%
	Idées noires	72,4%	5,3%	22,4%
	Myosis	13,2%	22,4%	64,5%
	Agitation	86,8%	0%	13,2%
Item Modalités du sevrage	Relais par opioïdes	6,6%	56,6%	36,8%
	Relais par benzodiazépines	40,8%	31,6%	27,6%
	Arrêt immédiat de la PREGABALINE	6,6%	73,7%	19,7%
	Décroissance progressive	90,8%	2,6%	6,6%

AUTEUR : Nom : DAMBRIN Prénom : Solène

Date de Soutenance : 29/02/2024

Titre de la Thèse : Evaluation des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE (LYRICA) : usage et mésusage

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine Générale

DES : Médecine Générale

Mots-clés : Mésusage ; Pregabaline ; Connaissances ; Médecine Générale

Résumé :

Contexte : Depuis quelques années, le mésusage des gabapentinoïdes est en plein essor et concerne particulièrement la PREGABALINE. Le médecin généraliste a un rôle central à jouer dans la prévention, le diagnostic, le suivi de ce trouble de l'usage... Une meilleure prise charge de ces patients nécessite des connaissances spécifiques dans le domaine de l'addictologie. L'objectif de cette étude était d'évaluer les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant l'usage et le mésusage de la PREGABALINE.

Matériel et Méthodes : Cette étude observationnelle, prospective, a été conduite auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais, au moyen d'un questionnaire diffusé par mail. Chaque question s'intéressait à interroger un item des généralités, de l'usage et du mésusage de la PREGABALINE. A l'aide des réponses obtenues, un score de connaissances pour chaque item et un score global moyen étaient réalisés.

Résultats : 76 réponses ont été collectées. Le score global moyen de connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant la PREGABALINE est de 21,14. La réalisation d'un DU en rapport avec la psychiatrie, l'addictologie, l'algologie ou la pharmacologie augmente significativement le score global moyen ($p=0,016$). Les autres caractéristiques sociodémographiques des participants ne semblent pas avoir d'influence significative sur le score global moyen. Les médecins généralistes interrogés semblaient plus sensibles à se former sur le sujet du mésusage de la PREGABALINE, à l'aide de revues médicales.

Conclusion : Les connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant l'usage et le mésusage de la PREGABALINE sont globalement positives. Cependant, une formation continue dans le domaine de l'addictologie semble nécessaire à l'exercice du médecin généraliste, pour une prise en charge optimale des patients souffrant de troubles de l'usage.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Asseseurs : Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Directeur : Monsieur le Docteur Sébastien DAMBRY