

Mésusage de prégabaline en Belgique francophone : enquêtes de terrain

Pregabalin misuse in French speaking Belgium: quantitative surveys

RICHELLE L.¹ et HOGGE M.²

¹Unité de Recherche en Soins primaires ULB, Département de Médecine générale, Faculté de Médecine, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Eurotox asbl, Observatoire socio-épidémiologique alcool-drogues en Wallonie et à Bruxelles

RÉSUMÉ

Introduction : La prégabaline (Lyrica®) est une molécule dont le mésusage est en expansion à travers le monde. Elle présente des risques en termes de morbidité et de mortalité, qui sont majorés lors de poly-consommations. Dans cette étude, nous avons évalué la situation en Belgique francophone auprès de différents professionnels de santé.

Matériel et méthodes : Deux enquêtes transversales par questionnaire menées auprès des services social-santé et des médecins généralistes (MG) visaient à identifier l'étendue du mésusage et le profil des usagers.

Résultats : Le mésusage de prégabaline était rapporté par 79,6 % des services (N= 59) et dans 49,6 % des pratiques de MG (N=224) interrogés. Dans un tiers des services (30,5 %), il concernait une importante voire une majorité des bénéficiaires, contre 2,6 % chez les MG. La région de Bruxelles était plus impactée que la Wallonie. En termes de profil, les (més)usagers étaient majoritairement des hommes, relativement jeunes, issus de populations marginalisées (surtout migrants primo-arrivants). Le mésusage ne semblait toutefois pas limité à cette population. Une proportion de personnes avec des douleurs chroniques semblait également en faire un usage extra-thérapeutique en MG, où la proportion de femmes était par ailleurs plus élevée. Neuf personnes sur 10 combinaient la molécule avec d'autres produits, principalement les antalgiques et les benzodiazépines.

Conclusion : Cette étude confirme la présence étendue d'un mésusage de prégabaline en Belgique francophone chez des publics cumulant les vulnérabilités biopsychosociales tels les migrants et les usagers de drogues marginalisés. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène et y répondre adéquatement.

Rev Med Brux 2023 ; 44: 96-105

Doi : 10.30637/2022.22-078

Mots clés : prégabaline, mésusage, abus, Belgique

ABSTRACT

Introduction: Pregabalin (Lyrica®) is a drug whose misuse is increasing worldwide. It presents risks in terms of morbidity and mortality, which are increased by poly-drug use. In this study, we tried to evaluate the situation in French speaking Belgium surveying health professionals.

Material and methods: Two cross-sectional questionnaire surveys were conducted among social-health services and general practitioners (GPs) to identify the extent of misuse and the profile of users.

Results: Pregabalin misuse was reported by 79.6% of the services (N= 59) and 49.6% of GPs (N=224). In one third of the services (30.5%), it concerned a large number or even a majority of the users, as opposed to 2.6% among GPs. The Brussels region was more affected than Wallonia. In terms of profile, the (mis)users were mostly men, relatively young, from marginalised populations (especially new immigrants). However, misuse did not seem to be limited to this population. A proportion of people with chronic pain also seemed to use it extra-therapeutically in GPs, where the proportion of women was also higher. Nine out of 10 people combined the drug with other products, mainly analgesics and benzodiazepines.

Conclusion: This study confirms the extensive presence of pregabalin misuse in French-speaking Belgium among groups with a combination of biopsychosocial vulnerabilities, such as migrants and marginalized drug users. Further studies are needed to better understand this phenomenon and to respond appropriately.

Rev Med Brux 2023 ; 96-105

Doi : 10.30637/2022.22-078

Key words : pregabalin, misuse, abuse, Belgium

INTRODUCTION

La prégabaline (Lyrica® et ses équivalents génériques) fait partie, comme la gabapentine (Neurontin®), de la famille des gabapentinoïdes, commercialisée par la firme pharmaceutique Pfizer depuis 2004. Elle est indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte, comme traitement adjuvant dans les crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire (mais jamais en 1^{ère} intention) et dans les troubles anxieux généralisés chez l'adulte. On la retrouve également en *off label* dans les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs radiculaires¹.

Un usage détourné de ce médicament est documenté en Europe depuis 2009 et sa prescription est régulée depuis 2015 dans une dizaine de pays à travers le monde²⁻⁴. Ce mésusage s'explique par ses propriétés euphorisantes, relaxantes et désinhibantes, en particulier lorsqu'il est consommé à dose élevée et/ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC (opiacés, alcool, benzodiazépines...) dont il potentialise les effets⁴⁻⁶. Deux profils de mésusage semblent se dégager à travers la littérature scientifique :

- Usage détourné dans un contexte de (ex-)(poly-) consommations de substances psychoactives, surtout rapporté pour les opiacés. Les effets recherchés sont l'euphorie, la sociabilité accrue, la réduction de l'anxiété et des affects négatifs, l'amélioration de la confiance en soi et la réduction des symptômes de sevrage^{7,9}.
- Mésusage (dose journalière > 600 mg) à la suite d'une indication thérapeutique tels un trouble anxieux ou une douleur somatique. 8-12 % des patients seraient concernés^{11,12}.

Certains facteurs de risque ont également été identifiés^{3,11,12} tels le genre masculin, le jeune âge (entre 18 et 45 ans), la présence de douleurs chroniques, des antécédents d'addiction ou d'un traitement substitutif oral, une comorbidité psychiatrique, le cumul de plusieurs prescripteurs et un faible revenu.

En Belgique, les premières observations d'usage détourné ont été faites en 2016-2017 par des associations travaillant en 1^{ère} ligne avec un public de migrants primo-arrivants et de réfugiés. En 2019, des premiers signalements ont été faits auprès d'Eurotox (observatoire alcool-drogues) par des maisons d'accueil socio-sanitaire et par le milieu carcéral. Cette molécule semblait être largement prescrite sur les routes migratoires (cf. l'île de Lesbos) pour traiter des troubles anxieux généralisés dont des états de stress post-traumatique. Il y aurait également un commerce important au Maghreb et principalement en Algérie avec des consommations banalisées et récréatives¹³. Ce phénomène semble s'être étendu à tout le public précarisé, et est également observé en médecine générale et par les pharmaciens¹⁴. Le nombre de personnes bénéficiant chaque année d'au moins une prescription remboursée de prégabaline a parallèlement augmenté en Belgique, en particulier au cours des 5 dernières années¹⁵, ce qui témoigne d'un recours grandissant à ce médicament, phénomène

probablement multifactoriel (extension des indications surtout « *off label* »¹⁶, arrivée des formes génériques, meilleure connaissance de l'intérêt thérapeutique de la molécule, méconnaissance ou minimisation des risques avec souhait du praticien d'avoir une alternative perçue comme moins risquée à la prescription d'opioïdes ou de benzodiazépines, et accroissement du mésusage).

Afin d'évaluer et de comparer l'ampleur du mésusage de prégabaline en Belgique, nous avons mené deux enquêtes auprès des services social-santé d'une part, et des pratiques en médecine générale d'autre part.

OBJECTIFS

Principal : évaluer l'ampleur du mésusage de prégabaline en interrogeant différentes structures d'aide et de soins ainsi qu'un panel de médecins généralistes (MG).

Secondaires : identifier les publics cibles, les facteurs de risque et les effets secondaires de la molécule.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Design

Pour répondre à nos objectifs de recherche, nous avons mené deux études transversales par questionnaire auto-administré. Le mésusage était défini et précisé comme toute utilisation (avec ou sans dépendance) sortant du cadre des indications thérapeutiques du produit (trouble anxieux généralisé, douleurs neuropathiques, épilepsie) ou dépassant les quantités prescrites en utilisation médicale (>600 mg/jour). Pour ce faire, nous nous sommes basés sur la définition du Ministère de la Santé française¹⁷ qui définit le mésusage comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ». Ceci englobe un usage détourné de médicament en l'absence d'indication thérapeutique ou de prescription ainsi qu'un usage extra-thérapeutique au départ d'une indication clinique.

La dépendance était définie sur base d'une définition abrégée du DSM-IV¹⁸ comme un mode d'utilisation inapproprié du produit qui provoque une altération du fonctionnement et/ou une souffrance significative, et qui est caractérisée par des signes psychologiques et éventuellement physiques (difficultés à contrôler la consommation, maintien de la consommation malgré les problèmes qu'elle engendre, tendance à augmenter les quantités ou encore symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal de la consommation).

La première enquête a été réalisée auprès des services travaillant avec un public marginalisé (services spécialisés en assuétudes, abris de nuit, centre d'accueil de jour, services d'aide aux migrants) en Belgique francophone. L'enquête portait sur les perceptions de la problématique par les

professionnels, à l'échelle des bénéficiaires de leur institution. La deuxième enquête portait quant à elle sur les perceptions de la problématique à l'échelle de la patientèle d'un panel de MG.

Le questionnaire (annexe) a été construit en se basant sur la littérature scientifique, sur une réunion de concertation avec quelques acteurs de terrain et sur l'expertise de chercheurs dans le domaine des assuétudes. Différentes dimensions ont été évaluées : l'ampleur du mésusage et de la dépendance à la prégabaline, le profil des personnes présentant un mésusage (sexe, âge, groupes sociaux d'appartenance, pratiques de poly-consommation), l'impact de la crise sanitaire sur le mésusage, la fréquence d'observation d'effets secondaires chez les bénéficiaires présentant un mésusage, l'ampleur du mésusage de gabapentine (Neurontin®) (2^e membre de la famille des gabapentines ayant des indications et effets très similaires¹⁶, dont le mésusage est également rapporté dans la littérature^{2,3}). La plupart des questions de profilage n'étaient posées qu'aux services/MG ayant mentionné la présence d'un mésusage parmi leurs bénéficiaires/patients. Les questions d'estimation étaient formulées sous forme de choix fermés à base d'intervalles prédéfinis (e.a. moins de 5 %, entre 5 % et 25 %). Le questionnaire à destination des MG comportait une question supplémentaire visant à identifier leur(s) pratique(s) en médecine. Dans la mesure où la patientèle pouvait grandement varier d'une pratique à l'autre, la plupart des questions relatives au mésusage de prégabaline ont été posées distinctement pour chaque pratique. L'unité d'analyse pour ces questions était par conséquent la pratique (un médecin pouvant cumuler plusieurs pratiques).

Collecte de données

L'enquête concernant les services spécialisés a été diffusée du 9 au 30 juin 2021 par mailing list sélective des services de Belgique francophone en contact avec la population considérée comme à risque de mésusage de prégabaline (i.e. personnes avec parcours migratoire et usagers de drogues précarisés). L'enquête menée auprès des MG a été diffusée du 19 juillet 2021 au 17 mars 2022, également en Belgique francophone. La diffusion s'est faite via les réseaux d'appui en assuétudes, certains cercles de médecine générale, des associations médicales travaillant avec des publics vulnérables, le Département de Médecine générale de l'ULB, la Fédération des Maisons médicales ou encore via la newsletter de la Société scientifique de Médecine générale et du Collège de Médecine générale.

Analyse statistique

Les analyses, essentiellement descriptives, ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 26 et portaient sur des variables ordinales ou nominales (exprimées sous formes de fréquences et pourcentages). Les non-réponses ont été systématiquement exclues des analyses. Les comparaisons intra et inter-groupes ont été réalisées du test du Chi2 ou à l'aide du test exact de Fisher si le test du Chi2 n'était pas d'application.

Comité d'Ethique

Le Comité d'Ethique de l'Institut Jules Bordet a approuvé la publication du manuscrit en date du 15/12/2022 (référence : CE3561).

RÉSULTATS

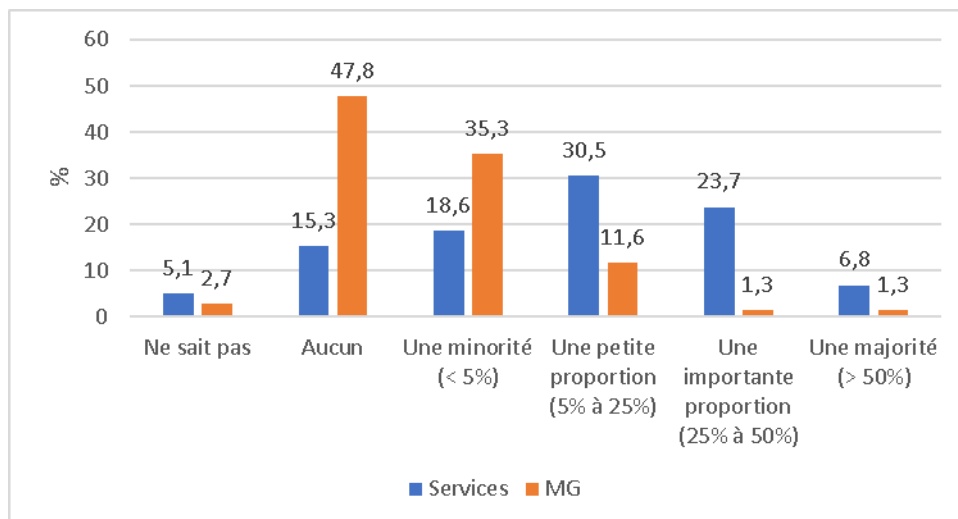
La première phase d'enquête a permis de récolter les réponses de 59 services en contact avec des populations particulièrement exposées au risque de mésusage de prégabaline (usagers de drogues, sans abri, migrants). Il s'agissait plus précisément de services ambulatoires spécialisés en assuétudes (n=30, dont 14 services à bas seuil tels que les maisons d'accueil socio-sanitaire), d'abris de nuit ou centre d'accueil de jour (n=7), de services d'aide aux migrants (n=7), de services résidentiels spécialisés en assuétudes (n=3), ou d'un autre type de structure (n=12 ; dispositif mobile de soins infirmiers, maison médicale, SAMU social, service de promotion de la santé en milieu carcéral, etc.). Ces services étaient situés en Région bruxelloise (n=37) et en Wallonie (n=22).

La deuxième phase d'enquête a permis de récolter les réponses de 180 MG exerçant en Wallonie (52,2 %) ou en Région bruxelloise (47,8 %). Au total, 44 MG ont déclaré exercer la médecine dans deux pratiques distinctes, ce qui porte à 224 le nombre de pratiques interrogées. Les pratiques (principales ou secondaires) les plus fréquemment rapportées avaient lieu en maison médicale (n=59), en pratique solo (n=57), en association mono-disciplinaire (n=56), et dans une moindre mesure en association pluridisciplinaire (n=16) ou dans un service spécialisé en assuétudes (n=11). D'autres pratiques étaient également citées, mais de manière nettement moins fréquentes (milieu carcéral, hôpitaux généraux, hôpitaux psychiatriques, etc.).

Chaque service/MG était invité à estimer l'ampleur du mésusage de prégabaline parmi leur patientèle, sur base d'intervalles de proportions prédéfinis. Comme on peut le voir sur la figure 1, le mésusage de prégabaline semblait relativement répandu parmi les bénéficiaires des services interrogés. Près d'un tiers des services (30,5 %) a ainsi déclaré que ce mésusage concernerait une importante voire une majorité de leurs bénéficiaires. Le mésusage de prégabaline semblait en revanche moins répandu parmi les patients rencontrés en médecine générale. Ainsi, près de la moitié (47,8 %) des MG sondés estimaient ne pas avoir de cas de mésusage parmi leur patientèle, alors que ce constat n'était que rarement rapporté au niveau des services (15,3 %). En outre, les cas de mésusage ne concerneraient généralement qu'une minorité ou une petite proportion des patients rencontrés en médecine générale.

Figure 1

Estimation de l'ampleur du mésusage de prégabaline parmi les bénéficiaires des services (N=59) et selon les pratiques en médecine générale (N=224).



L'ampleur du mésusage de prégabaline était plus importante en Région bruxelloise qu'en Wallonie, tant dans les services (F=11,67 ; p=0,026) que dans les pratiques de MG (F=11,2 ; p=0,029). Au niveau des services, les abris de nuit ainsi que les centres d'accueil de jour étaient les structures qui y semblaient le plus exposées, alors qu'au niveau des MG le mésusage semblait un peu plus répandu dans les pratiques de MG en centre spécialisé en assuétudes.

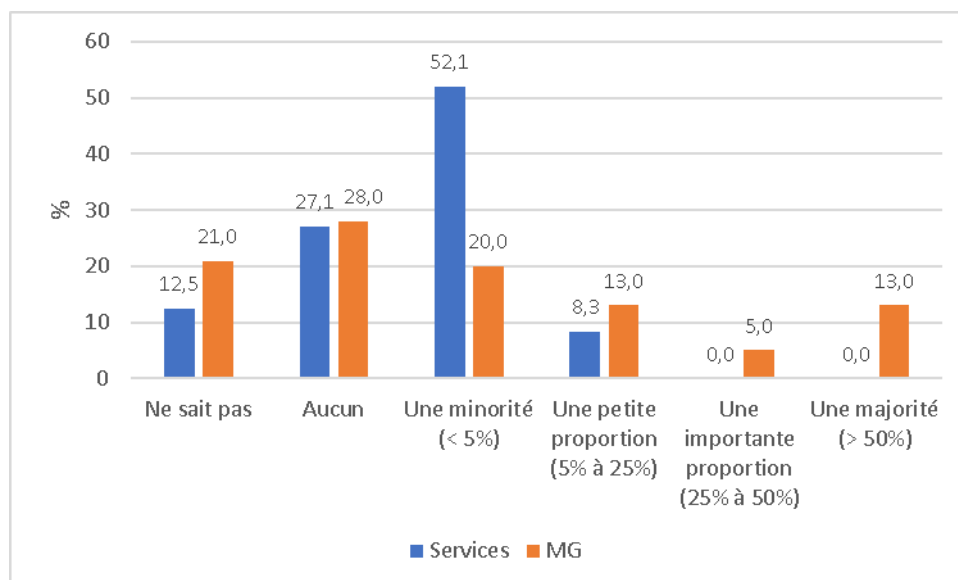
Près de la moitié des centres (47,2 %) estimaient que le mésusage de prégabaline avait augmenté depuis la crise sanitaire du Sars-Cov-2, alors que les MG étaient relativement peu nombreux à déclarer une telle augmentation au sein de leurs pratiques (11,1 %). Enfin, une petite proportion de centres (15,1 %) et de MG (11,1 %) rapportaient également un mésusage de gabapentine (Neurontin®) parmi leurs bénéficiaires.

Parmi les centres ayant mentionné la présence d'un mésusage de prégabaline chez leurs bénéficiaires, près de la moitié (41,7 %) ont déclaré qu'une majorité des (més)usagers avait développé une dépendance à ce produit, alors que ce constat était rarement rapporté en MG (6 %). Le fait de déclarer qu'une majorité de personne faisant un (més)usage ait développé une dépendance était plus fréquent dans les services de la Région bruxelloise que dans ceux de la Wallonie (52,9 % versus 14,3 % ; F=15,61 ; p=0,001). Cette différence régionale n'apparaissait pas au niveau des pratiques de MG (F=0,81 ; p>0,1).

Parmi les centres ayant mentionné la présence d'un mésusage de prégabaline parmi leurs bénéficiaires, les femmes semblaient peu concernées par le mésusage de ce produit. En revanche, la proportion de femmes semblait plus élevée dans la patientèle rencontrée en MG (figure 2).

Figure 2

Estimation de la proportion de femmes parmi les bénéficiaires présentant un mésusage de prégabaline au sein des services (N=48) et dans les pratiques en médecine générale (N=100).

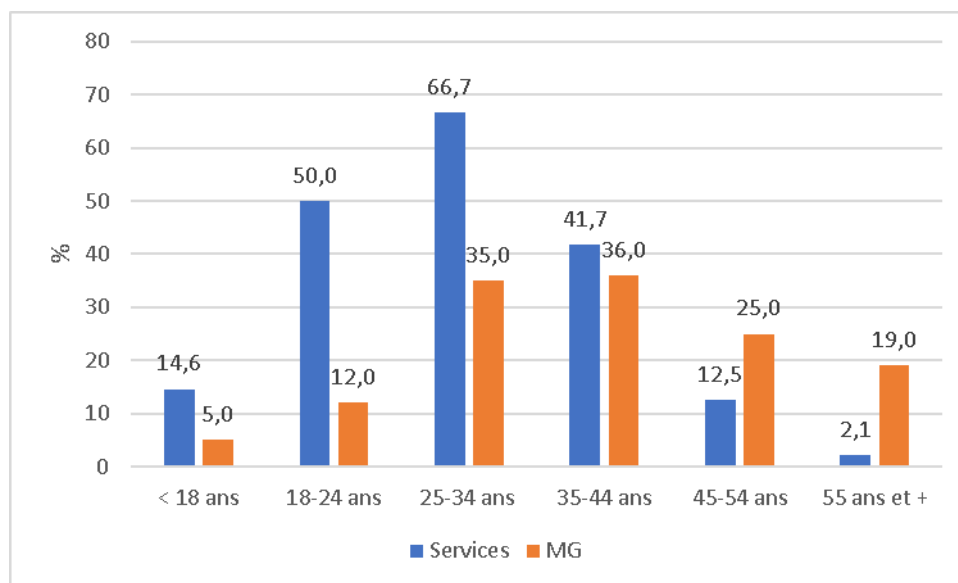


Les (més)usagers avaient majoritairement un âge compris entre 18 et 44 ans selon les services. Dans les pratiques de MG, le mésusage était surtout répandu entre 25 et 44 ans, mais les catégories plus âgées

étaient également plus représentées que dans les services (surtout les > 55 ans, 10 x plus représentés chez les MG) (figure 3).

Figure 3

Estimation de la distribution par classe d'âge des (més)usagers de prégabaline au sein des services (N=48) et dans les pratiques en médecine générale (N=100).



La majorité des services qui mentionnaient avoir observé un mésusage de prégabaline parmi leurs bénéficiaires ont déclaré (tableau 1) que ce mésusage concernait des personnes qui présentaient un parcours migratoire ou qui provenaient de minorités ethniques (79,2 %), ainsi que des personnes sans-abris (50 %). On retrouvait également, dans une moindre mesure, les consommateurs d'opiacés (31,3 %) ainsi que des personnes incarcérées (25 %). Au niveau des pratiques des MG, les constats étaient assez similaires, mais avec des proportions moins élevées. Les groupes sociaux dans lesquels un mésusage de prégabaline

était identifié étaient similaires en Wallonie et en Région bruxelloise. On observait ces groupes dans des proportions similaires dans les services spécialisés et dans les pratiques des MG, sauf en ce qui concerne les minorités ethniques, qui étaient davantage mentionnées dans les services spécialisés ($\chi^2=14,91$; $p<0,001$). Une question spécifique a mis en évidence que dans la moitié des services (52,1 %) et des pratiques de MG (51 %), le mésusage de prégabaline n'était pas limité aux seules minorités ethniques/migrants.

Tableau 1

Groupes sociaux dans lesquels est observé un mésusage de prégabaline au sein des services (N=48) et des pratiques en médecine générale (N=91).

	Services n (%)	MG n (%)
Minorités ethniques/migrants	38 (79,2)	41 (45,1)
Sans-abris	24 (50,0)	30 (33,0)
Consommateurs d'opiacés	15 (31,3)	26 (28,6)
Personnes incarcérées	12 (25,0)	17 (18,7)
Personnes ayant un trouble de santé mentale	6 (12,5)	22 (24,2)
Usagers récréatifs	3 (6,3)	5 (5,5)
Patients avec douleurs chroniques/neuropathiques	1 (1,0)	15 (16,5)
Travailleur/euse du sexe	0 (0,0)	1 (1,1)
Autre (victime d'abus sexuels, patients avec multiples comorbidités etc.)	1 (2,1)	6 (6,6)

La prégabaline semblait rarement consommée seule, selon les services et les MG interrogés (tableau 2). Le mésusage s'inscrivait dans des pratiques de poly-consommation impliquant le plus souvent d'autres médicaments (tranquillisants/sédatifs ou antalgiques) ou, dans une moindre mesure, d'autres drogues

légales ou illégales (alcool, cannabis, opiacés ou psychostimulants). L'usage combiné aux opiacés était davantage rapporté par les services spécialisés que par les MG ($\chi^2=9,28$; $p=0,003$), tout comme l'usage combiné aux psychostimulants ($\chi^2=16,06$; $p<0,001$) et au cannabis ($\chi^2=12,56$; $p=0,001$).

Tableau 2

Estimation des patterns de poly-consommation de la prégabaline parmi les bénéficiaires présentant un mésusage au sein des services (N=48) et des pratiques en médecine générale (N=96).

	Services n (%)	MG n (%)
Consommation isolée (sans autre produit)	5 (10,4)	11 (11,5)
Avec des médicaments tranquillisants/sédatifs	33 (68,8)	67 (69,8)
Avec des médicaments à visée antalgique	26 (54,2)	55 (57,3)
Avec du cannabis	19 (39,6)	13 (13,5)
Avec de l'alcool	18 (37,5)	27 (28,1)
Avec des opiacés	17 (35,4)	13 (13,5)
Avec des psychostimulants	15 (31,3)	6 (6,3)
Avec un autre produit	3 (6,3)	2 (2,1)

Les centres rapportaient également la présence régulière de certains effets indésirables parmi les bénéficiaires qui présentaient un mésusage de prégabaline (tableau 3). Il s'agissait le plus souvent d'agitation/nervosité (estimée être « souvent » ou « toujours » présente en cas de mésusage d'après 72,7 % des services), d'agressivité (47,7 %), de somnolence (31,8 %), de troubles cognitifs (20,5 %) et de confusion

(20,4 %). Les idées suicidaires et les délires/hallucinations semblaient habituellement observés de manière nettement moins fréquentes (4,5 %), de même que les troubles visuels, les troubles gastro-intestinaux et les prises de poids (2,3 %). Les effets indésirables semblaient moins fréquents chez les mésusagers suivis par les MG.

Tableau 3

Estimation de la fréquence des effets indésirables potentiellement induits par la prégabaline parmi les bénéficiaires présentant un mésusage au sein des services (N=44) et des pratiques en médecine générale (N=60).

	Services				MG			
	Jamais %	Parfois %	Souvent %	Toujours %	Jamais %	Parfois %	Souvent %	Toujours %
Agitation, nervosité	9,1	18,2	63,6	9,1	21,7	33,3	38,3	6,7
Agressivité	6,8	45,5	40,9	6,8	41,7	26,7	28,3	3,3
Somnolence	34,1	34,1	27,3	4,5	25,0	40,0	28,3	6,7
Troubles cognitifs (attention, mémoire)	34,1	45,5	18,2	2,3	41,7	40,0	18,3	0,0
Confusion	27,3	52,3	15,9	4,5	48,3	31,7	16,7	3,3
Idées suicidaires	43,2	52,3	4,5	0,0	73,3	25,0	0,0	1,7
Délire, paranoïa, hallucinations	31,8	63,6	2,3	2,3	63,3	28,3	8,3	0,0
Troubles visuels	79,5	18,2	2,3	0,0	80,0	18,3	1,7	0,0
Troubles gastro-intestinaux	70,5	27,3	2,3	0,0	70,0	30,0	0,0	0,0
Prise de poids	77,3	20,5	2,3	0,0	65,0	21,7	11,7	1,7
Convulsions, coma	95,5	4,5	0,0	0,0	90,0	8,3	1,7	0,0
Troubles hématologiques	97,7	2,3	0,0	0,0	91,7	8,3	0,0	0,0
Atteinte cardiaque	86,4	13,6	0,0	0,0	93,3	6,7	0,0	0,0
Atteinte musculo-squelettique	72,7	27,3	0,0	0,0	88,3	10,0	1,7	0,0

DISCUSSION

Les résultats de nos deux enquêtes ont confirmé que le mésusage de prégabaline est un phénomène répandu au niveau des institutions du social-santé et, dans une moindre mesure, au niveau des pratiques en médecine générale. Ce mésusage ainsi qu'un phénomène de dépendance semblaient plus marqués en Région bruxelloise qu'en Wallonie bien qu'il n'y ait pas de différence au niveau des profils sociaux. Concernant les centres, il s'observait particulièrement dans les abris de nuit ainsi que dans les centres d'accueil de jour, bien que les centres spécialisés en assuétudes (en particulier les services à bas seuil) y étaient également confrontés. Il concernait surtout des hommes ayant un âge compris entre 18 et 44 ans, principalement issus de minorités ethniques ou confrontés à la marginalité (sans-abris, usagers d'opiacés, (ex) personnes incarcérées). Les MG quant à eux semblaient être confrontés à un public potentiellement plus âgé, composé également de femmes, présentant un mésusage de la molécule pour des douleurs somatiques et des troubles de santé mentale, et qui présentaient moins de poly-consommations.

Les deux publics qui se dégageaient étaient légèrement différents de la littérature. Le premier n'est pas limité aux usagers d'opiacés de rue comme rapportés dans la littérature⁷⁻⁹ mais concerne plus globalement un public précarisé et marginalisé, le plus souvent issu de l'immigration. Ce public est repris dans quelques études françaises circonscrites^{20,21} mais très peu dans la littérature internationale. Selon des échanges informels avec différents prestataires de soin, leur demande de soins est généralement une prescription de prégabaline à dose extra-thérapeutique. Ces prestataires rapportent des troubles liés à l'usage chez ce public dont l'origine et la temporalité (antérieure ou non au parcours migratoire) reste à investiguer. Il ne semble pas étonnant que la prégabaline soit particulièrement prisée par cette population dans notre contexte. Ceci peut s'expliquer par ses différentes propriétés, par le fait que ce soit perçu comme un médicament, ayant été prescrit pour certains sur leur parcours migratoire et qui est perçu comme socialement plus acceptable que d'autres produits. Le fait qu'il soit fortement consommé et banalisé dans les pays d'Afrique du Nord³, dont est issue une grande partie de notre immigration, et qu'il soit aussi prescrit sur certaines routes migratoires, a probablement eu un impact sur les représentations et pratiques des autres personnes précarisées qui côtoient ces publics migrants, ce qui explique pourquoi l'usage de ce produit n'est pas limité aux seuls migrants et semble s'étendre plus globalement aux personnes précarisées (en ce qui compris les usagers d'opiacés). Cet élargissement de l'usage à d'autres populations est facilité par le fait que la prégabaline semble très facile d'accès par ordonnance dans notre pays (avec chez certains, un cumul de prescriptions via le shopping médical), ce qui favorise l'émergence d'un marché noir à des prix très accessibles allant de 1 à 5 euros²². Certains usagers se fournissent directement sur le marché noir à cause des barrières à l'accès aux soins et d'autres

complètent leur(s) prescription(s) à ce niveau selon les professionnels de santé. Le deuxième public, moins marginalisé et plus mixte au niveau du genre (du moins en médecine générale), fait état d'un mésusage faisant suite à une indication thérapeutique, un phénomène davantage rapporté dans la littérature^{11,12,16}. La molécule est en effet prescrite en psychiatrie, en oncologie et au niveau des cliniques de la douleur dans une approche multimodale, afin de limiter la prescription de benzodiazépines et d'opiacés, ce qui peut s'accompagner d'un mésusage^{11,12,16}. Le rapport de l'asbl Transit basé sur les données Pharmanet (qui couvrent les prescriptions remboursées enregistrées dans les pharmacies publiques) faisait ainsi état d'un public mixte de « mésusagers », avec un ratio d'environ 6 hommes pour 4 femmes et dont l'âge (56 ans en moyenne) était un peu plus élevé que dans notre étude²². Toutes les campagnes nationales de vigilance menées par rapport aux benzodiazépines (e.a. la campagne « Somnifères & calmants, pensez d'abord aux autres solutions » menée par le SPF Santé publique) ainsi que le fait que ce ne soit pas une molécule contrôlée comme stupéfiant, contrairement à ce qui se pratique dans d'autres pays (France, UK, USA)⁴, en fait également un traitement antalgique et anxiolytique de choix qui peut contribuer à expliquer l'existence de cette forme de mésusage.

Le fait que la prégabaline soit prise très fréquemment en association avec d'autres substances tels les benzodiazépines et les antalgiques est à souligner étant donné le risque de majoration d'une dépression respiratoire lors de consommation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central^{23,24}. Bien que les « overdoses » soient peu risquées lors d'usage unique²³, les gabapentinoïdes semblent être sous-diagnostiqués dans les études post-mortem²⁵ alors qu'elles tripleraient le risque de décès par « overdose » chez les personnes avec un trouble lié à l'usage d'opioïdes².

Dans notre étude, le mésusage semblait par ailleurs occasionner plusieurs effets indésirables (agitation, agressivité, troubles cognitifs, troubles gastro-intestinaux, ...) également rapportés dans la littérature^{26,27}. Certains effets bien connus tels la prise de poids ainsi que les troubles visuels et cardiaques¹ semblaient, quant à eux, sous-représentés. Il est intéressant de relever que la nervosité et l'agressivité ressortaient en premier plan, suivi des troubles cognitifs et des états confusionnels. Les réunions de travail ayant précédé notre étude ont effectivement mis en évidence que les professionnels des services à bas seuil d'accès sont régulièrement exposés à des problèmes d'agressivité de la part de bénéficiaires qui ont un mésusage de prégabaline. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence étant donné que notre étude se base sur les perceptions et déclarations des professionnels de santé, sans quantification objective. De plus, l'identification de ces effets indésirables était sujette à certains facteurs confondants difficilement contrôlables tels que la présence de pathologies psychiatriques sous-jacentes ou d'autres consommations concomitantes. En outre,

le contexte anxiogène lié à la crise du SARS-Cov-2, associé à la saturation des structures d'aide, a pu générer des frustrations et des tensions au sein d'un public déjà en situation de grande vulnérabilité.

Une dépendance était rapportée de façon asymétrique chez les bénéficiaires et selon les lieux : elle était fréquemment observée dans les services alors qu'elle était rare dans les pratiques de MG, et paraissait plus marquée à Bruxelles qu'en Wallonie. Le caractère addictif de la molécule reste encore controversé^{23,28}, mais le fait qu'une dépendance soit mentionnée dans presque la moitié des centres est une donnée intéressante. Ce constat n'est pas étonnant étant donné qu'on y retrouve un public qui cumule les facteurs de risque de trouble lié à l'usage de substances : pauvreté, sans-abrisme et exclusion sociale, parcours migratoire, irrégularité administrative, exposition à de multiples traumatismes (guerre, violence...) ²⁹. Il y a également une surreprésentation dans ces services de personnes ayant déjà des troubles liés à l'usage d'autres substances, ce qui constitue un facteur de risque additionnel. Bien que la prégabaline ne semble pas très addictive *per se* au niveau neurobiologique, son profil bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas en tenant compte de la dimension biopsychosociale de l'addiction³⁰. Le fait que la problématique soit davantage observée à Bruxelles qu'en Wallonie peut s'expliquer par une précarité plus importante à Bruxelles³¹, ainsi que par une proportion plus importante de personnes issues de l'immigration à Bruxelles (35,9 % vs 10 %, selon des chiffres qui ne tiennent pas compte des personnes en séjour illégal)³¹.

Pour finir, ces enquêtes ont également mis en évidence la présence de mésusage de gabapentine, mais de manière plus anecdotique. La prégabaline et la gabapentine présentent un mécanisme d'action similaire mais ont des propriétés pharmacocinétiques un peu différentes. On trouve une absorption plus rapide et linéaire pour la prégabaline (concentrations plasmatiques maximales atteintes environ en 1 h vs 3 h avec la gabapentine) ainsi qu'une meilleure biodisponibilité orale (90 vs 60 %) ^{15,19}. Il y a également un effet renforçant démontré chez l'animal pour la prégabaline³². Cela peut expliquer le risque de mésusage plus important pour la prégabaline. Néanmoins, les habitudes de prescription semblent également importantes, car dans certains pays la

gabapentine fait davantage l'objet d'un mésusage que la prégabaline^{2,26}.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Nos enquêtes portaient sur les perceptions des services et des MG à l'échelle de leurs bénéficiaires et non sur un dénombrement objectif. Contrairement à l'enquête menée auprès des services spécialisés, qui a fait l'objet d'une bonne participation, celle des médecins généralistes était relativement faible. En effet, même s'il nous est impossible d'estimer la population cible vu la diffusion très large de l'enquête, le faible nombre de répondants laisse supposer un faible taux de réponse, qui ne nous permet pas de prétendre à la représentativité de l'échantillon de médecins généralistes. On ne peut par ailleurs exclure un biais de sélection (surreprésentation des médecins généralistes se sentant concernés par la thématique de l'enquête). Enfin, le fait que le questionnaire soit uniquement rédigé en français et diffusé dans la partie francophone du pays ne nous permet pas d'extrapoler nos données à l'ensemble du pays. Néanmoins, des réunions préliminaires avec des professionnels flamands ont mené au constat que la problématique ne touchait pas encore la partie néerlandophone du pays au moment de l'enquête. Mais la situation pourrait avoir évolué dans la partie nord du pays, car certains centres fermés rapportent désormais aussi des problématiques d'usage de ce produit chez des personnes ayant un parcours migratoire.

PERSPECTIVES

Des enquêtes à l'échelle nationale devraient être menées par des organismes mandatés pour mieux rendre compte du phénomène et quantifier la problématique de manière plus objective. Réaliser des études auprès des consommateurs de prégabaline permettrait aussi de mieux comprendre les contextes de consommation en Belgique et les motivations à l'usage, et d'identifier d'autres profils d'utilisateurs. Un travail de sensibilisation à différents niveaux est en cours^{14,33,34} mais devrait être davantage poursuivi par le niveau fédéral et les instances officielles (e.a. INAMI, AFMPS).

Recommandations à l'attention des médecins^{14,33}

- ✓ Mener une **anamnèse médico-psychosociale approfondie**
 - Questionner l'indication thérapeutique, se procurer l'avis de spécialistes ou faire un bilan pour confirmer l'indication si possible surtout si nouveau patient ;
- ✓ Prendre en compte les **facteurs de risques** (jeune âge, genre masculin, douleurs chroniques, personnes présentant un trouble de l'usage de substances, faibles revenus, shopping médical) et également les personnes en **situation de migration** ;
- ✓ Être particulièrement attentif face à un **public cumulant les vulnérabilités**
 - Travailler la problématique à la source de la consommation ;
- ✓ Favoriser un **accompagnement multidisciplinaire** ;
- ✓ Attention aux poly-consommations actives : vigilance accrue avec les **dépresseurs du système nerveux central** (potentialisation) tels l'alcool, les opiacés et les benzodiazépines ;
- ✓ Être **prudent** chez les personnes âgées, les patients atteints de diabète, d'insuffisance rénale chronique, de pathologie neurologique, respiratoire ou cardiaque ;
- ✓ A éviter chez la **femme enceinte et allaitante** ;
- ✓ Ne pas prescrire à une **posologie > 600 mg** de prégabaline par jour ;
- ✓ **Ne pas prescrire trop rapidement** - le sevrage peut être dangereux : prévoyez un arrêt dégressif (1 semaine minimum) ;
- ✓ **Porter plainte** auprès de la police si découverte de fausse prescription.

CONCLUSION

Cette étude, malgré ses limites, doit être considérée comme un signal d'alarme face à une problématique émergente. Le mésusage de prégabaline ne semble en effet pas épargner la Belgique francophone et surtout la Région bruxelloise. Actuellement, il semble toucher principalement les publics précarisés (en particulier les populations migrantes), mais peut également selon nos données concerner des personnes plus insérées présentant des douleurs chroniques. Cette molécule, souvent consommée en association avec d'autres substances, n'est pas sans danger et exige une évaluation de la balance risque-bénéfice et une certaine prudence par les prestataires de soin. Des études à plus grande échelle et s'intéressant directement aux pratiques d'usage des patients sont nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène.

Suite au communiqué de l'INAMI du 21 février 2023 appelant à la vigilance par rapport à la prescription de prégabaline, nous tenons à rappeler que les situations de trafic de substances sont minoritaires et que la majorité des personnes faisant un mésusage de prégabaline sont des personnes en souffrance qu'il convient d'accueillir et de soigner sans a priori et dans les meilleures conditions possibles.

Conflits d'intérêt : néant.

Annexe : Questionnaire à destination des MG disponible sur le site de l'AMUB :

<https://www.amub-ulb.be/revue-medicale-bruxelles/article/questionnaire-pregabaline-belgique>

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. (Dernière consultation le 30/08/2022). Résumé des caractéristiques du produit Pregabaline [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8888>
2. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS drugs* 2016;30:647-54.
3. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(8):953-8.
4. Bulletin d'addictovigilance du CHU de Toulouse, France. (Dernière consultation le 30/08/2022). Bulletin n°11 sur la pregabaline. https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_addictovigilance_no11_pregabaline-2.pdf.
5. Site du Collège National Français de Pharmacologie Médicale. (Dernière consultation le 30/08/2022). Données sur la Prégabaline [Internet]. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline>
6. Baird CR, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. *Eur Addict Res*. 2014;20(3):115-8.
7. Lyndon A, Audrey S, Wells C, Burnell ES, Ingle S, Hill R *et al*. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction*. 2017;112(9):1580-9.

8. Sason A, Adelson M, Schreiber S, Peles E. Pregabalin misuse in methadone maintenance treatment patients in Israel: Prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend.* 2018;189:8-11.
9. Peles E, Sason A, Schreiber S, Adelson M. Pregabalin Misuse: Motives, Pattern, and Knowledge about Its Risks among Patients in Methadone Maintenance Treatment. *J Psychoactive Drugs.* 2021;53(3):238-46.
10. Brennan R, Van Hout MC. "Bursting the Lyrica bubble": experiences of pregabalin use in individuals accessing opioid agonist treatment in Dublin, Ireland. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems.* 2020, 22(6):5-13.
11. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1260-9.
12. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(2):197-204.
13. Herbert M, Gallien M, A RISING TIDE: Trends in production, trafficking and consumption of drugs in North Africa Global Initiative Against Transnational Organized Crime. May 2020.
14. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. Signaux de mésusage de la prégabaline, aussi en Belgique. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2021. <https://www.cbip.be/fr/articles/3259?folia=3257>
15. Stévenot C, Hogge M. Tableau de bord de l'usage de drogues et ses conséquences socio-sanitaires en Région de Bruxelles-Capitale. Bruxelles : Eurotox, 2022. <https://eurotox.org/2022/05/20/tableaux-de-bord-2021-de-lusage-de-drogues-et-ses-consequences-socio-sanitaires/>
16. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med.* 2019;179(5):695-701.
17. Site de Solidarités Santé dépendant du Ministère de la Santé française : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) (DSM-IV), Washington DC: American Psychiatric Association. 1994.
19. Centre belge d'Information pharmacothérapeutique. (Dernière consultation le 30/08/2022). Résumé des caractéristiques du produit Gabapentine [Internet]. <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=8870>
20. Dufayet L, Care W, Deheul S, Laborde-Casterot H, Nisse P, Langrand J *et al.* Increase in pregabalin recreational use in adolescents in France. *addiction.* 2021;59(11):102-730.
21. Roquefort A, Suderie G, Albiisson A, Phénomènes émergents liés aux drogues en 2020, Toulouse site, Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Juin 2021
22. Poulin J, Selis M. Prégabaline - Etat des lieux en Région de Bruxelles-Capitale. Bruxelles: Transit asbl. 2021.
23. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin ? A systematic Review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(12):1185-215.
24. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2017;174:58-64.
25. Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol.* 2019;43(7):564-70.
26. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs.* 2021;81(1):125-56.
27. Molero Y, Larsson H, D'Onofrio BM, Sharp DJ, Fazel S. Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2019;365:l2147.
28. Schifano F, Chiappini S. Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(5):659-60.
29. World Drug report 2020. 5th booklet. (Consulté le 05/09/2022). <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/socioeconomic.html> [Internet].
30. Buchman DZ, Skinner W, Illes J. Negotiating the Relationship Between Addiction, Ethics, and Brain Science. *AJOB Neurosci.* 2010;1(1):36-45.
31. Office belge de statistiques : <https://statbel.fgov.be/fr/>, consultations : « *nouvissques-de-pauvrete-en-2021* » et « *themes/population/origine* »
32. Coutens B, Mouledous L, Stella M, Rampon C, Lapeyre-Mestre M, Roussin A *et al.* Lack of correlation between the activity of the mesolimbic dopaminergic system and the rewarding properties of pregabalin in mouse. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(7):2069-82.
33. Richelle L, Hogge M. Fiche pratique- Mésusage de la prégabaline. <https://eurotox.org/wp/wp-content/uploads/Lyrica-fiche-pratique-ULB-Eurotox-1.pdf>
34. Richelle L, Hogge M. Recommandations Lyrica DMG-Eurotox: (Microsoft Word - Recommandations pr\351gabaline) (eurotox.org)

Travail reçu le 20 septembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 3 janvier 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

L. RICHELLE
Faculté de Médecine (ULB)
DMG - Unité de Recherche en Soins primaires
Route de Lennik 808 - CP 612 - 1070 Bruxelles
E-mail : lou.richelle@ulb.be