

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 05/01/2026

Par M. VALENDUC Paul



ETUDE DU POTENTIEL DE MESUSAGE DES GABAPENTINOIDES

Membres du jury :

Président : M. GERVOIS Philippe, Pharmacien Enseignant, Maître de conférences des Universités, Professeur de biochimie, Université de Lille

Assesseur : M. ANTHERIEU Sébastien, Maître de conférences des Universités, Professeur de Toxicologie et de santé publique, Université de Lille

Membre extérieur : Mme CLAVEL Sophie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Sainte-Catherine à Longuenesse

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 2/12

Université de Lille


Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN



	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/12

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/12


M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/12

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/12

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/12



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/12

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais


 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/12

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/12

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/12


M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 12/12

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse Monsieur Philippe GERVOIS,

Je vous remercie de faire l'honneur de présider ma thèse. Je tiens à vous témoigner mon profond respect et ma reconnaissance. Je vous remercie de m'avoir encadré et accompagné tout au long de l'écriture de ma thèse. Merci pour votre confiance, vos relectures et vos conseils qui ont permis la concrétisation de ce travail.

A Monsieur ANTHÉRIEU Sébastien,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'accepter de consacrer votre temps en examinant ce manuscrit. Merci d'avoir su vous rendre disponible pour cette soutenance.

A Monsieur Frederic CLAVEL et à Mme Sophie CLAVEL,

Je vous remercie sincèrement pour votre implication dans le suivi de ce travail. Votre contribution a enrichi cette thèse par l'aide que vous m'avez apportée dans la diffusion du questionnaire au sein de votre pharmacie. Je vous suis reconnaissant pour votre confiance et vous remercie également pour les conditions que vous m'offrez au travail et qui me permettent de m'épanouir dans le cadre de mon exercice officinal.

A l'ensemble de l'équipe officinale de la Pharmacie Sainte Catherine,

Merci pour la joie et la bonne humeur que vous apportez au travail, et ce au quotidien. Je suis heureux de pouvoir travailler à vos côtés et de faire partie de cette équipe officinale.

A mes parents,

Je vous dédie cette thèse. Je vous remercie également de m'avoir toujours apporté un soutien indéfectible ; de m'avoir gratifié de votre amour et de constamment m'aider dans l'aboutissement de mes projets autant personnels que professionnels. Je vous remercie de m'avoir soutenu tout au long de mes études.

A mes sœurs Louise et Claire, A mes grands-parents, A ma famille,

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien moral constant. Merci d'avoir toujours été présent pour moi. Je suis incroyablement chanceux de vous avoir à mes côtés. Vous avez toujours été là pour moi, dans les moments de doute comme dans ceux de réussite.

A mes amis,

Je souhaite tout particulièrement remercier Anthony, avec qui j'ai bravé toutes ces années riches en émotions. Ces années étudiantes furent un long marathon, tant dans les révisions que par les distances parcourues pour aller de soirée en soirée. Je tiens également à remercier Manon, une amie chère à mes yeux, pour les rires qu'on a partagés. Habiter à deux rues de chez moi était une brillante idée pour la préparation des apéros. Je souhaite remercier mes amis et aujourd'hui confrères et consœurs que j'ai pu rencontrer à travers mon groupe d'intégration et qui se reconnaîtront. Merci à vous pour ces moments passés, vous avez énormément contribué à mon épanouissement. J'ai beaucoup de chance de vous avoir rencontré. Je souhaite remercier mes binômes de TP, avec qui je parvenais toujours à rendre de bons résultats entre deux fous rires. Je souhaite remercier la SABH ; merci à Louis B, Antoine et Louis P pour l'entraide et la bienveillance au sein de notre groupe. Je souhaite aussi remercier Camille, Clara, Alexandra et Sophie, d'avoir intégré un pharma dans vos soirées médecine. Enfin je tiens à remercier mes amis de la Mala, qui me suivent depuis ces longues années.

Table des matières

1.	INTRODUCTION	22
2.	GENERALITES SUR LES GABAPENTINOIDES	24
2.1	Description des gabapentinoïdes	24
2.1.1	Les représentants de la classe thérapeutique en France	24
2.1.2	Contexte de leur découverte.....	24
2.1.3	Structure chimique	25
2.2	Cible thérapeutique et mécanisme d'action	26
2.2.1	Mécanisme d'action des gabapentinoïdes.....	26
2.2.2	Structure des canaux calcique voltage dépendants (CCVD).....	27
2.2.3	Rôle de la sous unité $\alpha 2\delta$ et action des gabapentinoïdes.....	28
2.3	Profil pharmacocinétique	29
2.3.1	Absorption	29
2.3.2	Distribution.....	29
2.3.3	Métabolisation et élimination	29
2.4	Indications des gabapentinoïdes en France	30
2.4.1	L'épilepsie.....	30
2.4.2	Les douleurs neuropathiques	34
2.4.3	Les troubles anxieux généralisés	38
2.5	Les gabapentinoïdes sur le marché	40
2.5.1	Les formes galéniques commercialisées en France	40
2.5.2	Service médical rendu (SMR)	40
3.	LE MESUSAGE MEDICAMENTEUX DES GABAPENTINOÏDES.....	41
3.1	Notion de mésusage.....	41
3.1.1	Définitions du mésusage et de l'abus.....	41
3.1.2	Le mésusage médicamenteux	41

3.2	Le mésusage des gabapentinoïdes	42
3.2.1	Histoire et premières alertes des gabapentinoïdes	42
3.2.2	Motivation des usagers	43
3.2.3	Profil des usagers à potentiel d'abus	43
3.2.4	Doses concernées.....	44
3.2.5	Moyens d'approvisionnement	44
3.2.6	Témoignages des réseaux sociaux.....	47
3.2.7	Risques de l'abus et de la surconsommation	49
3.2.8	Mode de détection des gabapentinoïdes.....	50
3.3	L'addiction médicamenteuse	52
3.3.1	Définition de l'addiction	52
3.3.2	Définition de la dépendance à un produit	52
3.3.3	Facteurs à l'origine de l'addiction à un produit	53
3.3.4	Les mécanismes neurobiologiques de l'addiction.....	54
4.	ENQUETE AU SEIN D'UNE OFFICINE DES HAUTS DE FRANCE	56
4.1	Matériels et méthodes	56
4.1.1	Objectifs de l'étude	56
4.1.2	Population étudiée	56
4.1.3	Questionnaire mis en place.....	57
4.1.4	Limites de l'étude	58
4.2	Résultats de l'enquête et exploitation des données	59
4.2.1	Etude de la population participante.....	59
4.2.2	Etude de conformité réglementaire des prescriptions présentées	60
4.2.3	Potentiel de dépendance à d'autres substances	61
4.2.4	Co prescription aux autres psychotropes.....	61
4.2.5	Echelle de repérage d'une mauvaise consommation	62

4.2.6	Effets indésirables ressentis par le patient	65
4.2.7	Bénéfice ressenti par le patient	66
5.	PLACE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE AU SEIN DU RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE.....	67
5.1	L'addictovigilance.....	67
5.1.1	Rôle de l'addictovigilance en France	67
5.1.2	Organisation du réseau d'addictovigilance en France	67
5.1.3	Etudes transversales d'addictovigilance mettant en lumière le mésusage des gabapentinoïdes	68
5.2	Réglementation et conditions de délivrance à l'officine	73
5.2.1	Evolution de la réglementation et des conditions de délivrance.....	73
5.2.2	Impact du changement réglementaire.....	75
5.2.3	Le signalement des fausses ordonnances sur Amelipro	76
5.2.4	La dématérialisation à l'officine	77
5.3	Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient.....	78
5.3.1	Rôle de prévention du risque d'addiction	78
5.3.2	Rôle de repérage des comportements à risque	78
5.3.3	Rôle d'orientation.....	80
5.3.4	Accompagnement dans la prise en charge du sevrage	80
6.	CONCLUSION	82
7.	ANNEXES	83
8.	BIBLIOGRAPHIE	93

Liste des Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATV	Aire tegmentale ventrale
AVC	Accident vasculaire cérébral
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CCVD	Canaux calciques voltage-dépendants
CEIP-A	Centres d'évaluation et d'information sur la pharmaco-dépendance-addictovigilance
CSP	Code de santé publique
DTA	Décès toxique par antalgiques
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
EEG	Electro-encéphalogramme
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OMS	Organisation mondiale de la santé
OSIAP	Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible
POMI	Prescription Opioid Misuse Index
SMR	Service médical rendu
SNC	Système nerveux central
TAG	Troubles anxieux généralisés

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique du GABA et des gabapentinoïdes ²	25
Figure 2 : Mécanisme d'action des gabapentinoïdes sur les canaux calcique voltage dépendants, exemple dans une terminaison nerveuse glutamatergique ¹¹	27
Figure 3 : Structure du canal calcique voltage dépendant ¹²	28
Figure 4 : Physiologie des crises d'épilepsie d'origine focales et d'origine généralisées ¹⁹	30
Figure 5 : Emergence et disponibilité des molécules antiépileptiques depuis 1890 à nos jours en France. ²²	32
Figure 6 : Profil des gabapentinoïdes dans la prise en charge des épilepsies partielles ²⁴	33
Figure 7 : Classification des douleurs chroniques.....	35
Figure 8 : Prise en charge des douleurs neuropathiques ²⁹	37
Figure 9 : Prise en charge des troubles anxieux généralisés	39
Figure 10 : Tableau des spécialités existantes et disponibles sur le marché en France	40
Figure 11 : Service Médical Rendu (SMR) des gabapentinoïdes.....	40
Figure 12 : Illustration des tests urinaire.....	51
Figure 13 : Fonctionnement des tests urinaire	51
Figure 14 : Le triangle d'Olievenstein.....	53
Figure 15 : régions cérébrales impliquées dans le système de récompense	54
Figure 16 : Etude - Répartition des patients par molécules	59
Figure 17 : Etude - Répartition démographique des patients	60
Figure 18 : Etude - Conformité réglementaire des prescriptions présentées de prégabaline	60
Figure 19 : Etude - Dépendances potentielles de notre population d'étude	61
Figure 20 : Etude – co prescriptions avec d'autres psychotropes	62
Figure 21 : Etude – exploitation des réponses sur échelle de repérage du mésusage	63
Figure 22 : Etude – exploitation des réponses à l'auto-questionnaire	64
Figure 23 : Etude - Effets indésirables recensées par les patients.....	65

Figure 24 : Etude - Bénéfice ressenti par le patient	66
Figure 25 : Répartition géographique des 13 centres CEIP-A en France	67
Figure 26 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2018 ⁴⁹	71
Figure 27 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2019 ⁴⁹	71
Figure 28 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2020 ⁴⁹	72
Figure 29 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2021 ⁴⁹	72
Figure 30 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2022 ⁴⁹	73
Figure 31 : Exemple d'ordonnance sécurisée	74
Figure 32 : Impact du changement réglementaire sur les délivrances de la prégabaline et de la gabapentine au sein des officines françaises ⁵⁰	75

Table des annexes

Annexe 1 : Principales étiologies des douleurs neuropathiques chez l'adulte ²⁴	83
Annexe 2 : Echelle d'évaluation de la douleur neuropathique ⁵⁰	84
Annexe 3 : Questionnaire à destination du patient	85
Annexe 4 : Attestation de déclaration du questionnaire	87
Annexe 5 : Questionnaire POMI : échelle de repérage du mésusage d'antalgiques opiacés	88
Annexe 6 : Formulaire de recueil de l'enquête OSIAP	89
Annexe 7 : Lettre aux professionnels de santé du 05/05/2021	90
Annexe 8 : Interface ASAFO	92

1. INTRODUCTION

Les gabapentinoïdes forment une classe pharmacologique représentés en France par la gabapentine et la prégabaline. A l'origine découvertes en tant qu'antiépileptiques, ces deux molécules ont longtemps été présentées comme pouvant être facilement prescrites en raison de leur bonne tolérance et leur faible risque d'interactions médicamenteuses. La prescription de ces deux molécules s'est largement répandue depuis leur commercialisation. Si bien qu'on estime qu'en 2004, les ventes de prégabaline ont grimpé au 10e rang des ventes pharmaceutiques mondiales. ¹ Par ailleurs, et selon les données disponibles par Open Medic, les estimations montrent qu'en France le nombre de boîtes de prégabaline et de gabapentine délivrées en pharmacie ont été multipliés par un facteur proche de 2,4 entre 2008 et 2023.

Cependant, cette augmentation constante des prescriptions ne peut être expliquée uniquement par l'augmentation de prévalence des pathologies pris en charge par ces deux molécules. En effet, il est de plus en plus souvent mis en lumière la prescription de la gabapentine ou de la prégabaline dans diverses affections pour lesquelles aucune preuve d'efficacité n'existe car les bénéfices apportés ne sont pas encore démontrés ou montrés comme défavorables. Ce phénomène ne se limite pas uniquement à la France, c'est le cas entre autres aux Etats-Unis où plusieurs études ont déjà recensées une utilisation hors indication des gabapentinoïdes qui représentait jusqu'à plus de 80 % des prescriptions. ²

Ce mauvais usage dans le respect des recommandations n'est pas récent et est présent dès son apparition sur le marché. Il peut notamment s'expliquer par les techniques employées dans les années 1990 aux Etats-Unis afin d'en augmenter les ventes. En effet, la gabapentine avait fait l'objet de nombreuses stratégies promotionnelles auprès des médecins prescripteurs et cette forte promotion a parfois été portée sur des indications non autorisées.

Ce fort engouement autour de la prescription des gabapentinoïdes n'a pas été sans conséquence puisque ces deux molécules sont sujettes à différents mésusages de plus en plus décrits dans la littérature au même titre que les opioïdes ou les benzodiazépines. Le risque d'un mésusage n'est pourtant pas anodin car les surdosages liés à leurs mauvaises utilisations peuvent entraîner dans les cas les plus sévères, de graves complications du système nerveux central ou entraîner une dépression respiratoire parfois à l'origine de complications cardiaques.

Leur prescription nécessite donc une certaine vigilance. D'autant plus qu'on sait désormais que ces deux molécules présentent des niveaux de risque de dépendance et d'addiction importants. Ce potentiel d'abus fait aujourd'hui l'objet d'une surveillance accrue dans de nombreux pays dont la France. Ces dernières années, la gabapentine et la prégabaline ont d'ailleurs fait l'objet d'usages détournés. Considérées comme des drogues réputées peu cher et facilement accessibles en dehors du système de soin au sein de marchés noirs, l'abus de la gabapentine et de la prégabaline s'est rapidement accentué.

Lors de son exercice officinal, le pharmacien peut être confronté à un abus médicamenteux. Cet abus peut prendre de nombreuses formes, et peut être d'origine volontaire ou non. Que cet abus se fasse dans le cadre du système de soin ou en dehors, le pharmacien d'officine doit apprendre à gérer ces situations et à accompagner et orienter le patient vers une prise en charge. Il faut être conscient du risque potentiellement addictif de ces médicaments. Ce risque croît lors d'une utilisation à doses élevées et lors d'une utilisation chez des patients polymédiqués ou ayant une prédisposition aux addictions. Par ailleurs, il est nécessaire de vérifier la validité et la conformité des prescriptions et le fait que la balance bénéfice/risque reste favorable au patient. De plus, les toxicomanes passent de plus en plus de la consommation des drogues illicites à celle des médicaments censés être vendus sur ordonnance.³ Cela doit renforcer la vigilance que doit avoir le pharmacien envers de potentielles fausses ordonnances. Il convient également de rappeler que le rôle du pharmacien est aussi celui de promouvoir la santé publique ainsi que de faire de la prévention sur l'usage et le mésusage médicamenteux. Il doit apprendre à repérer les mauvais usages et à les déclarer. Malheureusement, les études permettent de constater la sous déclaration des cas observés par les différents professionnels de santé.

Malgré ce risque, cette classe pharmacologique présente un grand intérêt thérapeutique. Nous allons voir à travers cette thèse l'histoire de leur découverte et la place qu'ils ont aujourd'hui dans notre système de santé. Nous verrons également les enjeux qui ont mené à ce besoin de vigilance et les mécanismes qui induisent cette dépendance médicamenteuse. Face à l'émergence de ce phénomène et la présence de données peu nombreuses sur le sujet ; une enquête sera réalisée auprès de patients au sein d'une officine de la région des Hauts de France afin d'identifier et de caractériser ce risque lors de leur prescription au sein de la population générale. Enfin, nous verrons les possibilités de prise en charge de cette addiction médicamenteuse ainsi que les mesures préventives pouvant être apportées.

2. GENERALITES SUR LES GABAPENTINOIDES

2.1 Description des gabapentinoïdes

2.1.1 Les représentants de la classe thérapeutique en France

La première molécule de la classe des gabapentinoïdes à être apparue est le Neurontin® (gabapentine) dont le développement a commencé dans les années 70. Approuvée à partir de 1993 aux Etats-Unis et à partir de 1994 en France ; la gabapentine est un antiépileptique de deuxième génération qui s'est rapidement montré comme un anticonvulsivant puissant. Face au succès de la commercialisation de cette molécule et dans le but d'obtenir de nouveaux profils pharmacocinétiques, de nouvelles formes dérivées de la gabapentine ont été recherchées. C'est ce qui a conduit à la découverte de la gabapentine enacarbil qui est un précurseur de la gabapentine et qui a été conçu afin d'obtenir une meilleure biodisponibilité. Les essais cliniques ont par la suite montré que cette forme permettait également d'obtenir une libération prolongée. D'abord refusé par la FDA (Food and Drug Administration), elle est validée à partir de 2011 mais cette prodrogue n'a actuellement obtenu aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) en France ou en Europe.

La gabapentine sera suivie par le Lyrica® (prégabaline), autre antiépileptique et anticonvulsivant qui se présentera comme également efficace dans cette indication. Développée à partir de 1990, sa découverte est assez inhabituelle puisque qu'elle a été rapide et s'est faite par hasard en milieu universitaire par un professeur de chimie à Northwestern aux Etats-Unis. La prégabaline, autorisée en France à partir de 2004 démontrera certains avantages par rapport à la gabapentine, comme celui d'être plus rapidement absorbé, avec une meilleure biodisponibilité. ⁴

2.1.2 Contexte de leur découverte

Le premier objectif qui a motivé la recherche de cette nouvelle classe thérapeutique était la recherche d'un nouveau médicament anticonvulsivant. Pour atteindre cet objectif, les gabapentinoïdes ont été synthétisés de manière empirique en s'inspirant de la structure de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).

Le choix de s'inspirer de la structure du GABA pour rechercher un candidat médicament possédant des propriétés anticonvulsivantes s'explique par le fait que ce neurotransmetteur

possède une fonction clef au niveau du système nerveux central (SNC). En effet, il est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Ces neurones qui le libèrent sont dits gabaergiques et contrôlent le niveau d'excitation des réseaux neuronaux.

Le rôle de ce neurotransmetteur est connu depuis longtemps et celui-ci a rapidement été considéré comme jouant un rôle prépondérant dans certaines pathologies telles que l'épilepsie. En effet, il avait été remarqué que la diminution de la libération du GABA et donc du rôle inhibiteur qu'il entraîne pouvait provoquer les convulsions que l'on retrouve notamment lors de crises d'épilepsie. Il avait d'ailleurs été remarqué que l'injection de GABA au niveau du SNC entraînait des propriétés anticonvulsivantes et permettait de réduire l'intensité et la fréquence de ces crises.

Ce sont ces nouvelles connaissances qui ont motivées la recherche d'un candidat médicament dérivé du GABA. Cependant ce neurotransmetteur ne passe pas la barrière Hémato-encéphalique (BHE). Il a donc fallu rechercher une structure capable d'être pris en per os et qui mimerait l'activité du GABA ou en bloquerait ses voies de dégradation. ⁴

2.1.3 Structure chimique

Le GABA est un acide aminé très hydrophile que nous synthétisons naturellement au niveau des terminaisons pré-synaptiques. Afin de permettre aux molécules qui la miment de passer la BHE, des chaînes carbonées ont été ajoutées à la structure du GABA pour la rendre plus lipophile. C'est ce qui a conduit à la découverte de la gabapentine puis de la prégabaline, qui ont donc des structures très proches d'acide aminés. (voir Figure 1)

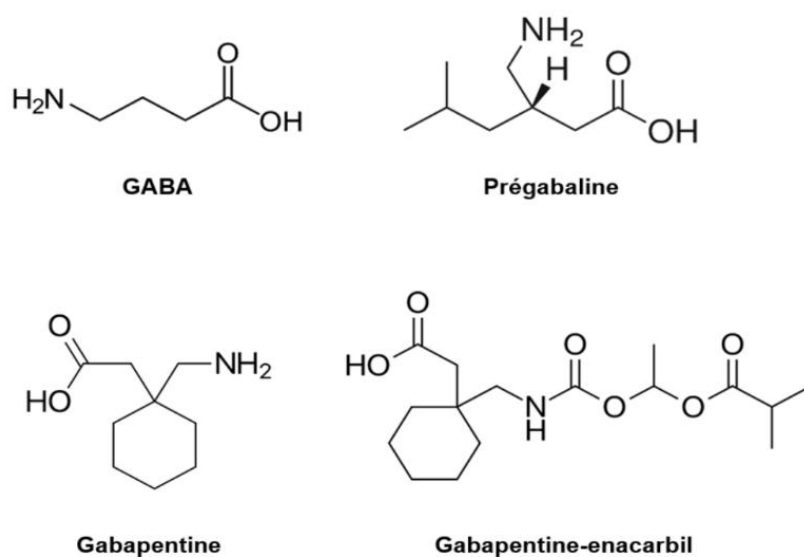


Figure 1 : Structure chimique du GABA et des gabapentinoïdes ²

Cependant, malgré la structure GABA dont ils sont dérivés ; les gabapentinoïdes n'agissent pas directement sur le récepteur GABA comme recherché initialement, et cela même en dépit de leurs similarités structurels. Ils n'ont par ailleurs aucune activité sur les récepteurs GABA-A ou GABA-B et n'ont pas d'effet non plus ni sur la synthèse, ni sur le métabolisme du GABA. Ainsi bien qu'ils soient des analogues du GABA, les études démontrent désormais que leur mécanisme d'action est tout autre. ⁵

2.2 Cible thérapeutique et mécanisme d'action

2.2.1 Mécanisme d'action des gabapentinoïdes

La pharmacologie des gabapentinoïdes n'est pas encore entièrement élucidée mais son mécanisme est considéré aujourd'hui comme non gabaergique. Alors que l'objectif initial était de renforcer l'activité inhibitrice en activant le récepteur GABA, il est admis aujourd'hui que les gabapentinoïdes agissent principalement par modulation des canaux calciques voltage-dépendants (CCVD).

Il existe une grande diversité de canaux calcique voltage dépendant dans l'organisme. Ces derniers sont très sélectifs pour le calcium. Ils sont dits voltage dépendant car c'est la dépolarisation de la membrane plasmique qui provoque leur activation et le passage du calcium à travers le pore vers le milieu intracellulaire. Ces canaux possèdent donc des fonctions clés au niveau des cellules excitables. Le canal calcique est un élément important de nombreuses fonctions physiologiques (contraction cardiaque, neurotransmission, libération d'hormones...). ⁶

Les études tendent à montrer que gabapentinoïdes agissent spécifiquement sur des canaux calciques possédant une sous unité $\alpha 2\delta$ retrouvée notamment au niveau des terminaisons nerveuses. L'action des gabapentinoïdes sur ce canal entraîne une diminution de l'influx calcique entrant dans le neurone pré-synaptique. (voir Figure 2) Cette diminution de calcium empêche l'exocytose de certains neuromédiateurs tels que le glutamate, la noradrénaline ou encore la substance P qui sont des neuromédiateurs excitateurs. ⁷ Le blocage de leur exocytose ne permet donc plus leur relargage au niveau synaptique. Ainsi, les neurotransmetteurs ne peuvent plus atteindre leur cible sur la membrane du neurone post-synaptique. Ce phénomène explique le blocage de la poursuite de l'influx nerveux.

En plus de cette modulation, d'autres études montrent que lors d'un usage chronique des gabapentinoïdes, ceux-ci réduisent directement l'expression de cette sous-unité au niveau de la surface membranaire. Cela explique pourquoi l'effet se renforce avec la durée du traitement.⁸ Les gabapentinoïdes ont donc pour conséquence de réduire l'excitabilité neuronale, c'est ce qui permet de contribuer aux propriétés antinociceptives, anticonvulsivantes et anxiolytiques de cette classe pharmacologique.⁹

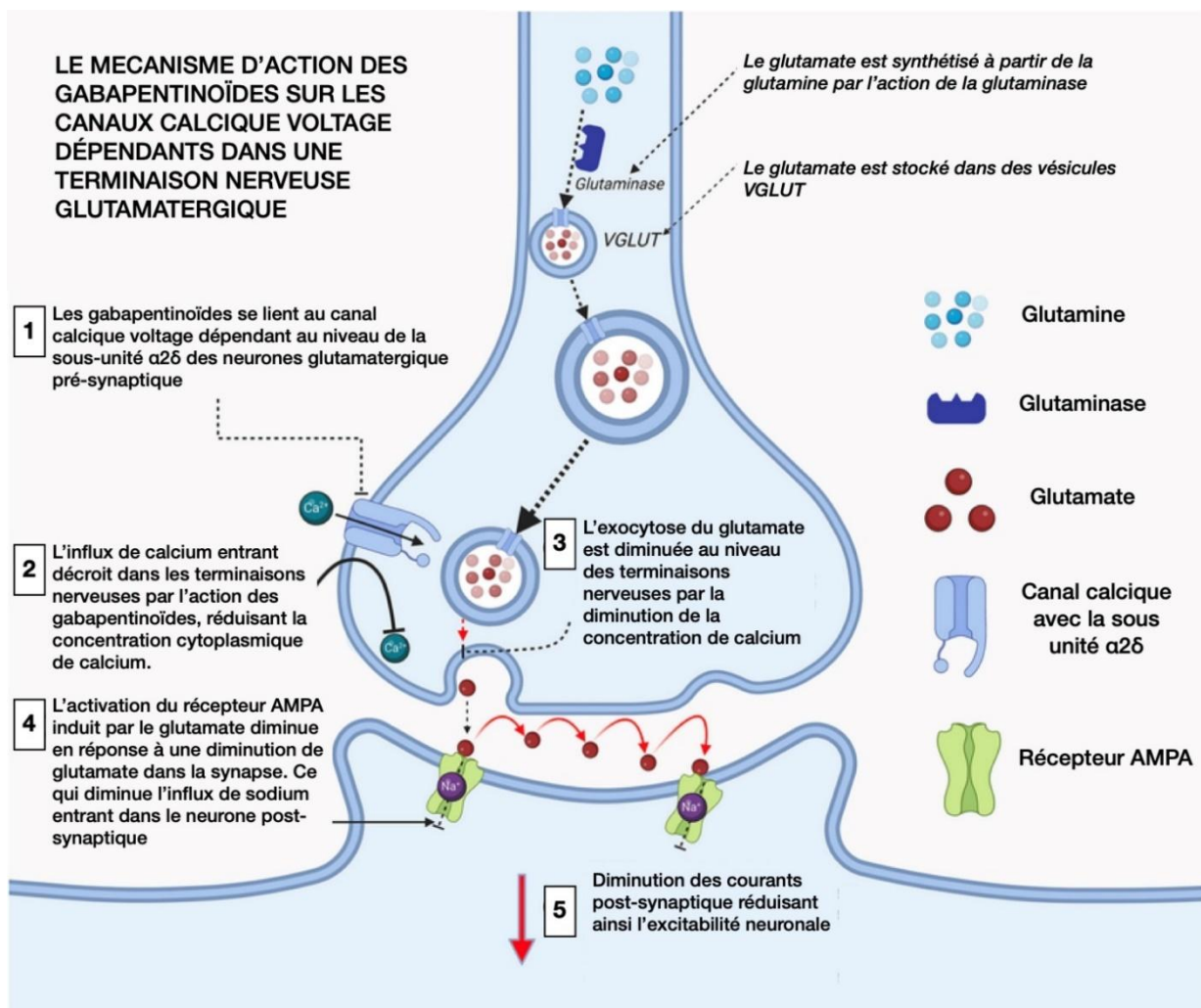


Figure 2 : Mécanisme d'action des gabapentinoïdes sur les canaux calcique voltage dépendants, exemple dans une terminaison nerveuse glutamatergique¹⁰

2.2.2 Structure des canaux calcique voltage dépendants (CCVD)

Au niveau de leur structure ; les CCVD sont des complexes transmembranaires composés d'une protéine centrale $\alpha 1$ transmembranaire, qui est la protéine principale du canal. Sa propriété est de permettre l'entrée du calcium vers la cellule, lors de la dépolarisation de la membrane plasmique. Sa structure forme un pore $\alpha 1$ (voir Figure 3).

Celui-ci est associé à trois autres sous unités auxiliaires :

- Une sous unité β intracellulaire
- Une sous unité γ transmembranaire
- Une sous unité $\alpha 2\delta$, composée d'une protéine $\alpha 2$ extracellulaire liée à une protéine δ transmembranaire par un pont disulfure.

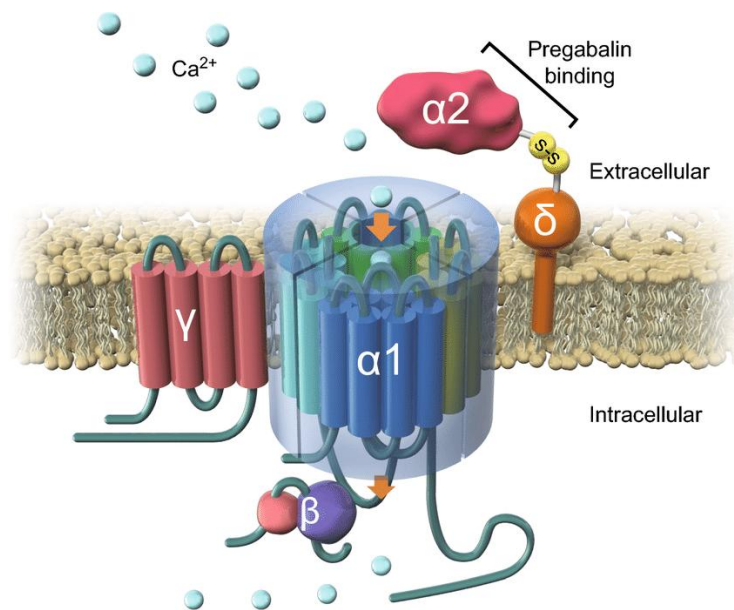


Figure 3 : Structure du canal calcique voltage dépendant ¹¹

2.2.3 Rôle de la sous unité $\alpha 2\delta$ et action des gabapentinoïdes

Les sous-unités $\alpha 2\delta$ influencent les propriétés biophysiques du canal. En effet, il est montré que cette sous unité permet un réarrangement structural du canal favorisant sa forme active. Cette sous unité a un rôle de stabilisation du canal, son absence favorise par ailleurs sa dégradation. ¹² Ces sous unités $\alpha 2\delta$ permettent également de contribuer au trafic cellulaire des sous unités $\alpha 1$, principal constituant de ce pore calcique et donc l'expression des canaux à la surface cellulaire. ¹³ Ainsi la sous unité $\alpha 2\delta$ permet une régulation positive sur son canal et favorise la transmission excitatrice.

Les gabapentinoïdes vont empêcher la configuration active du canal par leur liaison avec la sous-unité $\alpha 2\delta$. En découle une action inhibitrice sur les neurones hyper-excités. Ces neurones sont retrouvés sous une forme hyper-excité lorsque la régulation inhibitrice n'est plus suffisante. Cette absence de régulation est retrouvée dans certaines pathologies telles que l'épilepsie, les douleurs neuropathiques ou encore les troubles anxieux.

2.3 Profil pharmacocinétique

2.3.1 Absorption

La prégabaline est plus rapidement absorbée que la gabapentine. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins d'1h30 pour la prégabaline, contre 3h pour la gabapentine. La biodisponibilité per os de la prégabaline est supérieure à 90% contre 30 à 60% pour celle de la gabapentine. Ces différences s'expliquent par leur absorption. En effet, bien que ces deux gabapentinoïdes soient absorbées dans l'intestin grêle, la prégabaline est également absorbée dans le côlon proximal. Dans les deux cas ; l'absorption au niveau intestinal des gabapentinoïdes nécessite une absorption active. Ce transport est permis par la prise en charge des transporteurs LAT ; transporteurs d'acide aminés. L'absorption de la gabapentine dépend uniquement de ce transport LAT qui est saturable, ce qui explique son profil pharmacocinétique dose-dépendant. En revanche, la prégabaline possède une absorption non saturable et une biodisponibilité moins variable car elle est aussi prise en charge par d'autres transporteurs. ⁴ Ainsi la biodisponibilité de la gabapentine sera comprise entre 30 et 60% alors qu'elle sera supérieure à 90% pour la prégabaline. ¹⁴ L'absorption, tout au long du tube digestif, est rapide, avec un Tmax de moins d'une heure pour atteindre le sang. Que ce soit pour la gabapentine ou la prégabaline ; la nourriture ne semble pas avoir d'impact sur leur absorption.

2.3.2 Distribution

Les gabapentinoïdes sont des molécules très solubles avec un volume de distribution élevé. De plus, ils ne se lient pas aux protéines plasmatiques. Pour atteindre leur cible, la gabapentine et la prégabaline vont être à nouveau être pris en charge par des transporteurs LAT pour passer la BHE. Le délai pour atteindre une concentration maximale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est plus long et nécessite un délai médian de 8 heures. ⁴

2.3.3 Métabolisation et élimination

Les gabapentinoïdes ne sont pas métabolisés par le foie et ne sont pas pris en charge par les cytochromes P450. L'excrétion est principalement rénale, ce qui explique la nécessité de leur adaptation posologique chez les patients insuffisants rénaux. La gabapentine et la prégabaline possèdent toutes deux une demi-vie comprise entre 5 et 7 heures. Cette demi-vie explique donc les posologies en 2 ou 3 prises journalières.

2.4 Indications des gabapentinoïdes en France

2.4.1 L'épilepsie

2.4.1.1 Généralités sur l'épilepsie

Avec près de 600 000 personnes touchées en France, l'épilepsie est la deuxième maladie neurologique la plus répandue après la maladie d'Alzheimer. Les estimations portent à plus de 70 millions le nombre de patients épileptiques dans le monde ¹⁵ soit une prévalence de 0,5 à 1% de la population ¹⁶ ; si bien que l'épilepsie est considérée comme étant un problème majeur de santé public selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

L'épilepsie est une maladie cérébrale chronique caractérisée non seulement par une prédisposition cérébrale durable à générer des crises, mais également par des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques. ¹⁶ Les crises d'épilepsie sont des manifestations transitoires et anormales causées par le déclenchement d'une hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones. Son diagnostic repose essentiellement sur un électro-encéphalogramme (EEG), un examen clinique et un interrogatoire. ¹⁷ Au niveau clinique, l'épilepsie est définie par :

- L'apparition d'au moins deux crises épileptiques espacées d'au moins 24 heures

et / ou

- La survenue d'une crise d'épilepsie associée à une prédisposition pathologique, en lien avec la crise (lésion cérébrale épileptogène, anomalies lors de l'EEG ou trouble neurodéveloppemental préexistant).

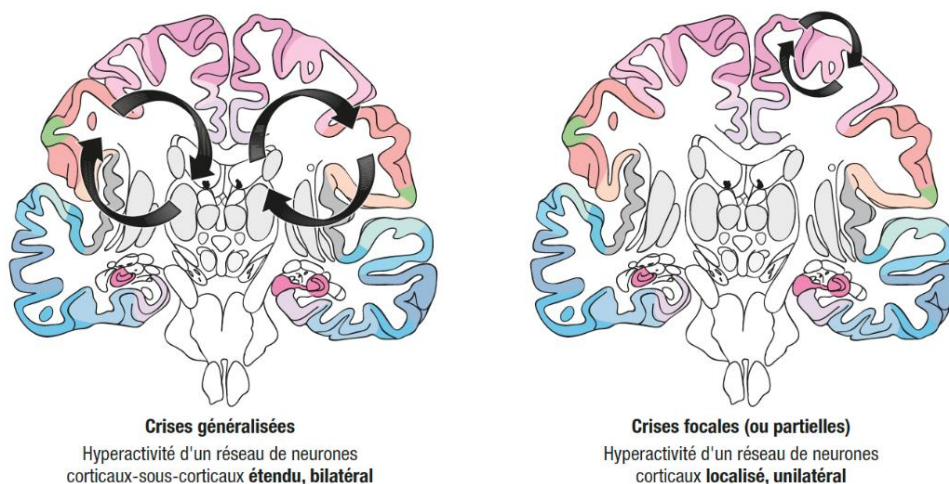


Figure 4 : Physiologie des crises d'épilepsie d'origine focales et d'origine généralisées ¹⁸

Les crises épileptiques peuvent différer en symptômes et en risques de complications selon leur topographie au niveau du cortex cérébral. La forme clinique peut être variable et il est d'ailleurs préférable de parler des épilepsies car elles représentent un groupe hétérogène de maladies. Il est toutefois possible d'établir une classification de ces différentes formes d'épilepsie.

En 2017, la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) a publié une nouvelle version pour tenter de les classer. De manière simplifiée (voir Figure 4) ; les crises d'épilepsie peuvent être distinguées plusieurs catégories ^{19 20} :

- Les crises à début généralisé (dites crises généralisées) : crises dans lesquelles la décharge se déclenche dans des réseaux neuronaux corticaux et sous-corticaux de manière bilatérale, étendue, symétrique et synchrone.
- Les crises à début focal (dites crises partielles ou focales) : crises dans lesquelles la décharge se déclenche dans un réseau de neurone initialement localisé et unilatéral.

Dans d'autres cas, il n'est pas possible de classer les crises dans l'une de ces deux catégories, elle est alors dite « à début inconnu ».

2.4.1.2 Les médicaments antiépileptiques

L'épilepsie nécessite une prise en charge globale et dont l'objectif principal est l'amélioration de la qualité de vie du patient. Cette prise en charge peut être d'ordre thérapeutique mais doit être également psychologique et sociale.

Les antiépileptiques jouent un rôle central dans la prise en charge des patients présentant un risque élevé de récurrence de crises. L'objectif principal des médicaments antiépileptiques est de diminuer ce risque de récurrence de crises et d'en diminuer leur gravité. Lorsque la décision d'introduire un traitement médicamenteux est prise, le choix du médicament dépendra de plusieurs critères tels que les antécédents du patient, d'éventuelles anomalies à l'IRM ou l'EEG, l'âge et le genre du patient ou encore ses comorbidités. ¹⁶

Le nombre de ces molécules antiépileptiques n'a cessé d'augmenter ces dernières années ; passant de trois molécules disponibles en 1940 à plus de vingt-cinq différentes aujourd'hui. ¹⁶

Les médicaments anti-épileptiques peuvent être classés selon leurs structures chimiques ou leurs mécanismes d'action mais la classification la plus utilisée les classe en groupes selon leur date de commercialisation. (voir Figure 5)

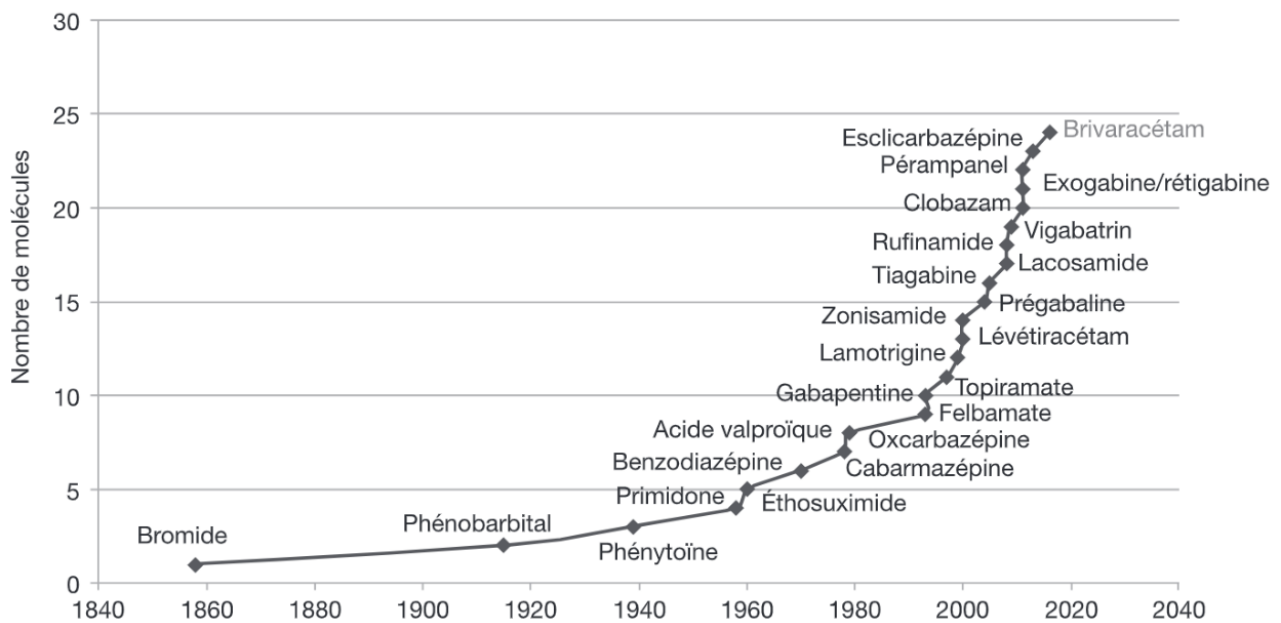


Figure 5 : Emergence et disponibilité des molécules antiépileptiques depuis 1890 à nos jours en France. ¹⁶

On retrouve ainsi : ^{21,22}

- **Les antiépileptiques de première génération :** également appelés antiépileptiques d'ancienne génération, cette classe regroupe les antiépileptiques les plus anciens tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, l'éthosuximide, la carbamazépine ou encore l'acide valproïque.
- **Les anti-épileptiques nouvelle génération :** cette classe regroupe les antiépileptiques mis sur le marché à partir des années 1990. Ces nouveaux médicaments découverts ont changé totalement l'approche thérapeutique de l'épilepsie en sensibilisant les médecins sur la sémiologie, la classification en syndrome et leur corrélat aux effets antiépileptiques. Parmi ceux fréquemment prescrits, sont retrouvés dans cette classe l'oxcarbazépine, le topiramate, la lamotrigine ou encore le lévétiracétam. C'est dans cette classe des anti-épileptiques de nouvelle génération que s'inscrivent la gabapentine et la prégabaline.

Bien que cette nouvelle génération d'antiépileptiques n'ait pas permis de contrôler l'épilepsie d'un plus grand nombre de patients, ces nouvelles molécules découvertes ont toutefois permis d'apporter aux patients une meilleure tolérance et une réduction des nombreux effets secondaires qui existaient pour les molécules de première génération. ¹⁶ De plus l'arrivée de ces nouvelles molécules ont permis de diminuer fortement le risque d'interactions médicamenteuses présent jusqu'alors.

2.4.1.1 Place des gabapentinoïdes dans la prise en charge de l'épilepsie

Le spectre des médicaments anti-épileptiques peut être variable. Ainsi certaines molécules se trouvent être efficace uniquement dans le cadre d'épilepsies d'origine focales alors qu'elles sont inefficaces voire aggravante dans le cadre de l'épilepsie d'origine généralisée. ²² C'est le cas de la gabapentine et de la prégabaline qui font partie des antiépileptiques qualifiés d'antiépileptiques « à spectre étroit ».

Concernant leur utilisation : (voir Figure 6)

- La gabapentine est utilisée en première intention en monothérapie chez le patient à partir de 12 ans et en association à une autre antiépileptique à partir de 6 ans.
- La prégabaline est indiquée chez l'adulte de plus de 18 ans uniquement en association avec un autre antiépileptique.

Médicaments anti-épileptiques de nouvelle génération	AMM (année de commercialisation en France)	Posologie ^a (instauration du traitement)	Nombre de prises par jour	Principaux effets secondaires	Particularités
Gabapentine (Neurontin [®])	Épilepsies partielles, en monothérapie de 1 ^{re} intention (1995)	1200 à 3600 mg/j (300 mg/4 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	Propriété antalgique associée
Prégabaline (Lyrica [®])	Épilepsies partielles, en association avec un autre anti-épileptique (2006)	150 à 600 mg/j (150 mg/7 jours)	2 à 3	Somnolence, prise de poids, trouble de l'équilibre	Propriétés antalgiques et anxiolytiques associées (AMM)

Figure 6 : Profil des gabapentinoïdes dans la prise en charge des épilepsies partielles ²²

2.4.2 Les douleurs neuropathiques

2.4.2.1 Définition de la douleur

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, difficile à qualifier et à quantifier. Les douleurs constituent le premier motif de consultation. À la suite d'une lésion, l'apparition de douleurs est une réaction normale du corps. Cette douleur fait fonction de protection de l'organisme et disparaît lors de la guérison de celle-ci. Cependant, lorsque cette douleur perdure sur période de plus de 3 mois, celle-ci revêt un caractère chronique. Cette chronicité des douleurs est néfaste pour le patient avec des retentissements importants sur la qualité de vie. Ne répondant à aucune fonction de protection, la douleur chronique peut être considérée comme pathologique.

2.4.2.2 Généralités sur les douleurs neuropathiques

La douleur neuropathique, également appelé douleur neurogène, est une douleur chronique, déclenchée le plus souvent par la lésion d'un nerf périphérique ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel. La douleur neuropathique est l'une des douleurs les plus invalidantes et entraîne une douleur persistante, même après disparition de la lésion. Généralement difficile à traiter ; ses principaux symptômes sont la douleur spontanée, l'hyperalgésie (sensibilité accrue à la douleur due à un stimulus douloureux) et l'allodynie (douleur en réponse à un stimulus non douloureux).²³

Souvent sous-estimées et sous-traitées, les douleurs neuropathiques représentent pourtant un quart des patients douloureux chroniques.²⁴ La prévalence mondiale des douleurs neuropathiques dans la population générale est estimée entre 7% et 10%.²⁵

2.4.2.1 Principales étiologies

Les douleurs neuropathiques peuvent être divisées en deux catégories selon leur localisation (voir Annexe 1). La distinction de la localisation de la douleur neuropathique est essentielle pour une prise en charge appropriée. Les douleurs neuropathiques d'origine centrale résultent spécifiquement d'une altération du SNC (encéphale et/ou moelle épinière). Elles sont fréquemment observées dans des affections telles que des douleurs post-AVC ou lors d'une sclérose en plaque.

À l'inverse, les douleurs neuropathiques peuvent se manifester au niveau périphérique. Ces douleurs neuropathiques périphériques sont souvent la résultante d'une atteinte sélective des petites fibres périphériques. Ces lésions nerveuses peuvent être causés par diverses pathologies dont dans une liste non exhaustive des étiologies les plus fréquentes nous pouvons citer les atteintes nerveuses liés à une pathologie métabolique comme dans le cas d'une neuropathie diabétique ; mais cela peut apparaître aussi lors d'infections virales suite à des lésions causées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou encore du Zona où l'on parlera alors de douleurs post-zostérienne. Ces lésions nerveuses peuvent apparaitre lors d'une compression nerveuse comme cela peut être le cas dans le cadre de lombosciatique ou d'un syndrome canalaire mais aussi dans de nombreuses autres atteintes comme lors de l'apparition d'une neuropathie alcoolique.

2.4.2.1 Diagnostic différentiel

La douleur neuropathique est à différencier des deux autres types de douleurs qui existent que sont les douleurs nociceptives et les douleurs nociplastiques. La douleur nociceptive, plus fréquente et ayant pour origine des dommages tissulaires (autres que nerveux), se caractérise par des douleurs qui disparaissent avec la guérison de la lésion. ²⁶ La douleur nociplastique est quant à elle liée à et une douleur résultant de la nociception par une sensibilisation centrale, apparaissant en l'absence de lésion. ²⁵ (voir Figure 7)

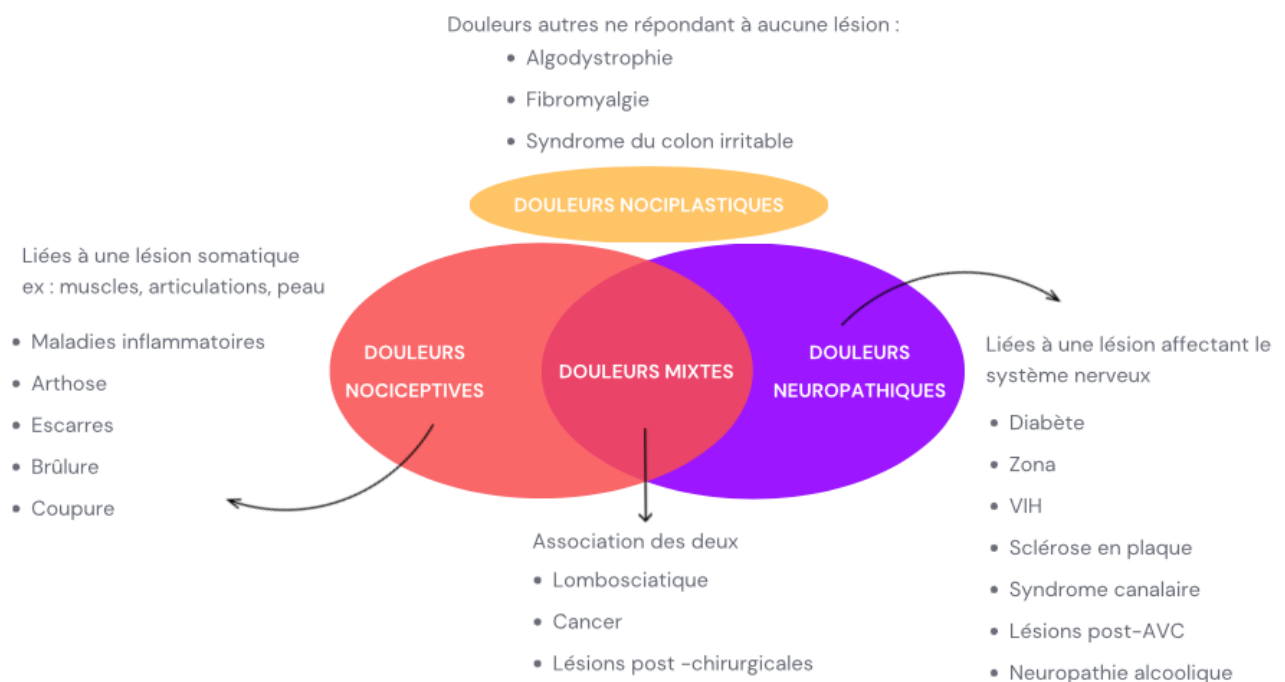


Figure 7 : Classification des douleurs chroniques

Cependant en pratique, il est fréquent de rencontrer des patients qui présentent à la fois des douleurs neuropathiques et des douleurs nociceptives. On parle alors de douleurs mixtes.

Enfin les douleurs nociplastiques sont celles qui ne rentrent dans aucune des deux premières cases et qui ne répondent pas réellement à une lésion. Dans ce cadre on peut citer la fibromyalgie, le syndrome du colon irritable ou encore l'algodystrophie.

Le diagnostic des douleurs neuropathiques repose sur un interrogatoire et un examen clinique. L'interrogatoire recherche un contexte éventuel de lésion ou de maladie du système nerveux sachant qu'il peut exister un délai entre l'apparition d'une lésion et de l'apparition de la douleur.²⁴ Il existe différents outils diagnostics permettant le diagnostic différentiel des douleurs neuropathiques. L'échelle d'évaluation la plus utilisée est l'outil DN4 (douleur neuropathique en quatre questions) qui établit un score de 0 à 10 points. (voir Annexe 2) Si le score obtenu est supérieur à 4, il peut être considéré que le patient est atteint de douleurs neuropathiques puisqu'aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire.

Le questionnaire DN4 se compose de 10 questions, réparties en deux sections. Les 7 premières questions demandent au patient de décrire les caractéristiques et la nature de la douleur. Il sera demandé au patient si les douleurs sont ressenties à travers des sensations de brûlure, de froid douloureux ou de décharges électriques. Il sera également demandé au patient si la douleur est associée à des fourmillements, des picotements, des engourdissements ou encore des démangeaisons. Enfin les 3 dernières questions sont évaluées à travers un examen clinique où le médecin recherche une éventuelle hypoesthésie (diminution de la sensibilité) et une présence de douleurs lors de frottements.

2.4.2.1 Place des gabapentinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Le diagnostic des douleurs neuropathiques a son importance puisque les traitements médicamenteux qui en découlent diffèrent. Le classement des antalgiques par paliers faite par l'OMS n'intègre pas les spécificités des différents types de douleurs. C'est pourquoi les recommandations actuelles se basent plutôt sur le mécanisme de la douleur plutôt que sur son intensité. Cela peut s'illustrer par l'inefficacité des AINS ou du paracétamol dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Le choix du traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques ne dépend pas de l'intensité des douleurs comme cela peut être le cas dans

le traitement des douleurs nociceptives. En effet, le choix du traitement repose sur la recherche d'une balance bénéfice risque favorable au patient.²⁴

La gabapentine et la prégabaline sont des traitements dont l'efficacité est démontrée dans les douleurs neuropathiques avec un haut niveau de preuve (grade A). En revanche, il est mis en évidence que les gabapentinoïdes n'apportent aucun bénéfice lorsqu'ils sont utilisés dans les autres types de douleurs.²⁴

Aujourd'hui largement utilisés dans cette indication, les gabapentinoïdes viennent compléter la présence d'autres classes thérapeutiques telles que celle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou de certains antidépresseurs tricycliques. C'est ainsi que la gabapentine est indiquée en première intention pour une posologie allant de 1200 à 3600 mg/j répartie en deux ou trois prises. (voir Figure 8).

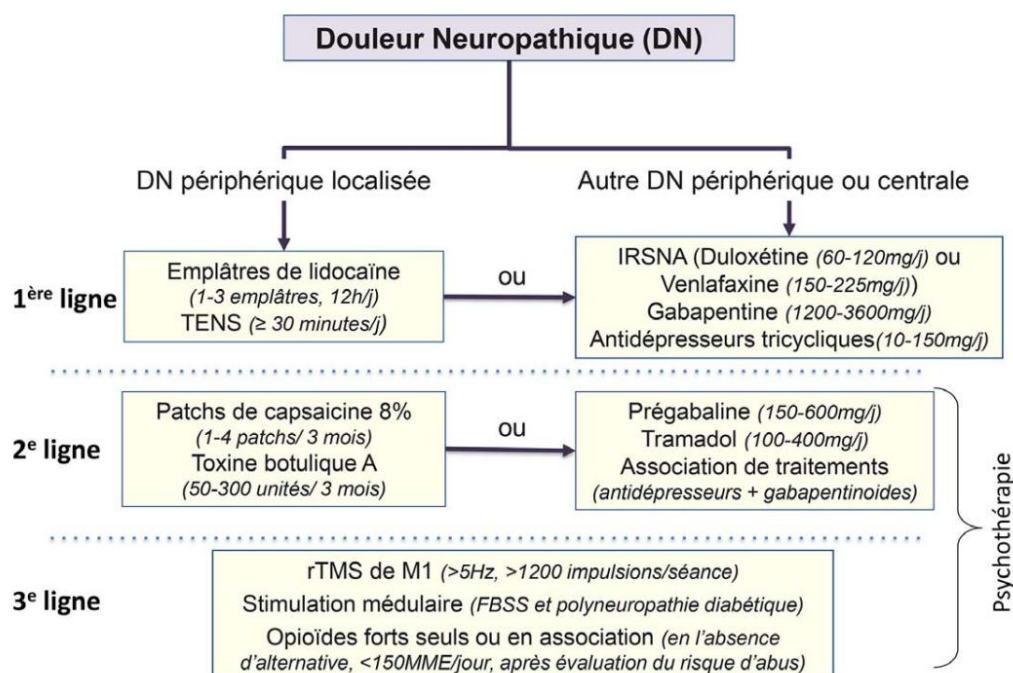


Figure 8 : Prise en charge des douleurs neuropathiques²⁷

Lorsque ceux-ci présentent une mauvaise tolérance ou un manque d'efficacité, la prégabaline peut être utilisée en deuxième intention comme alternative. Le traitement est alors généralement instauré à 150 mg par jour en deux ou trois prises puis augmenté si besoin par à 300 mg dans un intervalle de 3 à 7 jours. La dose maximale recommandée de prégabaline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques est de 600 mg après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

2.4.3 Les troubles anxieux généralisés

2.4.3.1 Définition des troubles anxieux généralisés

Alors qu'elle peut être une réponse normale face à un stress, l'anxiété peut toutefois s'avérer pathologique dès lors qu'elle est à l'origine d'une souffrance ressentie par le patient ou encore à l'origine d'incapacités fonctionnelles. Avec une prévalence estimée à 2% de la population générale dans les pays européens, les troubles anxieux généralisés (TAG) se caractérisent par une inquiétude excessive et inappropriée, qui persiste et s'inscrit sur la durée. Considérée comme pathologie chronique, les TAG débutent le plus souvent vers l'âge de 20 ans et représentent le trouble le plus répandu en la population gériatrique. Ceux-ci touchent deux fois plus les femmes que les hommes. ^{28 29}

2.4.3.1 Diagnostic des troubles anxieux généralisés

Plusieurs caractéristiques distinguent l'anxiété généralisée de l'anxiété non pathologique. Au niveau clinique, les TAG se traduisent notamment par une anxiété incontrôlable persistant sur plus de 6 mois, et dans laquelle le patient redoute en permanence qu'il lui arrive quelque chose. Cette préoccupation entraîne une détresse ayant des retentissements dans le domaine social, professionnel ou dans des domaines importants de la vie quotidienne. ²⁸

Pour être qualifié de troubles anxieux généralisés, le patient doit présenter une anxiété associée à trois (ou plus) certains symptômes parmi les 6 symptômes suivants : ³⁰

1. Agitation, ou sensation d'être survolté ou à bout
2. Fatigabilité
3. Difficulté de concentration ou trous de mémoire
4. Irritabilité
5. Tension musculaire
6. Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu)

NB : Un seul item est requis chez l'enfant

Pour établir ce diagnostic, il faut également que la perturbation ne soit pas imputable aux effets physiologiques d'une substance, ou d'une autre pathologie (ex : hyperthyroïdie).

2.4.3.2 Place des de la prégabaline dans les troubles anxieux généralisés

Plusieurs approches existent et ont fait preuve de leur efficacité dans les troubles anxieux généralisés. La première approche est celle de la psychothérapie, cette approche regroupe notamment les techniques de relaxations et les thérapies cognito-comportementales. Cette première approche devra s'accompagner de règles hygiéno-diététiques tel que l'arrêt de l'alcool, de tabac ou encore de consommations de source de caféine (café, thé, sodas). En cas d'échec de cette première approche ou en présence d'une forme grave, une seconde approche devra être envisagée : celle de la prise en charge pharmacologique. Parmi les traitements médicamenteux disponibles et ayant montrés une efficacité, peuvent être proposés : ^{28,31} (voir Figure 9)

- En traitement de première intention, certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme l'escitalopram ou la paroxétine ou certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (IRSNA) comme la venlafaxine. Ils constituent le traitement de fond de la pathologie.
- En traitement de deuxième intention, un traitement à activité anxiolytique rapide comme les benzodiazépines peut être ajouté de façon plus ponctuelle. L'hydroxyzine peut également être utilisée comme alternatives aux benzodiazépines. La buspirone sera cependant préférée si le patient présente un risque de dépendance à l'alcool.
- Enfin la prégabaline figure en traitement de troisième intention.

Recommandations	Classe	Médicaments
Traitement de 1 ^{ère} intention	ISRS	Escitalopram, Paroxétine
	IRSNA	Venlafaxine
Traitement de 2 nd e intention	Anxiolytiques benzodiazépines	Diazépam, Lorazépam, Alprazolam
	Antihistaminique	Hydroxyzine
si patient alcoolo-dépendant	Anxiolytiques non-benzodiazépines	Buspirone
Traitement de 3 ^{ème} intention	Gabapentinoïdes	Prégabaline

Figure 9 : Prise en charge des troubles anxieux généralisés

2.5 Les gabapentinoïdes sur le marché

2.5.1 Les formes galéniques commercialisées en France

Sur le marché en France (voir Figure 10), la gabapentine se présente sous forme de gélules et de comprimés. La prégabaline quant à elle est disponible sous forme de gélules et de suspension buvable.

DCI	Dosages existants	Formes galénique	
Gabapentine Neurontin [®] et génériques	100 mg	Gélules	Comprimés
	300 mg		
	400 mg		
	800 mg		
Prégabaline Lyrica [®] et génériques	25 mg	Gélules	
	50 mg		
	75 mg		
	100 mg		
	150 mg		
	200 mg		
	300 mg		
	20 mg/mL	Suspension buvable	

Figure 10 : Tableau des spécialités existantes et disponibles sur le marché en France

2.5.2 Service médical rendu (SMR)

Le Service Médical Rendu (SMR) est une notion permettant d'évaluer plusieurs aspects comme leur efficacité et l'intérêt pour la santé publique. Les gabapentinoïdes ont un SMR considérés important dans l'épilepsie et les douleurs neuropathiques. Le SMR est en revanche évalué faible dans le cadre des troubles anxieux généralisés. (voir Figure 11)

DCI	INDICATIONS	DCI
Gabapentine Neurontin [®] et génériques	Epilepsie	Important
	Douleurs neuropathiques	Important
Prégabaline Lyrica [®] et génériques	Epilepsie	Important
	Douleurs neuropathiques	Important
	Troubles Anxieux généralisés	Faible

Figure 11 : Service Médical Rendu (SMR) des gabapentinoïdes

3. LE MESUSAGE MEDICAMENTEUX DES GABAPENTINOÏDES

3.1 Notion de mésusage

3.1.1 Définitions du mésusage et de l'abus

3.1.1.1 Définition du mésusage

Il existe de nombreuses définitions concernant le mésusage. Nous retenons dans cette thèse la définition la plus commune qui se trouve dans le Code de santé publique (CSP), où le mésusage est défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'AMM ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations des bonnes pratiques ». Dans cette définition, est ainsi exclus de la définition du mésusage toutes utilisations non intentionnelles qui relèvent davantage de l'erreur médicamenteuse. Cela peut être le cas de prescriptions involontairement inappropriées ou de mauvaise utilisation du produit par le patient par manque d'informations.

3.1.1.2 L'abus médicamenteux

Toujours selon le CSP, l'abus est défini comme « un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ».

3.1.2 Le mésusage médicamenteux

Tout médicament peut être utilisé à mauvais escient, mais peu présentent un potentiel d'abus. Parmi ces médicaments pouvant mener à un mésusage médicamenteux, on retrouve principalement les médicaments psychotropes qui agissent sur le système nerveux central.

Bien qu'initialement utilisés à des fins thérapeutiques, ces médicaments sont parfois utilisés à de façon inappropriée. Les familles les plus fréquemment cités sont : ³²

- Les médicaments stimulants comme le méthylphénidate qui est utilisé pour traiter les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH),
- Les benzodiazépines et non benzodiazépines hypnotiques (alprazolam, bromazéпам, diazépam, lorazépam, oxazépam, zolpidem, zopiclone...),

- Les médicaments dérivés opiacés (buprénorphine, codéine, fentanyl, hydrocodone, méthadone, morphine, oxycodone, tramadol...),
- Les anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline),

Le mésusage des psychotropes se traduit également à travers les prescriptions. On estime qu'aux Etats-Unis et en Europe, plus de 20% des prescriptions de psychotropes sont réalisées hors AMM. De plus, la France est un pays avec une forte consommation de médicaments psychotropes. Elle se classe par exemple au 3^{ème} rang mondial de la consommation d'hypnotiques et au 2^{ème} rang de la consommation d'anxiolytiques. ³³

3.2 Le mésusage des gabapentinoïdes

3.2.1 Histoire et premières alertes des gabapentinoïdes

La prégabaline a été évaluée comme présentant un risque d'abus et cela avant même sa mise sur le marché aux Etats Unis en 2005. Aux Etats-Unis, l'évaluation et la classification du potentiel d'abus revient à la DEA (U.S. Drug Enforcement Administration) qui classe alors ce risque comme étant faible. Cependant, après sa mise sur le marché, la prégabaline a rapidement attirée l'attention en raison de plusieurs cas de dépendance avérés. Ces cas de dépendance peuvent être expliqués par le phénomène de tolérance qui existe aux doses thérapeutiques. En effet, la tolérance est la diminution de l'effet du médicament lors d'un usage chronique, pouvant conduire à la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. En France le premier cas d'abus concernant la gabapentine remonte à 2007 renforçant l'idée que ce potentiel d'abus soit lié à un effet de classe des gabapentinoïdes. Au début des années 2010, les autorités suédoises ont enregistré 16 déclarations d'abus et de dépendance concernant la prégabaline. Ces déclarations ont mené à l'ouverture d'une vaste analyse à travers des rapports de huit pays Européens et 203 sites web afin de quantifier ce risque. Cette analyse a permis de constater que la prégabaline était déjà largement utilisée comme drogue récréative dû à ses effets euphorisants. Par conséquent, la prégabaline a été enregistrée comme incluse dans la liste des nouvelles substances psychoactives récréatives officiellement notifiées aux agences concernées de l'UE. C'est le cas de l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanie), qui identifie, signale et alerte l'abus la prégabaline dans son rapport de 2011. La prégabaline fera aussi l'objet d'une publication de la revue Prescrire en

2012, mettant en garde son risque d'addiction mais également son risque de toxicité hépatique et hématologique. ³⁴

3.2.2 Motivation des usagers

Dans le cadre d'une prescription, certains individus peuvent être tentés d'augmenter les doses prescrites, la motivation sera celle de palier à une souffrance clinique. Ainsi, l'abus médicamenteux peut apparaître chez des patients qui prennent un gabapentinoïde et qui essayent d'augmenter les doses en automédication pour palier au phénomène de tolérance. Le fait de se sentir démuni face à sa pathologie et face aux douleurs peut être source d'une mauvaise utilisation. C'est pourquoi l'écoute du patient et de son ressenti est primordial pour prévenir ce risque.

Le but recherché par l'utilisateur peut être également celui d'atténuer un état de manque ou de rechercher un état de défoncé et d'expérimentation. L'usage détourné de médicaments est souvent montré du doigt. Il est fait état de nombreux utilisateurs utilisant les gabapentinoïdes pour potentialiser l'effet d'autres substances psychotropes tels que les opioïdes ou les benzodiazépines ou en association avec des consommations de drogues. Cette polyconsommation peut se montrer dangereuse car augmente de manière notable le risque d'effets néfastes sur l'utilisateur. La plupart des abus concernant la gabapentine et la prégabaline impliquent des personnes déjà dépendantes à une ou plusieurs autres substances.

3.2.3 Profil des usagers à potentiel d'abus

Les individus les plus à risque de mésusage des gabapentinoïdes sont : ³

- Les individus jeunes,
- Les personnes polymédiquées
- Les patients suivis en oncologie
- Les patients atteints de sclérose en plaque
- Les patients atteints d'une dépression
- Les utilisateurs de dérivés opiacés

Il est à noter que les hommes sont plus susceptibles de développer un abus médicamenteux.

3.2.4 Doses concernées

Leur potentiel addictif est considéré comme faible aux doses thérapeutiques mais augmente lorsqu'on atteint des doses suprathérapeutiques. Concernant la gabapentine, les premiers symptômes d'intoxication peuvent apparaître à partir de 1 000 mg/j et la plupart des mésusages rapportés concernant la gabapentine ont lieu pour des doses allant de 1 500 à 12 000 mg/j. La dose maximale thérapeutique recommandée est de 3 600 mg/j. Au-delà, le tableau clinique ne présente pas de corrélation avec la dose ingérée. ² La prégabaline en revanche présente une relation dose effet et ce dès l'administration d'une dose de 150 mg/j. Sa dose thérapeutique maximale recommandée étant de 600 mg/j.

3.2.5 Moyens d'approvisionnement

3.2.5.1 Prescriptions dans le cadre de l'AMM

La première source d'approvisionnement est celle de la prescription. La majorité des patients se voient prescrire un gabapentinoïde en réponse à un trouble ou une pathologie entrant dans le cadre de l'AMM du produit. Cependant certains patients développant une dépendance aux traitements peuvent trouver leurs doses prescrites insuffisantes.

En réponse à cette dépendance, certains patients ont même recours au « nomadisme médical ». Le nomadisme médical est un phénomène dans lequel le patient multiplie les consultations auprès de plusieurs médecins pour une même cause et sans en avertir les praticiens. Les patients peuvent rechercher à travers le nomadisme médical un moyen de multiplier les sources d'approvisionnement afin d'augmenter les doses journalières.

3.2.5.1 Prescriptions hors AMM

Il arrive que certains patients parviennent à obtenir des prescriptions de médicaments par l'intermédiaire de médecins, sans que cela soit justifié par leur état de santé. On observe alors de nombreuses prescriptions faites en dehors des indications prévues par l'AMM, ce qui soulève des questions de sécurité dans la pratique médicale. D'une manière générale, on estime à 20% la proportion globale des prescriptions hors AMM sur l'ensemble des prescriptions. ³⁸ La prescription hors AMM par un praticien est possible mais uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses appropriées et sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à la spécialité pour répondre à l'état clinique du

patient. Dans de nombreux cas, les prescriptions non justifiées concernent diverses affections telles que les insomnies, les migraines, les troubles de l'humeur ou encore les douleurs non neuropathiques. Or, en l'absence de preuves suffisantes, ces indications ne sont pas recommandées voire peuvent montrer une balance bénéfice risque défavorable au patient.

En parallèle des prescriptions hors AMM, des cas d'ordonnances de complaisance ont été également recensés. Une ordonnance de complaisance fait référence à une prescription de médicaments ou de traitements qui n'est pas justifiée par une raison médicale valable. Souvent pour satisfaire la demande d'un patient, elle survient parfois lorsque le médecin cède à la pression d'un patient insistant pour obtenir une prescription.

3.2.5.2 Approvisionnement familial

Une des sources d'approvisionnement possible est également celui de l'entourage. En effet, certains consommateurs débutent leur consommation car des proches s'en voient prescrire dans un cadre thérapeutique. Ce mode d'approvisionnement en dehors du système de soin est actuellement difficilement quantifiable.

3.2.5.3 Falsification d'ordonnances

Certains patients sont amenés à présenter une fausse ordonnance en officine afin d'obtenir de la gabapentine ou de la prégabaline. Une fausse ordonnance est un document falsifié ou contrefait qui ressemble à une ordonnance médicale légitime mais qui contient des informations trompeuses, inexactes ou frauduleuses. L'objectif de la fausse ordonnance est d'obtenir des médicaments sans avoir à suivre les procédures légales ou à consulter un professionnel de santé. En France, la fraude à l'ordonnance médicale pour obtenir une ordonnance est passible d'une amende de 5 000 euros. Le fraudeur, s'il est poursuivi pour escroquerie peut alors encourir jusqu'à 375 000 euros. Ces fausses ordonnances, qui sont parfois le fruit d'un véritable trafic peuvent être facilité par le vol de blocs d'ordonnanciers.

3.2.5.4 Trafic de rue

Le trafic de rue des médicaments désigne la vente illégale de substances pharmaceutiques en dehors des circuits de distribution légaux. Ce phénomène concerne principalement des médicaments détournés de leur usage prescrit, qui sont revendus sur le marché noir. Pour illustrer, on estime qu'en 2022, près d'1,9 millions de produits de santé ont été saisis.³⁵

Depuis quelques années, la gabapentine et de prégabaline se retrouvent au sein de ce marché noir. Avec une absorption plus rapide, une absorption linéaire et sans saturation ; la prégabaline est préférée à la gabapentine au sein des réseaux. Facilement accessible, la gélule de prégabaline se vend généralement autour de 2 euros. D'après l'assurance maladie, la prégabaline est obtenue illégalement dans près de la moitié des cas (ordonnance falsifiée, nomadisme ou deal/achat de rue).³⁶

Les saisies douanières témoignent de la tendance grandissante observée autour du détournement de la prégabaline. Parmi les saisies récentes les plus importantes en France on peut citer :^{35 37 38}

- **Fin aout 2023** : La saisie fin aout 2023 de 5 792 gélules de prégabaline interceptée par la brigade des douanes de Baisieux lors du contrôle d'un véhicule en provenance de Belgique.
- **11 octobre 2023** : La brigade des douanes de Metz a intercepté 5 544 gélules de prégabaline dans les effets personnels d'un individu en provenance de Paris.
- **18 octobre 2023** : Les douaniers de Marseille ont découvert 2 800 gélules de prégabaline dans un colis de fret express destiné à un particulier.
- **Mars 2024** : Saisie douanière sur l'aire de repos de Maurepas de 3 800 gélules de prégabaline en provenance de Belgique.
- **Juillet 2024** : A Bordeaux, plus de 7 000 gélules de prégabaline perquisitionnés.
- **Aout 2024** : Démantèlement par la gendarmerie nationale d'un réseau de trafic organisé à Clermont-Ferrand. Plus de 600 000 gélules avaient été dérobés. Lors des perquisitions 245 000 ont été saisies.
- **En 2024**, l'Office National Antifraude (ONAF) a réalisé le premier démantèlement d'un réseau international d'importation de prégabaline. L'équivalent de quelques 300 000 gélules de prégabaline importés à Marseille.
- **Fin janvier 2025** : Les douanes picardes découvrent 13 729 gélules de prégabaline d'un voyageur provenant de Grèce.

3.2.6 Témoignages des réseaux sociaux

Outre les études réalisées, des témoignages de nombreux usagers peuvent facilement être retrouvés sur internet où les personnes peuvent facilement et librement s'exprimer avec l'anonymat que cela offre. Les messages postés suivant peuvent être ainsi aperçus :

- Témoignages n°1 : cas d'usagers témoignant l'amélioration de leur qualité de vie

Forum Meamedica, le 05/10/2020, à propos de la prégabaline :

« sous prégabaline depuis 2 ans pour trouble anxieux généralisée, je dis souvent que ce médicament à pour moi été un miracle ! Je n'ai plus d'appréhensions / peurs permanentes pour la moindre chose qui m'amenait à ne plus sortir de chez moi »

Forum Carenity, le 19/11/2010, à propos de la gabapentine :

« Mon médecin m'a prescrit ce médicament suite à une névralgie périnéale. [...] Dans mon cas, ce médicament m'a permis la guérison de ma névralgie au bout de 3 ans. »

Forum Meamedica, le 07/12/2017, à propos de la prégabaline :

« Très bon médicament pour les douleurs neuropathiques provoqués à cause de la sclérose en plaque. J'ai remarqué qu'il aide aussi beaucoup contre la dépression, angoisses, etc. [...] maintenant je prends un dosage de 1 x 600 mg par jour et je remarque que ce médicament me permet de vivre une vie bien plus belle avec cette maladie que les souffrances qu'elle génèrerai si je n'utilisais pas ce médicament. »

Forum Carenity, le 31/12/2021, à propos de la gabapentine :

« Ça a sauvé ma vie, la douleur était intolérable sauf quand j'étais couché. Quand je me levais ça me prenait plus d'une heure pour pouvoir marcher normalement. J'utilisais une canne avant de prendre ce médicament. Depuis la prise de ce médicament je n'ai plus mal du tout et je vis normalement. »

- Témoignages n°2 : cas d'usagers développant une tolérance

Forum Carenity, le 07/11/2023, à propos de la prégabaline :

« Mes douleurs sont maintenant permanentes. Mon corps s'est habitué au traitement et ce dernier ne fait plus d'effet. Je ne sais plus quoi faire. »

Forum Meamedica, le 22/06/2018, à propos de la gabapentine :

« Nevralgie faciale... Depuis 1 an et demi, j'en suis à ma 4^{ème} crise (assez douloureuse), [...] j'avoue que je ne ressens plus l'efficacité du médicament actuellement. »

- Témoignage n°3 : cas d'usagers développant une dépendance

Forum Carenity, le 13/05/2020 à propos de la gabapentine :

« Il est très difficile de réduire la posologie de Neurontin car ses gélules sont soit de 300 mg soit de 100 mg. De plus elles sont composées exclusivement de poudre, donc pas sécable. Difficile de baisser sa consommation très lentement, surtout quand on a une forte dépendance à ce médicament. »

Forum psychoactif, le 19/03/2020 à propos de la prégabaline :

« 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 1200 mg par jour pour le même effet »

- Témoignage n°4 : cas d'usagers recherchant un usage récréatif

Forum psychoactif, le 21/02/2025, à propos de la gabapentine :

« Bonjour, je tape chaque jour 8000 mg de gabapentine. Je ne sais pas pourquoi mais ça me donne une énergie folle »

Forum psychoactif, le 07/05/2020, à propos de la prégabaline :

« Salut à tous, je suis dépendant à la préga depuis 3-4 ans, j'ai un traitement à 300 mg par jour mais quand je m'ennuie, je monte facilement à 1,5 g ou plus. Il y a effectivement l'euphorie et la perte de contrôle, [...] le négatif est que je n'arrive pas à m'en débarrasser et à chaque fois que je veux, je me dis « la prochaine fois », [...] c'est très très dur de s'en passer. »

- Témoignages n°5 : cas d'usagers recherchant des nouvelles voies d'administration

Forum psychoactif, le 30/08/2019, à propos de la prégabaline :

« Bonjour, j'ai découvert la prégabaline il y a quelques mois en prise orale puis en snif, je me demandais si la prégabaline pouvait être fumée ? »

Forum psychoactif, le 17/02/2019, à propos de la prégabaline :

« J'aimerais avoir des infos ou des témoignages de ceux d'entre vous qui ont essayé l'IV de prégabaline »

- Témoignages n°6 : cas d'usagers parlant du mode d'approvisionnement

Forum psychoactif, le 21/02/2023, à propos de la prégabaline :

« Mon père avait une prescription de gélules de Lyrica de couleur orange, 75 mg, 56 gélules par boîtes. [...] Mon père a arrêté de les prendre quelques années plus tard [...] J'ai décidé de le consommer. [...] J'ai commencé par une gélule, puis deux, puis trois jusqu'à arriver à en prendre énormément.

Forum psychoactif, le 08/11/2022, à propos de la prégabaline :

« Je me suis fait prescrire par mon médecin généraliste une boîte de prégabaline 75 mg [...] J'ai l'intention d'en prendre à but récréatif. »

3.2.7 Risques de l'abus et de la surconsommation

Dans le cas d'une intoxication aiguë ou chronique, de nombreux symptômes peuvent apparaître. Sont retrouvés notamment la présence de :

Symptômes neurologiques :

- Céphalées, vertiges, troubles visuels
- Confusion, nervosité, troubles mémoirels
- Insomnies, cauchemars et dépression

Symptômes neuro-périphériques :

- Dystonies, des myoclonies
- Crampes musculaires et tremblements
- Arthralgies

Symptômes de la sphère digestive :

- Douleurs abdominales,
- Nausées, vomissements,
- Constipations ou diarrhées

Troubles hématologiques : Troubles de l'hématopoïèse avec une atteinte de la lignée blanche et de la lignée plaquettaire

Symptômes cardio-respiratoires :

- Troubles de la conduction atrio-ventriculaire
- Palpitation, angor, dyspnée et œdème
- Décompensation cardiaque
- Cardiomégalie avec un épanchement péricardique
- Cardiomyopathie avec hypertrophie ventriculaire gauche

Dans les situations de complications cardiaques les plus sévères, des cas de mort subites ont été reportés.

3.2.8 Mode de détection des gabapentinoïdes

3.2.8.1 Dosage sanguin

Le dosage sanguin permet d'obtenir une valeur quantitative fiable. Aux doses thérapeutiques, les concentrations plasmatiques de référence sont de l'ordre de 2 à 8 µg/mL pour la prégabaline et de 2 à 20 µg/mL pour la gabapentine. Les seuils d'alerte dans le plasma sont de 10 µg/mL pour la prégabaline et 25 µg/mL pour la gabapentine ; des concentrations supérieures à ces seuils peuvent donc indiquer un potentiel abus ou surdosage de ces substances. ²

Les étapes à réaliser sont :

- **Le prélèvement** dans un tube contenant un anticoagulant. L'EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique) est le plus fréquemment utilisé, celui-ci possède son action anticoagulante par chélation des ions Ca^{2+} .
- **La centrifugation**, qui permet le fractionnement des composants du sang et donc la séparation du sérum et du plasma
- **L'analyse du sérum de l'échantillon** par chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse (LC-MS).

3.2.8.2 Dépistage urinaire

En vue de dépister toute consommation de gabapentine ou de prégabaline, des tests urinaires rapides et effectuables en quelques minutes ont vu le jour. Ces tests reposent sur un principe immuno-chromatographique.

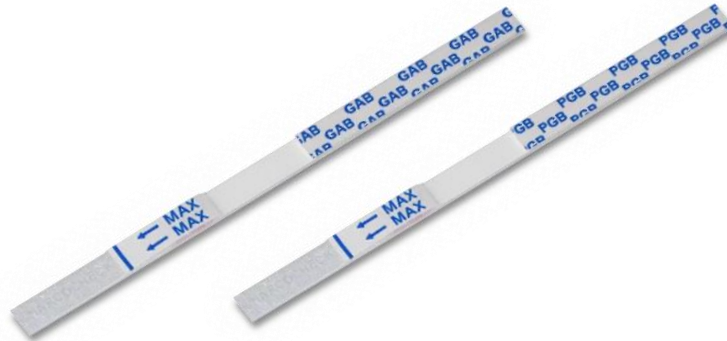


Figure 12 : Illustration des tests urinaire

Les gabapentinoïdes sont majoritairement éliminés dans l'urine sous forme inchangée et ces tests permettent de les détecter dans un délai un délai variable de 2 à 4 jour après la dernière consommation. Ces tests permettent une détection qualitative et non quantitative puisque les résultats mèneront à conclure une absence ou une présence de produit. Ces tests ne fonctionnent cependant pas lorsque la concentration dans les urines est trop faible. Ces tests sont généralement vendus avec une sensibilité autour de 2 000 ng/ml pour la gabapentine et une sensibilité autour de 500 ng/ml pour la prégabaline.



Figure 13 : Fonctionnement des tests urinaire

3.2.8.3 Analyse capillaire

La détection peut aussi avoir lieu par l'analyse des cheveux des patients. Cet outil diagnostic présente un grand intérêt dans les analyses toxicologiques. Elle permet d'étudier de façon rétrospective les substances auxquels un individu a été exposé. La croissance moyenne d'un cheveu est de 1 cm/mois, ce qui permet aisément d'identifier des drogues ou médicaments consommés de quelques semaines à plusieurs années avant le prélèvement de l'échantillon. ²

3.3 L'addiction médicamenteuse

3.3.1 Définition de l'addiction

Définie par l'OMS comme « un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements » ; l'addiction se caractérise par :

- L'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne ;
- La poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. ³⁹

On peut distinguer les addictions comportementales (addictions aux jeux, boulimie, anorexie, addictions aux achats compulsifs...) des addictions aux substances psychoactives (tabac, alcool, drogues...). Les conséquences d'une addiction peuvent être d'ordre physiques, psychiques ou sociales.

3.3.2 Définition de la dépendance à un produit

La dépendance est définie comme « l'impossibilité de s'abstenir de consommer ». On distingue habituellement : ³⁹

- La dépendance psychique,
Définie par le besoin de maintenir ou de retrouver des sensations de plaisir, de bien-être ou de satisfaction que la substance apporte au consommateur. La dépendance psychique survient lorsque le sujet n'a plus son produit. Cette dépendance a pour manifestation principale « le craving » qui correspond à une recherche compulsive de la substance, et cela contre la raison et la volonté.

- La dépendance physique,
Définie par un besoin irréprensible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié au produit. Elle se caractérise par l'apparition d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (besoin d'augmenter les doses quotidiennes pour obtenir le même effet).

3.3.3 Facteurs à l'origine de l'addiction à un produit

Les causes de l'installation d'une addiction peuvent être multiples. L'addiction aux substances psychoactives est la rencontre d'une substance par une personne dans un contexte donné. L'addiction est la résultante de l'interaction de plusieurs facteurs : ³⁹ (voir Figure 14)

- **Des facteurs de risque liés aux produits ;**
En effet l'addiction peut être liée aux caractéristiques même du produit et à son profil pharmacologique.
- **Des facteurs individuels de vulnérabilité ;**
De nombreux facteurs individuels entrent en compte tels que la génétique, l'âge de début de consommation, le caractère du consommateur, les comorbidités, la conduite d'excès avec la recherche d'un effet « défonce », la recherche de consommation auto-thérapeutique ou encore la polyconsommation.
- **Des facteurs de risque environnementaux ;**
Les facteurs familiaux, culturels, économiques ou sociaux ou encore le rôle des pairs sont autant de facteurs environnement influençant une potentielle addiction.

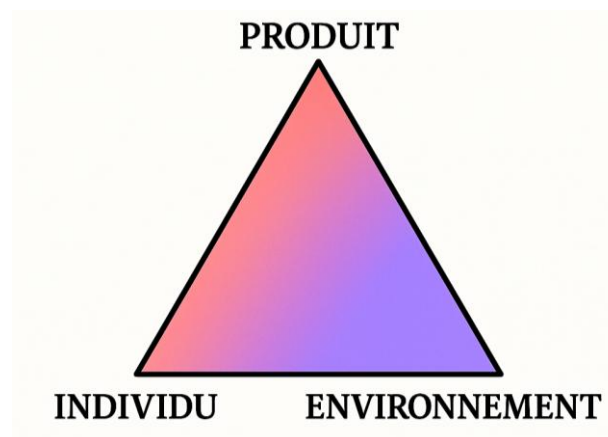


Figure 14 : Le triangle d'Olievenstein

3.3.4 Les mécanismes neurobiologiques de l'addiction

3.3.4.1 Le système de récompense

Grâce aux avancées des neurosciences, les mécanismes neurobiologiques sous-jacents à l'addiction sont de mieux en mieux compris. Ces mécanismes sont intimement liés au « système de récompense », un réseau cérébral responsable des sensations de plaisir. Présent aussi bien chez l'homme que chez de nombreuses autres espèces animales, ce système nous incite à répéter des actions cruciales pour notre survie et celle de l'espèce, telles que l'alimentation, l'hydratation ou encore la reproduction.

Le cerveau est constitué d'un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux. Le circuit de récompense est constitué de différentes régions cérébrales interconnectées entre elles.

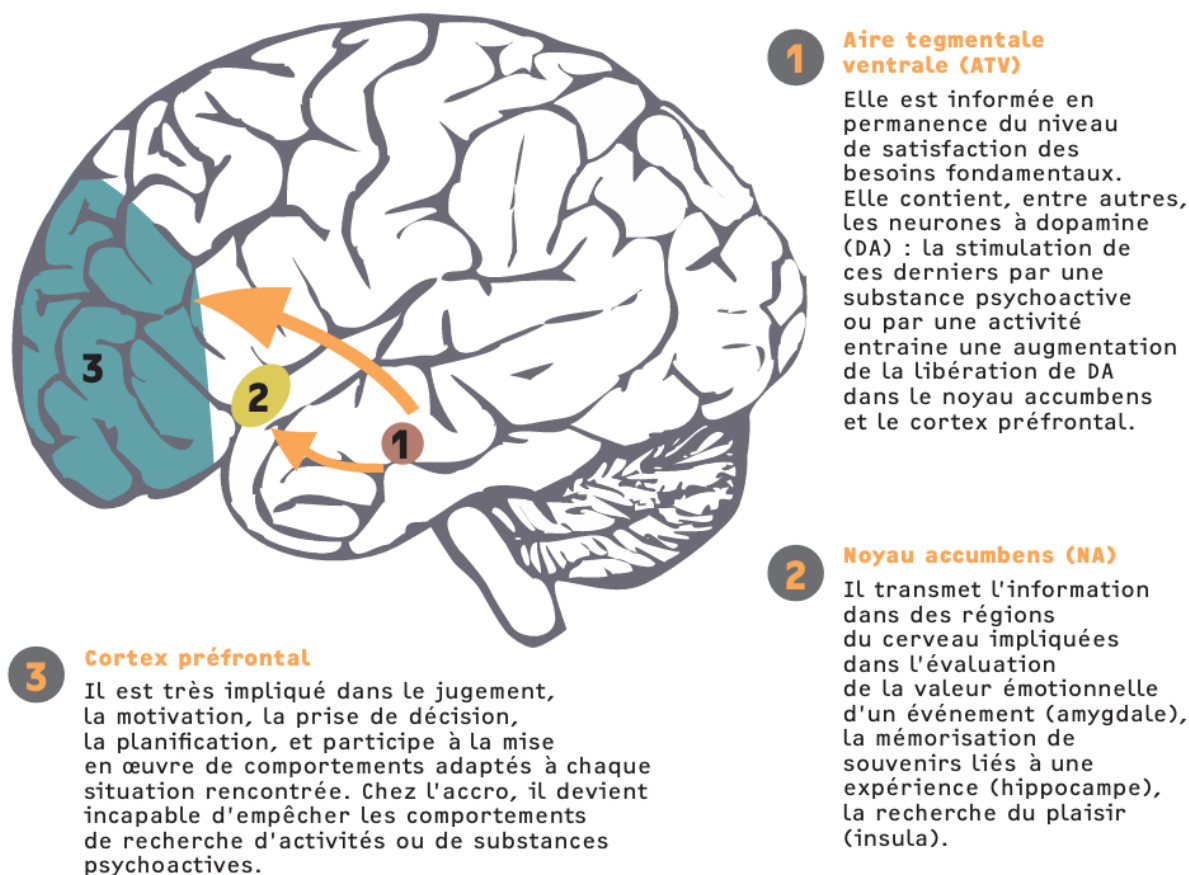


Figure 15 : régions cérébrales impliquées dans le système de récompense ⁴⁰

L'aire tegmentale ventrale (ATV) est un groupe de neurones situés en plein centre du cerveau qui joue un rôle particulièrement important dans ce circuit. L'ATV reçoit des informations de plusieurs autres régions qui l'informent sur le niveau de satisfaction des besoins fondamentaux. L'ATV transmet ensuite cette information à deux autres structures cérébrales situées plus en avant : **le noyau accumbens** et **le cortex préfrontal**. Ainsi quand une récompense est obtenue, comme le simple fait de boire ou de manger, l'ATV entrainera une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal. La dopamine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le plaisir et le désir ; c'est pour cela que la dopamine est parfois appelée « hormone du plaisir ».

À la suite de cette libération de dopamine :

Le noyau accumbens participe à l'évaluation de la valeur émotionnelle ainsi qu'à la mise en mémoire de souvenirs liés à une expérience en transmettant à son tour l'information vers d'autres régions (amygdale, hippocampe, insula...). De plus le noyau accumbens est également impliqué dans la prise de décision vers le tronc cérébral et les voies motrices pour enclencher une action.

- Parallèlement, le cortex préfrontal va prendre la décision ou non d'aller vers cet objet. C'est cette zone qui permet d'adopter un comportement adapté à la situation.
 - Chez un sujet normal, la décision d'entreprendre une action de consommer un produit est déterminé par la motivation. Cette motivation sera fonction de la récompense que ce produit peut apporter. Cette récompense est liée à un souvenir du plaisir qu'il a pu entrainer précédemment, qui est présent en mémoire.
 - Chez les sujets addicts, le contrôle cortical devient insuffisant pour tenir compte du contexte et des conséquences de la consommation. En l'absence de contrôle du cortex préfrontal, le système s'emballe et considère le besoin comme primordial, absolu et vital. L'analyse rationnelle n'a plus lieu et le « craving » se surajoute au système. Le cerveau exige une action immédiate.

4. ENQUETE AU SEIN D'UNE OFFICINE DES HAUTS DE FRANCE

4.1 Matériels et méthodes

4.1.1 Objectifs de l'étude

Dans l'objectif de quantifier le risque de mésusage et de dépendance des gabapentinoïdes en milieu officinal, une enquête a été mise en place. La mise en place de cette enquête est motivée par le manque de littérature concernant ce sujet.

L'enquête réalisée vise plusieurs objectifs suivants :

- Confirmer ou infirmer la présence d'un mésusage concernant la prise de gabapentinoïdes aux doses thérapeutiques.
- Vérifier chez les patients polymédiqués si la prise concomitante d'autres psychotropes tels que les dérivés opiacés ou les benzodiazépines influent le patient dans ses actions ou son ressenti.
- Vérifier le risque de mésusage concerne également l'entourage des patients,
- Déterminer si certaines populations sont plus sujettes au mésusage,
- Vérifier la tolérance de ces médicaments dans notre échantillon et relever les effets indésirables fréquents ressentis.
- Connaître l'avis du patient sur son niveau d'information face aux effets indésirables potentiels.
- Connaître l'avis du patient sur l'efficacité ressentie du médicament sur sa pathologie,

4.1.2 Population étudiée

L'étude a été réalisée dans une officine de la région audomaroise des Hauts de France. Sont inclus dans l'étude les adultes âgés d'au moins 18 ans et se présentant à l'officine avec une prescription de gabapentine ou de prégabaline à leur propre intention. L'étude s'est déroulée du 03/02/2025 au 29/06/2025 pour une durée totale de 21 semaines.

4.1.3 Questionnaire mis en place

Le recueil d'information se fait à travers un questionnaire élaboré dans le but de pouvoir être rempli assez facilement et rapidement par le patient. Le questionnaire peut être rempli directement au comptoir mais le patient peut disposer d'une salle de confidentialité qui lui est systématiquement proposé. Le patient est informé également dès le début du caractère facultatif, confidentiel et anonyme de ce questionnaire. Un format papier pour ce questionnaire est choisi car plus facile d'utilisation dans ce contexte. (voir Annexe 3 et Annexe 4)

Présentation du questionnaire :

Le questionnaire comprend une première partie générale où il est demandé de renseigner spécifiquement le gabapentinoïde pris par le patient. Il faut également y indiquer la dose journalière prescrite par le praticien. Le pharmacien relèvera également si le patient prend la gabapentine ou la prégabaline en co-prescription avec des médicaments dérivés opiacés ou des benzodiazépines ou assimilés.

La seconde partie du questionnaire peut être remplie en autonomie par le patient. Cette partie concerne plus spécifiquement les informations le concernant. Il est demandé au patient d'y renseigner son âge, son sexe, ainsi que ses habitudes de vie en rapport à la consommation de certaines substances potentiellement addictives ; sur sa consommation d'alcool et de tabac. Le patient répondra ensuite dans cette même partie à des questions visant à repérer une mauvaise utilisation du médicament. Ainsi les 5 premières questions indiqués sont inspirées du questionnaire POMI (Prescription Opioid Misuse Index) ; échelle de repérage visant à repérer les mauvais usages d'antalgiques opioïdes. (voir Annexe 5) Ce questionnaire contient 5 questions en autoévaluation :

- Avez-vous déjà pris ce médicament en quantité plus importante que prescrite lors d'une prise ?
- Avez-vous déjà pris ce médicament plus souvent que prescrit, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?
- Avez-vous déjà eu le besoin de renouveler l'ordonnance de ce médicament plus tôt que prévu ?
- Un médecin vous a-t-il dit que vous en preniez trop ?

- Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou d'euphorie après la prise de ce médicament ?

Ce questionnaire POMI peut tout à fait être adapté à la gabapentine et à la prégabaline qui soulèvent les mêmes problématiques. La réponse positive à 2 de ces questions permet d'indiquer que le patient en fait un mauvais usage.

Le questionnaire comporte également une question afin de connaître si le patient estime avoir ressenti des sensations de manque. Enfin, il sera demandé au patient si celui-ci a déjà donné des gélules à quelqu'un de son entourage et s'il estime avoir été suffisamment informé des effets indésirables potentiels pouvant survenir avec le traitement.

Enfin une dernière partie permettra au patient de détailler et lister d'éventuels effets indésirables ressentis liés à la prise de ce médicament. Le patient indiquera également, à travers une note allant de 1 à 10, le bénéfice perçu du médicament sur sa pathologie.

4.1.4 Limites de l'étude

Il s'agit d'une enquête déclarative à travers un questionnaire ; ainsi on peut s'attendre à la présence de certains biais. Sur ces biais on peut par exemple citer :

- **Le biais de sélection** : même si l'enquête a pour objectif d'être assez représentative de la population générale ; certains sous-groupes de la population échappent à notre étude. C'est le cas notamment de certaines populations exclues de notre étude, on peut citer :

- La population pédiatrique
- Les patients hospitalisés ou résidant en maison médicalisée
- Les patients en incapacité de se déplacer à l'officine
- Les patients ne se déplaçant pas eux même pour venir chercher leur traitement.
- Les patients détenus
- Les patients consommateurs de gabapentine ou prégabaline en dehors du système de santé

- **Le biais de non-réponse** : ce biais intervient quand des individus normalement ciblés par l'étude ne souhaitent pas y adhérer. Ces individus peuvent représenter un groupe social alors non inclus ou sous représenté par notre questionnaire.

- **Le biais de désirabilité sociale** : c'est un biais induit par le fait que les personnes vont être amenés à être influencé pour donner des réponses de ce qui est socialement acceptable. Cela peut amener certains patients à minimiser les réponses sur leur consommation d'alcool, de tabac ou de produits stupéfiants. L'anonymat limite ce biais sans toutefois le faire disparaître.

En fin de compte, on peut s'attendre à obtenir une représentation de la réalité, sans oublier qu'on aura certaines populations exclues et certains biais. L'enquête repose sur un auto-questionnaire crée pour être assez court pour pouvoir être rempli en pharmacie d'officine, de nombreux autres critères auraient pu être abordés.

4.2 Résultats de l'enquête et exploitation des données

4.2.1 Etude de la population participante

Au cours de cette période, 47 patients ont répondu à l'enquête. Sur ces 47 patients, 26 patients se sont présentés avec une prescription de gabapentine et 21 patients avec une prescription de prégabaline. (voir Figure 16)

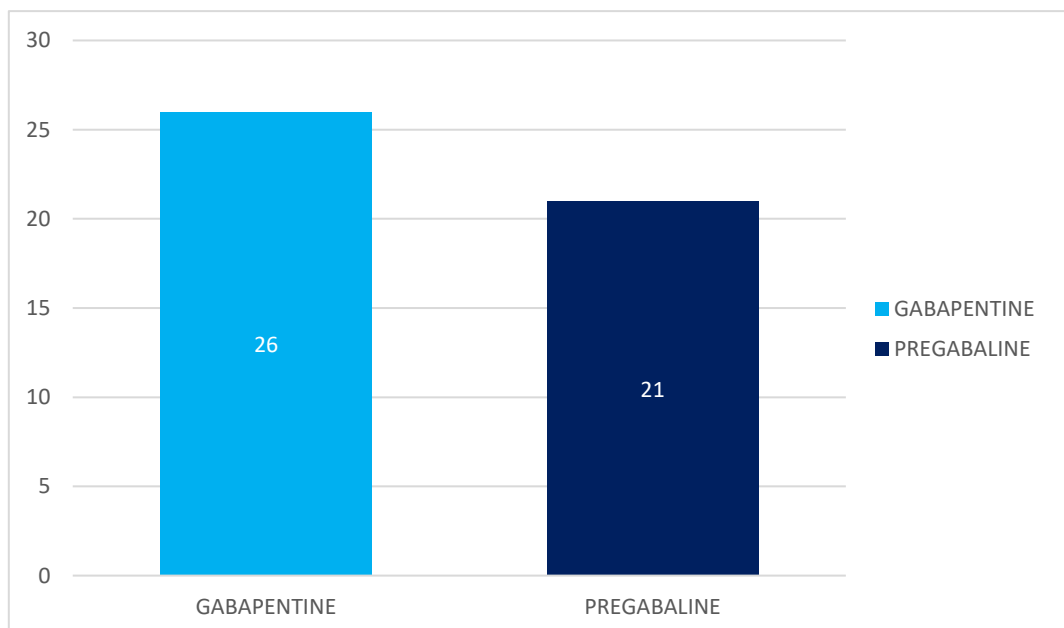


Figure 16 : Etude - Répartition des patients par molécules

Nous pouvons constater que l'étude a menée à une représentation légèrement plus grande de femmes puisqu'elles ont représenté 59% des réponses aux questionnaires. Presque toutes les tranches d'âges ont été représentés au cours de cette étude même si la majorité des prescriptions étaient rédigées chez des patients ayant de 40 ans à 80 ans. (voir Figure 17).

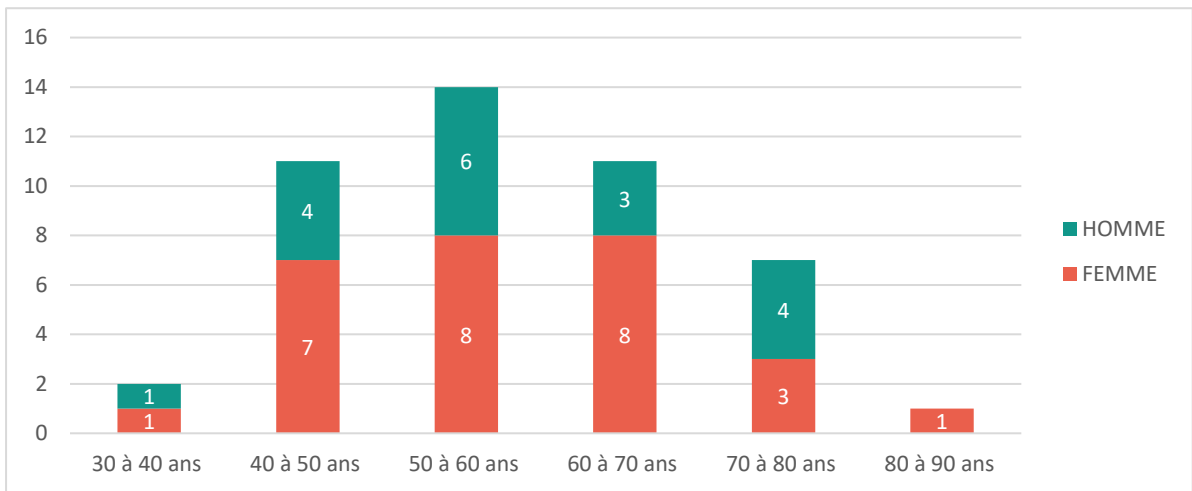


Figure 17 : Etude - Répartition démographique des patients

4.2.2 Etude de conformité réglementaire des prescriptions présentées

Sur l'ensemble des prescriptions reçues ; 55% concernaient la gabapentine. L'intégralité de ces ordonnances de gabapentine respectait la réglementation en matière de prescription. Les prescriptions de prégabaline représentaient quant à elles 45% des ordonnances reçues. Sur ces prescriptions comportant la prégabaline, 1/3 étaient non conforme aux réglementations en vigueur. Les prescriptions non conformes de prégabaline étaient souvent liées au non-respect de la part du prescripteur des nouvelles recommandations concernant la prégabaline. En effet, les ordonnances non conformes sont principalement dû au fait que l'ordonnance présentée soit une ordonnance scannée ou non sécurisée. (voir Figure 18)

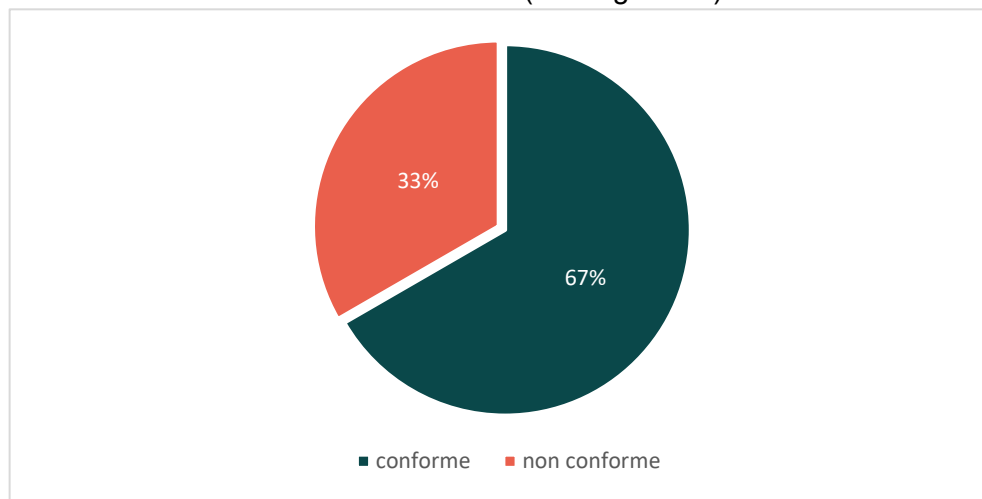


Figure 18 : Etude - Conformité réglementaire des prescriptions présentées de prégabaline

4.2.3 Potentiel de dépendance à d'autres substances

Il peut être intéressant d'étudier les consommations aux autres produits de notre population. Cela peut être révélateur des habitudes de consommations des personnes répondant à l'étude. D'autant plus qu'il est avéré qu'un patient qui est habitué à avoir des comportements à risque avec certaines substances addictives le sera d'autant plus pour la consommation de médicaments psychotropes.

Concernant la consommation de tabac, 31% des patients déclarent fumer occasionnellement ou plusieurs fois par semaine. (voir Figure 19). Nous pouvons aussi remarquer qu'un peu moins de 40% des patients continuent de consommer de l'alcool concomitamment à leur prescription. Cette consommation est susceptible d'augmenter le risque de mésusage du médicament. Cette consommation d'alcool est déclarée comme « occasionnelle » chez la grande majorité des patients.

Ces chiffres sont en adéquation avec les moyennes nationales observées, ce qui suggère que notre population ne présente pas un risque significativement plus élevé de mauvais usage envers d'autres substances par rapport à la moyenne.

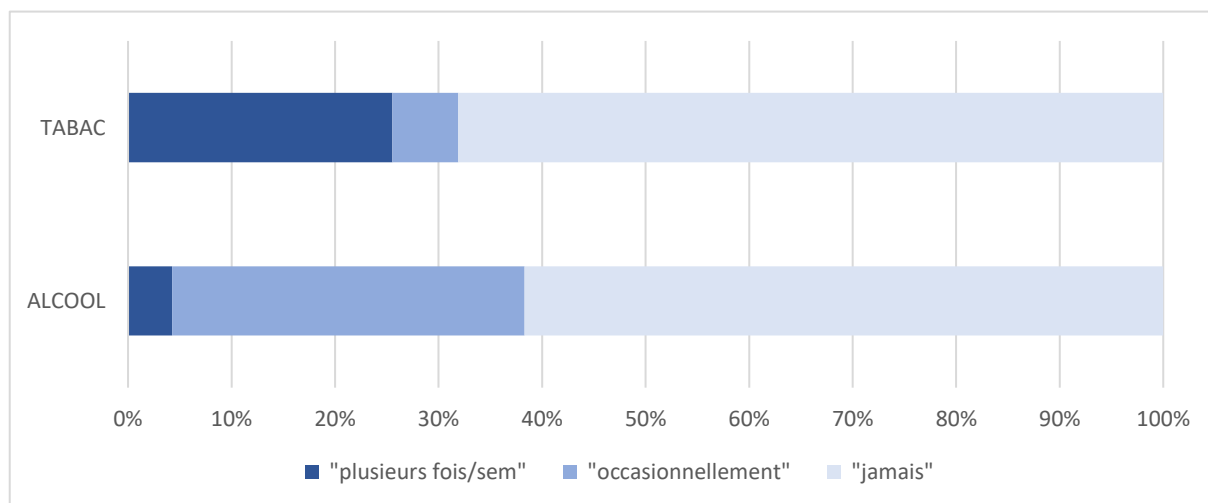


Figure 19 : Etude - Dépendances potentielles de notre population d'étude

4.2.4 Co prescription aux autres psychotropes

La prise concomitante d'autres psychotropes dans un contexte de polymédication peut exacerber le risque de mésusage. C'est pourquoi ont été quantifiés dans notre étude chez les patients prenant un gabapentinoïde, les co-prescriptions réalisés avec un des anxiolytiques benzodiazépines et assimilés ainsi que les co prescriptions avec des dérivés opiacés. Ainsi

dans notre population d'étude, 37% des patient recevaient la gabapentine ou la prégabaline en co prescription avec une ou plusieurs benzodiazépines ou assimilés. Cette co-prescription était de 30% concernant les antalgiques opiacés. (voir Figure 20)

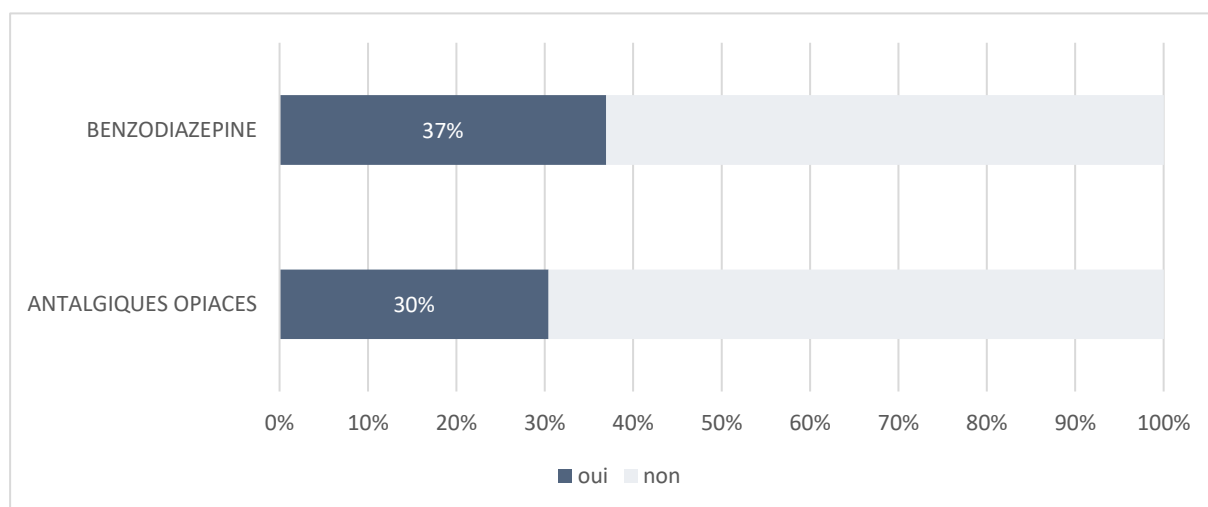


Figure 20 : Etude – co prescriptions avec d'autres psychotropes

4.2.5 Echelle de repérage d'une mauvaise consommation

Sur les 5 premières questions (voir Figure 21) inspirées du questionnaire POMI :

- **8%** des patients sous gabapentine ont déclarés avoir déjà pris leur médicament en quantité plus importante que prescrite lors d'une prise. Ce chiffre monte à **24%** chez les patients sous prégabaline.
- **8%** des patients sous gabapentine ont déclarés prendre le médicament plus fréquemment que prescrit et donc de réduire le délai entre deux prises. Cela concerne **10%** chez les patients sous prégabaline.
- **12%** des patients sous gabapentine déclarent avoir déjà eu besoin de renouveler leur ordonnance pour obtenir leur gabapentine plus tôt que prévu. Cette déclaration est de **29%** chez les patients sous prégabaline.
- **Aucun** patient sous gabapentine n'a déclaré que leur médecin avait identifié une surconsommation, tandis que **5 %** des patients sous prégabaline ont déclaré que cela avait été le cas.

- **23%** des patients sous gabapentine déclarent avoir déjà eu des sensations de planer ou d'euphorie avec leur médicament. Cette déclaration est de **52%** chez les patients sous prégabaline.

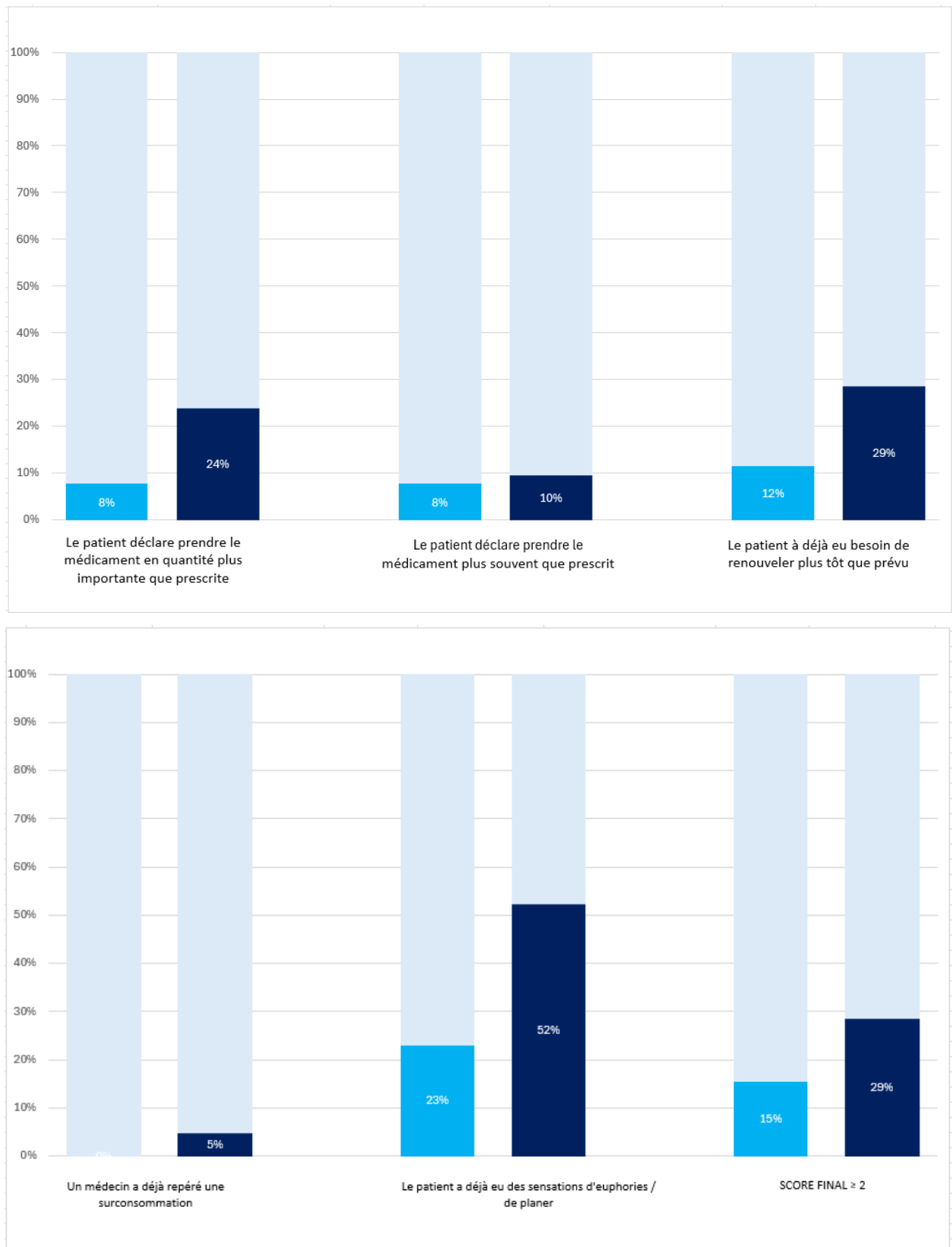


Figure 21 : Etude – exploitation des réponses sur échelle de repérage du mésusage

En définitive, selon cette échelle de détection du mauvais usage, **15 %** des patients sous gabapentine obtiennent un score égal ou supérieur à 2, ce qui suggère une surconsommation et un mauvais usage. Concernant les patients sous prégabaline, **29 %** des patients obtiennent cette note. Si l'on réalise cette même mesure uniquement lors d'une co-prescription à un opiacé et/ou à une benzodiazépine, les notes obtenues sont respectivement de **20 %** et **40 %**.

Ce résultat est à mettre en parallèle avec la question suivante où il est demandé au patient de répondre s'il estime avoir déjà développé un état de manque au médicament. En effet, **15%** des patients sous gabapentine estiment ressentir des sensations de manque contre **24%** chez les patients sous prégabaline. (voir Figure 22)

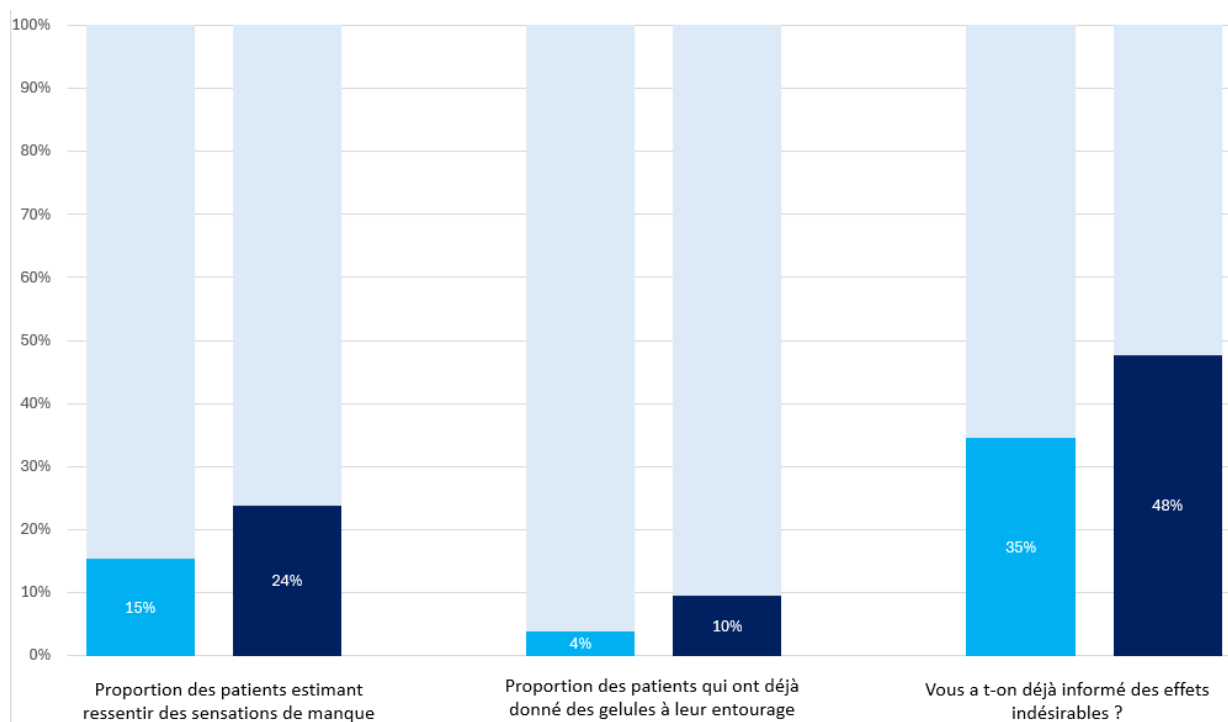


Figure 22 : Etude – exploitation des réponses à l'auto-questionnaire

Sur ce même auto-questionnaire, **4%** des patients sous gabapentine ont affirmé que une ou plusieurs personnes de leur entourage leur ont déjà pris des gélules contre **10%** pour la prégabaline. Enfin, la dernière question portait sur leur sentiment d'information global sur le traitement.

Seuls **35%** des patients déclarent avoir été informé au moins une fois des effets indésirables pouvant survenir avec leur traitement. Concernant les patients sous prégabaline, **48%** des patients sous prégabaline ont déclaré l'avoir été.

4.2.6 Effets indésirables ressentis par le patient

Des effets indésirables potentiels peuvent apparaître avec la prise de la gabapentine ou de la prégabaline. Comme vu précédemment, ceux-ci sont assez peu mentionnés par les professionnels de santé. Cette question posée était la seule question rédactionnelle du questionnaire. En interrogeant les patients, l'effet indésirable le plus fréquent regroupe les fatigues et somnolences ; symptômes présents chez 17% des patients. Le second effet le plus fréquent regroupe les vertiges et les sensations de planer présents chez 13% des patients. 11% déclarent avoir vu l'apparition de troubles de la sphère gastro-intestinale (nausées, vomissement, diarrhées...). (voir Figure 23)

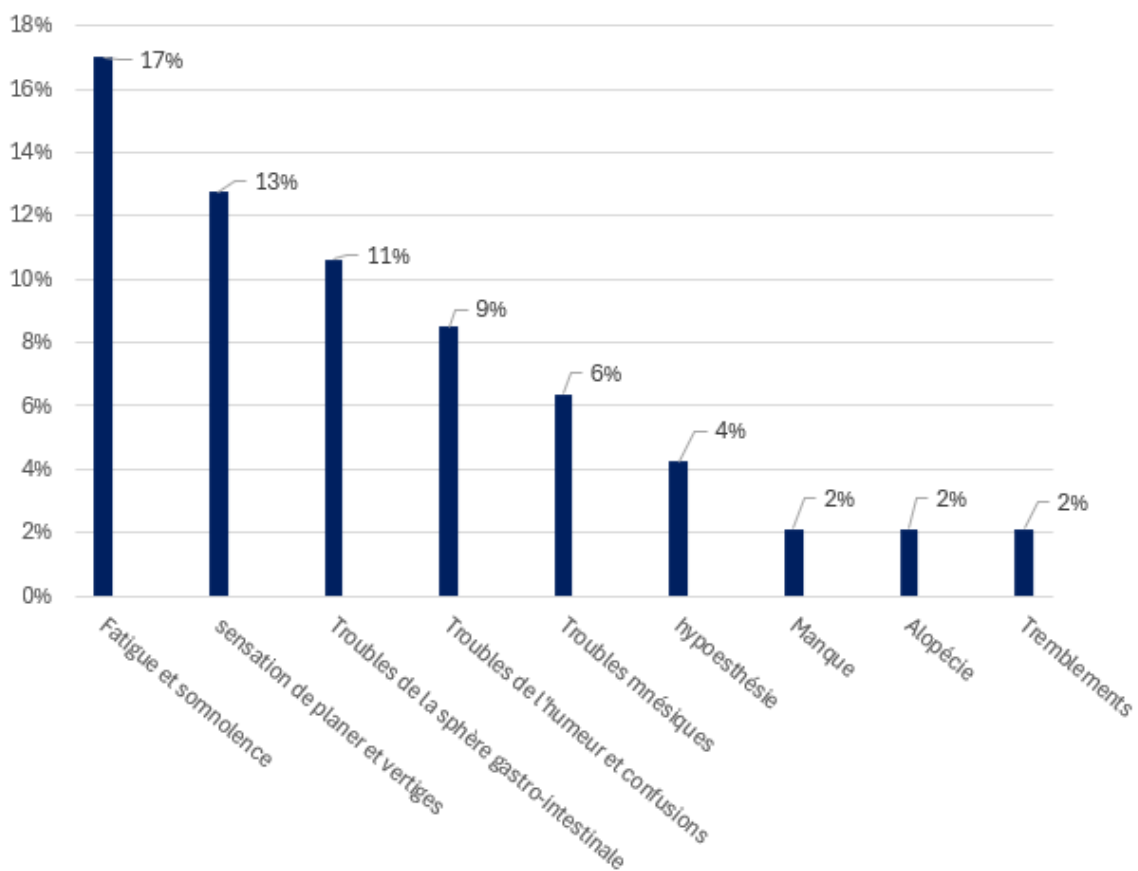


Figure 23 : Etude - Effets indésirables recensées par les patients

Suivent ensuite en effets indésirables, les troubles de l'humeurs et confusions, les troubles mnésiques, les engourdissements et les pertes de sensibilité et de sensation au toucher ou différents stimuli sensoriels. Des notifications d'apparition de syndrome de manque, d'alopécie ou encore de tremblements suite aux prises ont été également relevés.

4.2.7 Bénéfice ressenti par le patient

Les patients ont pu, à la fin du questionnaire, représenter le bénéfice apporté perçu par le médicament à travers d'une note attribuée sur une échelle de 1 à 10 (voir Figure 24) dont voici la répartition :

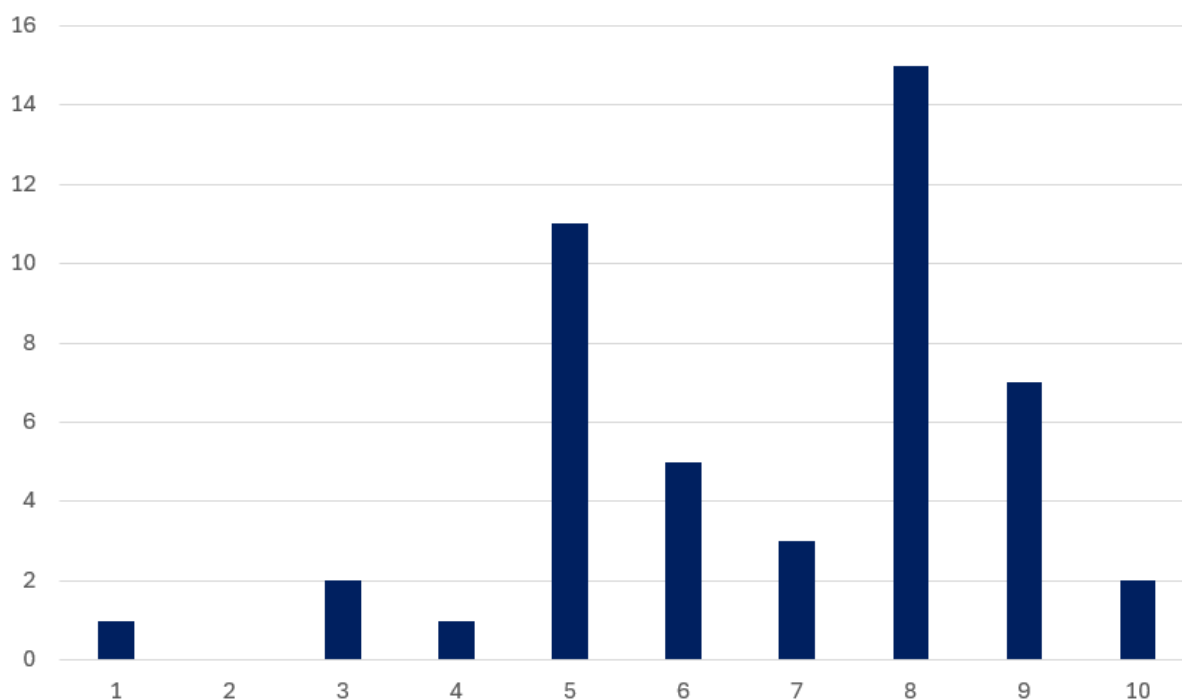


Figure 24 : Etude - Bénéfice ressenti par le patient

La phrase formulée était : « Sur une échelle de 1 à 10, comment estimez-vous le bénéfice que vous a apporté ce médicament ». Le 1 correspondant à « aucun bénéfice » et le 10 correspondant à « très grand bénéfice apporté ». A cette question, nous pouvons remarquer que malgré le potentiel d'addiction confirmé et les effets indésirables pouvant survenir, les patients émettent des avis plutôt favorables quant au bénéfice de leur prescription. En effet 51% des patients indiquent une note égale ou supérieure à 8 dans sur l'échelle des bénéfices ressentis. 68% des patients ont indiqués une note strictement supérieure à 5.

Cette dernière question nous monte que ces molécules ont leur place dans la prise en charge des patients et peut indiquer une balance bénéfice-risque jugée favorable pour la plupart des patients. Il faut donc apprendre à repérer les populations plus à risque de mésusage afin de les identifier.

5. PLACE ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE AU SEIN DU RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE

5.1 L'addictovigilance

5.1.1 Rôle de l'addictovigilance en France

L'addictovigilance est un dispositif de surveillance dédié à la détection, à la prévention et à la gestion des risques liés à l'usage abusif et à la dépendance aux substances psychoactives. Les substances évaluées peuvent être licites ou non, et peuvent se présenter sous différentes formes (liquide, comprimé, poudre gazeuse, etc.) voire des mélanges. ³⁹

Créée en 1990 sur les recommandations de l'OMS, l'addictovigilance permet donc d'étudier les conditions d'utilisations des médicaments psychoactifs. Cela a permis de mettre en évidence la consommation abusive de certaines classes médicamenteuses telles que les opioïdes, les benzodiazépines, ou plus récemment celle des gabapentinoïdes.

5.1.2 Organisation du réseau d'addictovigilance en France

L'addictovigilance en France repose sur un réseau de centres répartis sur le territoire. Chargés de recueillir et d'évaluer les cas recensés, ce dispositif permet aux autorités de santé publique de prendre les mesures adaptées pour préserver la santé publique. Les centres d'évaluations et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) sont des structures médicales publiques rattachées à l'ANSM (Agence nationale du médicament). Réparties en 13 centres interrégionaux, ces structures travaillent étroitement avec les services de pharmacologie. ³⁹



Figure 25 : Répartition géographique des 13 centres CEIP-A en France

Dans chacun de ces centres, siègent des médecins et pharmaciens spécialisés dans les domaines des psychotropes et des dépendances. Ces derniers entretiennent une certaine proximité avec les médecins traitants et les spécialistes chargés des soins et de la prévention des addictions.

Les pharmaciens d'officine sont également fortement impliqués dans ce dispositif. Comme tout professionnel de santé, ces derniers ont l'obligation de déclarer aux CEIP-A les cas d'abus et de pharmacodépendance graves qu'ils rencontrent.⁴¹ Par ailleurs, les pharmaciens d'officine acceptent de répondre régulièrement aux grandes enquêtes nationales mises en place. Ils représentent donc une source capitale pour la collecte d'informations précises.⁴² Les résultats des enquêtes menées permettent d'améliorer directement la qualité et le suivi des prescriptions de psychotropes.

5.1.3 Etudes transversales d'addictovigilance mettant en lumière le mésusage des gabapentinoïdes

5.1.3.1 Enquêtes DRAMES et DTA

L'enquête DRAMES (« décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances »), est une enquête annuelle mise en place depuis 2005 et réalisée afin de recueillir les cas de décès lié à l'usage abusif de substances psychoactives. Depuis 2013 l'enquête DTA (« décès toxique par antalgiques ») vient la compléter en s'appuyant spécifiquement sur les cas de décès lié à l'usage de médicaments antalgiques. Ces deux enquêtes peuvent compter sur un recueil annuel de décès, alimenté par des experts toxicologues répartis sur le territoire français. Ces experts ont pour objectif de rechercher et d'identifier les substances présentes dans le sang afin d'établir le lien entre la substance et la cause du décès.

Les enquêtes DRAMES et DTA montrent que la gabapentinoïdes sont régulièrement impliquées dans des décès. Ces enquêtes tendent à montrer que les décès liés aux gabapentinoïdes concernent la prégabaline dans plus de deux tiers des cas. Leur contexte d'utilisation se fait alors majoritairement en association avec les opioïdes ou des déprimeurs du SNC. Ces associations ont pour conséquence l'augmentation du risque de décès par dépression respiratoire. Ces études permettent de noter une nette augmentation des décès lié à la prégabaline en 2018 ; année dans laquelle est recensé le premier cas de décès lié à la prégabaline seule.⁴³

5.1.3.2 Observation des produits illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM)

OPPIDUM est une enquête annuelle effectuée de manière anonyme chez les sujets présentant une pharmacodépendance à une ou plusieurs substances psychoactives. Cette étude permet de surveiller l'évolution et la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations potentiellement dangereuses.

La première mention qui fait état d'un contexte d'abus et de dépendance de prégabaline en France dans une enquête OPPIDUM remonte à 2008.⁴⁴ Ces données OPPIDUM montrent une augmentation significative des consommateurs en 2019, où le nombre de sujet consommateurs est multiplié par un facteur 2,6 par rapport à 2018. L'origine de l'obtention serait alors illégale dans la moitié des cas recensés.⁴⁵

5.1.3.1 La soumission chimique

Outre le potentiel addictif des gabapentinoïdes, ceux-ci peuvent malheureusement être utilisés à des fins de soumission chimique. Cela peut s'expliquer par leur action d'anxiolyse ou encore leur action de désinhibition. L'évaluation et le recensement de ces cas sont souvent sous-estimés. C'est dans ce cadre que depuis 2003, le réseau des CEIP-A prend part à la collecte des différents cas.³⁹

La soumission chimique est définie comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace. Certains cas ne rentrent pas dans cette définition ; on parle alors de vulnérabilité chimique. La vulnérabilité chimique désigne un état de fragilité d'une personne induit par la consommation volontaire de substances psychoactives, la rendant plus vulnérable à un acte délictuel ou criminel.

Les études ont permis de mettre en lumière un premier cas de soumission chimique impliquant la prégabaline en 2019. Plusieurs cas l'ont été également dans le rapport de 2020. Concernant la gabapentine, c'est en 2021 qu'un rapport mentionne pour la première fois son utilisation dans un cas de soumission chimique.⁴⁶

5.1.3.2 Les ordonnances falsifiées et le programme OSIAP

Principe du programme OSIAP :

La falsification d'ordonnances afin d'obtenir frauduleusement une substance médicamenteuse est un excellent indicateur de pharmaco-dépendance. ³⁹ En effet, le recensement de ces ordonnances falsifiées permet de comprendre les comportements sur l'émergence d'un abus médicamenteux d'une substance à prescription médicale obligatoire.

C'est dans ce cadre que s'inscrit une étude appelée programme OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible). Chaque année, les pharmacies sont invitées à notifier auprès des CEIP-A les ordonnances suspectes qu'elles ont collecté. (voir Annexe 6) Une ordonnance peut comporter des critères de suspicion portant sur :

- L'ordonnance dans son ensemble :

Les fausses ordonnances peuvent être rédigées à partir d'une ordonnance volée ou falsifiée (fabriquée entièrement par ordinateur, photocopiée ou scannée). Le critère de suspicion peut aussi être celui d'une calligraphie suspecte ou d'une incohérence de prescription. Enfin l'ordonnance peut également être le fruit d'une ordonnance de complaisance.

- Le médicament prescrit :

Dans ce cas l'ordonnance semble authentique et recevable mais la ligne comportant le médicament peut sembler suspect. Cela peut par exemple être dû à une ligne ajoutée à la main sur une ordonnance informatisée, à la présence d'une faute d'orthographe sur le médicament, d'une posologie anormale ou d'un chevauchement suspect. L'ordonnance peut avoir aussi des traces visibles de modifications sur le nombre de boîtes prescrites, sur la posologie, ou sur la durée du traitement.

- Des prescriptions anormales ne rentrant pas dans les deux premières situations : patient au comportement « bizarre », médecin inconnu et injoignable...

Lors de la déclaration, les pharmaciens d'officine sont invités à joindre la copie anonyme des ordonnances suspectes qu'ils déclarent.

Synthèses des résultats des études OSIAP :

C'est en 2017 que la prégabaline apparaît pour la première fois dans le cadre d'une enquête OSIAP ou elle se positionne alors en 15^{ème} place des médicaments figurant sur une ordonnance suspecte. Cependant, c'est réellement à partir de 2018 que la prégabaline prend une place importante dans cet indicateur en représentant 11,9% des ordonnances suspectes et en se plaçant à la 4^{ème} place. Ce résultat confirme alors l'usage abusif de la prégabaline.

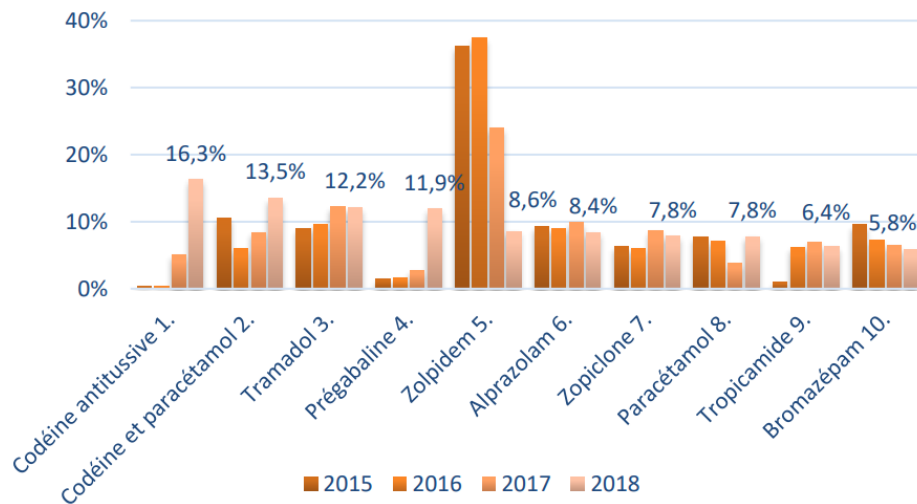


Figure 26 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2018 ⁴⁶

Cette tendance se confirme l'année suivante en 2019 où elle est alors présente sur 23,8% des ordonnances suspectes ; occupant pour la première fois la première place de l'étude (Figure 27).

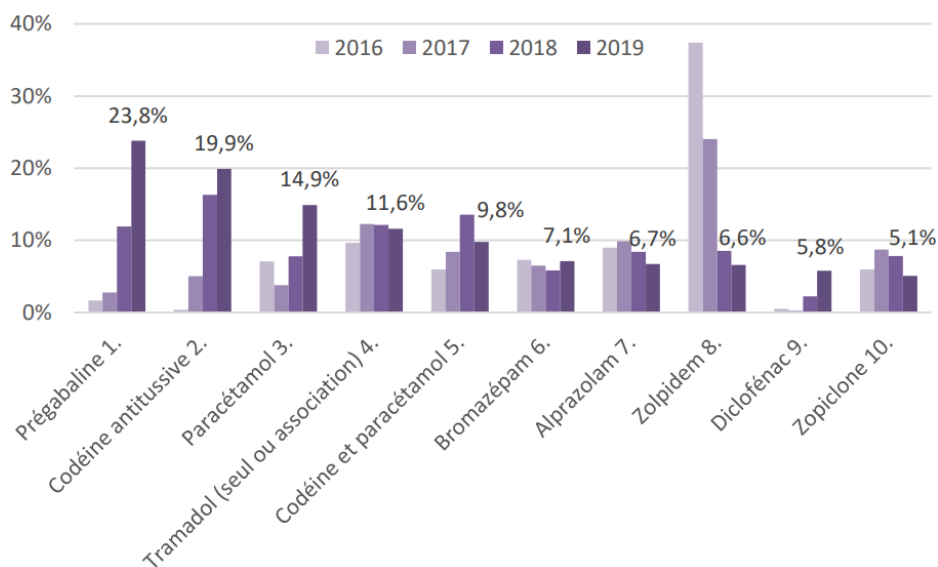


Figure 27 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2019 ⁴⁶

Ce phénomène se réitère en 2020 où cette molécule est présente sur plus d'un quart des ordonnances suspectes montrant la persistance de la falsification des ordonnances de prégabaline. (Figure 28).

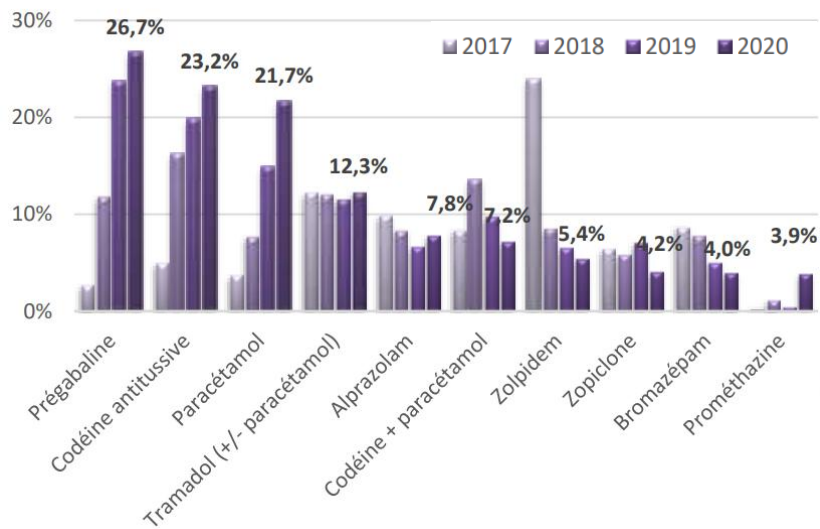


Figure 28 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2020 ⁴⁶

En réponse aux différents indicateurs pointant la falsification des ordonnances de prégabaline et son mésusage ; des nouvelles mesures ont été prises dès début 2021. Les règles de prescription et de dispensation de la prégabaline ont été modifiées entraînant également son passage en « assimilé stupéfiant ». Les années suivantes ; son recensement au sein des ordonnances suspectes a eu tendance à diminuer puisque devenu plus difficile à falsifier.

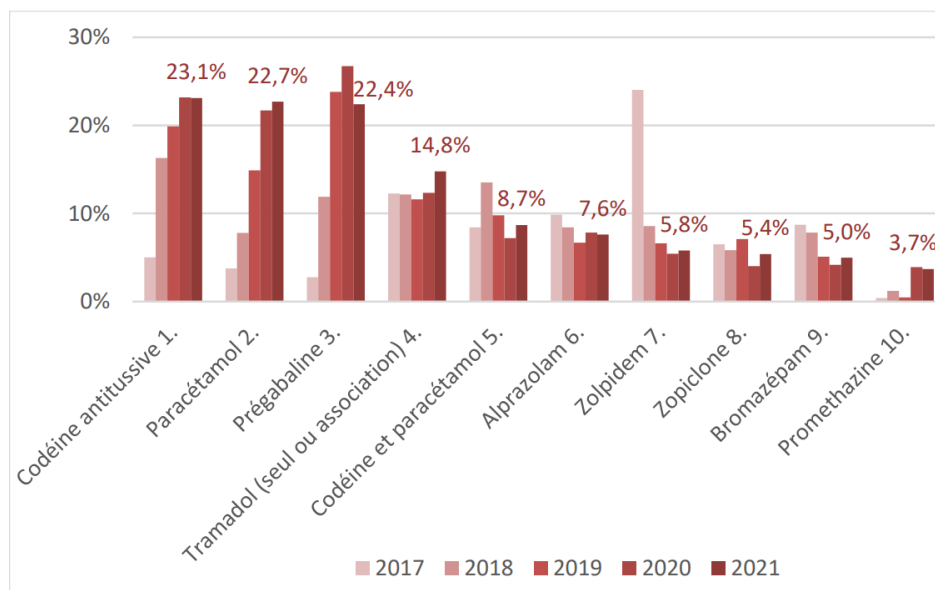


Figure 29 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2021 ⁴⁶

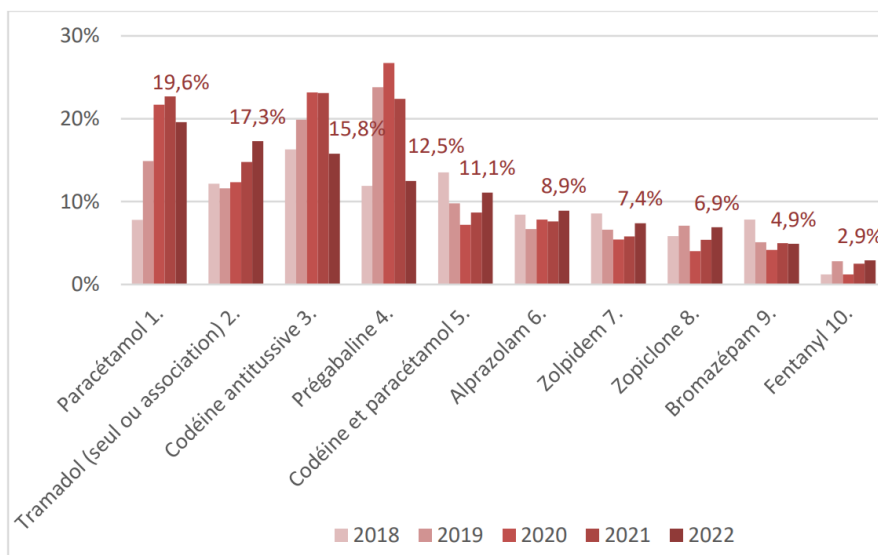


Figure 30 : Médicaments les plus cités selon l'Enquête OSIAP de 2022 ⁴⁶

Malgré cette nouvelle réglementation qui vise à sécuriser davantage les prescriptions de prégabaline, il est toutefois à noter que la prégabaline reste toujours présent dans les ordonnances falsifiées au sein des enquêtes OSIAP. Il figure dans l'enquête de 2022 devant même l'association tramadol/codéine, l'alprazolam, le zolpidem ou encore la zopiclone. Cela pointe le fait que ces mesures sont uniquement complémentaires à la vigilance des professionnels de santé car la falsification se poursuit. En effet ; malgré les nouvelles mesures, la prégabaline figure toujours dans le top 10 des médicaments les plus cités en 2022 puisqu'encore présent dans 12,5% des ordonnances signalées.

5.2 Réglementation et conditions de délivrance à l'officine

5.2.1 Evolution de la réglementation et des conditions de délivrance

5.2.1.1 La prégabaline comme assimilé stupéfiant

En réponse au mésusage grandissant, les conditions de prescription de la prégabaline ont été modifiés pour être renforcés. Ces mesures viennent compléter la vigilance que doit avoir le médecin face au potentiel risque d'abus des antiépileptiques. C'est ainsi qu'à partir du 24 mai 2021, l'utilisation d'une ordonnance sécurisée pour la prescription de prégabaline est devenue obligatoire. (voir Annexe 7) La prégabaline est désormais passée comme médicament assimilé stupéfiant et sa prescription doit être faite pour une durée totale n'excédant pas 6 mois de traitement. Les médicaments dits « assimilés stupéfiants » relèvent de la liste I des substances vénéneuses et sont soumis à certaines dispositions communes aux stupéfiants.

Concernant la prescription de gabapentine, celle-ci demeure inchangée et une simple ordonnance classique suffit pour la dispensation.

5.2.1.1 L'ordonnance sécurisée

Une ordonnance sécurisée est une ordonnance qui répond à des critères spécifiques destinés à limiter les risques liés à la délivrance de certains médicaments. Seuls certains éditeurs agréés par l'AFNOR (Association française de normalisation) peuvent fabriquer des ordonnances sécurisées). L'ordonnance sécurisée possède un format standardisé afin de limiter sa reproduction illégale. C'est ainsi que certaines normes définissent le papier utilisé.

1 DOCTEUR Prénom NOM
Médecine Générale
Adresse 1
Code postal et ville, France
+33 1 23 45 67 89
medecin.generaliste@mail.com

N°RPPS
123456000000

2 Informations Patient :
Nom prénom
Sexe
Date de naissance
Taille Poids

N°AM OU FINESS
123000000

3 Date du jour,

4 LYRICA 300 mg (prégabaline)
1 matin 1 soir QSP 6 mois

5

1 Informations prescripteur
Noms et prénoms du prescripteur
Qualité, titre, ou spécialité le cas échéant
N° d'identification (Adeli ou RPPS)
Adresse professionnelle avec la mention « France »
Coordonnées téléphoniques, précédés de « + 33 »
Adresse électronique
Nom de l'établissement ou du service de santé et
n° FINESS le cas échéant

2 Informations patient
Noms et prénoms
Sexe
Date de naissance

3 Date de rédaction de l'ordonnance

4 Informations prescription
Dénomination du médicament
Dénomination commune
Durée du traitement

5 Papier de l'ordonnance
Papier filigrané
Caducée visible en transparence
Encre spécifique bleue

6 Signature

6 Signature du prescripteur

7 N° d'identification du lot d'ordonnances sécurisées

8 Carré en micro-lettres
Contient le nombre de spécialités prescrites

6A991234123

7

8 1

EXEMPLE ORDONNANCE SÉCURISÉE

En cas d'urgences dans les cas les plus graves appelez le 15
Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par cheque est accepté.

Figure 31 : Exemple d'ordonnance sécurisée

L'ordonnance sécurisée doit être réalisée sur du papier filigrané blanc naturel, sans azurant optique et à une de taille de format dont le choix est laissé au praticien. Ce filigrane présent sur le papier représente un caducée de l'ordre des médecins visible par transparence. L'éditeur devra alors imprimer sur ce papier les mentions demandées par le médecin avec une encre bleu spécifique dont la teinte et intensité sont fixés à l'avance. Cette pré-impression doit comporter différentes mentions telles que les informations relatives au prescripteur, un numéro de lot de l'ordonnance et un carré en micro-lettres.

Sur cette ordonnance sécurisée, le prescripteur y ajoutera les informations relatives au patient, la date de rédaction de l'ordonnance, ainsi que les différents traitements prescrits. Enfin l'ordonnance devra être signée et le nombre de spécialités différentes prescrites devra être précisé dans le carrée en micro-lettres pour que l'ordonnance soit recevable.

5.2.2 Impact du changement réglementaire

A l'aide des données provenant d'un échantillon de 12 690 officines françaises, l'impact de ce changement de réglementation sur la prescription de prégabaline a pu être estimée. En vue de comparer les résultats, les médicaments ayant des indications similaires aux gabapentinoïdes ont été regroupé pour être représentées afin de refléter au mieux les tendances nationales sur la consommation de ces médicaments.

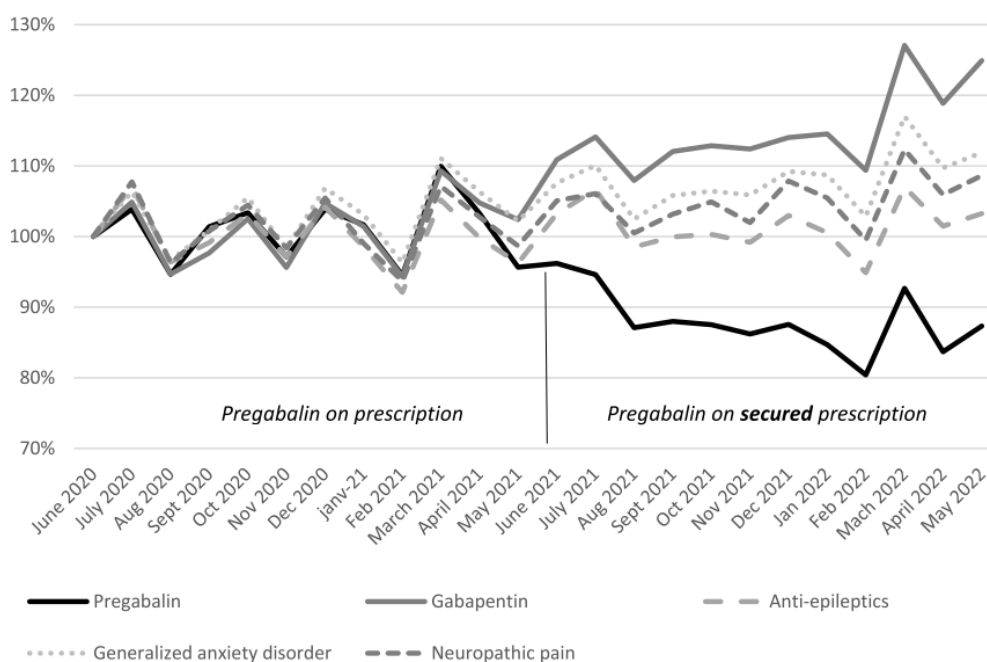


Figure 32 : Impact du changement réglementaire sur les délivrances de la prégabaline et de la gabapentine au sein des officines françaises ⁴⁷

La mesure a eu pour effet de diminuer les quantités de prégabaline délivrées en France. Elle a engendré une diminution du nombre d'ordonnance contenant la prégabaline de 22,7%. Par ailleurs cette étude a permis de montrer qu'au cours de cette même période, le nombre de dispensation avec une dose suprathérapeutique a diminué de 10,6%. En dehors de la réduction du nombre d'ordonnance falsifiée, ce changement de réglementation a également permis une sensibilisation des risques liés à la prégabaline auprès des professionnels de santé. Cette mesure semble au contraire avoir eu pour effet d'augmenter les délivrances de gabapentine et des autres médicaments similaires au cours de cette période pouvant nous laisser penser à un report des prescriptions.

5.2.3 Le signalement des fausses ordonnances sur Amelipro

Depuis le mois d'août 2024, le téléservice ASAFO (Alerte sécurisée aux fausses ordonnances) permet aux pharmaciens d'officine de signaler une ordonnance frauduleuse et de consulter la liste des signalements déjà effectués. (voir Annexe 8) Le pharmacien peut accéder à ce téléservice via son compte Amelipro muni de sa carte CPS.

Le pharmacien peut alors rechercher les ordonnances suspectes déclarées en ligne au niveau régional ou national et appliquer des filtres pour affiner sa recherche. Ce téléservice permet une recherche :

- Pour un assuré, en recherchant son nom, en effectuant la recherche via son prénom ou encore son numéro d'assuré. Cela qui permet de suivre l'ensemble des ordonnances comportant des anomalies liées à un individu.
- Pour un médicament précis ou une classe médicamenteuse, ce qui permet de connaître plus facilement les produits faisant l'objet d'ordonnances falsifiées
- Pour un établissement ou un prescripteur, ce qui permet par exemple d'identifier rapidement le prescripteur dont l'identité est usurpée afin de limiter la fraude et les abus.

Les ordonnances suspectes scannées sont jointes à cette déclaration et permettent ce qui permet de les consulter. Ce service proposé ne vise pas à remplacer l'échange avec le prescripteur en cas de doute mais vient compléter les outils que le pharmacien possède notamment lorsque le pharmacien ne parvient pas à joindre le prescripteur.

5.2.4 La dématérialisation à l'officine

La dématérialisation à l'officine permet de répondre à de multiples enjeux dont le plus important est certainement celui de la sécurisation des ordonnances. Cette dématérialisation des ordonnances est rendue possible par l'arrivée de l'e-prescription depuis le 22 décembre 2023, qui facilite les échanges entre médecins et pharmaciens. L'e-prescription est une prescription unique, inviolable et personnelle. ⁴⁸

L'ordonnance numérique va peu à peu s'imposer dans la pratique officinale et il est aujourd'hui nécessaire de se l'approprier. En effet, tous les prescripteurs et professionnels de santé auteurs ou dispensateurs de prescriptions délivrées en ville ont l'obligation d'utiliser l'ordonnance électronique qu'il s'agisse de soins, de prestations ou de produits prescrits. Certaines situations peuvent toutefois dispenser les prescripteurs de son utilisation. Cela peut être le cas lorsqu'il y a une impossibilité technique d'accéder au service. Dans tous les cas, lors d'une prescription d'un stupéfiant ou d'un assimilé stupéfiant, comme c'est le cas avec la prégabaline, le prescripteur doit indiquer sur l'ordonnance la raison pour laquelle le recours à la e-prescription n'a pas été possible.

En pratique dans le cadre d'une e-prescription, le médecin effectue sa prescription via son logiciel d'aide à la prescription. Cette prescription entraîne la génération d'une ordonnance, associée à la création d'un numéro d'authentification unique et d'un QR code. Cette ordonnance est directement transmise à l'assurance maladie et le patient en reçoit une version papier. Un fois flashée par le pharmacien à l'aide d'un logiciel métier, l'ordonnance devient consultable et exécutable. La modification de l'ordonnance lors de la délivrance reste possible mais doit être indiquée via le téléservice avec l'accord au préalable du prescripteur. Ce circuit dématérialisé assure que les ordonnances soient délivrées qu'une unique fois et assure qu'elles ne puissent plus être modifiées entre la prescription et la délivrance. Bien que cette sécurisation empêche la falsification, le pharmacien doit conserver son devoir de vigilance déontologique vis-à-vis des prescriptions. Cela passe par la vérification de la cohérence de la prescription, de la posologie, de la durée du traitement ainsi que de l'identité du patient qui se présente. Ainsi, la généralisation de l'e-prescription permet de lutter efficacement contre la falsification d'ordonnances.

5.3 Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient

5.3.1 Rôle de prévention du risque d'addiction

Les professionnels de santé sont en première ligne pour promouvoir l'adoption de comportements favorables à la santé. A ce titre, les pharmaciens d'officine ont une place essentielle car facilement accessibles à l'ensemble de la population. On estime à 4 millions, le nombre de personnes qui franchissent chaque jour la porte d'une officine ; confirmant la confiance dont bénéficient les pharmaciens d'officine auprès de la population. Cette proximité avec les patients fait des pharmaciens, des acteurs majeurs en matière de prévention.⁴⁹

En 2009, la prévention a été inscrite parmi les missions du pharmacien d'officine, officialisant un rôle de prévention qui était déjà assuré dans de nombreuses situations. Ainsi l'article 38 de la loi HPST ordonne que, parmi les missions des pharmaciens d'officine, ceux-ci contribuent « aux soins de premiers recours ». Parmi ces soins de premiers recours figurent la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, le suivi des patients et l'éducation pour la santé. Par ailleurs, les pharmaciens doivent « contribuer à l'information et l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ».

Dans le cadre de la prévention des addictions, le pharmacien peut intervenir de diverses façons, notamment en informant et sensibilisant le public et en repérant les consommateurs potentiels. D'ores et déjà, les pharmaciens, notamment officinaux, sont quotidiennement impliqués dans la prise en charge des patients sous traitement de substitution à certaines classes médicamenteuses. Ils participent à des programmes de réduction des risques, informent et accompagnent les patients et leur entourage.

5.3.2 Rôle de repérage des comportements à risque

5.3.2.1 Signes d'alerte d'une dépendance

L'utilisation d'un médicament dans un cadre thérapeutique repose sur le respect strict des doses prescrites et la durée de traitement définie par le médecin prescripteur. Lorsqu'un traitement est utilisé correctement, le risque de dépendance est généralement très faible.

Certains signes peuvent alerter sur un état de dépendance :

- L'impossibilité d'arrêter ou de diminuer les doses d'un médicament,
- Le fait d'avoir besoin de doses plus importantes pour obtenir les mêmes effets,
- L'apparition de symptômes de manque lorsque le médicament n'est pas pris,
- Le fait de consacrer du temps à chercher à se procurer le médicament.

5.3.2.2 Les outils de repérage

Le pharmacien bénéficie d'outils pouvant permettre le repérage des comportements à risque. Outre les discussions qu'il peut entretenir avec le patient, le dossier pharmaceutique (DP) permet de suivre plus facilement l'historique de délivrance des médicaments et peut permettre de repérer les consommations anormales. Il peut aussi permettre de constater ou non de la multiplicité des prescripteurs.

Nous pouvons également envisager un recours plus fréquent aux diffusions de questionnaire comme cela a été tenté dans cette thèse. Dans le cadre des préventions des addictions et réductions des risques et des dommages (RdRD), des questionnaires de repérage se sont déjà répandus en officine. C'est le cas pour le repérage de certaines consommations comme pour le test de Fagerström pour la dépendance nicotinique ou encore le questionnaire FACE pour la consommation d'alcool. D'autres questionnaires pour un repérage d'abus médicamenteux sont déjà présents également comme c'est le cas pour les dérivés opiacés avec le questionnaire POMI, mais aussi avec l'échelle ECAB pour le repérage d'abus concernant les benzodiazépines.

Les entretiens pharmaceutiques qui se développent en officine peuvent aussi être un bon moyen de permettre le repérage de mésusage médicamenteux. Cela peut se faire par exemple lors de Bilans de médications partagés (BMP) qui permettent désormais l'accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués. En effet dans de nombreuses situations, certaines prescriptions de psychotropes initialement dédiés pour des périodes courtes ne sont pas systématiquement réévalués et perdurent. Cela peut par exemple être le cas avec le maintien d'une prescription d'un gabapentinoïde initié à l'origine parfois plusieurs années avant dans un contexte de douleurs post-opératoire qui n'est plus d'actualité.

5.3.3 Rôle d'orientation

Les pharmaciens sont souvent les premiers acteurs de santé à être sollicités en cas d'addiction. Ils se doivent donc d'orienter le patient vers le professionnel de santé adapté selon le besoin et le degré d'urgence du patient.

Face à un cas de mésusage avéré, la première attitude à avoir est celle d'une concertation pluridisciplinaire. Les patients rencontrant des difficultés liées à l'usage de substances psychoactives peuvent être orientés en premier lieu vers les médecins généralistes dont certains sont spécialisés en addictologie.

Ces médecins, travaillant souvent en réseau avec des structures spécialisées, assurent un suivi régulier et peuvent accompagner le patient dans la gestion de son addiction. En fonction des besoins, le pharmacien ou le médecin généraliste pourra orienter le patient vers certaines structures de prise en charge en ambulatoire. Parmi elles :

- **Les CSAPA** (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie)
- **Les CJC** : (consultations jeune consommateurs)
- **Les CAARUD** : (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues)

5.3.4 Accompagnement dans la prise en charge du sevrage

5.3.4.1 Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage désigne l'ensemble des symptômes physique et psychologiques qui peuvent survenir lorsqu'une personne réduit ou interrompt brutalement la prise d'une substance sur laquelle son organisme s'est habitué. Les manifestations de ce sevrage peuvent être variées et peuvent inclure des symptômes légers comme d'autres plus sévères.

Les principaux symptômes sont :

- Les troubles neuropsychiatriques de type confusion, agitation, anxiété, délire, désorientation, insomnie, asthénie associée à des céphalées, des tremblements et des dystonies,

- Des troubles gastro-intestinaux de type douleur abdominale, diarrhées et nausées,
- Des troubles cardiaques de type épisodes de douleur thoracique, palpitation, tachycardie et d'hypertension.

5.3.4.2 Protocole de sevrage possible

Il n'existe aujourd'hui pas de protocole de prise en charge du syndrome de sevrage pour la gabapentine ou la prégabaline. L'objectif est de diminuer progressivement et sous surveillance médicale le dosage pris par le patient en évitant tout arrêt brutal.

Le sevrage doit être personnalisé et encadré pour garantir la sécurité et le confort du patient. Ce sevrage s'inscrit dans une démarche de déprescription, qui correspond à un processus médical visant à réduire, arrêter ou remplacer un médicament lorsque ses risques dépassent ses bénéfices ou lorsque son usage n'est plus justifié.

Lors d'un sevrage, la durée de décroissance devra être adaptée en fonction de la dose initiale et de la tolérance du patient. Pour limiter le risque de convulsion et d'anxiété lié à son retrait, l'utilisation d'une benzodiazépine qui possède un délai d'action rapide type diazépam ou prazépam peut être intéressante pendant le sevrage avec une décroissance des posologies qui peut se faire par exemple sur une durée de 3 semaines. Des traitements annexes personnalisés comme une prise en charge par un soutien psychologique pourront être mis en place pour accompagner le patient lors de cette décroissance.

6. CONCLUSION

Pour conclure, le mésusage des gabapentinoïdes constitue un enjeu de santé de santé publique grandissant et de plus en plus préoccupant. Initialement prescrits dans le cadre d'épilepsies, de troubles anxieux généralisés mais surtout de douleurs neuropathiques ; ces médicaments peuvent exposer le patient à des risques importants lorsqu'ils sont utilisés de manière inappropriée. En effet, les gabapentinoïdes peuvent entraîner un risque de dépendance, de syndrome de sevrage ou de complications graves notamment en cas d'association avec d'autres substances psychoactives. Malgré ce risque, il est important de souligner que les gabapentinoïdes jouent un rôle précieux dans la prise en charge de nombreuses pathologies en améliorant la qualité de vie de nombreux patients.

Pour prévenir de ces dérives, il est essentiel de renforcer la vigilance des professionnels de santé à travers un prescription raisonnée et un suivi régulier des patients. La place du pharmacien d'officine est également essentielle dans ce dispositif. En tant que professionnel de proximité, il est souvent le premier à pouvoir observer les signaux d'alerte chez les patients tels que les demandes répétées, les renouvellements prématurés ou les comportements anormaux liés au traitement. Son rôle de conseil, d'éducation thérapeutique et d'orientation est central afin d'informer les patients sur les risques liés à ces médicaments.

Par ailleurs, l'utilisation d'outils tels que des questionnaires standardisés peuvent permettre d'aider le pharmacien d'officine à faciliter le repérage précoce de mésusage médicamenteux. Des questions simples et ciblées sur la fréquence de prise, les doses consommées ou encore le ressenti du patient peuvent aider à détecter les comportements avant qu'une dépendance ne s'installe. Ces outils peuvent permettre aussi d'engager un dialogue avec le patient, sans jugement et permettent d'engager si nécessaire une démarche de déprescription encadrée.

ANNEXES

Annexe 1 : Principales étiologies des douleurs neuropathiques chez l'adulte ²⁴

Etiologies Périphériques	<p>Causes fréquentes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Radiculopathies (hernie discale, canal lombaire étroit, post chirurgie du rachis...)- Mononeuropathies / Plexopathies<ul style="list-style-type: none">o Mononeuropathies post chirurgicales ou post traumatiqueso Syndrome canaux (canal carpien notamment)o Douleurs post-zostérienneso Douleurs neuropathiques associées au cancer (par compression ou envahissement nerveux)o Plexopathies post radiques- Polyneuropathies<ul style="list-style-type: none">o Neuropathies du diabèteo Polyneuropathie idiopathique à petites fibreso Neuropathies alcooliqueso Neuropathies toxiques et chimio-induites <p>Causes plus rares :</p> <ul style="list-style-type: none">- Neuropathies du VIH- Neuropathies des maladies du système (Lupus, PAN, Gougerot-Sjögren, amylose)- Neuropathies carencielles ou métaboliques (autre que l'alcool)- Neuropathies médicamenteuses- Neuropathies génétiques
Etiologies centrales	<p>Causes fréquentes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Accident vasculaire cérébral- Lésions médullaires traumatiques- Sclérose en plaque <p>Causes plus rares :</p> <ul style="list-style-type: none">- Syringomyélie- Autre lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires...)- Lésions cérébrales autres que les AVC

Douleur neuropathique en 4 questions – DN4

Un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « **oui** » ou « **non** »

	OUI	NON
La douleur présente-t-elle un ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
▪ Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
▪ Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
▪ Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
▪ Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>		
OUI = 1 point NON = 0 point	Score du patient = 0 / 10	

Mode d'emploi

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire ;
- à chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non » ;
- à la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non » ;
- la somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

Source : Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Bourreau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005 ;114 :29-36.

QUESTIONNAIRE GABAPENTINOÏDES

Bonjour, je suis actuellement étudiant en pharmacie. Dans le cadre de ma thèse d'exercice, je réalise un questionnaire sur le mésusage médicamenteux des gabapentinoïdes. Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier et estimer le risque de dépendance et de mauvaise utilisation lié à la prise d'une molécule de cette classe médicamenteuse. Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez prendre de la gabapentine ou de la prégabaline. Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra qu'une minute ! Veillez à ne pas indiquer d'éléments permettant de vous identifier ou d'identifier une autre personne dans les champs libre et l'ensemble du questionnaire. Sans cela, l'anonymat de ce questionnaire ne sera pas préservé. Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits aux données, droit de retrait ou de rectification. Pour assurer une sécurité optimale, vos réponses ne sont pas conservées au-delà de la soutenance de thèse.

INFORMATIONS TRAITEMENT

Le pharmacien avec l'aide du patient

MOLECULE : PREGABALINE GABAPENTINE

DOSE JOURNALIERE : _____

Le patient prend-il des médicaments dérivés opiacés ? OUI NON

Le patient prend-il des benzodiazépines ou assimilés ? OUI NON

AUTO EVALUATION

A remplir par le patient

SEXE : HOMME FEMME AUTRE

AGE : _____

A quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ? :

Jamais Occasionnellement Plusieurs fois par semaine

A quelle fréquence consommez-vous du tabac ? :

Jamais Occasionnellement Plusieurs fois par semaine

Avez-vous déjà pris ce médicament en quantité PLUS importante que prescrite, c'est-à-dire de prendre plus de comprimés lors d'une prise ? OUI NON

Avez-vous déjà pris ce médicament plus SOUVENT que prescrit sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ? OUI NON

Avez-vous déjà eu besoin de renouveler votre ordonnance de ce médicament plus tôt que prévu ? OUI NON

Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous en preniez trop ? OUI NON

Avez-vous déjà eu des sensations de planer ou d'euphorie avec ce médicament ? OUI NON

Avez-vous déjà ressenti une sensation de manque lié à ce médicament ? OUI NON

Quelqu'un de votre entourage vous a-t-il déjà pris des gélules ? OUI NON

Vous a-t-on déjà informé des effets indésirables potentiels pouvant survenir avec ce traitement ? OUI NON

Quels sont les effets indésirables éventuels que vous avez ressenti avec ce médicament ?

Sur une échelle de 1 à 10 comment estimez-vous le bénéfice que vous a apporté ce médicament :

Aucun 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Très fort
 ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

Merci beaucoup pour votre participation ! Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse : paul.valenduc.etu@univ-lille.fr



RÉCÉPISSÉ
ATTESTATION DE DÉCLARATION

Délégué à la protection des données (DPO) : Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative : Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis au délégué à la protection des données un dossier de déclaration formellement complet.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Traitement exonéré

Intitulé : Mésusage des gabapentinoïdes

Responsable chargé de la mise en œuvre : M. GERVOIS

Interlocuteur (s) : M. Paul VALENDUC

Votre traitement est exonéré de déclaration relative au règlement général sur la protection des données dans la mesure où vous respectez les consignes suivantes :

- Vous informez les personnes par une mention d'information au début du questionnaire.
- Vous respectez la confidentialité en utilisant un serveur Limesurvey mis à votre disposition par l'Université de Lille via le lien <https://enquetes.univ-lille.fr/> (en cliquant sur "Réaliser une enquête anonyme" puis "demander une ouverture d'enquête").
- Vous vous engagez à mettre en place des urnes pour récolter les questionnaires en format papier.
- Vous garantissez que seul (e) vous et votre directeur de thèse pourrez accéder aux données.
- Vous supprimez l'enquête en ligne à l'issue de la soutenance.

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 29 avril 2025

Délégué à la Protection des Données

Questionnaire POMI-5F

Echelle de repérage d'un mauvais usage d'antalgique opioïde

© Delage et al, 2022, Can J Anesth



Tramadol, codéine, poudre d'opium, oxycodone, morphine, fentanyl, hydromorphone ...

	OUI	NON
1 Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
2 Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?		
3 Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) antidouleur plus tôt que prévu ?		
4 Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
5 Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?		

A partir de 2 réponses « OUI », il est nécessaire d'explorer ce mauvais usage potentiel  Voir au dos

Usage possible en auto-questionnaire

Annexe 6 : Formulaire de recueil de l'enquête OSIAP

(1) (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible)

NOM DE L'OFFICINE :		E-mail :		CODE POSTAL ET VILLE :		FAX :	
TELEPHONE :							
Date de présentation de l'ordonnance	Demandeur Connu* Age sexe		Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.	Ordonnance : type(s) **	Date de la prescription	Critère(s) d'identification ***	Commentaires

* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non

** Ordonnance

- 1 : ordonnance simple
- 2 : ordonnance sécurisée
- 3 : ordonnance hospitalière
- 4 : ordonnance bizonne

*** Critères d'identification (précisions au verso)

- 1 : modification posologie ou durée
- 2 : rajout d'un médicament
- 3 : posologie inadéquate
- 4 : faute d'orthographe
- 5 : écriture différente
- 6 : Prescription non conforme à la législation (préciser)
- 7 : incohérence de l'ordonnance (préciser)
- 8 : vol d'ordonnance

- 9 : ordonnance scannée ou photocopiee ou créée
- 10 : chevauchement non autorisé
- 11 : éléments du contexte (préciser)
- 12 : autres critères (cf au verso pour explication)

Joindre si possible une copie anonyme des ordonnances et transmettre à votre CEIP-Addictovigilance :

<https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-devaluation-et-dinformation-sur-la-pharmacodependance-addictovigilance-ceip-a>



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

5 mai 2021

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques)

Information destinée aux médecins généralistes, médecins en charge des Centres d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD), neurologues, psychiatres, anesthésistes, rhumatologues, oncologues, internistes libéraux et hospitaliers, incluant cliniques publiques et privées et les médecins exerçant en EHPAD, pharmaciens d'officine et hospitaliers (PUI).

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de prégabaline souhaitent vous informer de la modification de leurs conditions de prescription et de délivrance **à compter du 24 mai 2021**!

Résumé

Le dernier rapport d'addictovigilance du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse datant de 2020 a montré une augmentation importante du nombre des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées relatifs aux spécialités à base de prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés.

Afin de limiter ces situations, les nouvelles conditions de prescription et de délivrance à compter du 24 mai 2021 sont donc les suivantes :

- **prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire**
- **et durée maximale de prescription réduite à 6 mois.**

Conduite à tenir par les prescripteurs :

- Pour toute spécialité à base de prégabaline, utiliser obligatoirement une **ordonnance sécurisée**.
- Inscrire la durée de la prescription sur l'ordonnance. Elle ne doit **pas excéder 6 mois de traitement**. La poursuite du traitement nécessitera une nouvelle prescription.
- Le chevauchement des ordonnances reste autorisé afin d'éviter toute interruption brutale du traitement chez les patients épileptiques.

Conduite à tenir par les pharmaciens :

- Délivrance :
 - sur présentation d'une **ordonnance sécurisée**.
 - mensuelle. A renouveler 5 fois maximum sur mention expresse du prescripteur.
- Il n'y aura pas de rappel des lots déjà commercialisés.

Informations complémentaires

Le risque d'abus, de mésusage et de dépendance est décrit dans l'information produit des spécialités à base de prégabaline. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux et/ou de toxicomanie. Le patient doit être surveillé pour détecter tout signe d'abus, de mésusage ou de dépendance à la prégabaline, qui peuvent se traduire, par exemple, par le développement d'une tolérance, une augmentation de la dose ou le signalement d'un comportement de recherche de médicaments.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Les principales complications liées à l'abus/au mésusage de la prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion.

Par ailleurs, la prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes. Des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central.

Pour rappel, la prégabaline est indiquée chez l'adulte dans le traitement :

- des douleurs neuropathiques périphériques et centrales ;
- des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en association ;
- du Trouble Anxieux Généralisé (TAG).

Le rapport bénéfice/risque de la prégabaline reste favorable lorsqu'elle est prescrite et administrée dans ces indications conformément au résumé des caractéristiques du produit en vigueur.

Nous vous rappelons que :

- la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter un syndrome de sevrage,
- la prégabaline doit être délivrée dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription,
- toute prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution,
- chez les patients présentant un risque d'abus/de mésusage, un report des prescriptions vers la gabapentine (Neurontin® et génériques) doit être signalé le cas échéant à votre CEIP-A.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide de [ce lien](#).

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez les sites <https://www.ansm.sante.fr/> ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Addictovigilance

Déclarez les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné auprès de votre Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Information médicale

La liste des spécialités concernées est disponible sur le site de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/informations-de-securite/>.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, nos salutations distinguées.

ⁱ Publication de l'arrêté du 12 février 2021 au JO du 24 février 2021

Annexe 8 : Interface ASAFO

ASAFO-PHARMA - LISTE SIGNALEMENTS AVÉRÉS

Périmètre visualisé : Ma région National

[RÉINITIALISER LES FILTRES](#)

Type d'anomalie Date de fin d'instruction CPAM Date ordonnance N°PS ou étab. Nom PS ou étab. NIR assuré

Nom bénéficiaire des soins Prénom bénéficiaire des soins Classe de médicaments Nom commercial du médicament

i 30 dossiers à consulter

31 Item(s) Trier par ▾ Nb lignes/pages ▾

Type d'anomalie	Date de fin d'instruction CPAM	Date ordonnance	N°PS ou étab.	Nom PS ou étab.	NIR assuré	Nom bénéficiaire des soins	Prénom bénéficiaire des soins	Nom commercial du médicament	Document	Détails
Falsifiée	05/05/2025	19/04/2025	931704472					TRAMADOL ACT LP 50MG GELULE 30 ...		
Falsifiée	05/05/2025	19/04/2025	951704477					TRAMADOL ALM 50MG GELULE 30 ...		
Falsifiée	30/04/2025	18/03/2025	591135645					PREGABALINE ACC 300 MG GELULE 56		
Falsifiée	29/04/2025	12/02/2025	591135645					PREGABALINE ACC 300 MG GELULE 56		
Falsifiée	16/04/2025	03/01/2025	591212501					PARACETAMOL AHCL 1G CPR EFF 8 ...		
Falsifiée	11/04/2025	03/01/2025	591212501					DOLIPRANE 1G CPR 8 ...		
Falsifiée	11/04/2025	28/03/2025	591033832					PREGABALINE ACC 300 MG GELULE 56 ...		
Falsifiée	04/04/2025	14/11/2024	591184635					LYRICA 200 MG GELULE 84 ...		
Falsifiée	31/03/2025	03/01/2025	591212501					PARACETAMOL ALM 1G CPR 8 ...		
Falsifiée	24/03/2025	23/12/2024	591033832					PREGABALINE ACC 300 MG GELULE 56 ...		

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Murnion B, Schaffer A, Cairns R, Brett J. Gabapentinoids: repeating mistakes of the past? *Addiction*. déc 2022;117(12):2969-71.
2. Bargel S, Becam J, Chanu L, Lanot T, Martin M, Vaucel J, et al. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. *Toxicol Anal Clin*. 1 mars 2021;33(1):44-63.
3. Laribi M, Chaouali N, Jaballah S, Amira D, Hedhili A. Détournement de la prégabaline à des fins toxicomaniaques - état de la situation, risques et moyens de lutte. *Ann Pharm Fr*. 1 mai 2023;81(3):419-24.
4. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. mai 2020;14(2):104-14.
5. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf*. 2020;43(12):1235-54.
6. Dolphin AC. The $\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. juill 2013;1828(7):1541-9.
7. Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a Pain Therapeutic: Beyond Calcium Channels. *Front Cell Neurosci*. 15 avr 2020;14:83.
8. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev*. oct 2015;67(4):821-70.
9. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 1 févr 2006;6(1):108-13.
10. Warlick H, Leon L, Patel R, Filoramo S, Knipe R, Joubran E, et al. Application of gabapentinoids and novel compounds for the treatment of benzodiazepine dependence: the glutamatergic model. *Mol Biol Rep*. févr 2023;50(2):1765-84.
11. Ninomiya W, Mizobuchi K, Okude S, Katagiri S, Masuhara N, Kubo K, et al. Electroretinographic abnormalities associated with pregabalin: a case report | *Documenta Ophthalmologica*.
12. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e00205.
13. Risher WC, Eroglu C. Emerging roles for $\alpha 2\delta$ subunits in calcium channel function and synaptic connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. août 2020;63:162-9.
14. Grandjean C, Crettol Wavre S, Khazaal Y, Sanchis Zozaya J, Ansermot N, Vandenberghe F, et al. Gabapentinoïdes : mésusages et addictions. *Rev Médicale Suisse*. 2021;17(763):2206-8.
15. Dupont S. Chapitre 1 - Épidémiologie des épilepsies. In: *Epilepsies de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte*. Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 1-5.
16. Brissart H, Maillard L. *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte*. 2017.
17. Morin S, May L, Ertel-Pau V, Corbillon E. *Parcours Épilepsie*, HAS. 2022;

18. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/epilepsies-de-lenfant-et-de-ladulte>
19. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):522-30.
20. Recommandations Épilepsie de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 14 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/epilepsie-de-l-adulte-1679.html>
21. Dupont S. Chapitre 10 - Traitement des épilepsies. In: Dupont S, éditeur. *Epilepsies de L'enfant, de L'adolescent et de L'adulte*. Paris: Elsevier Masson; 2020. p. 141-68.
22. Navarro V. Médicaments anti-épileptiques. *Presse Médicale*. 1 mars 2011;40(3):271-8.
23. Cui W, Wu H, Yu X, Song T, Xu X, Xu F. The Calcium Channel $\alpha 2\delta 1$ Subunit: Interactional Targets in Primary Sensory Neurons and Role in Neuropathic Pain. *Front Cell Neurosci*. 2021;15.
24. Société Française d'étude et Traitement de la Douleur, Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'étude et de Traitement de la Douleur. *Douleur Analgésie*. mars 2010;23(1):51-66.
25. Bailly F, Cantagrel A, Bertin P, Perrot S, Thomas T, Lansaman T, et al. Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *RMD Open*. 1 sept 2020;6(2):e001326.
26. Weiss N, Waard MD. Les canaux calciques dépendants du voltage au cœur de la douleur. *médecine/sciences*. avr 2006;22(4):396-404.
27. 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.
28. Etchegaray M, Hardy P. Traitement des troubles anxieux généralisés. *Presse Médicale*. 1 mai 2008;37(5, Part 2):859-66.
29. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:883-92.
30. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
31. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cité 3 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
32. Al-Husseini A, Van Hout MC, Wazaify M. Pregabalin Misuse and Abuse: A Scoping Review of Extant Literature. *J Drug Issues*. 1 juill 2018;48(3):356-76.
33. 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.

34. Roche S, Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ? L'Encéphale. 1 oct 2020;46(5):372-81.
35. Recrudescence des saisies douanières de Prégabaline [Internet]. DGDDI. [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <http://www.douane.gouv.fr/actualites/recrudescence-des-saisies-douanieres-de-pregabaline>
36. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage [Internet]. ANSM. [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
37. La prégabaline, nouvelle « drogue du pauvre », fait l'objet de saisies et de fausses ordonnances. France 3 Hauts-de-France. 2025.
38. Herouart marie hélène. Interpellé pour un vol à Bordeaux, il est découvert en possession de 7000 gélules de Pregabaline et d'ectasy. Le Figaro. 2024.
39. Reynaud M. 1. Comprendre les addictions : l'état de l'art. In: Traité d'addictologie. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 1-28. (Traités; vol. 2e éd.).
40. Bleuet-Pajot MT, Karila L. « Quand mon cerveau devient accro » Campagne nationale du Neurodon. 2012.
41. Micallef J, Mallaret M. Les 25 ans des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. Therapies. 1 sept 2016;71(4):375-8.
42. Coquerel A, Ma L, Loeb E. 34. Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A). In: Traité d'addictologie. Lavoisier; 2016. p. 290-304.
43. Sam-Lai NF, Eysseric H, Revol B, Gaulier JM, Dumestre-Toulet V, Mallaret M. Les gabapentinoïdes dans DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et substances) et DTA (décès toxiques par antalgiques). Combien de cas ? Toxicol Anal Clin. 1 déc 2020;32(4, Supplément):S37-8.
44. Rapport d'expertise Prégabaline anonymisé. 2012. (CEIP rapporteur : Toulouse).
45. Philippe-Janon B, Charles R, Berger-Vergiat A. Étude originale. Médecine. 1 avr 2022;18(4):156-9.
46. Résultats d'enquêtes pharmacodépendance-addictovigilance [Internet]. ANSM. [cité 31 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/resultats-denquetes-pharmacodependance-addictovigilance>
47. de Ternay J, Meley C, Guerin P, Meige S, Grelaud N, Rolland B, et al. National impact of a constraining regulatory framework on pregabalin dispensations in France, 2020-2022. Int J Drug Policy. 23 nov 2024;135:104660.
48. Mrozovski JM. L'e-prescription et la pratique officinale. Actual Pharm. 1 sept 2022;61(618):48-9.
49. Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France.
50. Maurice-Szamburski A, Martinez V. Livre blanc de la douleur : la douleur postopératoire et sa chronicisation.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : VALENDUC

Prénom : Paul

Titre de la thèse : ETUDE DU MESUSAGE DES GABAPENTINOIDES

Mots-clés : gabapentinoïdes, gabapentine, prégabaline, mésusage, addiction, dépendance, pharmacien, questionnaire, prévention

Résumé : Les gabapentinoïdes forment une classe pharmacologique de plus en plus prescrites en France. Indiquées dans l'épilepsie, les troubles anxieux généralisés mais surtout dans le cadre des douleurs neuropathiques ; ceux-ci ont pris aujourd'hui une place de choix dans l'arsenal thérapeutique et se sont largement répandus. Les gabapentinoïdes présentent toutefois des risques notables de mésusage avec un risque de dépendance. Ces prescriptions nécessitent donc une vigilance de la part des professionnels de santé et une réévaluation fréquente du rapport bénéfice-risque. Parfois détournées à des fins récréatives, les gabapentinoïdes font l'objet en officine d'un afflux de fausses ordonnances nécessitant de renforcer la sécurité autour de sécurisation des ordonnances. Le rôle du pharmacien d'officine est aussi celui de la prévention et celui du repérage des comportements à risque. C'est pourquoi une étude réalisée dans une officine de la région des Hauts de France a permis de caractériser le risque et l'étendu de ce mésusage au sein de la population officinale.

Membres du jury :

Président : GERVOIS Philippe, Pharmacien Enseignant, Maître de conférences des Universités, Professeur de biochimie, Université de Lille

Assesseur : M. ANTHERIEU Sébastien, Maître de conférences des Universités, Professeur de Toxicologie et de santé publique, Université de Lille

Membre extérieur : Mme CLAVEL Sophie, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Sainte-Catherine à Longuenesse