



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
*République Algérienne Démocratique et Populaire*



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

جامعة صالح بونيدر قسنطينة 3

*Université Salah Bounider Constantine 3*

كلية الطب

*Faculté de Médecine*

قسم الصيدلة

*Département de Pharmacie*

**Mémoire de fin d'études**

**Pour L'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie**

**Thème**

**EVALUATION DE LA DEPENDANCE A LA PREGABALINE**

**Réalisé par :**

- GUIDOUM Ikram.
- HABOUDI Rania Meriem.
- HARRAT Rania.

**Encadré par :**

- Dr TEHAMI Soumia
- Maître Assistante
- en Toxicologie.

**Année universitaire : 2022-2023**

## LISTE DES TABLES

Sommaire	
Liste des figures.....	X
Liste des tableaux.....	XII
Liste des abréviations.....	XIII
Résumé.....	XIV
	<b>Page</b>
Introduction.....	1
Chapitre I : Addictions.....	3
1 Historique.....	4
1.1 Les commencements de la maladie addictive, ou l’addiction sans alcool.....	4
1.2 De l’ivrognerie à l’alcoolisme.....	5
1.3 De l’alcoolisme à la toxicomanie .....	5
1.4 De la toxicomanie à la dépendance .....	6
2 Données statistiques et épidémiologiques .....	7
2.1 Au niveau international .....	7
2.1.1 Nombre de personnes faisant usage de drogues et de personnes présentant des troubles qui y sont liés dans le monde, 2010-2020 .....	7
2.1.2 Cout mondial des dommages induits par les troubles liés à l’usage des opioïdes .....	8
2.1.3 Incidences de la pandémie de covid-19 sur l’usage de drogues .....	8
2.1.4 Prévalence de l’addiction chez les hommes et les femmes .....	8
2.1.5 Associations de substances les plus courantes par région .....	9
2.2 Au niveau national.....	9
2.2.1 Comparaison entre l’année 2021 et l’année 2022 .....	10
2.2.2 Prise en charge des toxicomanes.....	11
3 Définitions .....	12
3.1 Addiction .....	12
3.2 Dépendance.....	14
3.3 Abus de substances.....	14
3.4 Toxicomanie .....	15
3.5 Tolérance .....	15

3.6	Substances psychoactives .....	15
4	Neurobiologie de l'addiction .....	16
4.1	Les principaux neurotransmetteurs du SNC .....	16
4.1.1	Acides aminés .....	17
4.1.2	Les monoamines.....	17
4.2	Mécanisme neurobiologique de la dépendance .....	18
4.2.1	Circuit de récompense .....	18
4.2.2	Théories concernant la dépendance.....	19
4.2.3	Mécanismes de la dépendance .....	20
4.2.3.1	Mécanismes neurobiologiques de la phase de frénésie/intoxication .....	21
4.2.3.2	Mécanismes neurobiologiques de la phase de retrait/ effet négatif.....	21
4.2.3.3	Mécanismes neurobiologiques de la phase de préoccupation/anticipation	23
5	Critères cliniques de dépendance selon DSM V .....	23
6	Traitement de l'addiction.....	25
6.1	Les approches thérapeutiques en addictologie.....	25
6.1.1	Les traitements médicamenteux.....	25
6.1.1.1	La stratégie de sevrage et post-sevrage.....	25
6.1.1.2	La stratégie substitutive .....	26
6.2	Les approches psychothérapeutiques .....	26
6.2.1	Les thérapies cognitivo-comportementales .....	26
7	Prévention et lutte Contre la pharmacodépendance .....	27
7.1	Au niveau international .....	27
7.1.1	ONUDOC (United Nations Office On Drugs and Crime) .....	27
7.1.2	OMS (Organisation mondiale de la santé).....	28
7.2	Au niveau européen.....	28
7.2.1	OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) :.....	28
7.2.2	EUDRAVIGILANCE : .....	29
7.3	Au niveau national.....	29
7.3.1	L'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie.....	30
7.3.2	Stratégie Nationale de prévention et de lutte contre la drogue et les addictions	30
7.3.3	Les structures de soins.....	30
7.4	Rôle du pharmacien dans la prévention à l'officine.....	31
	Chapitre II: Prégabalin.....	33

1	Historique.....	34
2	Structure chimique .....	35
3	Propriétés physicochimiques .....	36
4	Indication AMM et hors AMM de la prégabaline .....	36
5	Composition quantitative des gélules de prégabaline .....	37
6	Effets secondaires de la prégabaline .....	38
7	Pharmacocinétique .....	39
7.1	Absorption .....	39
7.2	Distribution .....	39
7.3	Métabolisme.....	39
7.4	Élimination.....	39
8	Pharmacodynamie .....	39
9	Toxicité de la prégabaline.....	42
9.1	Intoxication aigue.....	42
9.2	Les intoxications subaigue et chronique.....	42
9.2.1	Symptômes neurologiques.....	42
9.2.2	Symptômes neuro-psychiatriques .....	42
9.2.3	Symptômes cardiaques .....	42
9.2.4	Symptômes de la sphère abdominale .....	42
9.2.5	Grossesse .....	43
10	Prise en charge.....	43
10.1	Traitement symptomatique .....	43
10.2	Traitement évacuateur .....	43
10.3	Traitement spécifique .....	43
10.4	Traitement épurateur .....	43
11	Méthodes toxico-analytiques de l'analyse de la prégabaline .....	44
11.1	Les matrices biologiques .....	44
11.1.1	Sang .....	44
11.1.2	Urine .....	44
11.1.3	Cheveux.....	44
11.1.4	Salive .....	44
11.1.5	Prélèvements post-mortem .....	45
11.2	Méthodes analytiques .....	45

11.2.1	Analyse de la prégabaline aux concentrations thérapeutiques dans le plasma/sérum humain par HPLC en phase inversée .....	45
11.2.2	Méthodes spectrofluorimétrique et spectrophotométrique .....	46
11.2.3	Dosage qualitatif de la prégabaline dans les urines par méthode spectrophotométrique .....	46
11.2.4	Dosage de la prégabaline par chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse .....	47
Chapitre III: Prégabaline et dépendance.....		48
1	Détournement de la prégabaline.....	49
2	Etudes épidémiologiques .....	49
2.1	Aux états unis.....	49
2.2	En Europe .....	50
2.3	En Allemagne.....	50
2.4	Au Canada .....	50
2.5	En Australie .....	50
2.6	Au Royaume-Uni .....	50
2.7	En France .....	50
2.8	En Algérie .....	51
3	Etudes cliniques et profils des usagers .....	51
3.1	Cas clinique 1.....	51
3.2	Cas clinique 2.....	52
3.3	Cas clinique 3.....	53
4	Etudes expérimentales concernant l'évaluation de la dépendance liée à la prégabaline in vivo .....	54
4.1	Données précliniques de la prégabaline chez l'animal.....	55
4.2	Evaluation post AMM du potentiel d'abus de la prégabaline chez l'animal.....	55
Chapitre IV: Matériel et méthodes.....		57
1	Matériels Et Méthodes.....	58
1.1	Matériels .....	58
1.1.1	Réactifs .....	58
1.1.2	Préparation des réactifs.....	59
1.1.3	Equipements.....	60
1.1.3.1	Appareil d'évaporation sous flux d'azote .....	60
1.1.3.2	Cartouches SPE Supelco 30mg/1ml .....	62

1.1.3.3	Test urinaire Sarl KING DIAGNOTICS .....	66
1.1.3.4	Appareil GC SM: La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse .....	68
1.1.3.5	Matériels consommables Micropipette 50µL Accumax pro, Micropipette 1000µL Accumax, embouts, seringues. ....	72
1.1.3.6	Logiciels.....	73
1.1.3.7	Verrerie .....	74
1.2	Méthodes.....	74
1.2.1	Type d'étude .....	74
1.2.2	Population d'étude.....	74
1.2.3	Recueil et conservation des échantillons .....	75
1.2.4	Analyse des échantillons urinaires .....	76
Chapitre V: Résultats et discussion.....		79
1	Résultats et discussion de l'optimisation GC SM .....	80
1.1	Mode d'analyse : analyse en SIM .....	80
1.2	Diagramme des effets .....	81
1.3	Diagramme de Pareto .....	82
2	Résultats et discussion de l'extraction.....	83
2.1	Extraction liquide-liquide .....	83
2.2	Extraction en phase solide .....	83
3	Résultats de la validation .....	83
3.1	Sensibilité.....	83
4	RESULTATS de l'analyse immunochimique .....	84
5	Résultats de l'analyse par GC SM.....	85
6	Comparaison des deux techniques .....	87
Chapitre VI : Conclusion.....		90
Références bibliographiques.....		92
Annexes.....		100

## ANNEXES

### Annexe 01

#### **Dépendance à une substance (DSM-IV-TR)**

Mode d'utilisation entraînant une détresse ou un dysfonctionnement significatif avec trois ou plus des manifestations suivantes, sur la même période de 12 mois.

1. Existence d'une tolérance, définie par :

- besoin de quantités majorées pour obtenir l'effet désiré ;
- effet nettement diminué en cas d'usage continu.

2. Existence d'un syndrome de sevrage :

- syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
- prise de substance pour éviter les symptômes de sevrage ;
- quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu ;
- désir persistant ou efforts infructueux pour contrôler l'utilisation ;
- temps considérable pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- d'importantes activités sociales abandonnées ou réduites ;
- poursuite de l'utilisation malgré des problèmes physiques, psychologiques déterminé par la substance.

### Annexe 02

#### **Abus de substance (DSM-IV-TR)**

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- 1 - incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison
- 2 - dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
- 3 - problèmes judiciaires répétés liés
- 4 - des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de dépendance à une substance