

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME

Trouble lié à l'usage de la prégabaline : état des lieux et intérêt du Prazépam versus Amitriptyline dans la prise en charge du sevrage au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen

Présenté par

BOU TRIF Ibtissem

BENZAZOU Nour El Houda

Soutenu le 27 Septembre 2021

Le Jury

Président

▪ Pr. H. BOUCIF

Professeur en Psychiatrie

Membres

▪ Dr. S. GENDOZ

Maitre-assistante en Pharmacologie

▪ Dr. D. MILOUD ABID

Maitre-assistante en Toxicologie

Encadreur

▪ Dr. F.Z BENABED

Maitre-assistante en Pharmacologie

Co-encadreur

▪ Dr. N.K. FEKAR

Assistante en Psychiatrie

▪ Dr A. BENMANSOUR

Résidente en épidémiologie

▪ Dr BENHABIB

Résident en épidémiologie

Année universitaire 2020 - 2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, nous remercions ALLAH, tout puissant, pour nous donner la force, la santé, la volonté et l'audace pour traverser les tunnels et surmonter chaque épreuve difficile durant ces longues années d'études.

A notre directrice de mémoire

Dr Fatema Zohra BENABED

Maître assistante en pharmacologie

Nous vous sommes infiniment reconnaissantes, pour avoir participé à bon cœur pour la réalisation de notre travail, pour vos conseils judicieux, vos critiques constructives, votre rigueur scientifique, votre encouragement et votre soutien moral tout au long de cette année.

Nous vous remercions pour tous les bons moments passés ensemble, ils seront gravés à jamais dans nos mémoires, vous avez été plus qu'une encadrante vous avez été également une grande sœur avec laquelle nous avons eu plein de moments très sympathiques, un grand
Merci à vous.

A notre co-encadrante

Dr FEKAR Nesrine

Assistante en Psychiatrie

Nous vous exprimons nos remerciements pour votre disponibilité, votre compétence, pour avoir la patience de répondre à nos innombrables questions et vos qualités humaines qui nous ont été d'une aide inestimable. Un grand merci pour la convivialité et la bonne humeur dont ne vous êtes jamais départis.

A notre co-encadrants

Dr BENHABIB et Dr BENMANSOUR

Résidents en épidémiologie

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide, votre patience et d'avoir partager avec nous vos connaissances qui ont contribué à alimenter notre travail.

A notre président de jury

Professeur Hassan BOUCIF

Chef du service psychiatrie

Un très grand merci de nous ouvrir les portes, de nous avoir accueilli et de nous donner l'opportunité de travailler dans votre équipe. C'est un grand honneur que vous nous faites en présidant ce jury.

Aux membres du jury

Nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail, Nous vous remercions de votre enseignement de qualité. Vous avez accepté aimablement de juger ce mémoire de fin d'étude, soyez assurée de notre estime et de notre admiration.

A toute l'équipe du service de psychiatrie

Merci pour votre professionnalisme, votre sérieux, votre réactivité le tout dans la bonne humeur.

DEDICACES

Ames chers parents qui tiennent une place immense dans mon cœur, ce modeste travail est le fruit de vos sacrifices inestimables, votre dévouement, vos conseils et la confiance que vous m'avez accordé tout au long de mon cursus, aucun mot ne saurait exprimer l'amour, la reconnaissance, le respect que je vous porte. J'implore le tout-puissant pour qu'il vous garde une bonne santé et vous procure une vie longue et heureuse.

A ma chère sœur et mon cher petit frère merci d'être toujours à mes cotes me soutenir moralement, merci d'être une source de joie et de bonheur, j'ai partagé avec vous tous les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail, vous m'avez chaleureusement encouragé et supporté tout au long de mon parcours, que dieu vous accorde succès, santé et pleins de bonheur.

A mes grands-parents merci de prier pour moi toutes ces années d'études, que dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A toute ma famille, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection, et de mon attachement indéfectible, je prie dieu le tout puissant pour vous combler de santé et de bonheur.

A mon encadrante, et ma source d'inspiration en pharmacologie : qui s'est distinguée par sa bonne moralité, sa bienveillance et son immense cœur, je n'oublierai jamais vos merveilleux efforts, votre disponibilité, votre aide permanente, vos encouragements, et tous les bons moments passés ensembles merci et gratitude à vous.

A mon binôme et ma chère amie Ibtissem, mes collègues : Khaoula, Khadidja et Sanaa ce fut un réel plaisir de partager avec vous toutes ces belles années, je vous souhaite une bonne continuation et plein de succès dans vos parcours professionnels.

A ma chère amie Sameh merci de me motiver lorsque je n'en ai besoin, d'être là dans les moments difficiles à m'écouter et me comprendre, merci pour tous les bons moments passés ensemble et les souvenirs que je garde.

A mes chères amies d'enfance Rania et Mira

A tous ceux qui m'aiment, A tous ceux que j'aime

Houda...

DEDICACES

الحمد لله ما انتهى جهد , ولا تم فضل. ولا وصلنا دريا الا برحمته وكرمه , فالحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات .

A mes chers parents, ma source de joie, la prunelle de mes yeux, je vous remercie pour votre amour, votre affection inépuisable, votre soutien moral et financier, vos sacrifices et vos prières incessantes ; merci pour toutes les valeurs précieuses que vous m'avez apprises.

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour éternel et ma reconnaissance pour vous. C'est à vous que je dois cette réussite et je suis fière de vous l'offrir. Qu'ALLAH vous accorde longue vie pleine de bonheur et de santé.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines ainsi qu'à toute la famille

***BOUTRIF et MAMMAD** petits et grands sans exception.*

*A mes amies adorables **Houda, Khawla, Khadidja, Sanaa, Manel**, merci pour votre profonde amitié, pour tous les bons moments partagés et les souvenirs inoubliables. Je vous souhaite un avenir plein de bonheur et de succès.*

*A mon aimable enseignante **Dr BENABED Fatima Zohra**, j'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de votre encadrement de qualité et de découvrir votre gentillesse, votre esprit joyeux et la pureté de votre cœur. Vos discours motivants et vos encouragements m'ont été une source permanente d'inspiration et de confiance. Je vous exprime mes sincères remerciements.*

*A mon maître de stage **Dr MAMMAD Nassir**, merci de m'avoir appris l'art de la pharmacie d'officine, grâce à vous j'ai eu l'occasion d'acquérir de nouvelles compétences et d'améliorer mon expérience sur le terrain. Vous m'avez motivé à persévérer dans ce métier pour lequel vous m'avez donné le plus grand respect. Je vous serai toujours reconnaissante.*

A tous mes enseignants, depuis mes premières années d'études mais surtout ceux du lycée, qui m'ont encouragé, qui ont cru en mes capacités et qui ont enrichi mes connaissances, je n'oublierai jamais votre faveur.

Ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Ibtissem...

TABLE DES MATIERES

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	3
CHAPITRE I : ADDICTION.....	4
1 Du terme au concept	5
2 Définitions	6
2.1 Définition de la dépendance	6
2.2 Définition de l'addiction.....	6
2.3 Différence entre Dépendance et Addiction	7
3 Mécanismes neurophysiologiques de la dépendance	7
3.1.Rôle de la dopamine	7
3.1.1 Circuit dopaminergique mésocorticolimbique.....	8
3.1.1.1 Le circuit mésolimbique	8
3.1.1.2 Le circuit mésocortical	8
3.2.L'installation de la dépendance	9
3.2.1 Le renforcement positif.....	9
3.2.2 Le renforcement négatif	10
4 Objets de l'addiction	13
4.1 Principales substances psychoactives utilisée en toxicomanie.....	13
4.1.1 Définition d'une substance psychoactive	13
4.1.2 Classification des substances psychoactives	13
4.2 Addiction comportementale	15
5 Diagnostic médical de l'addiction	15
5.1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM.....	15
5.2 Classification internationale des maladies (CIM)	17
6 Prise en charge de l'addiction	18
6.1 Approche psychothérapeutique	19
6.1.1 L'entretien motivationnel	19

TABLE DES MATIERES

6.1.2	La thérapie cognitivo-comportementale.....	19
6.2	Approche médicamenteuse.....	20
6.2.1	Traitement du syndrome de sevrage	21
6.2.2	Traitement de prévention de la rechute.....	22
6.2.3	Traitement de substitution.....	24
6.3	Stratégies de prise en charge des toxicomanies en Algérie	26
6.3.1	Sur le plan international	26
6.3.2	Sur le plan national.....	26
CHAPITRE II : PREGABALINE		29
1	Historique et développement des gabapentinoides	30
2	Structure chimique	31
3	Pharmacocinétique	31
3.1	Absorption	31
3.2	Distribution.....	32
3.3	Métabolisme	32
3.4	Élimination	32
3.5	Linéarité / variabilité	34
4	Mécanisme d'action	34
5	Indications	34
6	Posologie et mode d'administration	35
7	Effets indésirables	35
8	Interactions médicamenteuses	36
9	Grossesse et allaitement.....	38
9.1	Grossesse	38
9.2	Allaitement	38
10	Détournement et mésusage de la prégabaline	39
10.1	Historique et situation dans le monde	39
10.2	Mode de consommation.....	45
10.3	Effets recherchés.....	45
10.4	Tolérance et accoutumance	46
10.5	Le sevrage.....	46
10.6	Overdose et mortalité.....	46
10.7	Prise en charge du sevrage.....	47

TABLE DES MATIERES

TRAVAUX REALISES	48
CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES	49
1 Contexte et objectifs.....	50
2 Population et méthode.....	50
2.1 Type d'étude	51
2.1.1 Etude descriptive	51
2.1.2 Etude comparative.....	51
2.2 Population étudiée	51
2.2.1 Etude descriptive	51
2.2.2 Etude comparative.....	52
2.2.3 Taille de l'échantillon	52
3 Les outils	52
3.1 La première partie du questionnaire	53
3.2 La deuxième partie du questionnaire.....	53
3.2.1 La consommation journalière moyenne :.....	53
3.2.2 Intensité du sevrage.....	53
3.2.3 Intensité du craving	53
3.2.4 Qualité du sommeil	54
4 Déroulement de l'étude.....	54
5 Analyse des données.....	56
5.1 Analyse descriptive.....	56
5.2 Analyse statistique	56
CHAPITRE II : RESULTATS.....	57
1 Description de la population d'étude	58
1.1 Données sociodémographiques	58
1.1.1 Le sexe.....	58
1.1.2 L'âge.....	58
1.1.3 La commune de provenance.....	59
1.1.4 Niveau d'instruction	60
1.1.5 Catégorie socio professionnelle	60
1.1.6 Statut matrimonial	61
1.1.7 Comorbidité psychiatrique	61
1.2 Description de la consommation de la prégabaline	62

TABLE DES MATIERES

1.2.1	Dose journalière consommée	62
1.2.2	Début de consommation.....	64
1.2.3	Motifs de consommation et effets recherchés	64
1.2.4	Consommation conjointe.....	65
1.2.5	Problèmes judiciaires relatifs à l’addiction	66
1.3	Prise en charge de l’addiction à la prégabaline	66
1.3.1	Traitement d’aide au sevrage	66
1.3.2	Hospitalisation.....	68
1.3.3	Prise en charge non médicamenteuse	68
1.3.4	Pratique de sport.....	69
2	Résultats de l’étude comparative.....	70
2.1	Caractéristiques de la population retenue pour l’étude comparative.....	70
2.2	Groupe prazépam.....	70
2.2.1	La consommation journalière de prégabaline	70
2.2.2	Sevrage	71
2.2.2.1	Echelle subjective du sevrage.....	71
2.2.2.2	L’échelle objective du sevrage	73
2.2.3	Craving	74
2.2.4	Qualité de sommeil (PSQI)	75
2.3	Groupe amitriptyline.....	80
2.3.1	Consommation journalière	80
2.3.2	Sevrage	80
2.3.2.1	Echelle subjective du sevrage.....	80
2.3.2.2	Echelle objective du sevrage	83
2.3.3	Craving	84
2.3.4	Qualité de sommeil (PSQI)	85
2.4	Comparaison prazépam/ amitriptyline.....	90
2.4.1	Consommation, sevrage et craving	90
2.4.2	Qualité du sommeil PSQI.....	90
2.5	Facteurs corrélés aux résultats retrouvés à j 15	91
	CHAPITRE III : DISSCUSSION	93
1	Rappel des objectifs	94
2	Limites et biais de l’étude.....	94

TABLE DES MATIERES

3	Description de la population d'étude et de la prise en charge thérapeutique	95
3.1	Données socio-démographiques	95
3.2	Caractéristiques de la consommation de la prégabaline	96
4	Étude comparative	100
4.1	Bénéfices du prazépam	100
4.2	Bénéfices de l'Amitriptyline	101
4.3	Amitriptyline versus Prazépam	102
4.4	Facteurs prédictifs de bonne réponse à j 15.....	103
	Conclusion.....	104
	Bibliographie.....	106
	Annexe	117
	Résumé	130

LISTE DES ABREVIATIONS

ACh : Acétylcholine.

AD : Antidépresseur.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

APA : American psychiatric association.

ASC : Air sous la courbe.

ATV : Aire tegmentale ventrale.

BfArM : Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - l'institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux.

BZD : Benzodiazépines.

CCD : Centre de cure de désintoxication.

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance.

CIM : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

CIST : Centre intermédiaire de soins aux toxicomanes.

C_{max}: Concentration maximale.

DCI : Dénomination commune internationale.

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances.

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

DTA: Décès Toxiques par Antalgiques.

EOS : Echelle objective du sevrage.

ESS : Echelle subjective du sevrage.

FDA: Food and Drug Administration.

GABA: Gamma aminobutyric acid.

GHB: Acide gamma-hydroxybutyrique.

HAS : Haute autorité de santé.

LISTE DES ABREVIATIONS

IDO : Overdose intentionnelle.

IV : Intra veineuse.

LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique.

mA : Milli Ampère.

MedNET: Mediterranean network for co-operation on drugs and addictions.

OMS: Organisation mondiale de santé.

ONLCDT : Office nationale de lutte contre la drogue et la toxicomanie.

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse.

ORL-1 : Opiate receptor like 1.

OSIAP : Ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible.

PSQI : Pietersburg sleep quality index – indice de qualité du sommeil de Pietersburg.

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation.

SFTA : Société Française de toxicologie analytique.

TAG : Troubles d'anxiété généralisés.

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale.

THC : Tétra hydro cannabinoL.

TSN : Traitement de substitution nicotinique.

TSO : Traitement de substitution aux opiacés.

TUS : Troubles liés à l'usage de substances.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma du circuit de récompense avec en jaune la dopamine, en rouge le glutamate et en bleu le GABA (20).....	9
Figure 2 : Fonctionnement du circuit cortical dans un cerveau non-dépendant (à gauche) et dans un cerveau dépendant (à droite) le contrôle correspond à celui effectué par le cortex préfrontal qui est absent lors d'une dépendance	10
Figure 3 : Représentation de l'état mental et du renforcement au début des consommations et de l'installation de la dépendance	11
Figure 4 : Evolution de l'état mental et du renforcement au fil du temps.....	11
Figure 5 : Etat mental et renforcement lors d'une dépendance installée.....	12
Figure 6 : Evolution de la corrélation entre prise de la substance et effet sur l'état émotionnel au fur et à mesure de l'installation de la dépendance dans le temps.....	12
Figure7 : Nouvelle classification de l'addiction avec le DSM-5 (38).....	18
Figure8 : Structure du GABA, gabapentine et Prégabaline (90).....	31
Figure9 : Evolution des top 10 médicaments cités dans des ordonnances falsifiés depuis 2016 en France-enquête OSIAP(109)	40
Figure10 : image d'une boîte et d'une plaquette de gélule de Lyrica® 300mg	42
Figure11 : schémas thérapeutiques.....	50
Figure12 : Représentation de la population selon le sexe.....	58
Figure13 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	59
Figure14 : Répartition de la population selon la commune de provenance.....	59
Figure15 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction	60
Figure 16 : Répartition de la population selon la catégorie socioprofessionnelle	61
Figure17 : Répartition de la population selon le statut matrimonial	61
Figure18 : Répartition de la population selon la présence de comorbidités psychiatriques	62
Figure19 : Boîte à moustache de la consommation quotidienne moyenne de la prégabaline ..	63
Figure20 : Répartition de la consommation quotidienne de la prégabaline dans la population	63
Figure21 : Répartition de l'âge de début de la consommation dans la population.....	64
Figure22 : Représentation des effets recherchés par les consommateurs de la prégabaline.....	65
Figure23 : Répartition des substances consommées autre que la prégabaline dans la population	65
Figure24 : Répartition de la population selon l'existence de problèmes judiciaires	66
Figure25 : Répartition de la population selon le traitement d'aide au sevrage	66
Figure26 : Molécules utilisées dans la prise en charge dans la population	67
Figure27 : Répartition des hospitalisés dans la population	68
Figure28 : Répartition des patients suivant une psychothérapie	68
Figure29 : Répartition des patients pratiquant une activité sportive	69
Figure30 : Evolution de la consommation quotidienne de la prégabaline (en mg/jour) avant l'introduction du prazépam et après 15 jours du traitement.....	71
Figure 31 : Diagramme à barres représentant la répartition de l'intensité des items ESS en % avant traitement par prazépam par ordre décroissant	72
Figure 32 : Diagramme à barres représentant la répartition de l'intensité des items ESS dans le groupe recevant le prazépam à j15	73
Figure 33 : Répartition des items EOS avant et après traitement par prazépam	74

LISTE DES FIGURES

Figure 34 : Intensité du craving à j0 et j15 dans le groupe prazépam	74
Figure 35 : Qualité subjective du sommeil avant et après traitement par prazépam	75
Figure 36 : Latence du sommeil avant et après traitement par prazépam	76
Figure 37 : Durée du sommeil avant et après traitement par prazépam	76
Figure 38 : Efficacité habituelle du sommeil avant et après traitement par prazépam	77
Figure 39 : Trouble du sommeil rapportés avant traitement par prazépam	77
Figure 40 : Troubles du sommeil rapportés après traitement par prazépam	78
Figure 41 : Niveaux de difficultés à effectuer des activités journalières avec enthousiasme avant et après traitement par prazépam	78
Figure 42 : Répartition des bons et mauvais dormeurs avant et après traitement par prazépam	79
Figure 43 : Evolution de la consommation quotidienne avant et après traitement par amitriptyline	80
Figure 44 : Répartition de l'intensité des items ESS en % avant traitement par amitriptyline	82
Figure 45 : Répartition de l'intensité des items ESS en % après traitement par amitriptyline	83
Figure 46 : Répartition des symptômes observés chez les patients avant et après traitement par amitriptyline	84
Figure 47 : Intensité du craving à j10 et j 15 dans le groupe amitriptyline	84
Figure 48 : Qualité subjective du sommeil avant et après traitement par amitriptyline	85
Figure 49 : Latence du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline	85
Figure 50 : Durée du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline	86
Figure 51 : Efficacité habituelle du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline	86
Figure 52 : Troubles du sommeil avant traitement par Amitriptyline classés par ordre décroissant	87
Figure 53 : Troubles du sommeil après traitement par Amitriptyline	87
Figure 54 : Difficultés à effectuer des activités journalières avec enthousiasme avant et après traitement par Amitriptyline	88
Figure 55 : répartition des bons et mauvais dormeurs avant et après traitement par amitriptyline	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : comparaison entre approches cognitivo-comportementale et motivationnelle.....	20
Tableau II : Classification pharmacocinétique des benzodiazépines anxiolytiques	21
Tableau III : Médicaments utilisés dans le sevrage alcoolique	23
Tableau IV : Médicaments utilisés dans le sevrage tabagiques	24
Tableau V : Médicaments de substitution aux opiacés	26
Tableau VI : Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale	33
Tableau VII : Effets indésirables de la prégabaline classés en fonction de leur répercutions surl'organisme	36
Tableau VIII : Principaux médicaments susceptibles d'ajouter leurs effets indésirables neuropsychiques avec ceux de la gabapentine ou la prégabaline	37
Tableau IX : Liste des spécialités de prégabaline commercialisées en Algérie	44
Tableau X : Molécules utilisées dans la prise en charge du sevrage dans la population.....	67
Tableau XI : Caractéristiques de la population retenue pour l'étude comparative.....	70
Tableau XII : Résultats de comparaison des items les plus fréquents de l'ESS à j0 et j15	72
Tableau XIII : Résumé des résultats du groupe prazépam	79
Tableau XIV : Comparaison entre les items les plus fréquents de l'ESS à j0 et j15 pour le groupe Amitriptyline	81
Tableau XV : Résumé des résultats avant et après traitement par Amitriptyline.....	89
Tableau XVI : Comparaison des résultats obtenus avec les deux groupes	90
Tableau XVII : comparaison des résultats de la qualité du sommeil entre les deux groupes .	91
Tableau XVIII : Corrélation entre les variables quantitatives	92
Tableau XIX : Corrélation entre les variables qualitatives.....	92

INTRODUCTION

L'usage de substances psychoactives a nettement augmenté au cours de la dernière décennie. Dans son rapport datant du 26 Juin 2021, l'Office des Nations Unis contre la Drogue et le Crime (ONUDC) estime à 275 millions le nombre de personnes dans le monde ayant consommé des drogues au cours de l'année écoulée, contre 226 millions en 2018. (1)

Chez les toxicomanes, l'utilisation de médicaments généralement à forte dose est maintenant pratique courante. En effet, les médicaments psychoactifs qui agissent sur le système nerveux central, peuvent être détournés du cadre de leur utilisation dans un but de « défonce » retrouvé en augmentant les doses et/ou en mélangeant plusieurs substances.

À l'heure actuelle, nous assistons à l'émergence de nouvelles pratiques de mésusage sur des classes de médicaments ne présentant à l'origine aucune indication dans la toxicomanie ou n'étant pas classées comme substances aux potentiels addictifs importants ; les Gabapentinoïdes, plus particulièrement la Prégabaline font partie de ce mésusage.

En France, les dernières enquêtes du réseau des centres d'addictovigilance, montrent une augmentation importante des cas d'addiction et d'abus de la prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés : 234 déclarations de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné en 2019, contre 106 en 2018 et 18 déclarations en 2016. (2)

En Algérie, la consommation de la prégabaline est une nouvelle tendance qui a émergé rapidement au sein de la jeune population. Néanmoins, très peu de données épidémiologiques existent. Dans un mémoire portant sur la prévalence de la consommation des substances psychoactives chez les chauffeurs professionnels à Tlemcen en 2019 ; l'usage de la prégabaline dans un but récréatif a été décrit chez 3.7% des interrogés. (3)

Le phénomène est tel que des nouvelles conditions de prescription et de délivrance sont entrés en vigueur à compter du 16 Aout 2021, en effet la prégabaline est passée sur prescription sécurisée pour faire face aux nombreux cas d'abus et de falsifications d'ordonnances pour s'en procurer. (4)

Nonobstant une augmentation de son usage problématique, à l'heure actuelle, cette conduite addictive ne dispose d'aucun protocole de prise en charge validé, tel est le cas des dépendances aux psychotropes à l'exception des benzodiazépines(5), les protocoles relatifs à ces derniers peuvent-être, transposés à la situation actuelle de la prégabaline, deux

INTRODUCTION

thérapeutiques se distinguent ; accompagner le sevrage progressif par une benzodiazépine à demi-vie longue ou par un antidépresseur.

Lors de notre stage pratique au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, nous avons été confrontées à l'ampleur du phénomène en ayant assisté aux consultations de prise en charge des patients souffrant d'addiction, ceci a été à l'origine du choix de notre mémoire qui comporte deux parties :

- Une première partie dans laquelle nous avons, dans un premier temps, abordé les principaux axes de la pathologie addictive en relatant son histoire, ses définitions intriquées, les différents mécanismes impliqués ainsi que le diagnostic et la prise en charge. Nous avons par la suite étudié l'addiction à la prégabaline en détaillant ses propriétés pharmacologiques et en mettant l'accent sur l'historique et les caractéristiques de l'usage détourné de ce médicament.
- Une deuxième partie dans laquelle nous avons présenté la démarche, les résultats, ainsi que le contexte dans lequel cette étude a été réalisée et qui avait pour objectifs d'établir un profil des patients consommateurs de la prégabaline suivis en unité d'addictologie du service de psychiatrie du CHU Tlemcen et de comparer l'évolution des patients sous benzodiazépine contre ceux qui sont sous antidépresseur sur les critères de réduction de la consommation, symptomatologie du sevrage ; la réduction du craving et l'amélioration de la qualité du sommeil.

REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I : ADDICTION

CHAPITRE I : ADDICTION

1 Du terme au concept

Le terme « addiction » vient du verbe latin « *ad-dicere* » qui veut dire « dire à », « dédier à » ou « attribuer à » il était utilisé en association avec l'esclavage. Au moyen orient lorsqu'un individu est donné à l'esclavage on utilisait l'expression « être-addicté ».

Au XIV^{ème} siècle le terme « addiction » est introduit dans la langue anglaise pour indiquer le contrat de soumission entre un maître et son apprenti.

Au XVI^{ème} siècle la définition de l'addiction a changé, on utilisait alors ce terme pour désigner un attachement à une substance. Cependant il était utilisé surtout pour les passions moralement répréhensibles comme l'alcool. L'addiction acquiert alors un sens péjoratif et désigne une mauvaise habitude.

Au XVII^{ème} siècle, l'expression « être addicté » signifie seulement « être attaché à quelque chose » qu'elle soit mauvaise ou bonne.

Au XVIII^{ème} siècle, grâce à plusieurs chercheurs qui s'intéressaient à la consommation de l'alcool le terme « addiction » se dirige pour la première fois vers son sens actuel.

En 1784 Le médecin Américain *Benjamin Rush* définit pour la première fois l'alcoolisme comme une maladie et a introduit la notion de « pathologie addictive ».

En 1804 le médecin anglais *Thomas Trotter* parle d'une « habitude pathologique ».

Au XX^{ème} siècle « l'addiction » est devenue une notion médicale, elle était considérée comme un anglicisme qui est fréquemment substitué par des termes français : toxicomanie, dépendance, accoutumance.

En 1964, l'OMS a remplacé la notion de « l'addiction » par celle de « la toxicomanie » et la définit comme « un invincible besoin ou désir de continuer à consommer de la drogue et de se la procurer, une tendance à augmenter les doses, une dépendance d'ordre physique, parfois psychique à l'égard des effets de la drogue ».

La description de deux types de dépendance physique et psychique par les pharmacologues mena l'OMS en 1975 à remplacer le terme de « toxicomanie » par celui de « dépendance » En 1990, le psychiatre américain *Aviel Goodman* établit une liste de critères de troubles addictifs

CHAPITRE I : ADDICTION

de Goodman pour diagnostiquer avec précision une addiction avec ou sans substance. (6)(7)(188)(9)

2 Définitions

2.1 Définition de la dépendance

La 10^e révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) donne la définition du syndrome de dépendance : c'est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

La définition de la « dépendance » donnée par la CIM-10 est applicable à la totalité des classes de substances psychoactives ; cependant, les symptômes de dépendance diffèrent d'une substance à une autre.(10)

Il existe deux composantes à la dépendance : la dépendance physique ou physiologique et la dépendance psychique ou psychologique. (7-9)

Dépendance physique ou physiologique : se développe à la suite d'une consommation répétée et excessive d'une substance psychoactive donnée. L'organisme s'habitue à la présence d'une certaine concentration de la substance. Elle se caractérise par l'apparition d'une tolérance favorisant l'augmentation du dosage de la substance afin de retrouver les mêmes effets qu'auparavant, et l'existence d'un syndrome de sevrage, se manifestant par des symptômes physiques spécifiques de la substance consommée, à sa diminution ou à son arrêt. (8,10,11)

Dépendance psychique ou psychologique : se rapporte au besoin irréprensible de se procurer et de consommer la substance (craving en anglais) afin de maintenir ou de retrouver les sensations du plaisir mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique. Elle peut entraîner une rechute même après plusieurs années d'abstinences. (8,12,13)

2.2 Définition de l'addiction

L'addiction se définit par l'incapacité répétée de contrôler un comportement et la continuation de ce comportement malgré la connaissance de ses effets négatifs. La notion de « conduite addictive » comporte d'une part les addictions aux substances psychoactives (substances

CHAPITRE I : ADDICTION

illicites, opiacés, tabac) et d'autre part les addictions comportementales : (internet, achats compulsifs, jeux...) qui conduit à :

- Une incapacité de contrôler sa consommation.
- Un changement de l'humeur.
- Des troubles de santé.
- Des conséquences négatives sur la vie personnelle, professionnelle et sociale.

Les addictions les plus fréquentes sont celles liées aux substances psychoactives licites (alcool, tabac.), mésusage ou abus (médicaments, solvants...) ou des substances illicites (héroïne, cocaïne, cannabis). Souvent, d'autres substances addictogènes apparaissent, comme le protoxyde d'azote contenu dans les cartouches de siphons à chantilly ou des dérivés synthétiques (ecstasy...).(11,12)

2.3 Différence entre Dépendance et Addiction

L'addiction et la dépendance sont deux phénomènes distincts qui ne réagissent pas de la même façon sur le cerveau. On décrit une dépendance lorsqu'il y'a apparition d'un syndrome de sevrage à l'abstinence brusque de la consommation. Tandis que l'addiction est la consommation abusive d'un composé, en dépit des conséquences néfastes. Les opiacés sont caractérisés par une dépendance et une addiction, tandis que la cocaïne ne provoque pas de dépendance mais uniquement de l'addiction. (13)(14)

Ces deux termes sont éclipsés au profit de l'expression « troubles liés à l'usage de substance » TUS, considérée comme plus neutre donnée par le DSM-5.

3 Mécanismes neurophysiologiques de la dépendance

3.1 Rôle de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur clé de récompense, elle est responsable de la sensation de plaisir et de satisfaction, la transmission dopaminergique est modifiée par les récompenses naturelles telles que : les aliments, l'activité sexuelle, les jeux...

Le seuil dopaminergique augmente dans l'anticipation de la récompense et retourne à un état basal lors de l'obtention de la récompense. L'absence de ce seuil fait que l'activité est inférieure au seuil entraînant la sensation de mal- être, l'anxiété et l'irritabilité.(14)(15)

CHAPITRE I : ADDICTION

3.1.1 Circuit dopaminergique mésocorticolimbique

On distingue deux éléments dans le circuit de la récompense : le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical

3.1.1.1 Le circuit mésolimbique

Il est constitué de neurones dopaminergiques localisés dans l'ATV (l'Aire Tegmentale Ventrale) qui projette vers la structure du noyau limbique constitué du noyau accumbens.

Ce circuit projette vers l'amygdale qui va évaluer la caractéristique plaisante ou non d'un comportement, et vers l'hippocampe qui va enregistrer le souvenir associé au comportement.

C'est la composante hédonique (c'est-à-dire du plaisir donné par le comportement) du système de récompense.

Ce circuit est donc impliqué dans la mémoire, l'effet du renforcement, et des réponses conditionnées (affection, besoin, manque). (14)(15)

3.1.1.2 Le circuit mésocortical

Il contient également un ensemble de neurones dopaminergiques localisés dans l'ATV, il projette ses neurones vers le cortex préfrontal impliqué dans la prise de décision et les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle (recherche compulsive au détriment des autres intérêts).

Ce circuit est donc la composante cognitive du système de récompense.

La libération de la dopamine a une relation avec la libération d'autres neurotransmetteurs endogènes tels que : la sérotonine ou les endorphines qui jouent un rôle dans l'antalgie et la sensation de bien-être contrôlée par divers neurotransmetteurs comme le GABA inhibiteur et le glutamate excitateur (voir figure1). (14)(15)

CHAPITRE I : ADDICTION

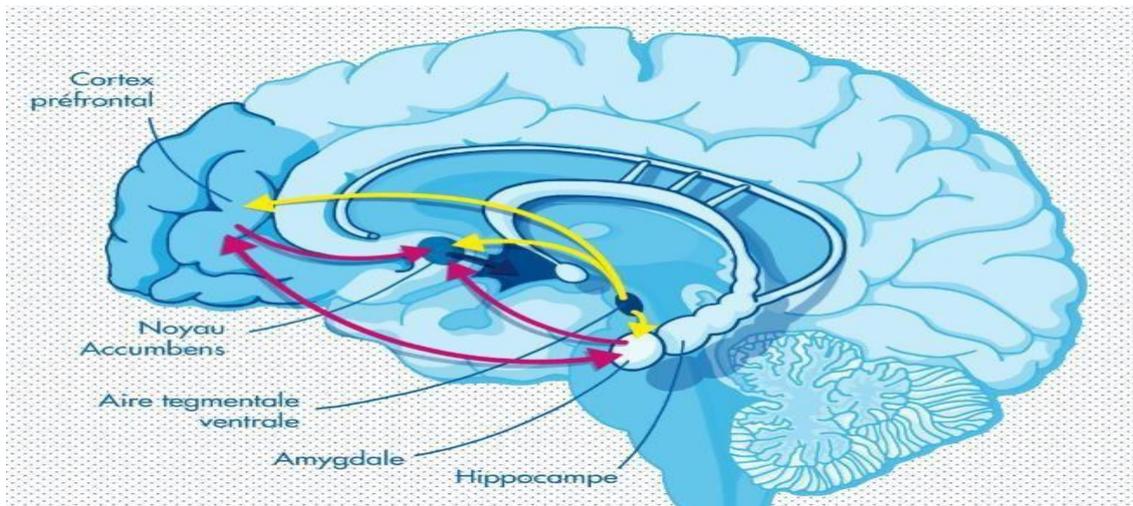


Figure 1 : Schéma du circuit de récompense avec en jaune la dopamine, en rouge le glutamate et en bleu le GABA (20).

3.2 L'installation de la dépendance

3.2.1 Le renforcement positif

Le rôle du système mésocorticolimbique est de repérer les conséquences inattendues et positives d'un nouveau comportement dans un nouveau contexte. La notion de nouveauté est très importante.

Lorsqu'il y a un nouveau comportement cela induit une réponse positive du système mésocorticolimbique qui libère de la dopamine, ce qui engendre un signal d'apprentissage nous poussant à répéter ce comportement dans un même contexte. De ce fait la consommation d'une substance toxicomanogène induit la libération de la dopamine dans le noyau accumbens, ce qui va activer le système de récompense et entraîner une sensation de bien-être. Ce stimulus agréable va favoriser la répétition, l'impulsion, afin de retrouver cet état.

L'acte est spontané, irrésistible, dépourvu de culpabilité et d'anxiété : c'est le renforcement positif (ou effet renforçant). (15)(16)

La substance exogène va donc usurper l'action de molécules endogènes produites par le cerveau (notamment les endorphines) conduisant une perturbation de l'équilibre interne.

En cas de prise régulière du composé, le cerveau essaie de s'adapter et de recréer un équilibre, on parle d'état de fausse homéostasie. Au niveau de la cellule, cette adaptation se traduit par une désensibilisation des récepteurs et une réduction de la libération de neurotransmetteurs endogènes. Il faudra prendre une dose plus importante de la substance pour provoquer les mêmes effets qu'auparavant. De plus, le circuit cortical (cortex préfrontal) ne fonctionne plus et n'interagit plus avec les autres structures liées à la récompense, la mémoire et la

CHAPITRE I : ADDICTION

motivation. On va alors survaloriser le besoin en cette substance provoquant une augmentation de la motivation à se procurer la substance et un envahissement des circuits de la mémoire. Le cerveau est alors hypersensibilité à la substance et aux stimuli environnementaux associés : c'est le phénomène de dépendance (voir Figure2). (14)(15)(16)

3.2.2 Le renforcement négatif

Lorsque la dépendance est installée et d'intensité importante, la consommation de la substance n'a plus pour but de retrouver un état de bien-être mais seulement un état normal. Le stimulus induit par la prise de la substance va permettre de soulager un état désagréable. Elle va provoquer la répétition et la compulsion.

L'acte est réprouvé, impératif, anxieux et empreint de culpabilité : c'est le renforcement négatif.

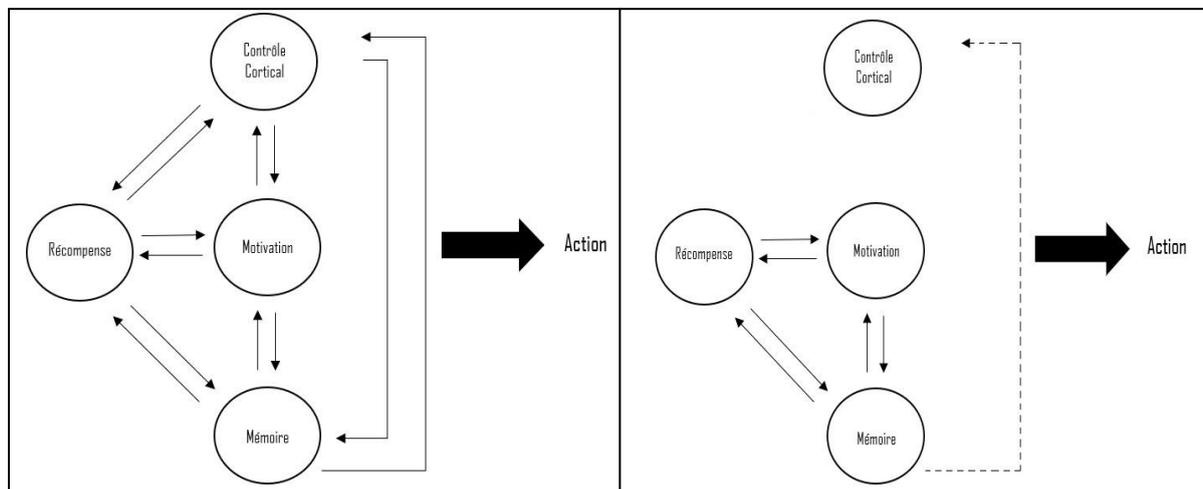


Figure 2: Fonctionnement du circuit cortical dans un cerveau non-dépendant (à gauche) et dans un cerveau dépendant (à droite) le contrôle correspond à celui effectué par le cortex préfrontal qui est absent lors d'une dépendance.

Lors des premières consommations et de l'installation de la dépendance, l'état mental et le renforcement positif sont majoritairement présents. Le principal effet induit est une sensation de bien-être (voir figure 3). (17)

CHAPITRE I : ADDICTION

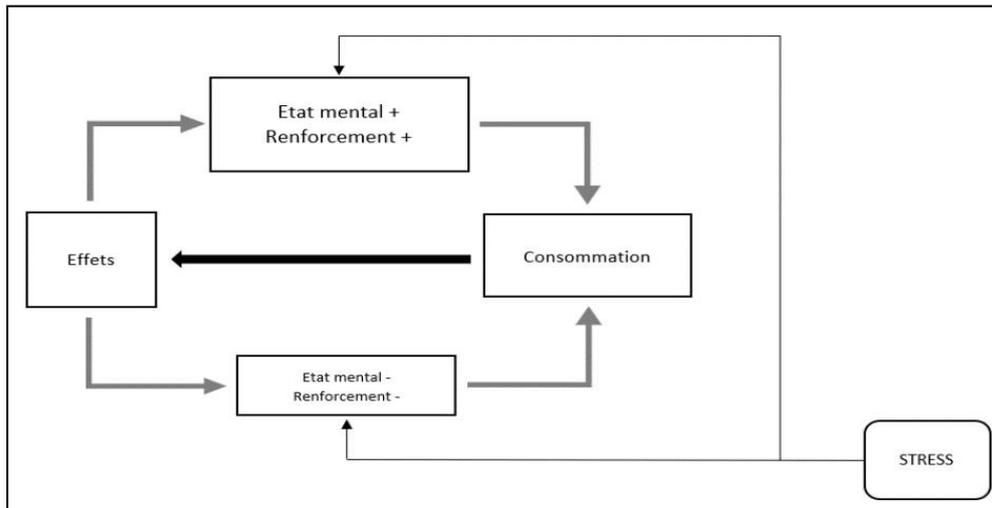


Figure 3: Représentation de l'état mental et du renforcement au début des consommations et de l'installation de la dépendance.

Plus la dépendance s'installe plus le renforcement et l'état mental positif s'effacent au profit d'un renforcement et d'un état mental négatif (voir figure 4). (17)

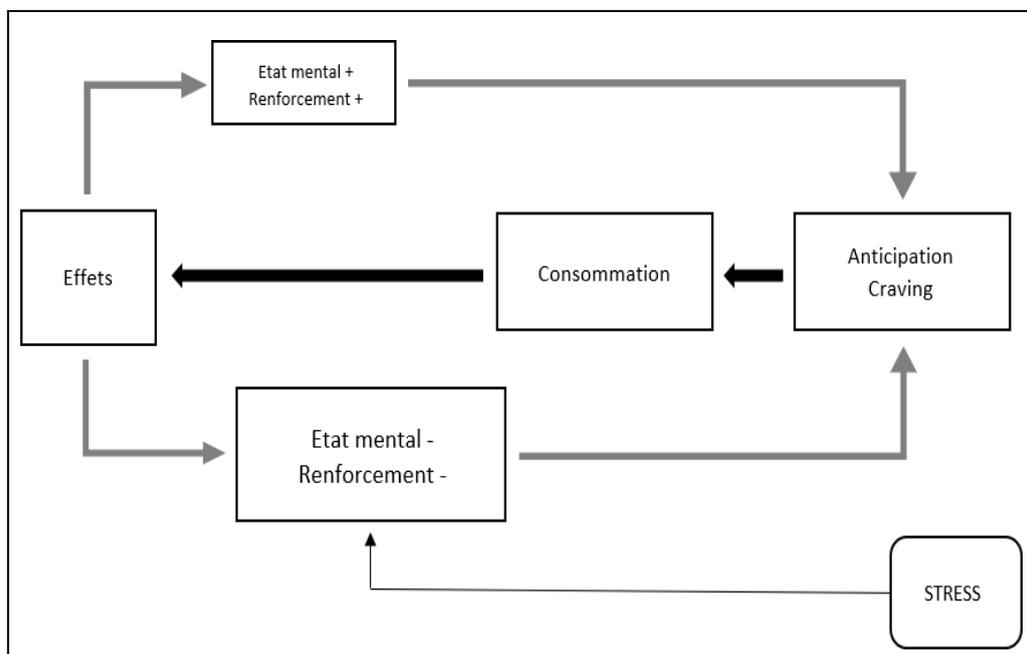


Figure 4 : Evolution de l'état mental et du renforcement au fil du temps.

Lorsque la dépendance est bien installée, seul le renforcement et l'état mental négatif restent.

CHAPITRE I : ADDICTION

La prise de la substance n'a plus qu'un seul objectif pour l'individu : revenir à un état « de normalité » ou « d'équilibre ». C'est-à-dire que la substance n'apporte plus les effets agréables initiaux, elle permet juste de se sentir dans un état « normal » à défaut de se sentir « mal » (voir figure 4,5,6). (17)

Le sevrage est un facteur de stress important.

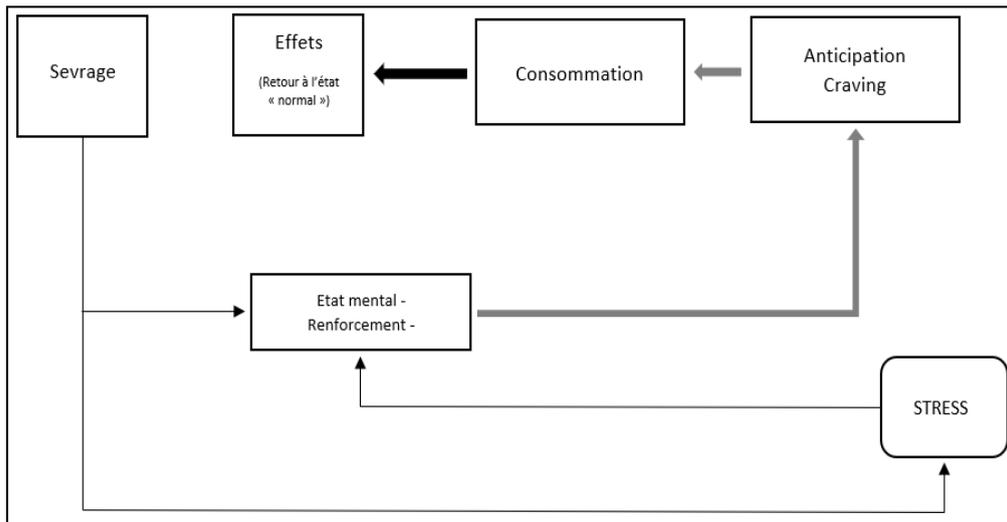


Figure 5: Etat mental et renforcement lors d'une dépendance installée.

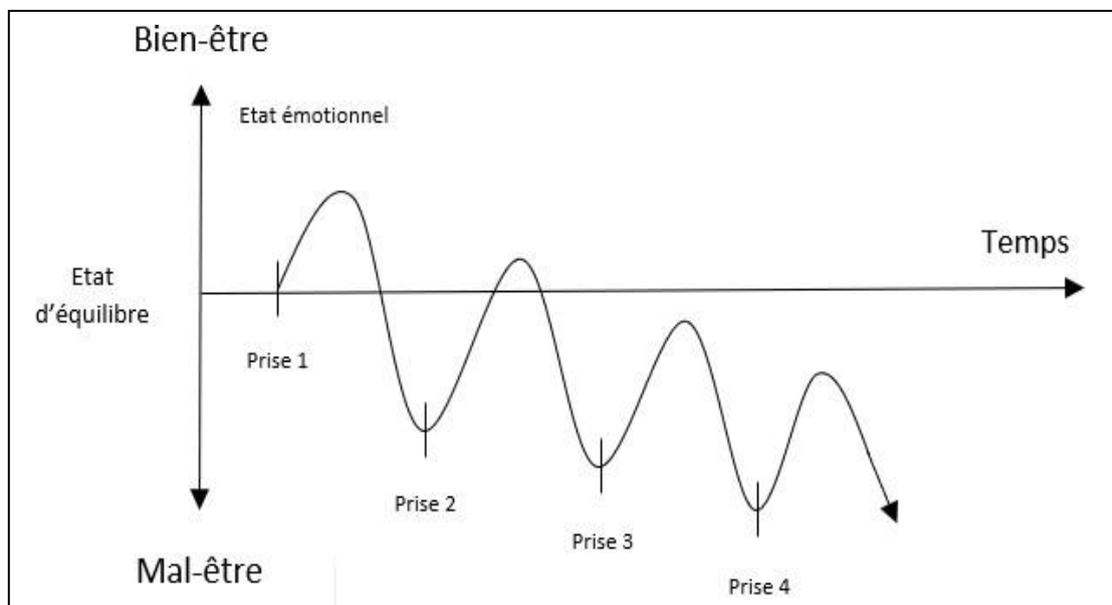


Figure 6: Evolution de la corrélation entre prise de la substance et effet sur l'état émotionnel au fur et à mesure de l'installation de la dépendance dans le temps.

CHAPITRE I : ADDICTION

4 Objets de l'addiction

4.1 Principales substances psychoactives utilisées en toxicomanie

4.1.1 Définition d'une substance psychoactive

Selon l'OMS, une substance psychoactive est une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives. Cette désignation, ainsi que la notion de psychotrope, sont les termes les plus neutres qui puissent s'appliquer à toute la catégorie des substances, licites ou non. Le terme psychoactif et la consommation d'une substance psychoactive n'impliquent pas forcément une dépendance.

On entend par une substance psychoactive toute substance qui lorsqu'elle est administrée (fumée, ingérée...) modifie les fonctions mentales tel que : la perception et les fonctions cognitives.

Le terme de psychotrope est équivalent à celui d'une substance psychoactive, ils s'appliquent à tout type de substance licite ou illicite

C'est l'usage répété et non contrôlé de ces molécules qui provoque la dépendance car ce sont des substances à fort potentiel addictogène.(18)

4.1.2 Classification des substances psychoactives

La classification des substances psychoactives fait l'objet de nombreuses démarches de classification, principalement selon leurs effets et la nature du danger qu'ils présentent.

Les critères d'estimation de la dangerosité des psychotropes sont à ce jour, sujets à débat et ne font pas consensus, parmi lesquels on cite ;

4.1.2.1 Classification de Lewin (1924)

En 1924, Louis Lewin, pharmacologue allemand spécialiste des drogues psychédéliques, répartit les "poisons de l'esprit" en 5 groupes (baptisés en latin) :

- **Euphorica** : calmants de l'activité psychique diminuant la perception des sensations (opium, morphine, codéine, héroïne, cocaïne).
- **Phantastica** : hallucinogènes d'origine végétale (chanvre indien).
- **Inebrantia** : substances qui après une 1ère phase d'excitation donnent lieu à une dépression pouvant aller jusqu'à une suppression temporaire de la conscience (alcool, éther, chloroforme).

CHAPITRE I : ADDICTION

- **Hypnotica** : agents calmants et somnifères (bromures, paralaldéhyde, sulfonal).
- **Excitentia** : stimulants d'origine végétale qui procurent sans altération de la conscience un état d'excitation cérébrale (café, thé, tabac)

4.1.2.2 Classification de Delay et Deniker (1957)

Jean Delay, psychiatre, proposa une classification qui fut validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. *Pierre Deniker*, assistant de *Delay*, y apporta par la suite de nombreux compléments.

Les "drogues psychotropes" sont distinguées selon leur activité sur le système nerveux central, comme suit :

- **Les sédatifs ou psycholeptiques** : hypnotiques (barbituriques), neuroleptiques, tranquillisants mineurs et sédatifs classiques (benzodiazépines), antiépileptiques.
- **Les excitants ou psychoanaleptiques** : stimulants de la vigilance= nooanaleptiques (amphétamines), stimulants de l'humeur=thymoanaleptiques (antidépresseurs), autres stimulants (cola).
- **Les substances perturbant de façon diverse le psychisme ou psychodysleptiques** : délirigènes (LSD 25).
- **Les régulateurs du psychisme** (les sels de lithium).

4.1.2.3 Classification du rapport Roques (1998)

Partant des propriétés pharmacologiques des produits, le Professeur *Bernard Roques* présente une nouvelle classification des psychotropes en ne considérant que les effets neuropharmacologiques qu'ils provoquent en considérant à la fois les problèmes médicaux et les risques sociaux (difficulté d'accès aux soins, marginalisation, criminalité) liés à la consommation de drogues. Il les classe en :

- Les analgésiques-narcotiques ;
- Les stimulants psychomoteurs ;
- Les psychomimétiques ou hallucinogènes ;
- Les dépresseurs centraux ;
- Les anxiolytiques.

4.2 Addiction comportementale

CHAPITRE I : ADDICTION

Les substances psychoactives sont les principaux objets de l'addiction cependant certaines pratiques autres que ces substances induisent également une addiction et sont appelées les addictions comportementales.

Dans ce cas l'addiction n'est plus liée à la consommation d'une substance mais à une action, à un comportement primitivement commun : jouer, acheter, manger.

Dans l'addiction comportementale l'objet addictif est souvent utilisé par tout le monde et il est banal sans aucune toxicité évidente il peut être : la pratique du sport, l'alimentation, les jeux-vidéo, l'internet ou encore le travail, initialement le sujet va pratiquer une action ordinaire qui lui procure du plaisir mais il va ensuite répéter cette activité continuellement afin de retrouver la sensation du bien-être qu'elle induit graduellement, il va se concentrer uniquement sur cette activité qui devient alors plus une simple passion mais un besoin absolu avec des conséquences néfastes sur sa vie personnelle, familiale, professionnelle...

Dans l'addiction comportementale l'individu devient addicté à l'expérience entraînée par un comportement avec une perte de contrôle.

elle présente une forte analogie avec la toxicomanie tant dans les symptômes (échec de la tentative d'arrêt, la recherche du plaisir, soulagement d'un malaise intérieur) que dans les bases neurobiologique de son mécanisme.(19)(20)

5 Diagnostic médical de l'addiction

Le diagnostic de l'addiction s'appuie sur des critères bien définis, établis par des instances internationales de santé mentale et répertoriés dans deux grands ouvrages spécialisés : le Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders(DSM) créé par la Société Américaine de Psychiatrie (APA) et la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes (CIM) créée par l'OMS. Il est à noter que même si la notion d'addiction est de plus en plus assimilée par la société, ces deux manuels ont éclipsé ce terme au profit du mot « dépendance », qu'elles considèrent plus neutre. (21)

5.1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM

CHAPITRE I : ADDICTION

Cette classification élaborée par l'association américaine de psychiatrie (APA) est considérée comme une référence internationale dans le domaine de la santé mentale. La quatrième révision DSM-IV, date de 1994, avec des modifications mineures faites en 2000 (22). La dernière édition, DMS-5, paraît en mai 2013 en anglais et traduite en français en juin 2015 .(23,24)

La section II (critères diagnostique et codes) du DSM-5 comporte un chapitre intitulé troubles liés à l'usage de substances et troubles addictifs qui regroupe dix classes de substances : l'alcool, la caféine, le cannabis, les hallucinogènes (avec des catégories distinctes pour la phencyclidine (ou arylcyclohexylamines à action similaire) et autres hallucinogènes), inhalants, opioïdes, sédatifs, hypnotiques et anxiolytiques, stimulants (substances de type amphétamine, cocaïne, et autres stimulants), le tabac et d'autres substances (ou inconnues). Ce chapitre inclut également les addictions comportementales représentés par le jeu d'argent pathologique (gambling) qui figurait dans le chapitre « troubles du contrôle des impulsions non classés ailleurs » du DSM-IV ; les troubles liés aux jeux d'internet sont également décrits alors que d'autres troubles de comportement tel que l'hyperactivité sexuelle, la dépendance à l'exercice physique et les achats compulsifs ne sont pas, à ce jour, répertoriés comme de véritables addictions car on ne dispose pas encore de données scientifiques suffisantes.(23,25)

Selon le DSM-5, les diagnostics antérieurs de dépendance et abus ont fusionné sous le terme de troubles liés à l'usage de substance (TUS) qui est défini comme un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Besoin impérieux et irréprouvable de consommer la substance (craving) ;
2. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ;
3. Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ;
4. Augmentation de la tolérance au produit addictif ;
5. Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ;
6. Incapacité de remplir des obligations importantes ;

CHAPITRE I : ADDICTION

7. Usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
8. Problèmes personnels ou sociaux ;
9. Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ;
10. Activités réduites au profit de la consommation ;
11. Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

Un score de sévérité est calculé en fonction du nombre de symptômes présents :

- Présence de moins de 2 critères : absence d'addiction.
- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible.
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée.
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère.(23,26)

5.2 Classification internationale des maladies (CIM)

La Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes (CIM) est une classification médicale codifiée des morbi-mortalités proposée par l'OMS. La dixième version CIM-10 publiée en 1993 est jusqu'à ce jour utilisée par la communauté scientifique. La dernière édition CIM-11 est publiée le 18 Juin 2018 mais elle n'entrera en vigueur qu'à partir du 1er janvier 2022.(27–29)

Le chapitre V (code F00-F99) de la CIM-10 est consacré à la classification des troubles mentaux et des troubles du comportement ; ceux liés à l'utilisation de substances psychoactives sont décrits par produits dans les parties F10 à F19. Cette classification est très utilisée par les services d'addictologie ; contrairement au DSM-5 elle reste catégorielle et sépare la dépendance de l'usage nocif (figure 7); elle inclut aussi d'autres tableaux cliniques tel que l'intoxication aiguë, sevrage, délirium...(27,30)

Le diagnostic de la dépendance est caractérisé par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou du niveau d'utilisation).

CHAPITRE I : ADDICTION

3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisirs et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives (préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives).(21,27)

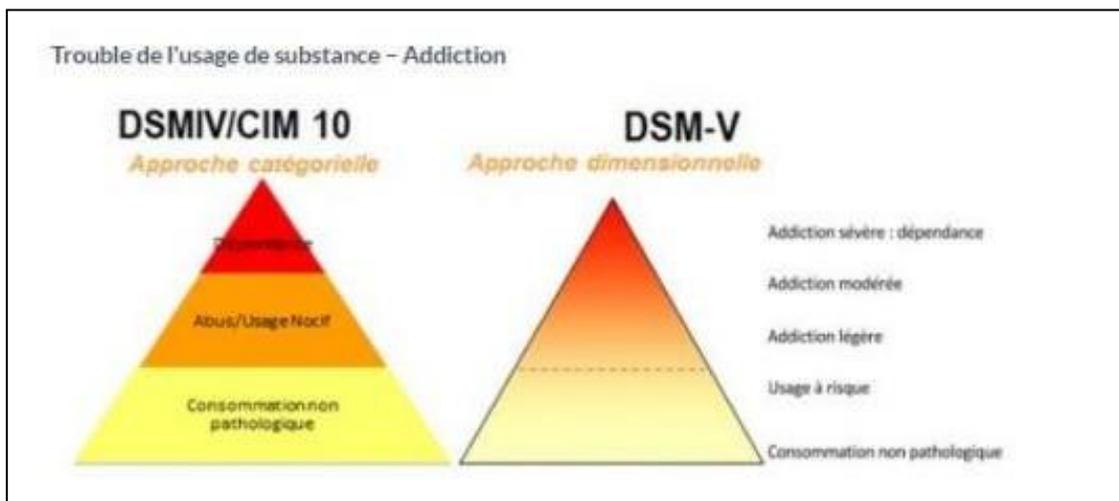


Figure 7: Nouvelle classification de l'addiction avec le DSM-5. (31)

6 Prise en charge de l'addiction

La stratégie de prise en charge de l'addiction est complexe, multidisciplinaire et s'inscrit dans un cadre de soins au long cours. Elle comprend tout d'abord un volet psychothérapeutique identique qui inclut des entretiens motivationnels, de la thérapie cognitive et comportementale (TCC) et l'adhésion à des mouvements et associations d'entraide, pour pouvoir ensuite mettre en place le sevrage, l'accompagnement de la consommation contrôlée ou une diminution de consommation. L'objectif est de diminuer les dommages, c'est-à-dire les problématiques personnelles, familiales, psychologiques, ce qui permet à la personne de se réinsérer dans son

CHAPITRE I : ADDICTION

milieu normal. Aujourd'hui les experts du domaine parlent plus « d'attitudes positives » plutôt que d'abstinence totale. Les médicaments servent de soutien, ils ne peuvent qu'aider, accompagner, dans cette prise en charge globale.

Quel que soit la substance psychoactive concernée par l'addiction, la prise en charge recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est pluridisciplinaire ambulatoire, la proposition classique d'une prise en charge débutant par l'hospitalisation puis la post-cure est obsolète, les hospitalisations sont rares ; leur objectif est soit un sevrage préparé, soit le traitement des complications souvent dans l'urgence avec de nombreuses rechutes à la sortie.(32,33)

6.1 Approche psychothérapeutique

Au cours de ces dernières années, cette prise en charge psychologique et sociale s'est enrichie. Elle s'appuie désormais sur une multitude d'outils thérapeutiques (entretiens motivationnels, thérapies de groupe, thérapies cognitivo-comportementales, thérapies analytiques, association de patients, encadrement en centres spécialisés, etc.). Parmi ces outils, les entretiens motivationnels et les thérapies cognitivo-comportementales sont les plus utilisés.(33)

6.1.1 L'entretien motivationnel

Ce concept est introduit au début des années 1990 par William Miller et Stephen Rollnick, il est défini comme étant une approche de communication directe centrée sur le patient visant à l'augmentation de la motivation intrinsèque par l'exploration et la résolution de l'ambivalence. Les entretiens motivationnels sont souvent proposés au début de la prise en charge, avant la mise en route réelle du traitement. Ils ont pour but de renforcer la motivation du patient et de le préparer au changement de comportement. Ces entretiens vont également permettre d'améliorer l'alliance thérapeutique entre le patient et les professionnels de santé ainsi que l'observance des traitements.(34,35)

6.1.2 La thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale est une des formes de psychothérapies couramment utilisées dans la prise en charge de l'addiction. Dans un premier temps, elle aide le patient à prendre conscience du caractère pathologique de sa consommation et des risques engendrés. Dans un second temps, le thérapeute lui apprend à identifier les situations et les

CHAPITRE I : ADDICTION

enchainements cognitifs, émotionnels et comportementaux qui l'amènent à consommer. Grâce à des exercices pratiques et concrets, il lui permet également d'apprendre des comportements adaptés qu'il pourra utiliser face à un contexte à risque afin de s'empêcher de consommer. La thérapie cognitivo-comportementale est particulièrement intéressante car elle s'appuie sur les mêmes mécanismes d'apprentissage et de renforcement que ceux impliqués dans la mise en place de l'addiction. Elle va en quelque sorte tenter de « désapprendre » le comportement associé à la consommation et d'élaborer de nouvelles associations « stimulus-comportement » permettant d'éviter l'usage de la substance et le craving.

L'approche psychothérapeutique est devenue aujourd'hui incontournable dans le traitement de l'addiction. Elle contribue pour beaucoup au maintien de l'abstinence. Elle constitue de plus le seul moyen thérapeutique dans le cadre des addictions comportementales, addictions pour lesquelles aucun médicament n'a été développé.(33)

Le tableau ci-dessous (tableau 1) développe la différence entre l'entretien motivationnel et la thérapie cognitivo-comportementale.

Tableau I: comparaison entre approches cognitivo-comportementale et motivationnelle.(36)

Approche cognitivo-comportementale	Approche motivationnelle
Prend pour acquis que le sujet est motivé, aucune stratégie implicite n'est utilisée pour bâtir la motivation.	Utilise des principes et des stratégies précises afin de bâtir la motivation du sujet a l'amorce d'un changement
Cherche à identifier et à modifier les cognitions inadaptées	Explore et reflète les perceptions du sujet sans les étiqueter ou les corriger
Prescrit des stratégies de coping spécifiques	Aide le patient à définir ses propres stratégies de coping
Enseigne les comportements d'adaptation en utilisant l'entraînement, le "modeling", les mises en situation et la rétroaction	La responsabilité du "comment" est laissée au patient ; aucun entraînement, "modeling" ou mise en situation
Enseigne des stratégies spécifiques de résolution de problèmes	Favorise le processus naturel de résolution de problèmes

6.2 Approche médicamenteuse

CHAPITRE I : ADDICTION

Les principaux objectifs des interventions pharmacologiques sont la prévention ou le traitement du syndrome de sevrage, l'aide à la réduction de la consommation, l'aide au maintien de l'abstinence, ou le traitement des comorbidités somatiques ou psychiatriques.

Seront traités dans ce chapitre les médicaments ayant l'AMM dans cette indication.

6.2.1 Traitement du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage associe de façon variable plusieurs types de manifestations : anxiété, agitation, irritabilité, insomnie, cauchemars, sueurs, tremblements, tachycardie, anorexie, nausée, vomissement... ce tableau peut se compliquer de signes confusionnels, troubles de concentration, hallucinations, convulsions, delirium tremens ou hyperthermie. Selon le nombre et la sévérité des symptômes ressentis, plusieurs types de traitements peuvent être proposés :

- **Les benzodiazépines** constituent le traitement médicamenteux de première intention du syndrome de sevrage alcoolique, ils en réduisent l'incidence, la sévérité et les complications. Les BZD à durée d'action longue (diazépam, prazépam) (tableau II) sont préconisés.

Tableau II: Classification pharmacocinétique des benzodiazépines anxiolytiques. (37)

DCI	Spécialité	Demi-vie *	Métabolite actif
Benzodiazépines anxiolytiques (voie orale)			
Clotiazépam	VERATRAN®	4 h	Oui
Oxazépam	SERESTA®	8 h	Non
Lorazépam	TEMESTA®	10-20 h	Non
Alprazolam	XANAX®	10-20 h	Oui
Bromazépam	LEXOMIL®	20 h	Oui
Clobazam	URBANYL®	20 h	Oui
Diazépam	VALIUM®	3-47 h	Oui
Nordazépam	NORDAZ®	65 h (30-150 h)	Oui
Prazépam	LYSANXIA®	65 h (30-150 h)	Oui
Chlorazépate dipotassique	TRANXENE®	65 h (30-150 h)	Oui
Loflazépate d'éthyle	VICTAN®	77 h	Oui
Benzodiazépines anxiolytiques (voie injectable)			
Diazépam	VALIUM®	32-47 h	Oui
Chlorazépate dipotassique	TRANXENE®	65 h (30-150 h)	Oui

*la demie vie tient compte des métabolites actifs : demi-vie courte à intermédiaire < 20 h
demi-vie longue > 20 h.

CHAPITRE I : ADDICTION

➤ **Les agonistes des récepteurs alpha-2 adrénergiques** tels que la clonidine (Catapressan®), la lofexidine (lucemyra®) et la guanfacine (Estulic®) servent à réduire les symptômes liés à l'hyperactivité noradrénergique. La clonidine diminue d'une façon rapide et prolongée l'agitation, l'instabilité, la lacrymation, la rhinorrhée et la transpiration, avec des effets moins prononcés sur l'insomnie et les myalgies. Elle est administrée par voie orale en prises espacées de deux à trois heures et en augmentant graduellement la dose ; cette thérapeutique est utilisée particulièrement au début de la prise en charge des patients hospitalisés. Dans le cas de patients traités en ambulatoire, la guanfacine (Estulic®), dérivé d'action prolongée de la clonidine est préféré, permettant une administration répartie en trois prises journalières et imposant moins souvent l'alitement. Les deux cas, la posologie est réduite progressivement à partir du quatrième- cinquième jour jusqu'à l'arrêt au bout d'environ huit jours. En raison de l'activité anti hypertensive de ces médicaments, une surveillance systémique de la tension artérielle s'impose et le traitement doit être interrompu transitoirement lorsque la tension systolique est inférieure à 100 mm Hg. (38,39)

6.2.2 Traitement de prévention de la rechute

Des mesures de prévention de la rechute sont introduites après le sevrage. Le médicament idéal pour l'aide au sevrage doit avoir la propriété de diminuer significativement l'envie puissante et envahissante de consommer la substance, qui est l'élément clé dans la clinique de l'addiction. L'objectif est de libérer le patient du lien pathologique qui l'unit à la substance.

Les médicaments de remplacement ne sont disponibles actuellement que pour les opiacés et le tabac. (40–42)

6.2.2.1 Traitement d'aide au maintien de l'abstinence

Ce type de traitement n'est disponible que pour la dépendance à l'alcool ; c'est l'intervention de première intention dans la prévention des rechutes chez le sujet alcoolo-dépendant, il permet de réduire l'appétence alcoolique et donc d'augmenter la durée de l'abstinence, les molécules utilisées sont la naltrexone (Revia®) et l'acamprosate (Aotal®) (tableau 4) ; la durée du traitement varie de quelques mois à un an en général.(43)

Une autre molécule utilisée en deuxième intention , le disulfirame (Esperal®) provoque une réaction aversive en cas de consommation concomitante avec l'alcool : syndrome d'antabuse

CHAPITRE I : ADDICTION

(tableau 3), ce médicament est prescrit chez le sujet motivé pour fortifier le désir de l'abstinence.(44)

6.2.2.2 Traitement d'aide à la réduction de consommation

6.2.2.2.1 Alcool

Deux molécules sont disponibles pour cette indication: le nalméfène (selincro®) et le baclofène (lioresal®) (tableau III). Le nalméfène présente la particularité d'être pris à la demande quand le patient anticipe un risque de consommation. Le baclofène est proposé hors AMM en dernière intention en cas d'échec ou d'impossibilité d'utiliser les autres molécules ; en 2014 l'ANSM a délivré une RTU pour encadrer la prescription du baclofène dans l'alcoolodépendance ; en 2018 la spécialité Baclocur® a obtenu l'AMM dans cette indication.(45)

Tableau III: Médicaments utilisés dans le sevrage alcoolique.

	DCI (nom commercial)	Mécanisme d'action
Traitement d'aide au maintien de l'abstinence	Acamprosate (Aotal®)	Stimulation de la neuromédiation inhibitrice GABAergique (structure similaire à celle du GABA) et inhibition de l'action des acides aminés excitateurs en particulier celle du glutamate.(46)
	Naltrexone (Revia®)	Antagoniste des récepteurs aux opiacés dont la stimulation est , en partie, responsable de des effets euphorisants chez l'alcoolique.(47)
	Disulfirame (Esperal®)	Inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase entraînant une accumulation de l'acétaldéhyde, métabolite de l'alcool qui est responsable d'effet antabuse : nausées, vomissement, malaise, céphalées, vertige, bouffées congestives du visage, tachycardie, hypotension. (48)
Traitement d'aide à la réduction de la consommation	Nalméfène (Selincro®)	Modulateur des récepteurs opioïdes : antagoniste des récepteurs μ et δ et agoniste partiel des récepteurs κ , modulateur des fonctions cortico-mésolimbiques. (49)
	Baclofène (Lioresal®)	Agoniste des récepteurs GABA-b pré et post synaptiques. (50)

CHAPITRE I : ADDICTION

6.2.2.2 Tabac

Le bupropion LP (Zyban®) est un antidépresseur atypique utilisé dans l'aide au sevrage tabagique ; son mécanisme d'action dans cette indication n'est pas complètement élucidé mais il est probablement médié par des mécanismes dopaminergiques et/ou adrénérgiques ; son efficacité clinique a été démontré par des études à grande échelle ; son utilisation implique une surveillance médicale renforcée en raison de ses effets indésirables graves, ses nombreuses interactions médicamenteuses et ses contre indications. (51)

6.2.3 Traitement de substitution

6.2.3.1 Tabac

6.2.3.1.1 Le traitement de substitution nicotinique

La thérapie de substitution nicotinique (TSN) est la première méthode efficace approuvée pour le traitement de la dépendance au tabac, elle remplace la nicotine contenue dans la cigarette et permet de maintenir des taux plasmatiques de nicotine relativement stables, ce qui réduit les symptômes du sevrage et le craving et peut ainsi augmenter la probabilité de l'abstinence totale. Les TSNs sont disponibles en vente libre à la pharmacie sous plusieurs formes : patch transdermique, gomme à mâcher, comprimé sublingual et pastille à sucer, inhalateur pulmonaire, spray nasal, etc.(51,52)

6.2.3.1.2 La varénioline

Cette molécule a obtenu une AMM européenne depuis 2006 et est commercialisé sous le nom CHAMPIX® ; son mode d'action est double (tableau VI): elle réduit les symptômes de sevrage et l'intensité du craving par son action d'agoniste partiel des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine $\alpha 4\beta 2$; d'autre part elle possède une activité antagoniste en présence de la nicotine, ce qui permet de réduire les effets de récompense et de renforcement associés à la consommation de tabac. (51,53)

Tableau IV: Médicaments utilisés dans le sevrage tabagiques.

	DCI(nom commercial)	Mécanisme d'action
Traitement d'aide à la réduction de la consommation	Bupropion (Zyban®)	Inhibiteur sélectif de recapture de noradrénaline et de dopamine. Faible action sur la recapture de sérotonine.(54)
Traitement de substitution	Varénioline (Champix®)	Agoniste partiel des récepteurs nicotiques à l'ACh $\alpha 4 \beta 2$ (liaison sélective avec une grande affinité) ; antagoniste en présence de la nicotine. (55)

CHAPITRE I : ADDICTION

6.2.3.2 Traitement de substitution aux opiacés (TSO)

6.2.3.2.1 Méthadone

La méthadone est prescrite comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés en particulier la dépendance à l'héroïne, elle est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale destinée à l'usage oral (gélule ou sirop), elle a une demi-vie longue permettant une imprégnation continue du patient pendant 24 heures avec un pic plasmatique très faible évitant ainsi la sensation d'euphorie et diminuant le craving. Cependant en raison de son index thérapeutique étroit, elle présente un risque de surdosage mortel surtout chez les usagers naïfs.(56,57)

6.2.3.2.2 Buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ auxquels elle se lie de façon quasi-irréversible et bloque ainsi la fixation des autres opiacés ; tout en ayant un moindre risque de surdosage. Elle présente une meilleure biodisponibilité par voie sublinguale ; sa propriété de dissociation lente de ses récepteurs, son métabolite actif (norbuprénorphine) et son cycle entérohépatique lui permettent d'être administré d'une fois par jour jusqu'à trois fois par semaine.(58)

6.2.3.2.3 Buprénorphine-naloxone

En raison de la possibilité de l'usage détourné de la buprénorphine par injection intraveineuse, une spécialité combinant la buprénorphine et naloxone : Suboxone® a été développée, la naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ , administré par voie sublinguale, il possède une faible biodisponibilité à cause de son métabolisme quasi-total lors du premier passage hépatique ; mais en cas d'injection IV il provoque des effets antagonistes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes empêchant l'usage abusif du produit par voie intraveineuse (Tableau V).(58)

CHAPITRE I : ADDICTION

Tableau V: Médicaments de substitution aux opiacés.

	DCI (nom commercial)	Mécanisme d'action
Traitement de substitution	Méthadone	Agoniste puissant des récepteurs μ avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines.(56)
	Buprénorphine (Subutex®)	agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ ; agit également sur les récepteurs κ , δ , et ORL-1 (opiate-receptor like 1).(57)
	buprénorphine+naloxone (suboxone®)	le naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ qui induit un syndrome de sevrage marqué en cas d'injection IV de la buprénorphine dissuadant donc toute utilisation abusive de cette dernière.(58)

6.3 Stratégies de prise en charge des toxicomanies en Algérie

6.3.1 Sur le plan international

L'Algérie est un membre du réseau méditerranéen de coopération sur les drogues et les addictions, MedNET, créé en 2006 pour promouvoir la coopération, l'échange et le transfert réciproque de connaissances entre pays du pourtour méditerranéen et pays européens membres du Groupe Pompidou¹ et donateurs (Echange Nord-Sud et Sud-Nord) mais également au sein des pays du pourtour méditerranéen (Echange Sud-Sud). L'objectif principal de ce réseau est d'améliorer la qualité de la mise en œuvre des politiques de drogues dans les pays participants du pourtour méditerranéen et d'Europe. Il s'adresse principalement aux professionnels de terrain, médecins, travailleurs sociaux, représentants d'organisations non gouvernementales, d'associations de la société civile, chercheurs et décideurs politiques : responsables politiques et administratifs ; et cherche à promouvoir l'interaction entre la politique, la pratique et la science en facilitant l'échange d'information entre ces différents acteurs. Actuellement, le réseau MedNET compte dix-sept pays dont dix sont également membres du groupe Pampidou : Chypre, Croatie, France, Grèce, Italie, Malte, Maroc, Portugal, Suisse, Turquie ; et sept non-membres Pampidou : Algérie, Égypte, Jordanie, Liban, Palestine, Espagne, Tunisie. (59,60)

6.3.2 Sur le plan national

¹Le groupe Pampidou est un organisme intergouvernemental qui réunit différents experts en matière d'addiction, délégués par les pays membres du conseil de l'Europe.

CHAPITRE I : ADDICTION

Les missions de prévention et de lutte contre la drogue et la toxicomanie en tant que phénomènes sociaux, impliquent des efforts concertés de plusieurs secteurs, institutions et départements ministériels de l'Etat : les ministères de la justice, de la santé, de l'intérieur, de la défense nationale, de la jeunesse et des sports, ainsi que les départements ministériels chargés de l'enseignement primaire et secondaire, de l'enseignement supérieur et de la formation professionnelle ; sans oublier bien entendu, les trois services de lutte; à savoir : la gendarmerie, la police et la douane, ainsi que les différentes organisations de la société civile. Le gouvernement veille à assurer la coordination entre ces différentes entités afin de garantir l'efficience et l'efficacité de leurs actions dans ce domaine. A ce titre, et conformément au décret exécutif n° 212-97 du 9 juin 1997, l'Algérie a procédé à la création de l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie (ONLCDT) chargé d'élaborer et de proposer, en collaboration avec les secteurs concernés, la politique nationale de lutte contre la drogue et la toxicomanie dans les domaines de la prévention, des soins, de la réinsertion et de la répression et de veiller à sa mise en œuvre.(60,61)

6.3.2.1 Prise en charge des toxicomanes

Le traitement des toxicomanes et de l'addiction aux drogues constitue un volet important dans les actions de lutte contre la demande de la drogue. La promulgation de la loi 04-18 du 25/12/2004 a marqué un tournant décisif en matière de traitement et de prise en charge des personnes en situation de dépendance vis-à-vis des substances psychoactives. En effet, les dispositions des articles 6 à 11 traitent en réalité de l'abandon de la poursuite pénale au profit des toxicomanes, qui se soumettent, par ordonnance du juge compétent, au traitement de cures et de désintoxication dans des établissements spécialisés.

La mise en œuvre de ces dispositions dans la réalité, n'a pas toujours été facile en raison de l'absence de centres et de services spécialisés dans toutes les régions du pays, on ne disposait jusqu'à 2007 que de deux centres de traitement résidentiel des toxicomanes ; le premier situé à Blida (50 lits) et le deuxième à Oran (40 lits) et de trois centres de soins en ambulatoire à Alger, Sétif, et Annaba. C'est ainsi que le gouvernement algérien a lancé en 2007, un programme pluriannuel de réalisation d'un vaste réseau d'établissements de prise en charge des toxicomanes dans les différentes régions du pays ; ce réseau comprend l'ouverture de 15 centres de cures de désintoxication par hospitalisation (CCD), 53 centres intermédiaires de soins aux toxicomanes en ambulatoire (CIST) et au moins une cellule d'accueil et d'orientation dans tous les hôpitaux et centres de soins du pays à la fin de l'année 2013, 25

CHAPITRE I : ADDICTION

CIST parmi les 53 prévus et deux centres résidentiels ont été réalisés et sont en majorité fonctionnels.

Parallèlement, des opérations de formation du personnel médical et paramédical ont été initiées par le ministère de la santé et par l'ONLCDT en partenariat avec le Groupe Pompidou, dans le cadre des activités du réseau MedNET. En effet, depuis 2008, le ministère organise une formation de 3 mois, à raison d'un jour par semaine pour des groupes successifs de médecins généralistes, psychiatres, psychologues et paramédicaux appelés à être affectés dans les nouveaux centres de traitement des toxicomanes. (60–62)

6.3.2.2 Programme de traitement résidentiel

Les centres de cures de désintoxication sont organisés en deux unités fonctionnelles : une unité de consultation et une unité d'hospitalisation constituée à son tour de deux services pour hommes et femmes. La prise en charge des patients est assurée par une équipe pluridisciplinaire composée de psychiatres, médecins généralistes, psychologues, sociologues, infirmiers et agents de service. Le programme de traitement résidentiel comprend :

- ✓ L'accueil et l'écoute.
- ✓ L'entretien motivationnel.
- ✓ L'évaluation des modalités d'usage les plus problématiques : précocité, cumul de prises, excès et répétition.
- ✓ Recherche de facteurs de risque : traits de personnalité, conduite à risque, contexte scolaire, familial, environnemental ...etc. ainsi que les complications somatiques, psychiatriques et sociales de l'usage problématique.

L'hospitalisation : Les toxicomanes reçus au centres de cures de désintoxication viennent seuls ou accompagnés, ils se présentent de leur propre initiative ou sont adressés par les hôpitaux généraux ou psychiatriques, par les médecins, les associations et les centres d'écoutes ou par les instances judiciaires.

Le patient doit être motivé à initier la cure de sevrage, il doit accepter de se soumettre à un règlement intérieur strict. La durée de la cure est de 21 jours en moyenne, elle peut être écourtée à la demande du patient ou suite à la violation du règlement intérieur.

CHAPITRE II: PREGABALINE

CHAPITRE II : PREGABALINE

1 Historique et développement des gabapentinoïdes

La prégabaline et la gabapentine sont des analogues alkylés du GABA, le principal neuromédiateur inhibiteur dans le système nerveux central (Figure1). La gabapentine a été créée pour être un GABA mimétique avec une forte lipophilie qui favorise le passage à travers la BHE et accroît la biodisponibilité dans le système nerveux central ; et comme le dysfonctionnement du système gabaergique a été compromis dans un certain nombre de crises épileptiques, la gabapentine a en premier lieu été testée comme un anticonvulsivant. En 1993, elle a été agréée par la FDA en tant que thérapie complémentaire pour le traitement de la maladie d'épilepsie.(63)

Durant les différentes étapes des essais cliniques, il a été montré que la gabapentine avait d'autres effets qui pouvaient être exploités dans le traitement des états de douleur chronique. Elle est depuis longtemps utilisée pour traiter la douleur neuropathique, et a eu l'approbation par la FDA pour la prise en charge de la névralgie post-herpétique en 2002.(63)

La prégabaline a été développée dans le but d'améliorer les propriétés de la gabapentine. Les acides 3-alkyls-4-aminobutyriques ont été testés pour déterminer leur effets sur l'acide glutamique décarboxylase (GAD), une enzyme nécessaire à la synthèse du GABA ; l'énantiomère S du 3-isobutyl GABA, aujourd'hui connu sous le nom de prégabaline, s'est démontré être un anticonvulsivant actif.(64)

En Europe, le 6 juillet 2004, le Lyrica® commercialisé par le laboratoire Pfizer, a obtenu, par procédure centralisée, l'AMM dans le cadre du traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle a vu ses indications s'étendre depuis, avec le traitement des troubles anxieux généralisés (TAG) de l'adulte le 20 mars 2006, et le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques de l'adulte le 7 septembre 2006. (65)

Aux Etats-Unis, le 30 décembre 2004, ce médicament a été approuvé par la FDA dans le traitement de la douleur neuropathique associée au diabète, la névralgie post herpétique, puis en 2007 pour la fibromyalgie et en 2012 pour la prise en charge de la douleur neuropathique associée aux lésions de la moelle épinière. (66)

CHAPITRE II : PREGABALINE

En Algérie la décision d'enregistrement et de commercialisation de Lyrica® a été accordée en octobre 2006.(67)

La molécule existe sous 2 formes galéniques : gélule, la plus courante, on retrouve le princeps et ses génériques ; plusieurs dosages existent : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ; et sous forme de solution buvable, recommandée pour les patients souffrant de troubles de la déglutition, seul le princeps existe ; son dosage est de 20 mg/mL.

2 Structure chimique

La prégabaline appartient, avec la gabapentine, à la famille des gabapentinoïdes.(68)

Ce sont des analogues alkylés du neurotransmetteur GABA (Figure 8).(64)

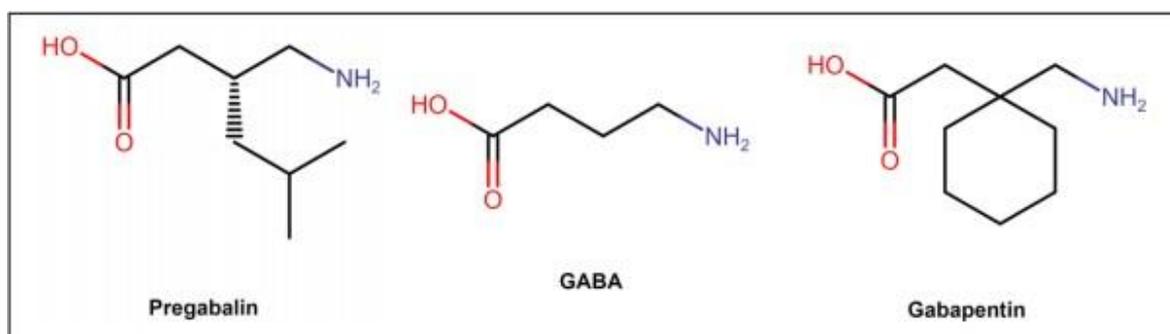


Figure 8: Structure du GABA, gabapentine et Prégabaline(69)

- Son nom chimique est acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque.
- Sa formule moléculaire est C₈H₁₇NO₂.
- Sa masse moléculaire est de 159,23 g/mol.

Au niveau de ses propriétés physicochimiques, c'est un solide cristallin blanc. Il est soluble dans l'eau ainsi que dans les solutions aqueuses, basiques et acides.(91)

3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont semblables chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques prenant des médicaments antiépileptiques et chez les patients qui souffrent de douleurs chroniques.(70)

3.1 Absorption

CHAPITRE II : PREGABALINE

Lorsqu'elle est administrée à jeun, la prégabaline est rapidement absorbée, les pics plasmatiques apparaissent dans l'heure qui suit la prise d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est $\geq 90\%$ et elle ne dépend pas de la dose.

La prégabaline est transportée par un transport actif à travers les membranes cellulaires par le transporteur LAT-1 (L-aminoacid transporter 1) ; cela est dû au fait que la molécule est structurellement analogue à l'acide aminé leucine. (64)

On observe une diminution du taux plasmatique de la prégabaline lorsqu'elle est prise avec des aliments avec une baisse de la C_{max} d'environ 25-30% et un retard du t_{max} d'environ 2,5 heures. Cependant, l'administration de la prégabaline pendant le repas n'emporte pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption. (70)

3.2 Distribution

Les résultats des études précliniques ont prouvé que la prégabaline passe à travers la barrière hémato-encéphalique chez, les rats, les souris et les singes. Il a aussi été établi que la prégabaline passe le placenta chez les rates et est trouvée dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après une prise orale est d'environ 0,56 l/kg ; elle est donc assez bien distribuée et elle ne se fixe pas aux protéines plasmatiques du fait de son hydrophilie. (70)

3.3 Métabolisme

Chez l'homme la prégabaline est très faiblement métabolisée. Après la prise d'une dose de prégabaline radiomarquée, on constate que environ 98% de la radioactivité récupérée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée alors que Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait seulement 0,9% de la dose. Dans les différentes études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été trouvée. (70)

3.4 Elimination

La prégabaline est essentiellement éliminée par voie rénale sous forme inchangée avec une demi-vie d'élimination d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

CHAPITRE II : PREGABALINE

L'ajustement de la dose chez les patients avec une fonction rénale réduite ou traités par hémodialyse est indispensable.(70)

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) (tableau VI), calculée selon la formule suivante :

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = [(1,23 \times [140 - \text{âge (années)}]) \times \text{poids (kg)}] / \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l}) \text{ (x } 0,85 \text{ pour les femmes)}$$

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau VI).

Tableau VI: Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale. (71)

clairance de la créatinine (Cl_{cr}) (mL/min)	dose journalière totale de prégabaline *		schéma posologique
	dose initiale (mg/jour)	dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 ; < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 ; < 30$	25-50	150	une fois par jour ou BID
< 15	25	75	une fois par jour
dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	dose unique**

TID= trois doses séparées ; BID= deux doses séparées

***la dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise**

****la dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise**

CHAPITRE II : PREGABALINE

3.5 Linéarité / variabilité

Aux doses journalières recommandées la prégabaline a une pharmacocinétique linéaire. La fluctuation pharmacocinétique inter-individuelle observée avec la prégabaline est faible (< 20%).

La pharmacocinétique de la prégabaline prise à des doses multiples est extrapolable à partir de celle obtenue lorsqu'elle est administrée à dose unique. Il n'est donc pas essentiel d'exécuter des contrôles de routine des concentrations plasmatiques de prégabaline

4 Mécanisme d'action

La prégabaline a une structure qui s'approche de celle de la gabapentine, c'est un analogue du neurotransmetteur GABA mais elle n'a pas une action directe sur les récepteurs type gabaergique.

Le mode d'action de la prégabaline demeure aujourd'hui inconnu. Néanmoins nous savons que son effet s'expliquerait en partie par son action sur la transmission GABAergique qu'elle majorerait, elle exerce ses effets sur le système nerveux central, elle possède une grande affinité pour les sous-unités α -2- δ localisées au niveau des canaux calciques voltage- dépendant pré synaptiques. La prégabaline entraîne un changement allostérique des canaux calciques de type P/Q, abaissant ainsi l'afflux du calcium dans les cellules et par conséquent il diminue la libération des neuromédiateurs excitateurs : la noradrénaline, le glutamate, la dopamine, la sérotonine, et la substance P.

La prégabaline a aussi des effets sur les voies de transmission descendantes de la douleur sérotoninergique et noradrénergique qui s'étend du tronc cérébral vers la moelle épinière induisant ainsi des effets antalgiques.(72)(73)(74)(75)

5 Indications

La prégabaline a eu son autorisation de mise sur le marché pour la première fois en 6 juillet 2004 alors que sa commercialisation en France a débuté 1er juillet 2005 dans : le trouble anxieux généralisé, les douleurs neuropathiques et l'épilepsie partielle.

Aux Etats-Unis elle est indiquée dans : la névralgie post-herpétique, la fibromyalgie, le diabète sucré et la douleur neuropathique résultant d'une lésion au niveau de la moelle épinière mais elle ne possède pas une AMM dans les troubles anxieux généralisés.

La prégabaline est utilisée fréquemment hors AMM particulièrement pour les troubles addictologiques et psychiatriques : la prévention de la rechute dans l'alcool, le traitement de

CHAPITRE II : PREGABALINE

sevrage et dépendance des benzodiazépines, le trouble de stress post traumatique, l'insomnie et le trouble obsessionnel compulsif, l'anxiété dans la schizophrénie.

Quelques publications ont tenté de prouver l'efficacité de cette molécule dans la diminution du syndrome de manque aux opiacés.

En Algérie, la prégabaline est indiquée : chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, trouble anxieux généralisé chez l'adulte et douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. (76)(77)(78)

6 Posologie et mode d'administration

➤ Dans les douleurs neuropathiques

La posologie initiale est 150mg divisée en deux ou trois prises par jour, après trois à sept jours la dose peut être augmenté à 300 mg par jour, la dose maximale est 600 mg peut être atteinte après sept jours.

➤ Dans l'épilepsie

La dose initiale est 150mg prise en deux ou trois prises par jours, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après une semaine et la dose maximale est de 600 mg peut être atteinte après un délai d'une semaine.

➤ Dans les troubles anxieux généralisés

Le traitement est instauré à une dose de 150 mg divisée en deux à trois prises par jour, la dose est ajustée à 450mg après une durée de sept jours et la dose maximale est 600 mg obtenue après une durée d'une semaine. (79)

7 Effets indésirables

Parmi les effets très fréquents/fréquents, on retrouve :

➤ Troubles de métabolisme et de nutrition

Augmentation de l'appétit => possible adaptation du traitement hypoglycémiant chez les diabétiques.

➤ Affections psychiatriques

Humeur euphorique, irritabilité, confusion, désorientation, insomnie, diminution de la libido.

CHAPITRE II : PREGABALINE

➤ Affections du système nerveux

Étourdissement, somnolence, céphalées, troubles de coordination, tremblements, t l'attention.

➤ Affections gastro-intestinales

Vomissement, nausées, constipation, diarrhée.

➤ Affections musculo-squelettiques et systémiques

Crampes musculaire, arthralgie, dorsalgie, douleurs des membres, spasmes cervicaux.

➤ Affections oculaires, de l'oreille, et du labyrinthe

Vision trouble, diplopie, vertiges.

➤ Affections cardio-vasculaires

Insuffisance cardiaque congestive.

➤ Hématologie

Neutropénie.

Le reste des effets indésirables sont répertoriés selon leur fréquence et le système touché dans le tableau VII.

Tableau VII: Effets indésirables de la prégabaline classés en fonction de leur répercutions sur l'organisme. (72)(80)(81)

	Peu fréquent (0,1% à 1%)	Rare (moins de 0,1%)
Sur le système nerveux central	syncope, hyperactivité psychomotrice	convulsions, hypokinésie
Sur le système cardiovasculaire	hypotension, bouffées de chaleurs, froid	fibrillation ventriculaire
Affections psychiatriques	troubles cognitifs, agitation, hallucination	délire, troubles de personnalité
Sur l'appareil gastro-intestinal	hypersécrétion salivaire	ascite, granulome
Sur l'appareil génito-urinaire	dysfonctionnement sexuel	écoulement mammaire
Trouble métabolique	Hyperglycémie	

8 Interactions médicamenteuses

CHAPITRE II : PREGABALINE

La prégabaline n'est pas métabolisée, et n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique du système enzymatique du cytochrome P450. Elle ne modifie pas la pharmacocinétique d'autres médicaments et est éliminée par voie rénale, sous forme inchangée. Ceci laisse prévoir assez peu d'interactions d'ordre pharmacocinétique.

Pour les interactions d'ordre pharmacodynamiques, elles résultent principalement d'addition des effets secondaires d'effets indésirables, citons :

- **Addition d'effets indésirables neuropsychiques** : se traduisant par somnolences, ataxies, sensations vertigineuses, nervosité, diplopie, nystagmus, paresthésies, céphalées, troubles du comportement, bégaiements, agressivité et idées suicidaires

Les médicaments susceptibles d'ajouter leurs effets indésirables neuropsychiques avec ceux de la gabapentine ou la prégabaline sont nombreux, en particulier d'autres antiépileptiques, les principaux sont cités dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Principaux médicaments susceptibles d'ajouter leurs effets indésirables neuropsychiques avec ceux de la gabapentine ou la prégabaline.

Les antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, Imipramine, Mopriptyline, Nortriptyline
Les IMAO	phenelzine
Les benzodiazépines	Clonazépam, Lorazépam, Alprazolam
Les antipsychotiques	Chlorpromazine, Clozapine, Risperidone, Halopéridol
Les antihistaminiques	Diphenhydramine, Doxylamine, Hydroxyzine
Les antiépileptiques	Lévétiracitam, Lamotrigine, Phénytoïne, Phénobarbital, Acide valproïque, Ethosuximide, Gabapentine, Felbamate, primidone.
Les antiparkinsoniens	Ropinirol, Rasagiline, Trihéxyphténydyl, Entacapone, Rotigotine
Les myorelaxants	Baclofène
Les anxiolytiques non benzodiazépiniques	Buspirone
Les somnifères	Chloral hydrate
Les cannabinoïdes	Cannabis, Cannabidiol

CHAPITRE II : PREGABALINE

- **Surdose en cas d'insuffisance rénale** : tel qu'un diurétique ou un anti -inflammatoire non stéroïdien, risque de diminution de l'élimination de la prégabaline, avec risque d'accumulation et d'augmentation des effets dose-dépendants.
- **Addition d'effets indésirables métaboliques type hyponatrémie** : notamment avec les ISRS : paroxétine, fluoxétine, fluoxamine, citalopram, escitalopram, sertraline, et venlafaxine.
- **Augmentation du poids et une rétention de l'eau pouvant causer une insuffisance cardiaque** : avec les antidiabétiques oraux type glitazones. (81)(82)

9 Grossesse et allaitement

9.1 Grossesse

Une étude réalisée en Suisse a comparé le déroulement de la grossesse et les naissances de 164 patientes exposées à la prégabaline durant la grossesse à un groupe témoin de 656 patientes non exposées à des substances problématiques durant la grossesse.

Un taux de malformation plus élevés a été constaté chez le groupe exposé à la prégabaline au premier trimestre de la grossesse par rapport au groupe témoin (6% versus 2.1%). Etant donné qu'il s'agit d'une première alerte mettant en question la sécurité de ce médicament pour le fœtus et en raison de limitation de l'étude (taille d'échantillon, différence en termes de pathologies et de traitements entre les deux groupes), les auteurs précisent que cette constatation doit être confirmée par d'autres études.

Cependant, la prescription de la prégabaline durant la grossesse doit être évitée. (83)

9.2 Allaitement

La dose de prégabaline consommée par l'enfant est de 7% la quantité maternelle en (mg/kg).

Une légère difficulté d'allaitement a été signalée chez 7 % des nouveau-nés de mères ayant reçu une dose de prégabaline avant la césarienne.(84)

Les experts s'accordent à dire que l'utilisation de la prégabaline est sans danger durant l'allaitement, en surveillant les effets secondaires possibles (sommolence) chez le nourrisson. (85)

CHAPITRE II : PREGABALINE

10 Détournement et mésusage de la prégabaline

10.1 Historique et situation dans le monde

En France

2011 : le premier cas rapporté au réseau d'addictovigilance concernant un abus de la prégabaline.

2012 : lancement d'une enquête officielle sur le potentiel d'abus de la prégabaline en France.

2013 : présentation des premières données décrivant les effets euphorisants des gabapentinoïdes et particulièrement de la prégabaline ; et augmentation des usages hors AMM dans un contexte de forte pression pour réduire le recours aux benzodiazépines.

11/07/2013 : réunion du comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) avec décision de maintenir la surveillance du potentiel d'abus de la prégabaline.

2014 : mise en évidence d'un détournement des prescriptions avec falsification d'ordonnance et un nomadisme médical et/ou pharmaceutique, avec une croissance de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque (sujets avec antécédents d'abus ou traités par des médicaments de substitution aux opiacés).

30/06/2016 : publication par l'ANSM du premier point d'information sur les risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à la consommation de la prégabaline, en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Six décès imputables à la consommation de la prégabaline en été signalés entre la période 2014 et 2016 : 2 par l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) et 4 par l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques).(86,87)

2018 : l'enquête sur les ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible (OSIAP) montrait une croissance significative des ordonnances falsifiées identifiées par les pharmaciens. (Figure 9).(88)

2019 : une augmentation très nette du nombre des cas de mésusage signalés par l'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) et la mise en évidence d'une dépendance primaire à la prégabaline. (89)

11/03/2020 : établissement de recommandations par le CEIP-A en collaboration avec la SFTA (Société Française de Toxicologie Analytique) pour inclure la recherche systématique de la

CHAPITRE II : PREGABALINE

prégabaline et de la gabapentine dans les investigations toxicologiques d'expositions aux nouveaux produits de synthèse chez le vivant et les décès rencontrés dans la pratique de toxicologie biologique ou médico-judiciaire.(86)

12/02/2021 : promulgation d'un arrêté ministériel portant l'application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription.(90)

24/05/2021 : entrée en vigueur de l'arrêté précédent : prescription obligatoire de la prégabaline sur une ordonnance sécurisée avec une durée limitée à 6 mois et nécessité d'une nouvelle prescription pour la poursuite du traitement.(2)

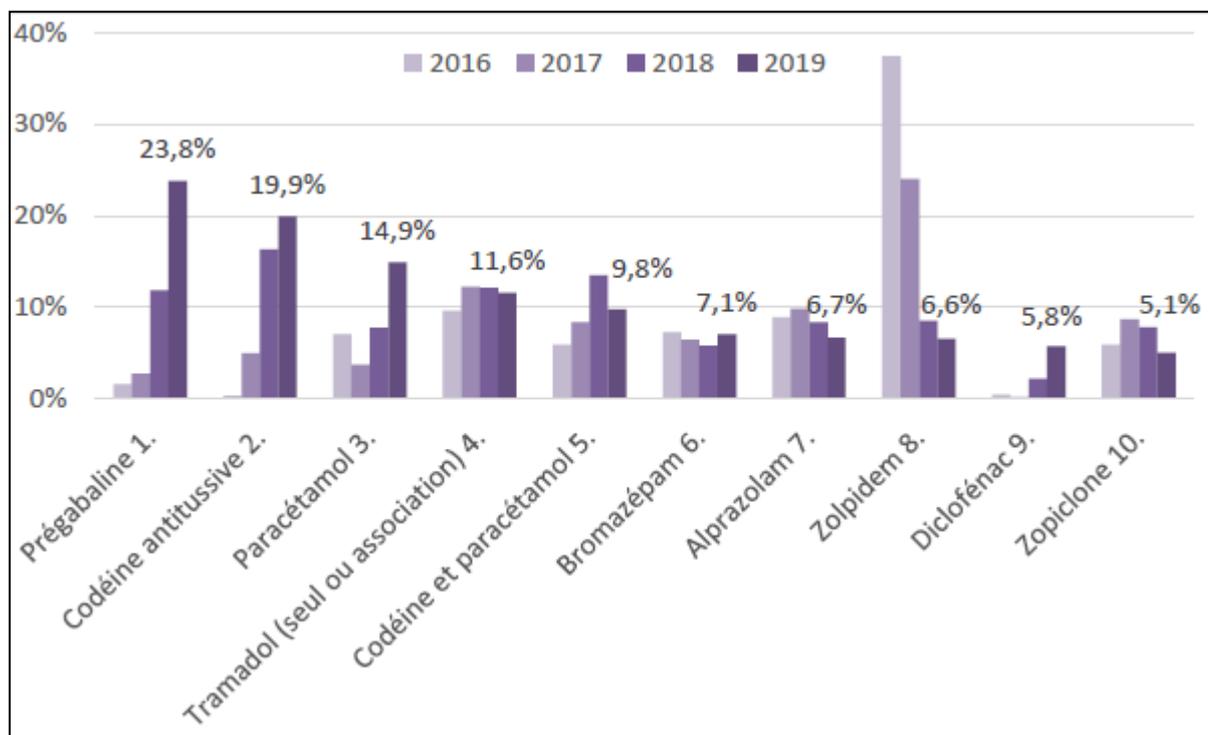


Figure 9: Evolution des tops 10 médicaments cités dans des ordonnances falsifiées depuis 2016 en France-enquête OSIAP. (88)

Au Royaume-Uni

Entre 2012 et 2013 ; 10 cas de mésusage de la prégabaline ont été présentés à un service d'urgence au nord de l'Irlande.(91)

En 2013, le nombre de prescriptions des gabapentinoïdes est estimé de 8.2 millions de prescriptions, avec une augmentation de 53% pour la prégabaline et de 46% pour la

CHAPITRE II : PREGABALINE

gabapentine depuis 2011. (92)

En 2015, l'office national des statistiques a compté 90 décès imputables à la prégabaline. (68)

En 2015, plus de 1 800 détenus des prisons d'Angleterre et du Pays de Galles se sont vu prescrire de la prégabaline ou de la gabapentine ; cela représente 3 % de la population carcérale et est le double du taux de prescription dans cette communauté.(93)

En 2019, le service national de santé a classé les gabapentinoïdes dans la classe C des médicaments contrôlés (au même titre que les benzodiazépines) ; en établissant des restrictions concernant leur prescription. (94)

En Allemagne

En 2008 : Le premier cas d'abus de la prégabaline rapporté à l'institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM).

2008-2012 : une augmentation nette du nombre de cas signalés à cet institut : 3 cas en 2008, 25 cas en 2011, 13 cas entre janvier et septembre 2012. (95)

En 2013 : une étude menée dans un centre de détoxification au sud du pays a révélé que 56% des patients ont essayé la prégabaline au moins une fois pendant leurs vies et parmi eux 11% en sont dépendants. (96)

Aux Etats Unis

En 2005 ; les premiers signes d'abus des gabapentinoïdes sont apparus.

Du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2015 ; le système de déclaration des événements indésirables de la FDA a reçu 99 977 et 97 813 rapports de pharmacovigilance concernant les effets indésirables liés à l'abus de la gabapentine et de la prégabaline respectivement. (97,98)

En 2016, le programme d'alerte du détournement des médicaments et de substances a déclaré que parmi les arrestations impliquant des médicaments non contrôlés, 22.7% concernait la gabapentine alors que 1.7% seulement concernait la prégabaline. (97,99)

En 2018, Une étude menée chez des patients dépendants aux opiacés au cours de sevrage a rapporté que 47% des patients ont utilisé la gabapentine sans prescription pour avoir l'euphorie, substituer les opiacés ou augmenter leurs effets, ou pour masquer les signes de sevrage. (100)

CHAPITRE II : PREGABALINE

Il semble qu'aux Etats Unis, ce phénomène d'abus et de mésusage concerne surtout la gabapentine.

Au moyen orient

En Jordanie

En 2017 :une étude menée auprès des pharmacies d'Amman sur le mode de dispensation de la pré-gabaline a rapporté que dans 57.1% des cas la délivrance s'est faite sans prescription médicale; et un usage abusif est suspecté chez 45.5% des patients.(101)

Une autre étude conduite dans deux centres de traitement de l'addiction a détecté un usage dans un but récréatif chez onze patients.(102)

Aux Emirats Arabes Unis

Une étude conduite en 2015 dans le centre national de réhabilitation d'Abu Dhabi a observé que 14% des patients admis au centre consommaient la pré-gabaline seule ou en combinaison avec d'autres substances. (103)

Détournement en Algérie



Figure 10 : image d'une boîte et d'une plaquette de gélule de lyrica® 300mg.

Ces dernières années, la pré-gabaline est devenue la « star » de médicaments détournés par les jeunes algériens. Elle est appelée « Saroukh » qui signifie fusée par rapport à sa couleur rouge et blanche (figure si dessus) mais aussi pour son effet euphorisant et anxiolytique qui emmène son consommateur en voyage dans un autre monde. Certains génériques portent d'autres noms : taxi, chicola, CRB... selon les couleurs des gélules de ces génériques. (Tableau IX). Lyrica a un tel succès chez les jeunes que les chanteurs de Rai en parlent dans leurs chansons qui obtiennent des millions de vues sur youtube.

Bien que les premiers signes de mésusage de la pré-gabaline soient rapportés aux Etats Unis et

CHAPITRE II : PREGABALINE

en Europe ; les flux migratoires importants du nord-africain ont contribué à la popularisation de ce phénomène en France particulièrement et en Europe. (104,105)

CHAPITRE II : PREGABALINE

Tableau IX: Liste des spécialités de prégabaline commercialisées en Algérie. (106)

Spécialité	Dosage des gélules(mg)	Conditionnement	Laboratoire	Nom de rue *
Gabalyse®	75 150 300	B/56	ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI Ve TICARET Turquie	
Galara®	150 300	B/30	WORLD MEDECINE LIMITED	
Leptica®	50 150 300	B/60	ALEMBIC MAMI SPA Algérie	
Liprag®	50 150	B.60	BIOGALENIC /SARL Algérie	
Lyrice®	25 50 150 300	B/56 B/56 B/56	Pfizer UK	PGN Saroukh
Lyrizin®	50 75 150 300	B/60	EL KENDI SPA Algérie	Ibiza
Nervax®	150	B/60	TABUK Algérie	
Neuraxon® Neuraxon150®	50 150	B/60	SANAMED SARL Algérie	
Neurica®	50 75 150 300	B/60	BIOPHARM SPA Algérie	Maquillage
Prégaba®	25 50 150 300	B/30	PHARMALLIANCE EURL Algérie	
Prégabaline BEKER®	50 75 150 300	B/60	SARL BEKER Algérie	Mergaza Marlboro
Prégabaline LDM®	50 150 300	B/60	Laboratoires de Diagnostic Maghrébins (LDM) Algérie	Taxi
Prerica®	50 150	B/60	NOVA PHARM Trading Algérie	
Regab®	50 ,75 150 300	B/56	HIKMA PHARMA SARL Algérie	
Ricabaline®	50 150 300	B/60	FRATER RAZES Algérie	Carrota Chicola
Yrical®	50 150	B/56	NEO MEDIC Algérie	

*source : témoignage patient F.M (ex dealer et consommateur de prégabaline).

CHAPITRE II : PREGABALINE

10.2 Mode de consommation

La consommation de la prégabaline se fait par différentes voies :

La voie principale d'administration est la voie orale majoritairement avec un verre d'eau.

Comme visible les forums l'utilisation du sniff est moins importante car elle est qualifiée de douloureuse.

La prégabaline est soluble dans l'eau ce qui permet en théorie de l'utiliser par voie injectable ou par sniff cependant la biodisponibilité par voie orale est supérieure ou égale à 90% par rapport au sniff en plus cette dernière provoque l'irritation du nez et entraîne l'absorption des différents excipients qui souvent finissent dans les poumons et provoquent des complications graves on cite le talc qui ne sera jamais éliminé par le corps et donc le sniff n'a pas d'intérêt pour la prégabaline.

Concernant l'administration par voie injectable, elle est décrite par certains consommateurs, cependant la prégabaline se dissout très mal dans l'eau et engendre par chauffage la formation d'une pâte ce qui gêne son introduction dans la seringue et par conséquent cette voie n'est que rarement utilisée.

Parmi les voies d'administration possibles il y'a également la voie rectale mais pas de données concernant la biodisponibilité de la prégabaline. (107)(108)

10.3 Effets recherchés

Parmi les effets les plus recherchés on trouve :

- Un effet désinhibant
- Une euphorie
- Une ébriété
- Une logorrhée
- Un effet anxiolytique

A forte dose, on trouve des hallucinations visuelles, telles que « des petits traits qui volent », des déformations du visage, ou encore des difficultés de compréhension.

De plus la prégabaline est aussi utilisée en association avec les opioïdes ou le Tramadol pour augmenter les effets euphorisants.(109)(110)

CHAPITRE II : PREGABALINE

10.4 Tolérance et accoutumance

L'installation de la tolérance à la prégabaline est très rapide, la consommation d'une dose de 1 gramme de prégabaline apparaît comme l'équivalent d'une dose de 300 mg pour un usager.

L'accoutumance apparaît aussi assez rapidement et se manifeste par des symptômes physiques et psychiques qui commencent pour certains usagers après 6 heures.

10.5 Le sevrage

Les signes de sevrage apparaissent après une consommation répétée sur plusieurs semaines et lors de l'arrêt il y'a apparition des signes suivants :

Nervosité, maux de tête, anxiété, insomnie, dépression, sueurs, état grippal, douleurs et convulsions.

Les signes physiques se manifestent après 48 heures d'arrêt de consommation.

Pour les usagers qui utilisent la prégabaline pour le sevrage d'une autre substance lors de l'arrêt de la prégabaline il y'a une recrudescence des symptômes de manque propres à la substance sevrée.

10.6 Overdose et mortalité

L'évaluation du taux d'overdose et de mortalité suite à la consommation des gabapentinoides est difficile. Les cas d'overdoses sont généralement liés à une poly consommation et les différents cas d'études toxicologiques réalisées en post mortem pour identifier la prégabaline ne sont pas souvent réalisées pour un décès suite à une overdose.

Cependant en Angleterre une étude qui a duré deux ans a été lancée dans le but d'évaluer la part de la gabapentine et la prégabaline dans les overdoses. Parmi 3750 cas de décès par overdoses, la prégabaline a été détecté chez 229 personnes (6,1%) et la gabapentine chez 118 personnes (3,1%).

Une étude en Irlande qui identifie les admissions aux urgences pour overdose intentionnelle (IDO), 2115 cas impliquant les gabapentinoides a été identifié sur 72391 IDO.

De plus on constate une élévation importante des cas d'overdoses liés aux gabapentinoides au cours des années, un accroissement de 0,5 % en 2007 à 5,5% en 2015.

CHAPITRE II : PREGABALINE

Ces cas d'overdoses impliquent pour la majorité des femmes (59,9%) avec plus d'un tiers impliquant de l'alcool. (111)(112)

10.7 Prise en charge du sevrage

La prise en charge d'un trouble de l'usage à la prégabaline est problématique au regard des risques liés à un sevrage brutal et du manque de recommandations, en effet, il n'existe pas de protocole de prise en charge du syndrome de sevrage. Pour limiter le risque de convulsion et d'anxiété, certains rapports de cas rapportent l'efficacité d'une benzodiazépine type diazépam pendant le sevrage avec une décroissance des posologies sur 3 semaines(5), d'autres attribuent la réussite de la prise en charge à la clonidine. (113)

Comme les symptômes de sevrage peuvent persister pendant plusieurs mois, l'utilisation des benzodiazépines peut être une cause de dépendance et d'abus, afin d'éviter cela, certains auteurs ont suggéré l'utilisation des antidépresseurs pour atténuer les symptômes de sevrage dont l'insomnie. (114)

La trazodone et l'amitriptyline sont les principaux antidépresseurs sédatifs utilisés en accompagnement de la prise en charge du sevrage (115) l'amitriptyline présente l'avantage d'avoir des effets secondaires anticholinergiques, qui serait bénéfiques pour soulager les rhinorrhées et les larmoiement chez les patients pris en charge.

TRAVAUX REALISES

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

1 Contexte et objectifs

Lors de notre stage pratique au sein du service de psychiatrie du CHU de Tlemcen, nous sommes passées par l'unité d'addictologie qui propose des consultations pour les patients présentant un trouble lié à l'usage d'une substance ; assurées par Docteur *FEKAR*.

Parmi les substances psychoactives objet d'addiction, une est devenue icône du détournement et du mésusage. Il s'agit de la prégabaline, qui en outre ne dispose pas de véritables recommandations officielles quant à la prise en charge du sevrage des patients dépendants. Cependant il existe des protocoles spécifiques aux benzodiazépines, plus ou moins officiels et qui peuvent être transposés à la situation actuelle de la prégabaline, elles reposent sur l'accompagnement de la réduction de consommation soit par une benzodiazépine à demi vie longue ou par un antidépresseur sédatif, bien que les deux méthodes soient actuellement utilisées, aucune étude comparant les deux méthodes n'est disponible.

Nous nous sommes alors engagées à réaliser deux études ;

Une étude descriptive qui a pour objectif d'établir un profil des patients présentant un trouble lié à l'usage de la prégabaline se présentant aux consultations d'addictologie et une deuxième étude comparative qui vise à évaluer le bénéfice des deux méthodes de prise en charge du processus de sevrage (Figure11).

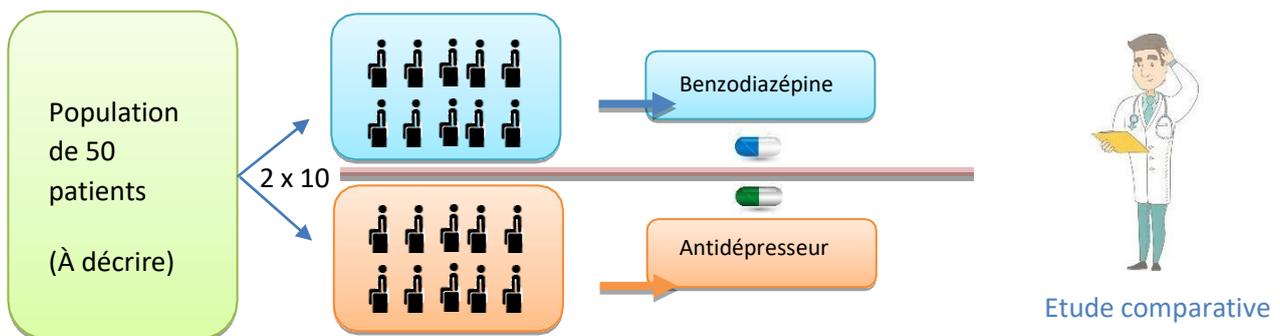


Figure 11 : schémas thérapeutiques.

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

2 Population et méthode

2.1 Type d'étude

2.1.1 Etude descriptive

Il s'agit d'une étude descriptive de type transversale évaluant les patients venant consulter pour un trouble de l'usage de la prégabaline durant une période de quatre (04) mois, du 1^{er} février au 1^{er} juin 2021.

2.1.2 Etude comparative

Il s'agit d'une étude interventionnelle, randomisée, ouverte à deux bras, auprès de 20 sujets présentant un trouble lié à l'usage de la prégabaline isolé avec le même effectif (10 sujets chacun) dont un groupe recevait un antidépresseur sédatif (Amitriptyline LAROXYL® 40mg/ml solution buvable) et l'autre recevait une benzodiazépine anxiolytique à demi-vie longue (Prazépam LYSANXIA® comprimé de 10mg).

Les patients ont été recrutés durant la même période de quatre mois.

2.2 Population étudiée

2.2.1 Etude descriptive

Ont été inclus tous les patients ayant une consommation problématique de la prégabaline venant consulter au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen durant notre période de stage.

Les critères d'inclusion étaient :

- Trouble lié à l'usage de la prégabaline selon les critères du DSM-IV ;
- Consentement éclairé.

Les critères de non inclusion étaient :

- Patients venant consulter pour un trouble lié à l'usage d'une substance autre que la prégabaline ;
- Patients refusant de participer à l'étude ;

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

- Patients présentant une pathologie occasionnant un handicap incompatible avec la compréhension du questionnaire.

2.2.2 Etude comparative

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients ayant un trouble d'usage de la prégabaline seule, venant consulter pour la première fois, ayant interrompu la consommation depuis au moins 48heures ;
- Patients acceptant de participer à l'étude et de fournir les renseignements nécessaires.

Les critères de non inclusion étaient

- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline et à d'autres substances psychoactives à l'exception du tabac ;
- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline ayant consommé les dernières 48heures (absence de symptômes de sevrage) ;
- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline ayant entamé un traitement de sevrage a une date antérieure à celle du recrutement ;
- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline présentant une pathologie occasionnant un handicap incompatible avec la compréhension de l'étude ;
- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline présentant une contre-indication au traitement choisi ;
- Patients avec un trouble lié à l'usage la prégabaline souffrant de comorbidités psychiatriques : un traitement psychotrope pouvant interférer avec la thérapeutique choisie.

2.2.3 Taille de l'échantillon

Aucun effectif représentatif n'a pu être calculé faute de données épidémiologiques permettant de le déterminer. Le recueil s'est fait de façon randomisée sur une période de quatre mois.

Nous nous sommes néanmoins fixés un objectif de 80 patients pour l'étude descriptive.

3 Les outils

En s'appuyant sur les données de la littérature, un questionnaire à choix multiples et à questions ouvertes a ainsi été élaboré afin de collecter un maximum d'informations sur l'ensemble du parcours des patients interrogés.

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

Le questionnaire a été construit en deux parties distinctes :

3.1 La première partie du questionnaire

Comporte des questions relatives aux données sociodémographiques et médicales de la population, à la caractérisation des addictions en mettant l'accent sur les caractéristiques de l'addiction à la prégabaline, les questions cherchaient aussi à caractériser la prise en charge thérapeutique de cette addiction.

3.2 La deuxième partie du questionnaire

Comporte les rubriques relatives aux critères d'évaluation de l'étude comparative et qui sont :

3.2.1 La consommation journalière moyenne : évaluée les quinze (15) derniers jours.

3.2.2 Intensité du sevrage

Étant donné l'absence d'une échelle validée des symptômes de sevrage propre à la prégabaline, nous avons eu recours aux échelles de HANDELSMAN (annexe I), souvent utilisée pour les substances psychoactives.

Deux échelles ont été utilisées :

a. L'échelle subjective du sevrage (ESS): cotée par le patient

Ce test regroupe 16 items qui reflètent les troubles moteurs neuro-végétatifs, gastrointestinaux, musculaires et psychiques du sevrage.

Les patients estiment chaque item sur une échelle de 0 à 4 en fonction de leur degré d'importance au moment du test. La somme des scores de chaque item représente le score total de l'ESS. (Le minimum est 0 et le maximum est 64), il permettra d'apprécier l'intensité du syndrome de sevrage ressenti par le patient.

b. L'échelle objective du sevrage (EOS) : cotée par un professionnel de la santé.

L'EOS comporte 13 items objectivement observables qui reflètent les signes moteurs et neurovégétatifs habituels du sevrage. Chaque item est coté en termes d'absence ou de présence. (Le minimum est 0 et le maximum est 13), il permettra d'apprécier l'intensité du syndrome de sevrage évalué par l'observateur.

3.2.3 Intensité du craving

Le craving est une composante importante lors de la prise en charge du sevrage à la prégabaline, cette envie impérieuse, obsédante ou compulsive de consommer est une des principales causes d'échec et de rechute. Il a été évalué par le SUD-CS (substance user

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

disorder craving scale) (116), qui comporte trois items évaluant le degré d'envie actuelle « Veuillez évaluer l'intensité de votre désir de consommer au cours des dernières 24 heures », l'envie rétrospective lorsqu'elle est signalée par quelque chose dans l'environnement « Veuillez évaluer la force de vos envies de drogue ou de l'alcool quand quelque chose dans l'environnement vous le rappelle », et la probabilité perçue de consommation de substances si on vous en donne l'occasion « Veuillez-vous imaginer dans l'environnement dans lequel vous avez déjà consommé de la drogue ou de l'alcool. Si vous étiez dans cet environnement aujourd'hui, quelle est la probabilité que vous l'utilisiez ? », chaque question est cotée sur une échelle de zéro à neuf pour un score final allant de 1 à 27.

3.2.4 Qualité du sommeil

L'échelle PSQI est un questionnaire conçu en 1989 à l'Université de Pittsburg au Centre du sommeil et de chronobiologie. Il évalue la qualité subjective de sommeil.(117)

Le questionnaire comporte 19 items qui engendrent 7 composantes : qualité subjective du sommeil, latence d'endormissement, durée de sommeil, efficacité de sommeil, troubles du sommeil, prise d'hypnotique et dysfonctionnement diurne.

La somme des scores pour les 7 composantes donne un score total de 21 (0 signifie l'absence de difficulté de sommeil, et 21 la présence des difficultés majeures).

Un score PSQI global strictement supérieur à 5 donnait une sensibilité diagnostique de 89,6% et une spécificité de 86,5% ($\kappa = 0,75$, p inférieur à 0,001) pour distinguer les bons et les mauvais dormeurs.

Ainsi les personnes qui obtiennent un score inférieur ou égale à 5 sont qualifiés de « bon dormeurs » et ceux qui obtiennent un score strictement supérieur à 5 sont qualifiés de « mauvais dormeur ». (118)

4 Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en plusieurs étapes :

Dans un premier temps, nous avons émis l'idée d'entreprendre un travail portant sur le trouble lié à l'usage de la prégabaline au chef de Service de Psychiatrie, Pr *BOUCIF* qui nous a accordé son approbation.

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

Nous avons par la suite établi un plan de travail que nous avons discuté avec Dr *BENMANSOUR* et Pr *HENAOU*I, épidémiologistes pratiquantes au service d'épidémiologie de CHU Tlemcen.

Nous avons élaboré un questionnaire puis l'avons présenté à Dr *FEKAR* et l'équipe d'épidémiologie, Il a été remodifié en tenant compte de leurs suggestions. Cette version a été testé auprès de quatre patients, ce qui a aidé à mettre au point la version finale.

Le recrutement des patients se déroulait chaque Mercredi, jour de consultations d'addictologie assurées par Dr *FEKAR*.

Pour l'étude descriptive, nous avons retenu les patients qui correspondaient aux critères de l'étude, nous leur avons exposé l'objet de notre travail, ses étapes ultérieures et leur avons assuré la confidentialité des informations obtenues afin de limiter certaines hésitations, leur consentement éclairé était recueilli oralement avant de débiter le questionnaire.

Pour l'étude comparative, lors de la première consultation, les patients naïfs ont été assignés à un des deux traitements par randomisation et après élimination des contre-indications.

Lysanxia® : Prazébam 10mg comprimé 2 fois par jour matin et soir.

Laroxyl® : Amitriptyline 40mg/ml solution buvable 5gouttes le matin, 20 gouttes le soir.

Conjointement, l'arrêt de la prégabaline s'est fait de manière progressive en ambulatoire, il est conduit par décroissance des posologies sur 2 à 3 semaines avec diminution initiale de 30% à 50% la première semaine. La vitesse de la décroissance peut être encore ralentie pour les utilisateurs de longue durée ou recevant des posologies élevées de prégabaline.

Les quatre critères d'évaluation ont été déterminés lors de cette primo consultation correspondant à la partie « avant traitement ».

Une deuxième consultation est proposée à une semaine de la première diminution puis à chaque diminution de posologie soit à j15 lorsque le sevrage s'effectue sans difficultés. C'est alors que les quatre critères d'évaluation sont déterminés une deuxième fois ce qui correspond à la partie « après traitement ».

Pendant la durée du sevrage, les patients avaient la possibilité de nous contacter par téléphone pour répondre à d'éventuelles questions sur leurs prises en charge.

CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES

5 Analyse des données

5.1 Analyse descriptive

Dans un premier temps une analyse descriptive a été réalisée. Les variables qualitatives ont été décrites par des pourcentages, quant aux variables quantitatives ont été exprimées par les moyennes et leurs écart-types, le tout a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS version 25 alors que les graphiques ont été réalisés par Microsoft Excel 2007.

5.2 Analyse statistique

Une analyse statistique comparative a été réalisée. Le risque de première espèce α utilisé est de **5%** pour chaque test.

En vue de la normalité des paramètres, les tests statistiques suivants ont été utilisés :

- La comparaison des valeurs avant et après traitement (variables appariées); ainsi que la comparaison des valeurs entre les deux groupes (variables indépendantes) ont été effectuées via le **test-t de Student** pour les données quantitatives, et le test du **khi-deux** pour les données qualitatives.
- La corrélation entre deux variables quantitatives a été analysée grâce au test de **corrélacion de Pearson**, et la corrélation entre deux variables qualitatives a été analysée par le test de **khi-deux de Pearson**.

Ces tests ont été réalisés par le moyen du logiciel IBM SPSS version 25 et avec l'aide très précieuse du Dr BENHABIB médecin épidémiologiste.

CHAPITRE II : RESULTATS

CHAPITRE II : RESULTATS

1 Description de la population d'étude

1.1 Données sociodémographiques

50 patients ayant un trouble de l'usage de la prégabaline ont pu être interrogés, pendant la période d'étude qui s'étendait sur quatre mois, 52% (n=26) d'entre eux consultaient pour la première fois contre 48 % (n=24) qui avaient déjà commencé un traitement de sevrage.

1.1.1 Le sexe

Notre population se composait de 96% (n=48) d'hommes, et de 4% (n=2) de femmes, soit un sexe ratio H/F de 24 (24 hommes pour une femme).

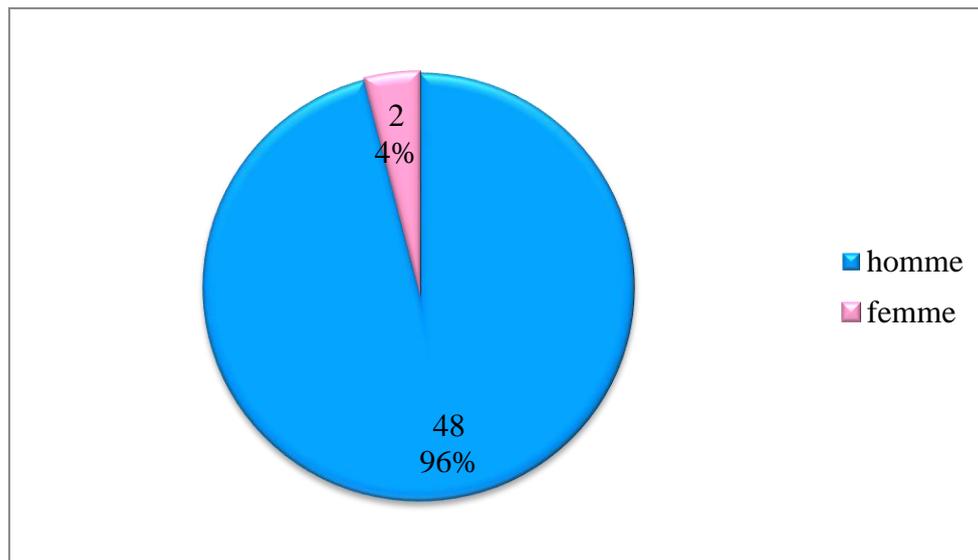


Figure 12 : Représentation de la population selon le sexe.

1.1.2 L'âge

La moyenne d'âge de la population était de 27.94 ± 8.044 ans, l'âge médian est de **26.50** ans. Les âges extrêmes oscillaient de **15** ans et **47** ans.

6%(n=3) des patients avaient entre **15** et **19** ans, **60%** (n=30) entre **20**et **29** ans, **30%** (n=15) entre **30** et **44** ans, et **4%** (n=2) entre **45** et **47** ans.

Le graphe si dessous illustre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

CHAPITRE II : RESULTATS

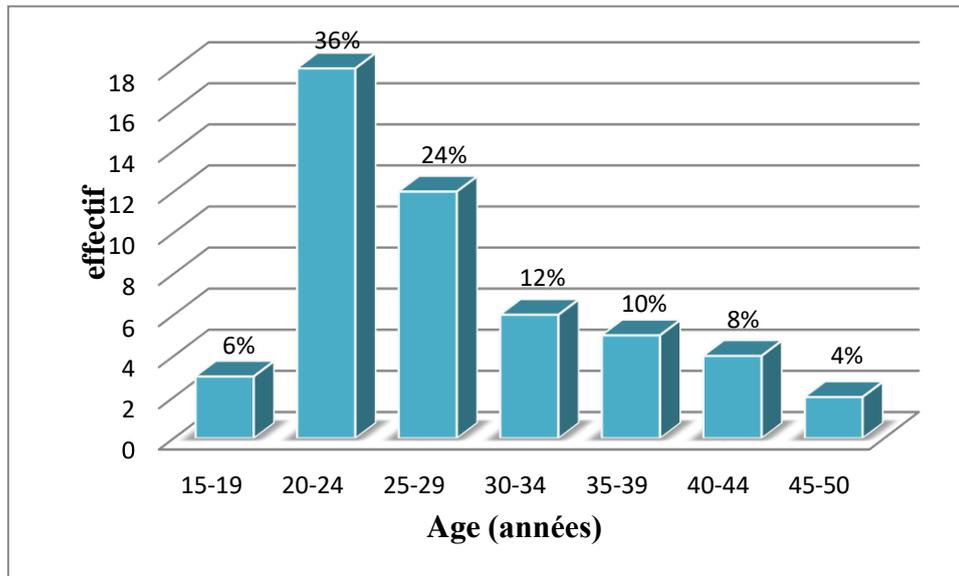


Figure 13 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.

1.1.3 La commune de provenance

Tous les patients inclus dans notre étude résidaient dans la wilaya de Tlemcen. Ils provenaient de plusieurs communes ; la commune de **Tlemcen** occupait la première place avec **40%(n=20)** des patients ; suivie par la commune de **Mansourah** avec **16%(n=8)** des patients

; puis **Maghnia** avec **10% (n=5)** des patients et **Remchi** avec **8% (n=4)** ; les autres communes comptaient **1 à 3** patients chacune.

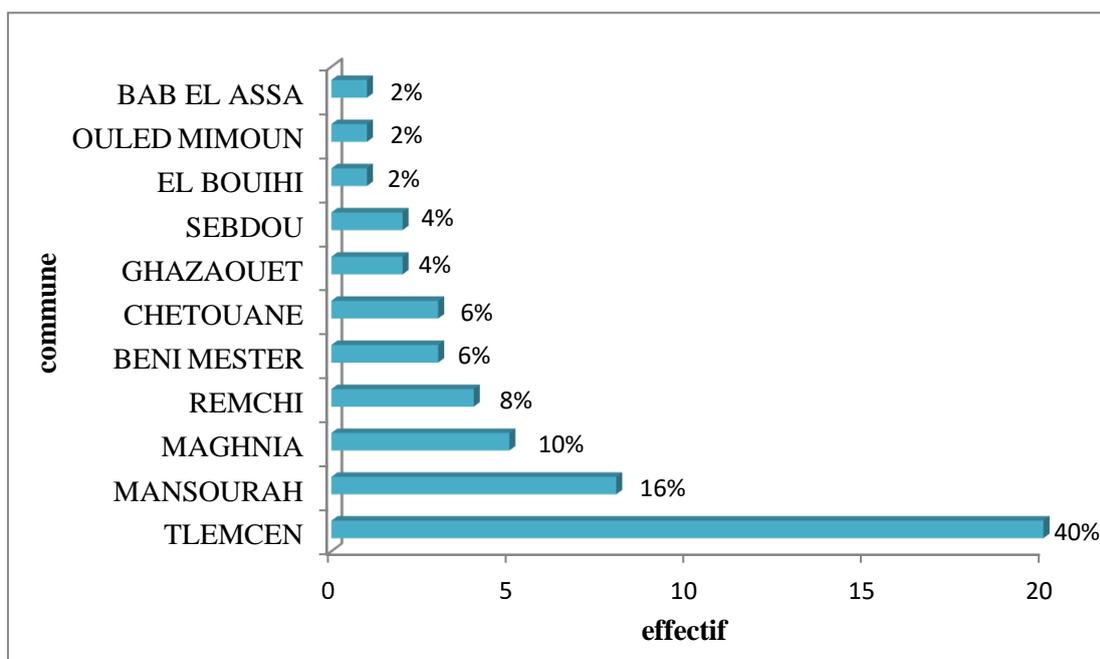


Figure 14 : Répartition de la population selon la commune de provenance

CHAPITRE II : RESULTATS

1.1.4 Niveau d'instruction

Un seul patient était analphabète, **16% (n=8)** des patients avaient un niveau primaire, **52% (n=26)** avaient un niveau moyen, **22% (n=11)** avaient un niveau secondaire et **8% (n=4)** étaient des universitaires.

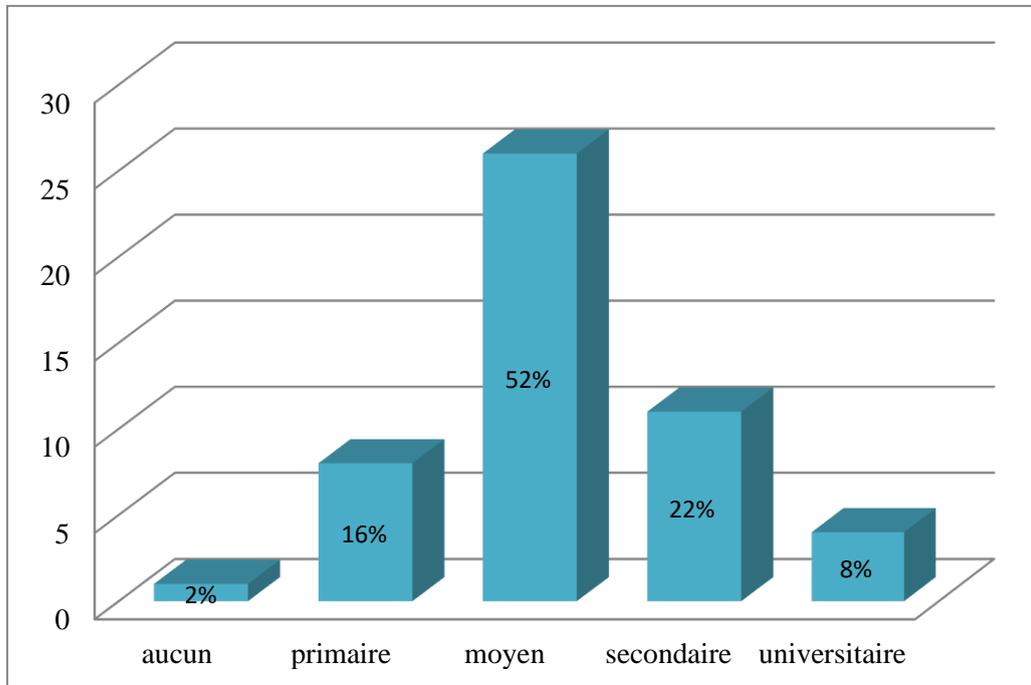


Figure 15 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

1.1.5 Catégorie socio professionnelle

48% (n=24) des patients étaient au chômage, **22% (n=11)** des patients exerçaient un métier libéral, **18% (n=9)** d'entre eux étaient ouvriers, **6% (n=3)** étaient des fonctionnaires d'état et **6% (n=3)** étaient des étudiants.

CHAPITRE II : RESULTATS

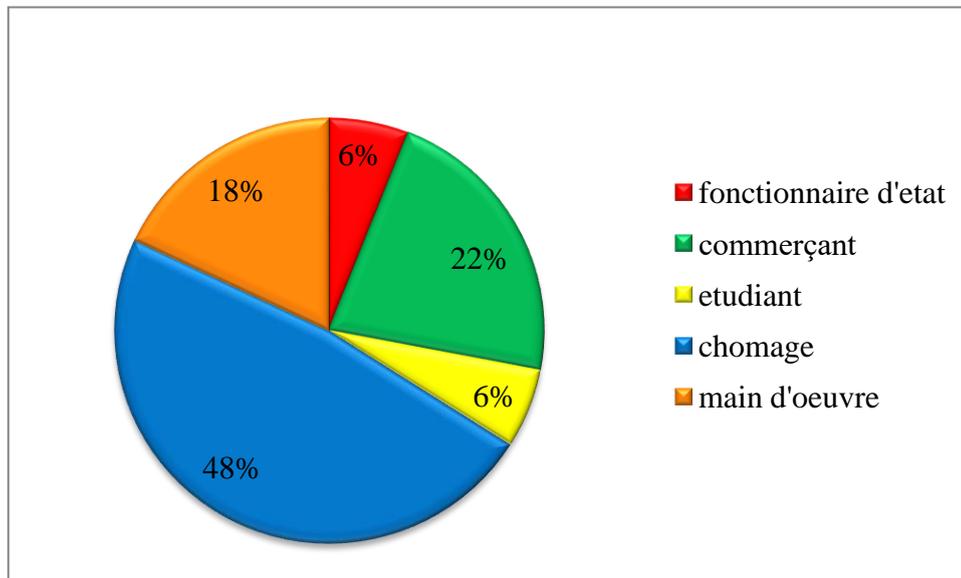


Figure 16 : Répartition de la population selon la catégorie socioprofessionnelle

1.1.6 Statut matrimonial

76% (n=38) des patients étaient célibataires, 18% (n=9) mariés et 6% (n=3) divorcés.

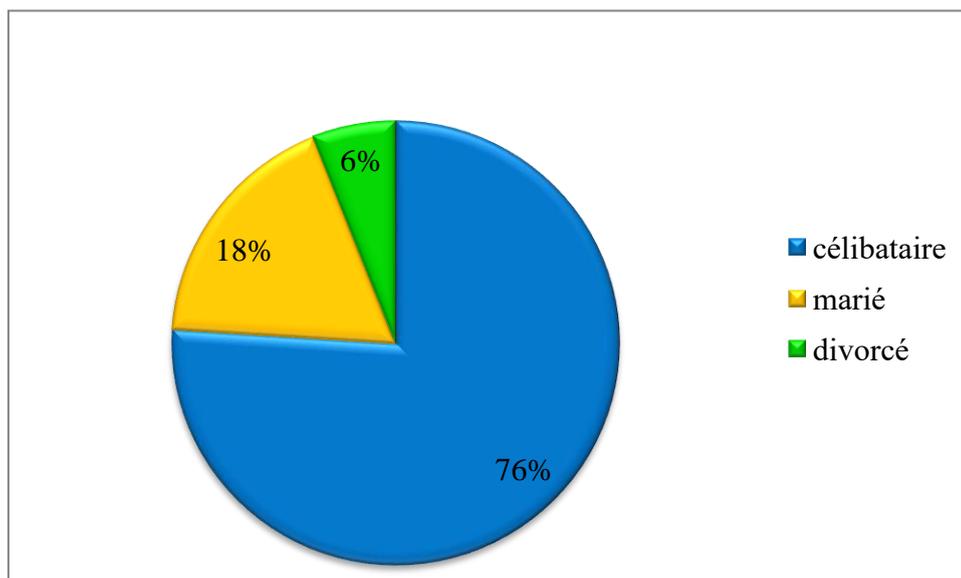


Figure 17 : Répartition de la population selon le statut matrimonial.

1.1.7 Comorbidité psychiatrique

8% (n=4) présentaient des comorbidités psychiatriques à savoir 3 patients schizophrènes et un patient ayant un trouble pathologique de la personnalité.

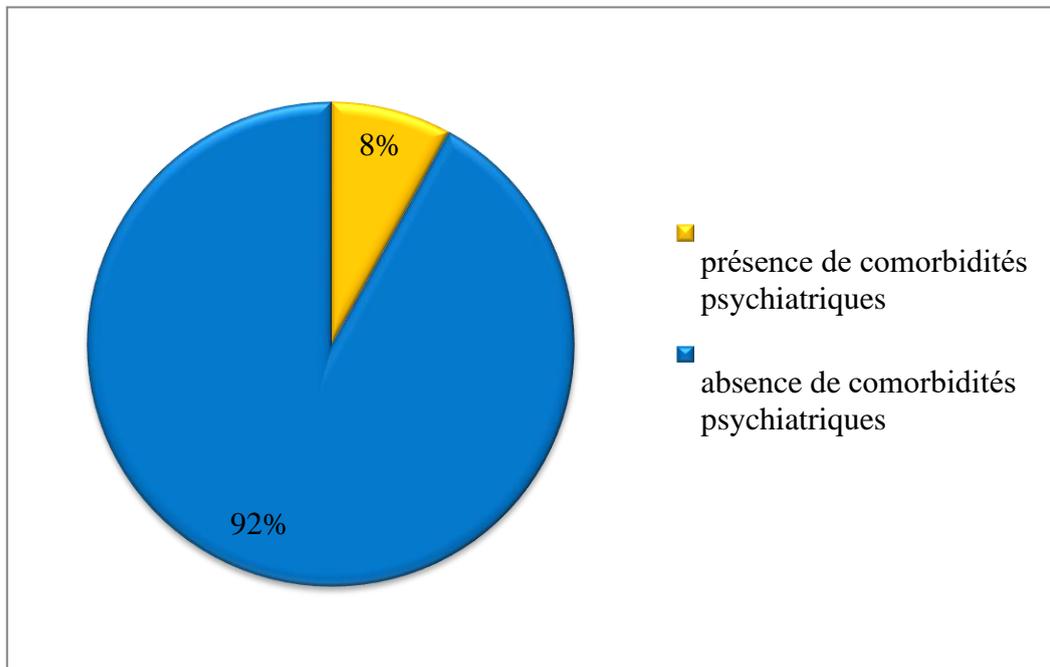


Figure 18 : Répartition de la population selon la présence de comorbidités psychiatriques.

1.2 Description de la consommation de la prégabaline

1.2.1 Dose journalière consommée

La consommation quotidienne de la prégabaline en milligrammes était calculée en prenant en compte de la fréquence de consommation les quinze derniers jours.

82% des patients déclaraient consommer de la prégabaline quotidiennement ; la dose journalière moyenne était calculée par la formule suivante :

$$\text{Consommation journalière en mg/jour} = \frac{\text{dose consommée} * \text{fréquence de consommation}}{15}$$

La dose moyenne consommée de la prégabaline était de **1004.54 mg/jour ± 605.019**, la médiane était **900 mg/jour**, les doses extrêmes de la consommation comprenaient des valeurs relativement étendues dans la population allant de **43mg/jour** jusqu'à **3000 mg/jour**.

CHAPITRE II : RESULTATS

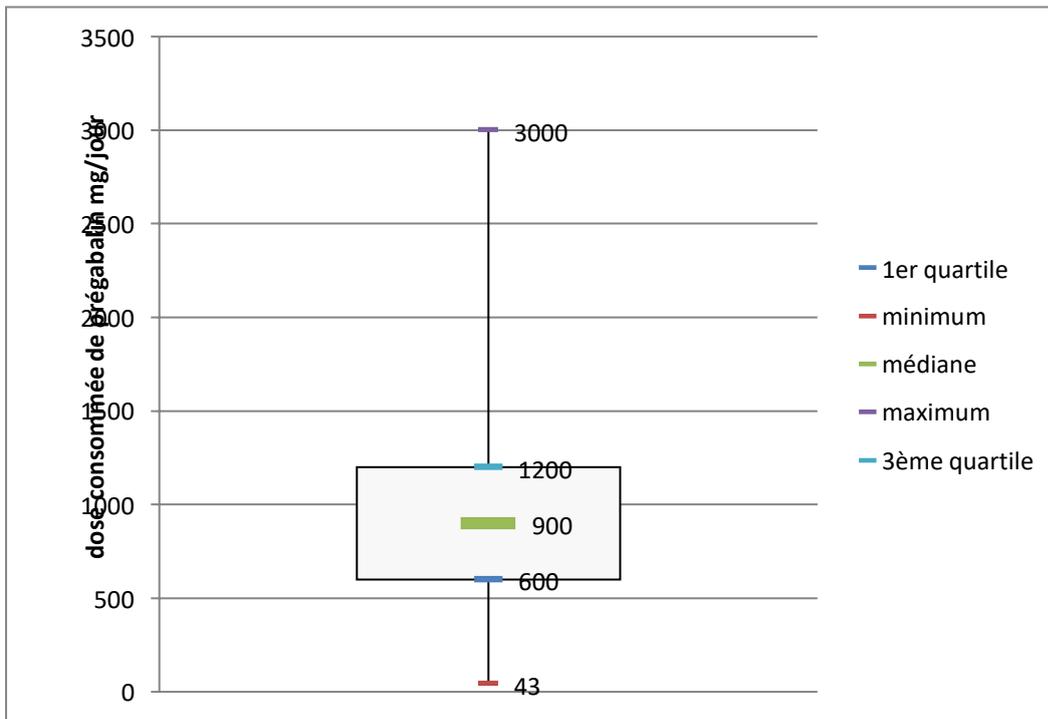


Figure 19 : Boîte à moustache de la consommation quotidienne moyenne de la prégabaline.

Près d'un quart de la population (n= 12) déclaraient consommer moyennement 1200 mg/ jour, 20% (n=10) consommaient moyennement 900 mg/jour, 18% (n=9) consommaient entre 300 et 600 mg/jour, et 16% (n=8) consommaient 300 mg par jour ou moins ; 14% des consommateurs prenaient des doses supérieures à 1200 mg/ jour.

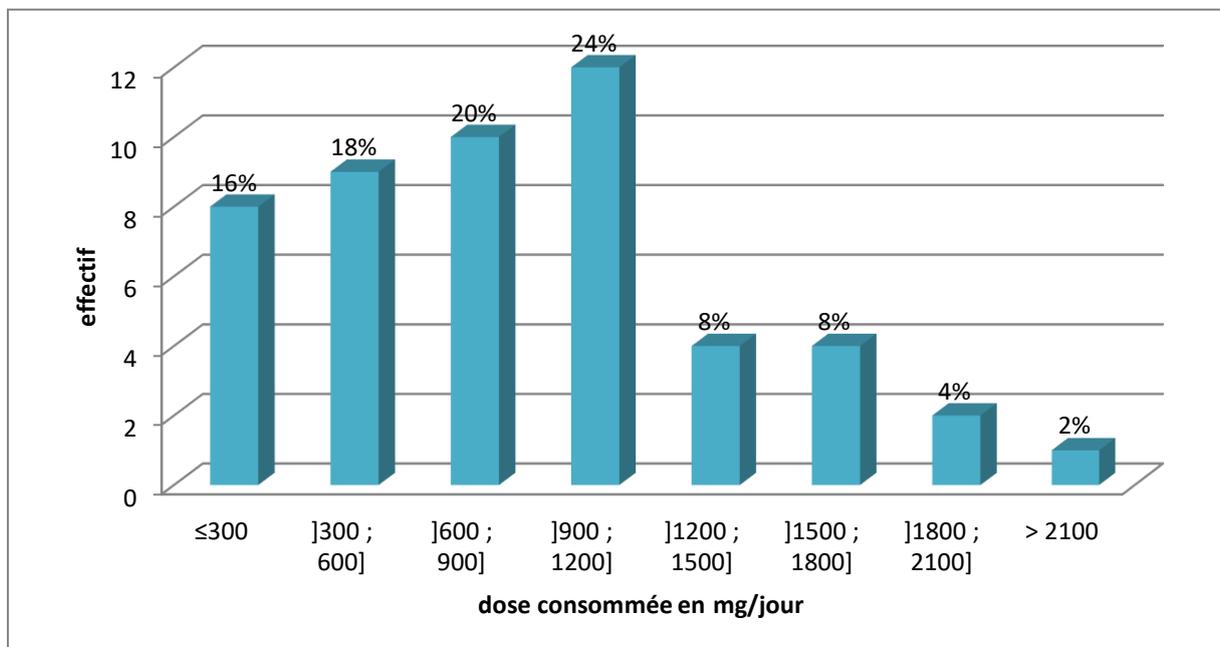


Figure 20 : Répartition de la consommation quotidienne de la prégabaline dans la population.

CHAPITRE II : RESULTATS

1.2.2 Début de consommation

L'âge moyen de début de la consommation était 24.58 ± 7.804 ans, les extrêmes d'âge variaient entre **13** ans et **44** ans. Il est à noter qu'un patient a commencé de consommer la prégabaline à l'âge de 13 ans et un autre à 14 ans ; 28% (n=14) des patients ont commencé cette pratique entre 15 et 19 ans ; et 30% (n=15) à un âge entre 20 et 24 ans. 12% (n=6) des patients étaient âgés de 25 à 29 ans à la première consommation ; 10% (n=5) entre 30 et 34 ans ; 10% (n=5) entre 35 et 40ans et seulement 6% (n=3) à un âge supérieur à 40ans.

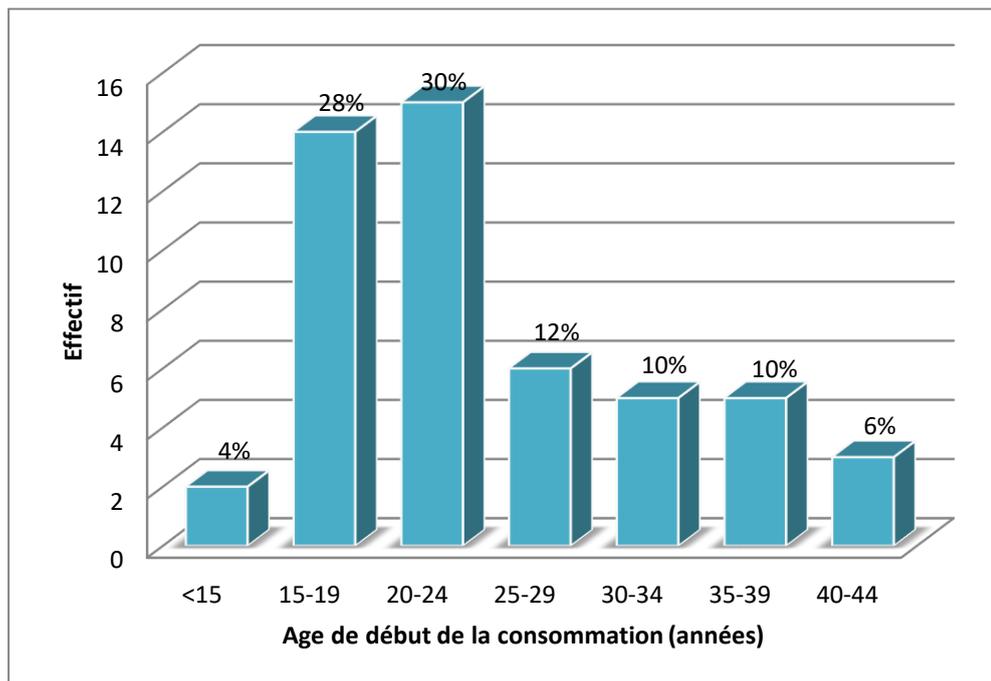


Figure 21: Répartition de l'âge de début de la consommation dans la population.

1.2.3 Motifs de consommation et effets recherchés

L'effet le plus recherché chez **58%** des patients était l'euphorie, **34%** des usagers l'utilisaient pour son effet anxiolytique et pour oublier leurs problèmes respectivement, **10%** des patient combinaient la prégabaline avec d'autres psychotropes (opiacés) pour augmenter leurs effets euphorisants ; chez **10%** des patients ; la curiosité était la raison qui les a poussé à consommer le médicament, **8%**recherchaient son effet sédatif ; un patient a déclaré rechercher l'effet antalgique et un seul s'en est accoutumé suite à une prescription médicale.

CHAPITRE II : RESULTATS

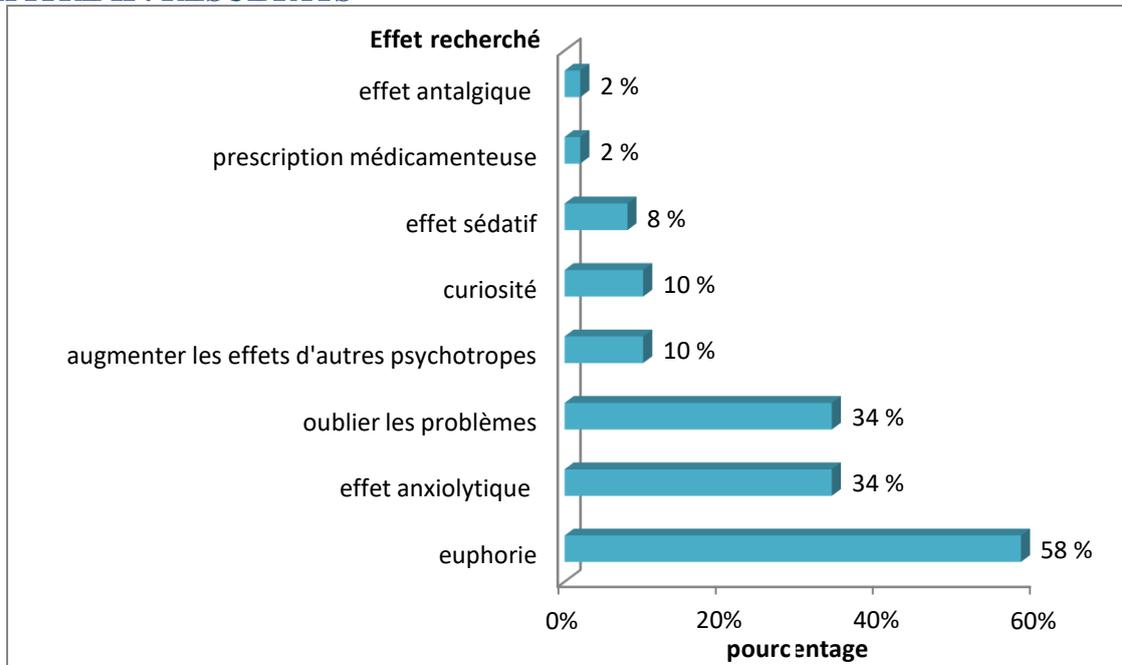


Figure 22 : Représentation des effets recherchés par les consommateurs de la prégabaline.

1.2.4 Consommation conjointe

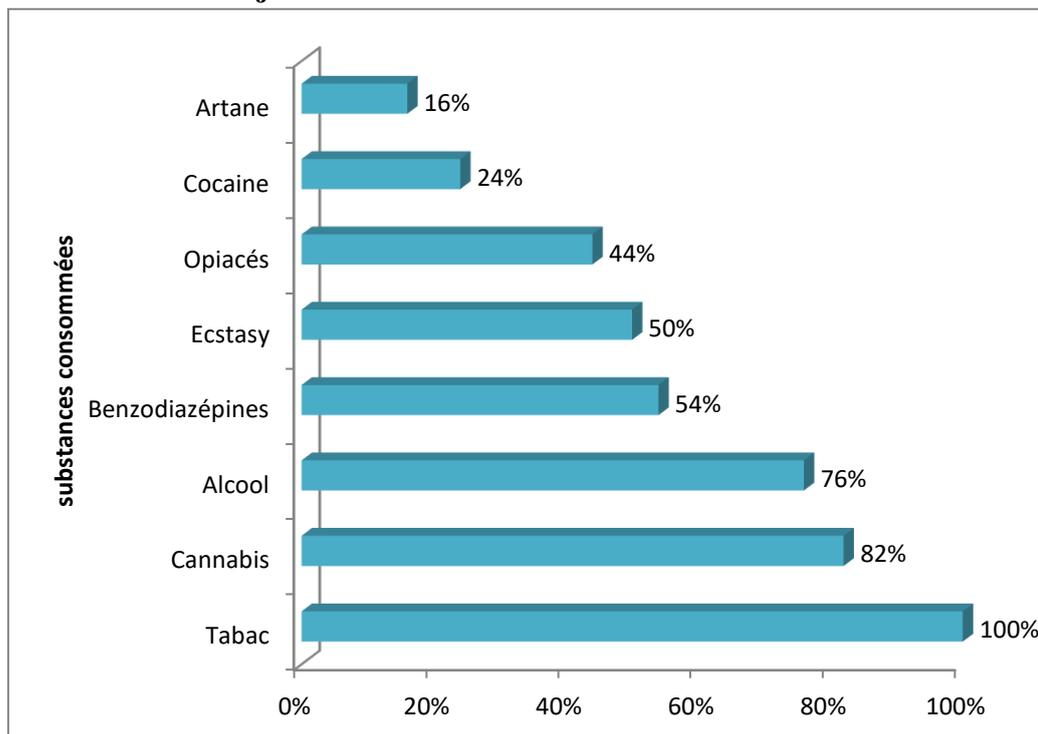


Figure 23 : Répartition des substances consommées autre que la prégabaline dans la population.

Tous les patients étaient des fumeurs ; 82% consommaient le cannabis, 76% consommaient de l'alcool, 54% prenaient les benzodiazépines (bromazépam et clonazépam).

CHAPITRE II : RESULTATS

De plus, on a constaté un usage occasionnel de certains produits : 50% déclaraient consommer l'ecstasy, 44% les opiacés (tramadol, codéine et buprénorphine), 24% la cocaïne et 16% pour le trihexyphenidyle (artane®).

1.2.5 Problèmes judiciaires relatifs à l'addiction

34% (n=17) des patients ont eu des problèmes judiciaires relatifs à leur addiction.

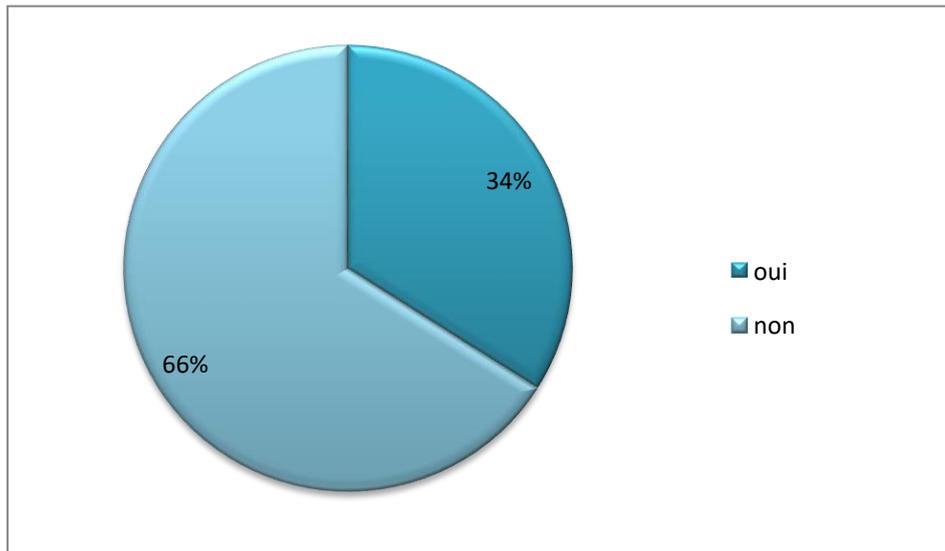


Figure 24 : Répartition de la population selon l'existence de problèmes judiciaires.

1.3 Prise en charge de l'addiction à la prégabaline

1.3.1 Traitement d'aide au sevrage

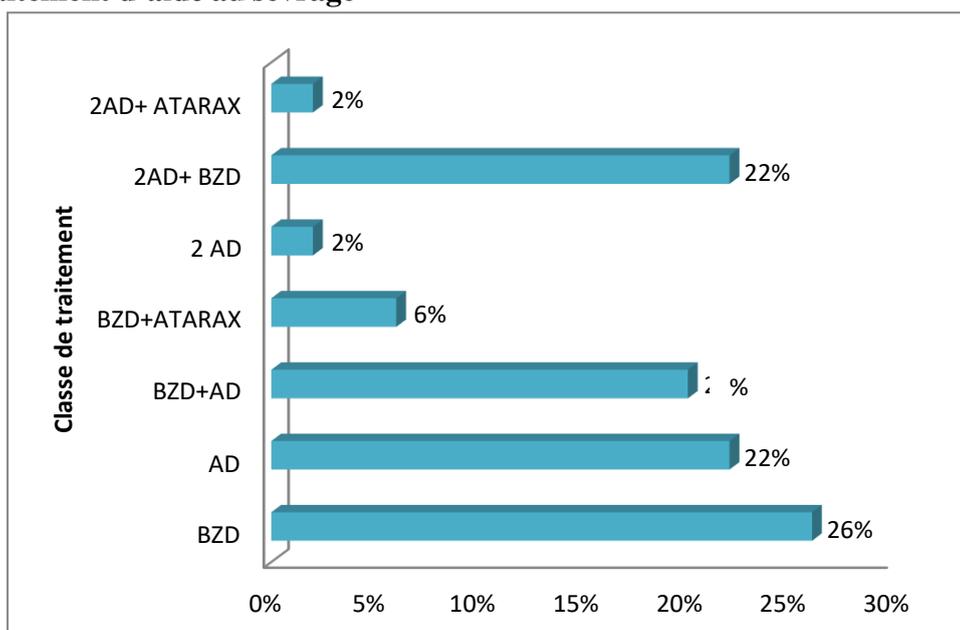


Figure 25 : Répartition de la population selon le traitement d'aide au sevrage.

CHAPITRE II : RESULTATS

48% (n=24) des patients étaient sous monothérapie : **26%** étaient traités par une benzodiazépine, et **22%** par un antidépresseur. **28%** (n=14) des patients étaient sous association de deux molécules à savoir : une BZD + un AD chez **20%** des patients, une BZD+ hydroxyzine chez **6%** des patients et **un** patient sous 2 AD. La trithérapie est retrouvée dans **24%** (n=12) des cas : **22%** des patients sont traités par une association de deux AD et une BZD, et **un** patient traité par deux AD et hydroxyzine.

Le tableau suivant représente les molécules utilisées de chaque classe.

Tableau X: Molécules utilisées dans la prise en charge du sevrage dans la population.

classe	molécule	nombre de patients (%)	
BZD	Prazéпам	23 (46%)	
	Chlorazéпate	14 (28%)	
AD	ADT	Amitriptyline	24 (48%)
		Trimipramine	3 (6%)
	ISRS	Fluoxétine	14 (28%)
		Paroxétine	2 (4%)
	Autres AD	Miansérine	4 (8%)
	Autre anxiolytique	Hydroxyzine	4 (8%)

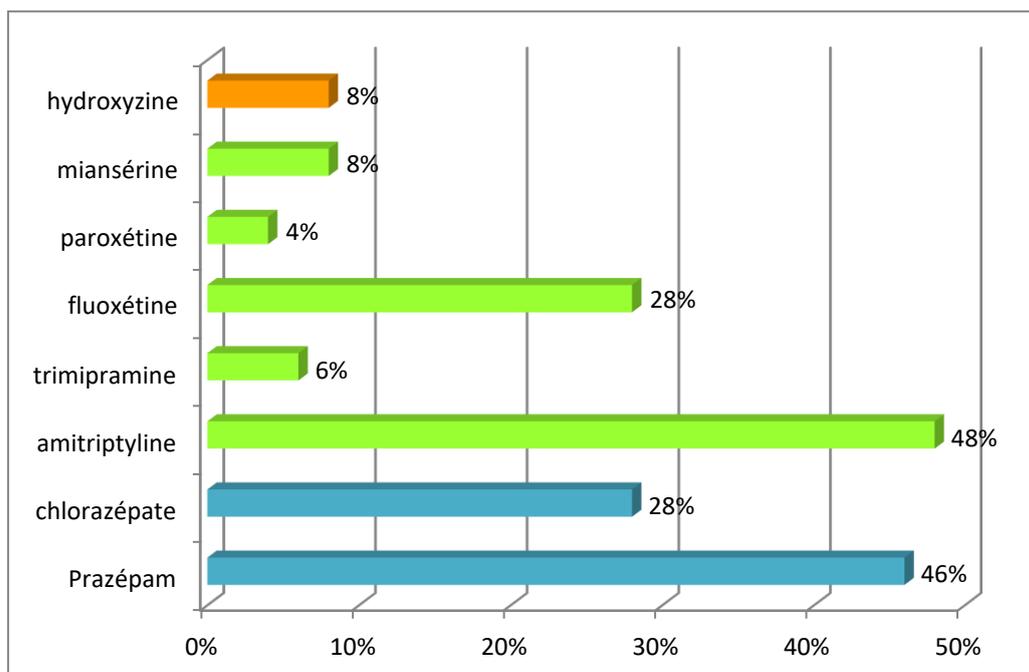


Figure 26 : Molécules utilisées dans la prise en charge dans la population.

CHAPITRE II : RESULTATS

1.3.2 Hospitalisation

14% (n=7) des patients ont eu recours au moins une fois à une hospitalisation dans un centre de cure de désintoxication (CDD) (6 patients au CCD Sidi Chahmi Oran et un patient au CCD Frantz Fanon Blida).

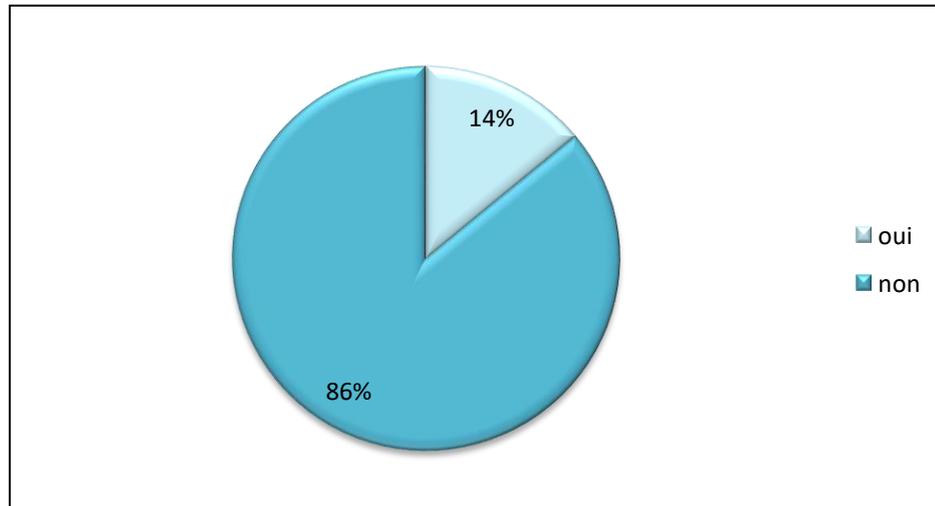


Figure 27 : Répartition des hospitalisés dans la population.

1.3.3 Prise en charge non médicamenteuse

24% (n=12) des patients ont bénéficié d'une prise en charge non médicamenteuse type psychothérapie au sein du service de psychiatrie ou de psychologie du CHU Tlemcen.

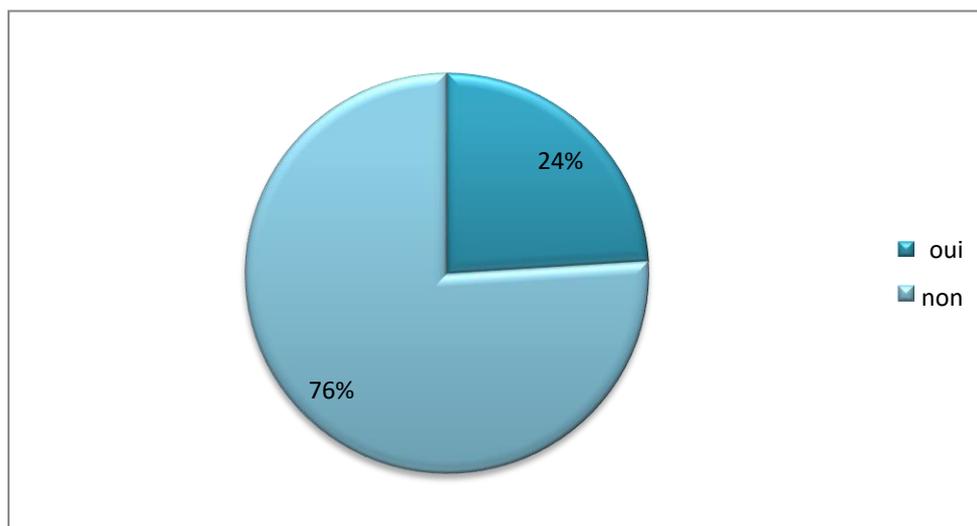


Figure 28 : Répartition des patients suivant une psychothérapie.

CHAPITRE II : RESULTATS

1.3.4 Pratique de sport

52% (n=26) des patients déclaraient pratiquer une activité sportive sur conseil de leur médecin traitant.

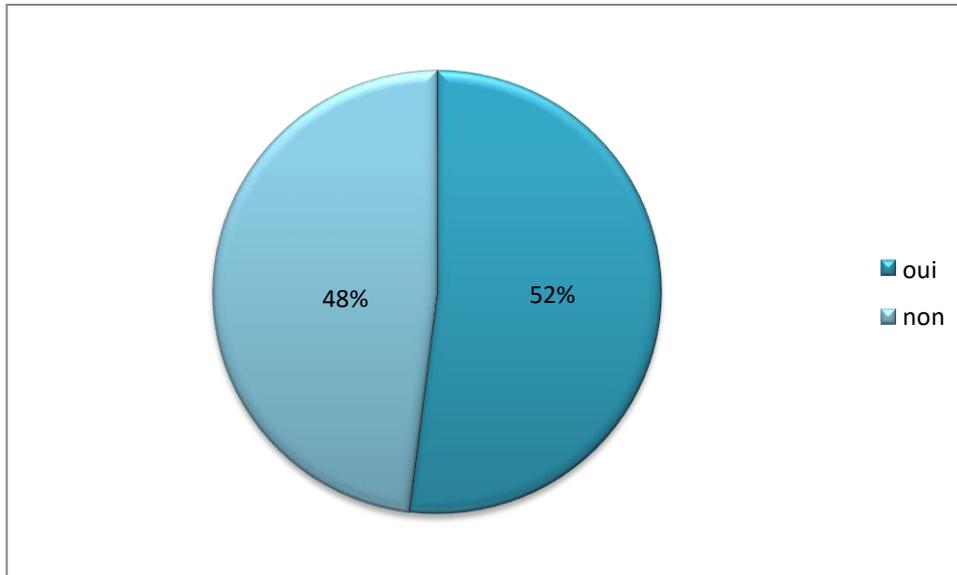


Figure 29: Répartition des patients pratiquant une activité sportive.

CHAPITRE II : RESULTATS

2 Résultats de l'étude comparative

2.1 Caractéristiques de la population retenue pour l'étude comparative

Vingt patients étaient retenus pour l'étude comparative, deux groupes de dix patients étaient constitués par randomisation ; le premier groupe recevait le prazépam comprimé de 10mg deux fois par jours ; le deuxième groupe recevait l'amitriptyline solution buvables gouttes 40mg/ml à raison de 5 gouttes le matin et 20 gouttes le soir ; pour les deux groupes la durée d'évaluation était de quinze jours. Les caractéristiques de l'âge et de la consommation de la prégabaline sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI: Caractéristiques de la population retenue pour l'étude comparative.

	groupe prazépam	groupe amitriptyline	différence significative (si P<0.05)*
sexe H/F	10/0	10/0	NS
âge moyen en années ± SD min/max	23.10 ± 3.281 19 / 29	24.30 ± 5.25 18 / 35	t=-0.613 P=0.548
consommation journalière moyenne mg/j ± SD	1148.60 ± 524.36	1122.80 ± 527.214	t=0.11 P=0.914
âge moyen de début de la consommation ±SD min / max	20.10 ± 3.213 15 / 27	21.50 ± 4.301 17 / 30	t=-0.825 P=0.42
ESS à j0 (moyenne ±SD)	39.40 ± 13.664	39.60 ± 14.152	t= -0.032 P=0.975
EOS à j0 (moyenne ±SD)	3.30 ± 0.823	2.90 ± 0.994	t= 0.980 P=0.340
craving à j0	/	/	khi ² = 0.392 P= 0.531
PSQI à j0 (moyenne ±SD)	12.60± 3.406	13.10 ± 3.479	t=-0.325 P= 0.749

*les différences significatives (P<0.05) des variables nominales (sexe ratio, craving) et des variables quantitatives (âge moyen, consommation moyenne, et âge de début de la consommation, score ESS, score EOS, score PSQI) ont été déterminé par le test khi-deux et le test-t de Student respectivement.

SD : écart-type, NS : non significative.

2.2 Groupe prazépam

2.2.1 La consommation journalière de prégabaline

Grace au traitement par prazépam la médiane de la consommation quotidienne de la prégabaline est passée de 1200mg/jour à 450 mg/jour (figure ci-après). La consommation journalière moyenne est passée de 1148.6 ± 524.36 mg/j à 420.0 ± 352.136 mg/j ; cette différence était **statistiquement significative (P= 0.000 < 0.05)**.

CHAPITRE II : RESULTATS

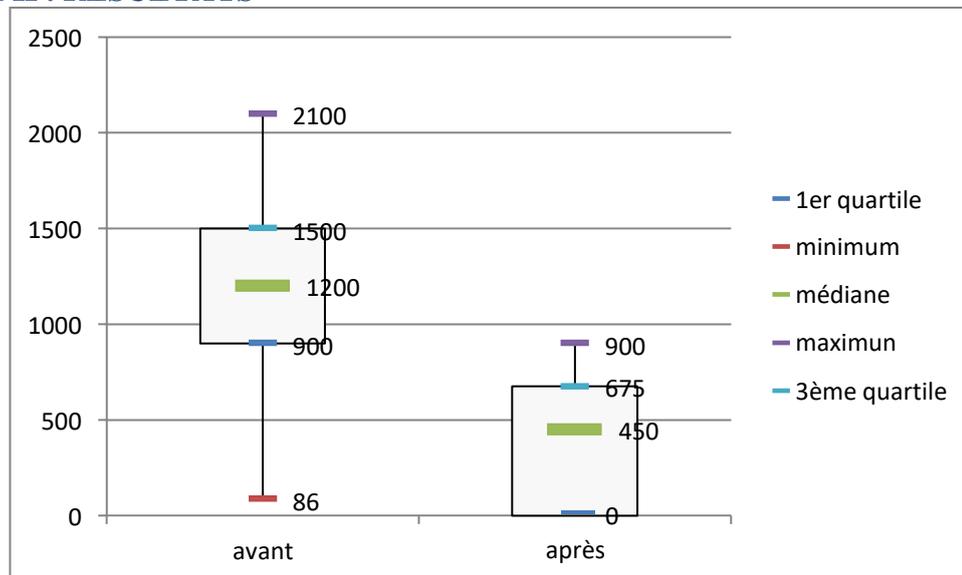


Figure 30 : Evolution de la consommation quotidienne de la prégabaline (en mg/jour) avant l'introduction du prazéпам et après 15 jours du traitement.

2.2.2 Sevrage

2.2.2.1 Echelle subjective du sevrage

La moyenne des scores totaux ESS est passée de 39.4 ± 13.664 avant le traitement par prazéпам à 14.6 ± 8.947 après 15 jours ; cette différence était **statistiquement significative** ($P= 0.000 < 0.05$).

Les diagrammes à barres ci-dessous représentent l'intensité de chaque item de l'ESS chez les patients recevant le prazéпам à j0 et à j15 ; classés par ordre décroissant :

- Le signe le plus fréquent était « je suis à bout de nerfs » : 90% des patients ont répondu extrêmement et 10% « intense ». A j15, les scores sont devenus 40% « intense », 20% « modéré » et 30% « léger » et seulement 10% « extrême ».
- 80% des patients était extrêmement anxieux, un patient l'était modérément alors qu'un autre ne l'était pas du tout. Après 15 jours de traitement, 40% ont répondu « intense », 20% « modéré » et 20% « léger », un patient a répondu « extrêmement » et un autre « pas du tout ».
- La nervosité était extrême selon 70% des patients, et intense chez les 30% restants. A j15 ; un patient était toujours extrêmement nerveux, 20% avaient une nervosité intense, 30% sont devenus modérément nerveux et 20% légèrement, un patient n'était pas du tout nerveux.

La comparaison de l'intensité de ces signes à j0 et j15 n'a pas montré de différences significatives (tableau ci-dessous).

CHAPITRE II : RESULTATS

Tableau XII: Résultats de comparaison des items les plus fréquents de l'ESS à j0 et j15.

item	valeur khi ²	signification (si P < 0.05)
je suis à bout de nerfs	2.593	0.459
je suis anxieux	10	0.265
je me sens nerveux	7.619	0.107
j'ai des tremblements	8.889	0.180
mes muscles tressautent	3.333	0.950
je transpire	4.286	0.638

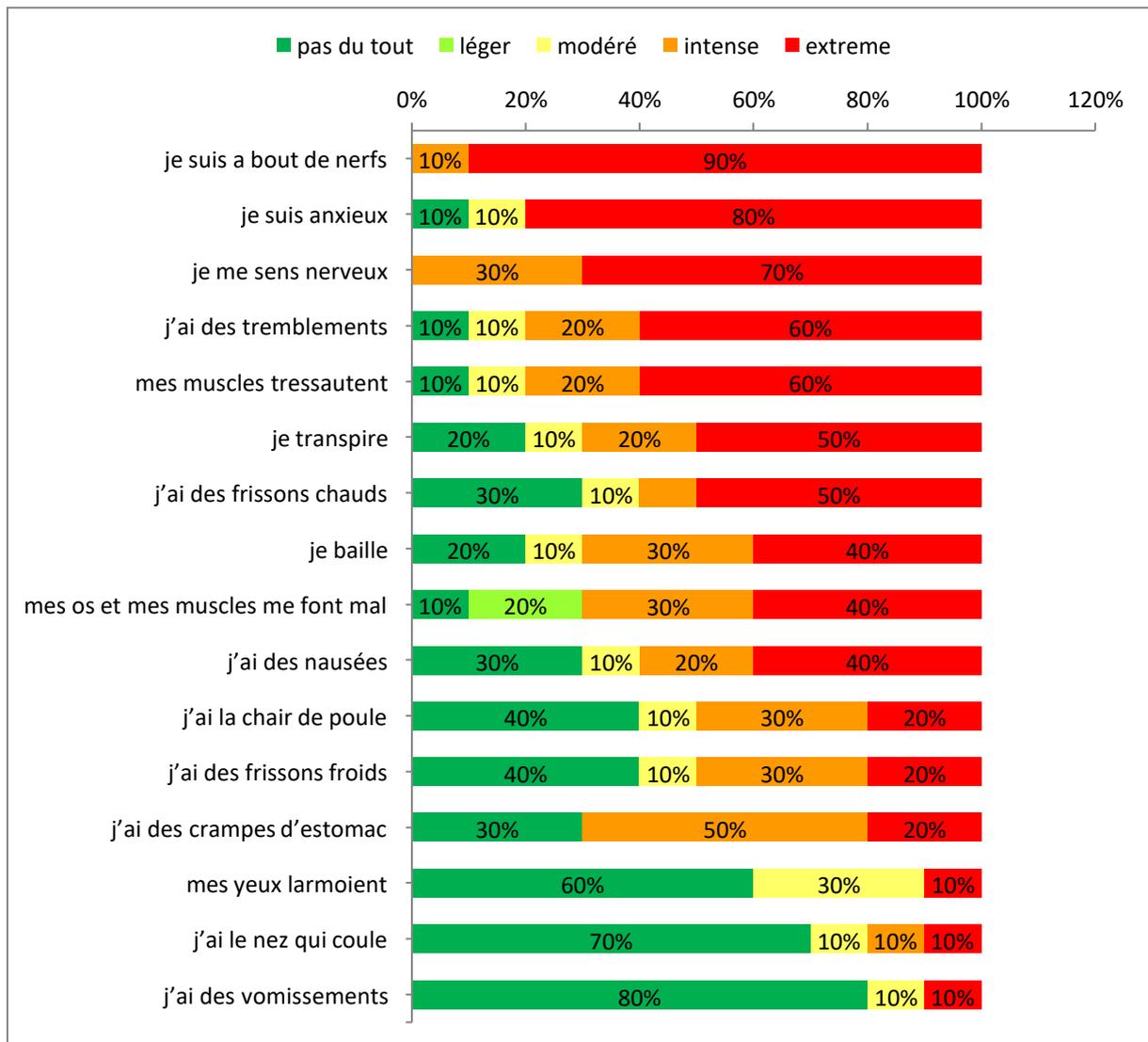


Figure 31 : Diagramme à barres représentant la répartition de l'intensité des items ESS en % avant traitement par prazépam par ordre décroissant.

CHAPITRE II : RESULTATS

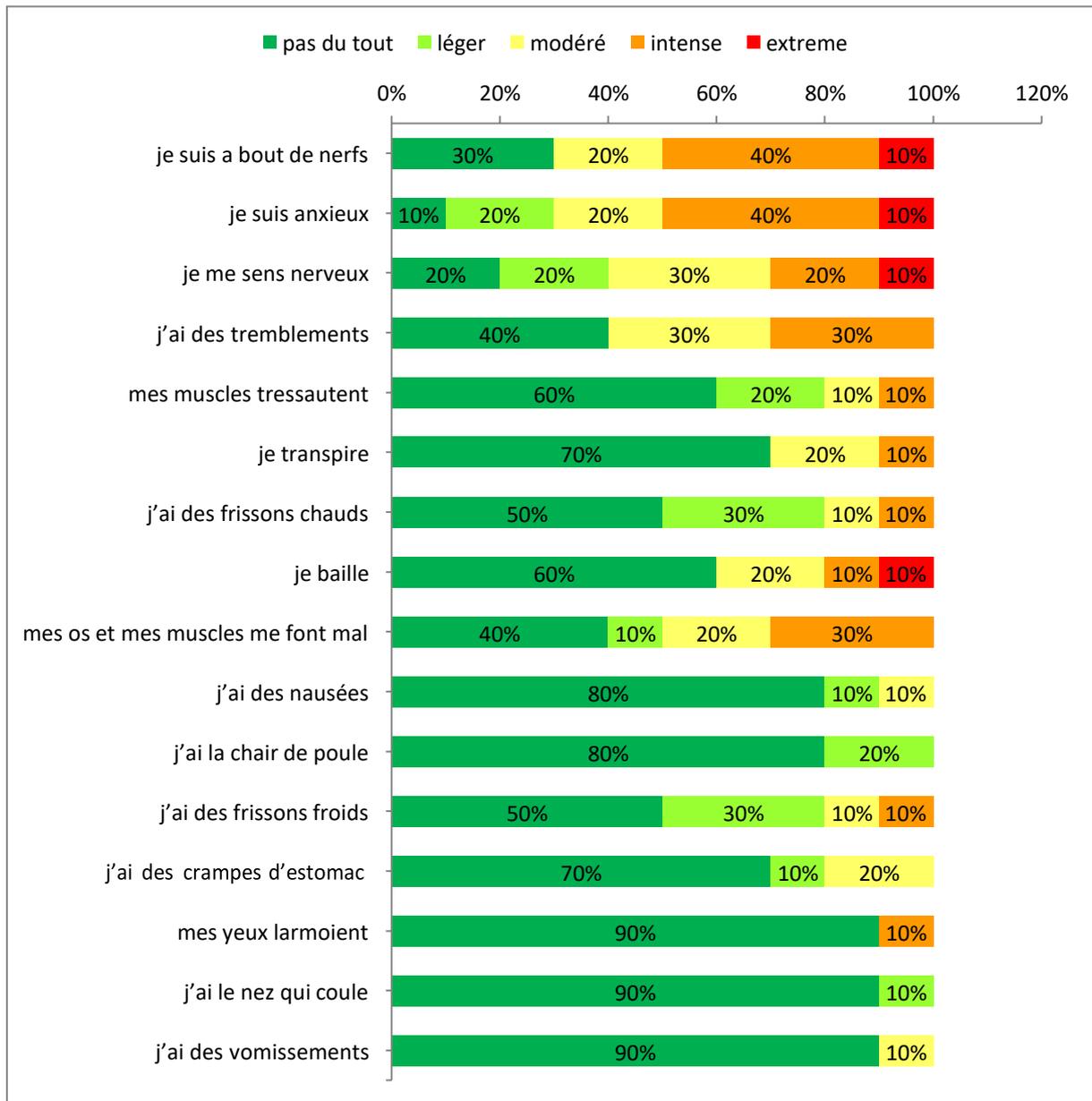


Figure 32 : Diagramme à barres représentant la répartition de l'intensité des items ESS dans le groupe recevant le prazépam à j15.

2.2.2.2 L'échelle objective du sevrage

Le score moyen de l'EOS avant le traitement par prazépam était de 3.30 ± 0.823 ; après 15 jours du traitement la moyenne est passée à 0.30 ± 0.675 ; cette diminution était **statistiquement significative (P=0.002)**.

La figure ci-dessous compare l'évolution des symptômes de sevrages observés chez ce groupe avant et après le traitement :

A j0, les signes les plus fréquemment observés étaient l'anxiété (80%), les tremblements des mains (60%) et l'agitation (fréquents changements de position (50%)). On observait une disparition quasi-totale de ces symptômes après 15 jours du traitement.

CHAPITRE II : RESULTATS

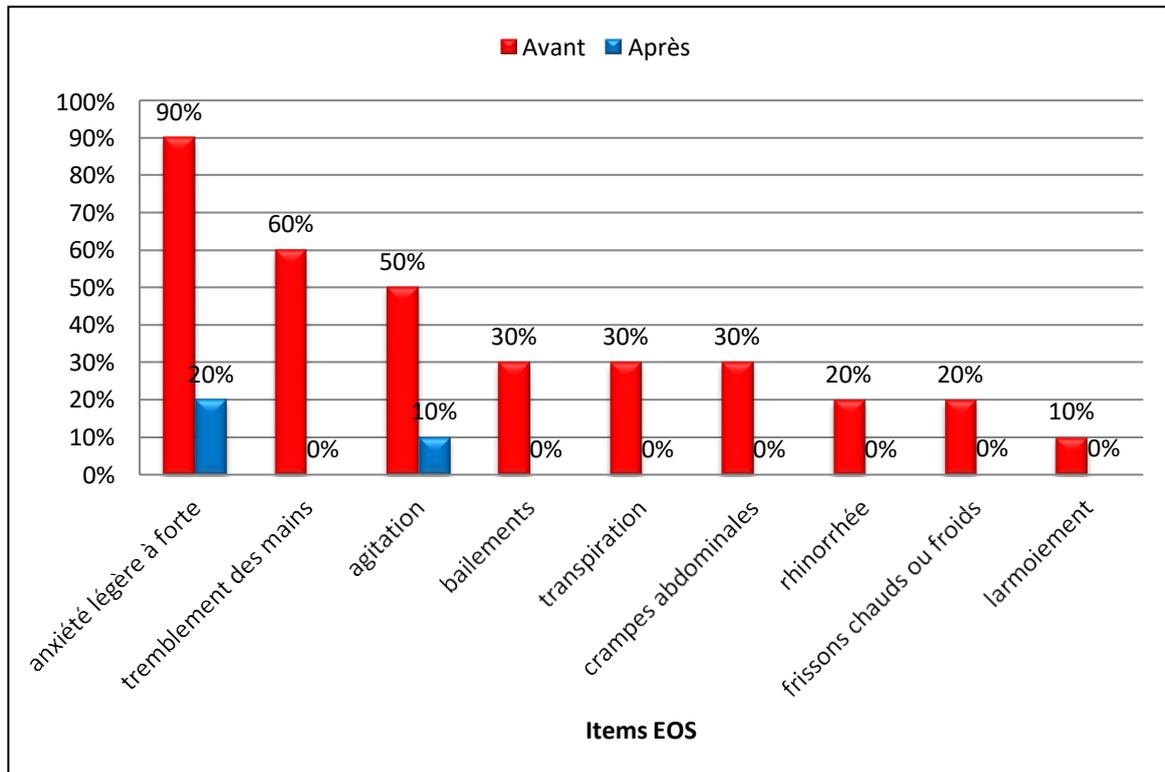
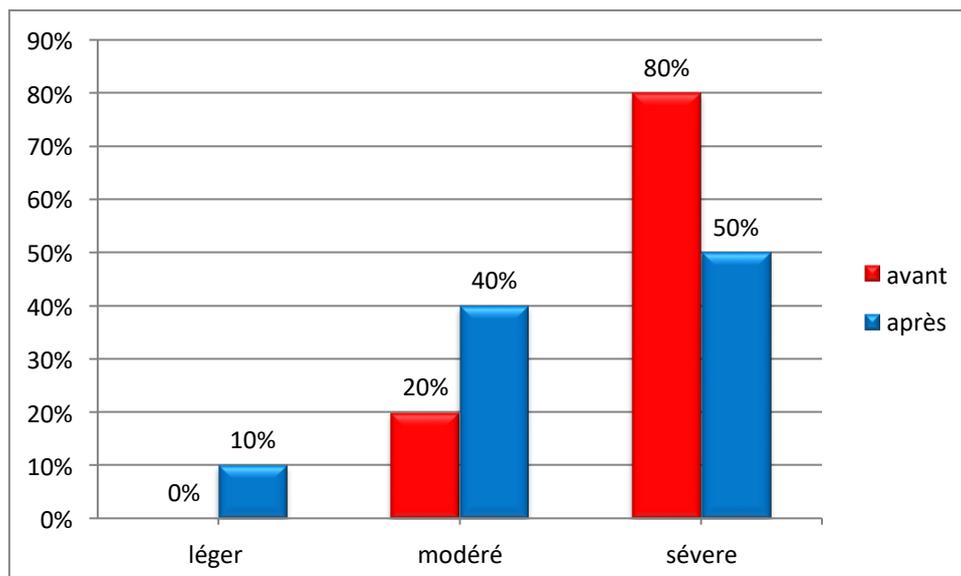


Figure 33 : Répartition des items EOS avant et après traitement par prazépam.

2.2.3 Craving

Avant le traitement, 80% des patients avaient un score du craving sévère et 20% avaient un score modéré. Après 15 jours du traitement, 50% avaient toujours un score sévère, 40% avaient un score modéré et un patient avait un score léger du craving. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($\chi^2 = 3.750$; $P = 0.153$).



léger : score 1-5 | modéré : 6-11 | sévère : 12-27

Figure 34: Intensité du craving à j0 et j15 dans le groupe prazépam

CHAPITRE II : RESULTATS

2.2.4 Qualité de sommeil (PSQI)

2.2.4.1 Composante 1 : qualité subjective du sommeil

Au début de l'étude, la moitié du groupe estimaient avoir une qualité de sommeil « très mauvaise », 40% « assez mauvaise » et 10% « assez bonne ». Après 15 jours de prise de prazéпам, la qualité de sommeil est devenue assez bonne selon 50% des patients, et assez mauvaise selon 30% d'entre eux, il est à noter qu'un patient avait toujours un sommeil très mauvais et un autre le décrivait comme étant très bon.

La différence entre les pourcentages à j0 et j15 n'était pas statistiquement significative (P=0.731).

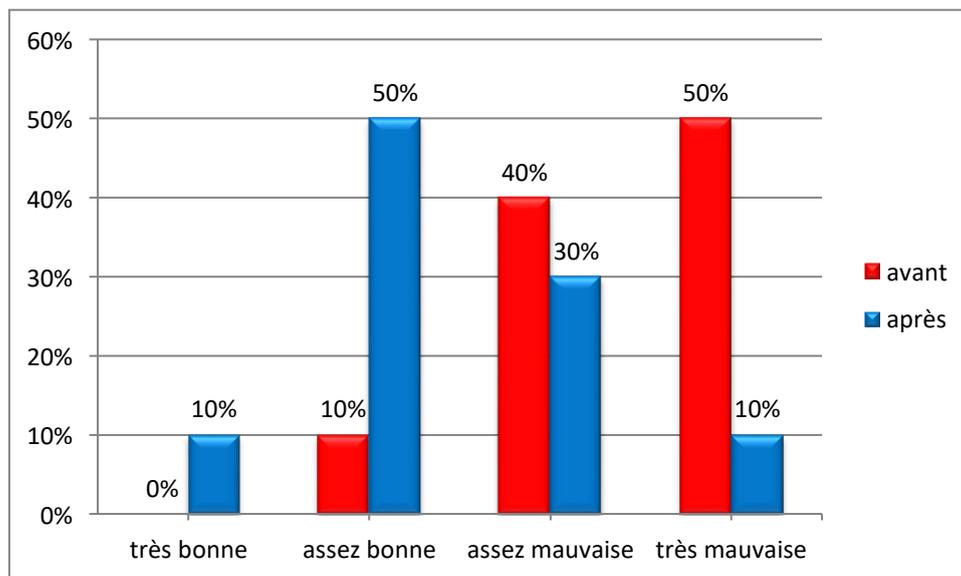


Figure 35: Qualité subjective du sommeil avant et après traitement par prazéпам.

2.2.4.2 Composante 2 : latence du sommeil

Avant début de traitement, 80% des patients avaient une latence de sommeil supérieure à 60 minutes, et 20% l'estimaient entre 31 et 60 minutes. Après 15 jours, 40% des patients s'endormaient entre 31 et 60 minutes, et 40% entre 16 et 30 minutes ; un patient prenait moins de 15 minutes pour s'endormir et un autre plus de 60 minutes. Cette différence n'était pas statistiquement significative (P= 0.29).

CHAPITRE II : RESULTATS

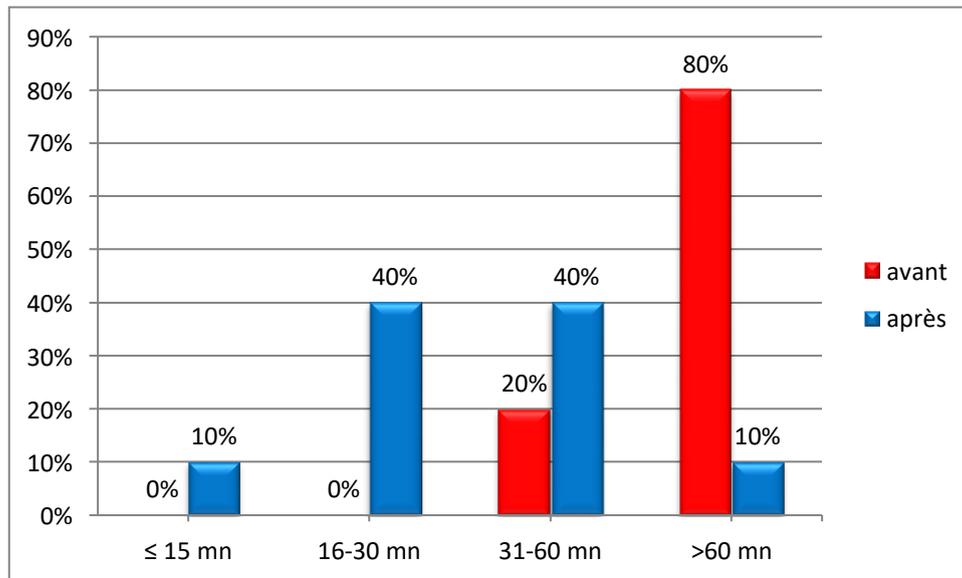


Figure 36: Latence du sommeil avant et après traitement par prazépam.

2.2.4.3 Composante 3 : durée du sommeil

A j0, 60% des patients estimaient leur durée de sommeil entre 6 et 7 heures ; alors que 40% déclaraient dormir moins de 5 heures par nuit. A j15, 60% des patients dormaient plus de 7 heures ; 20% entre 6 et 7 heures et 20% entre 5 et 6 heures.

Cette augmentation de la durée de sommeil n'était pas statistiquement significative ($P=0.108 > 0.05$).

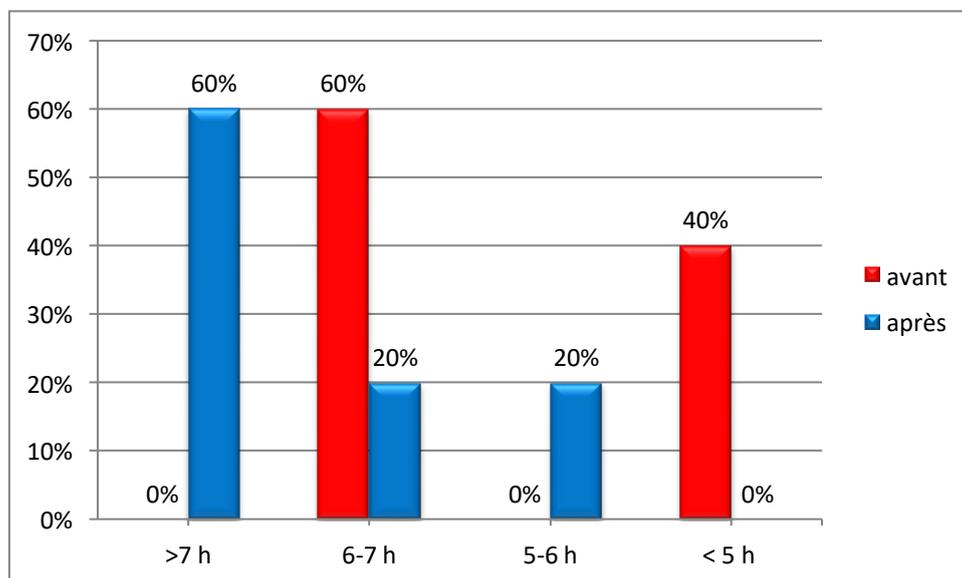


Figure 37: Durée du sommeil avant et après traitement par prazépam.

2.2.4.4 Composante 4 : efficacité habituelle du sommeil

Cette composante est calculée par la formule suivante :

$$\text{Efficacité habituelle en \%} = (\text{nb heures du sommeil} / \text{nb heures au lit}) * 100$$

CHAPITRE II : RESULTATS

Avant le traitement, le score moyen de l'efficacité de sommeil était $65.20 \% \pm 17.351$, cette moyenne est devenue $7.90 \% \pm 7.781$ à 15 jours. Cette différence était statistiquement significative ($P = 0.007 < 0.05$).

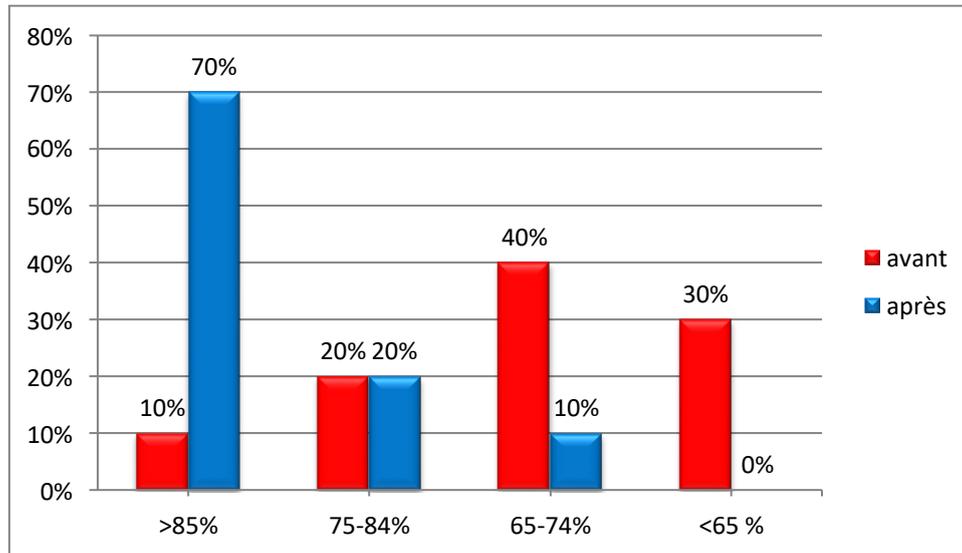


Figure 38: Efficacité habituelle du sommeil avant et après traitement par prazépam.

2.2.4.5 Composante 5 : troubles du sommeil

Initialement, les troubles du sommeil les plus rapportés par les patients étaient : le réveil précoce ou au milieu de la nuit trois à quatre fois par semaine chez 40% des patients ; les cauchemars qui se répétaient souvent chez 40% des patients ; et les douleurs à une fréquence variable. Après 15 jours de la prise du traitement, la fréquence de ces troubles a légèrement diminué, mais cette différence n'était pas significative ($P = 0.287 > 0.05$).

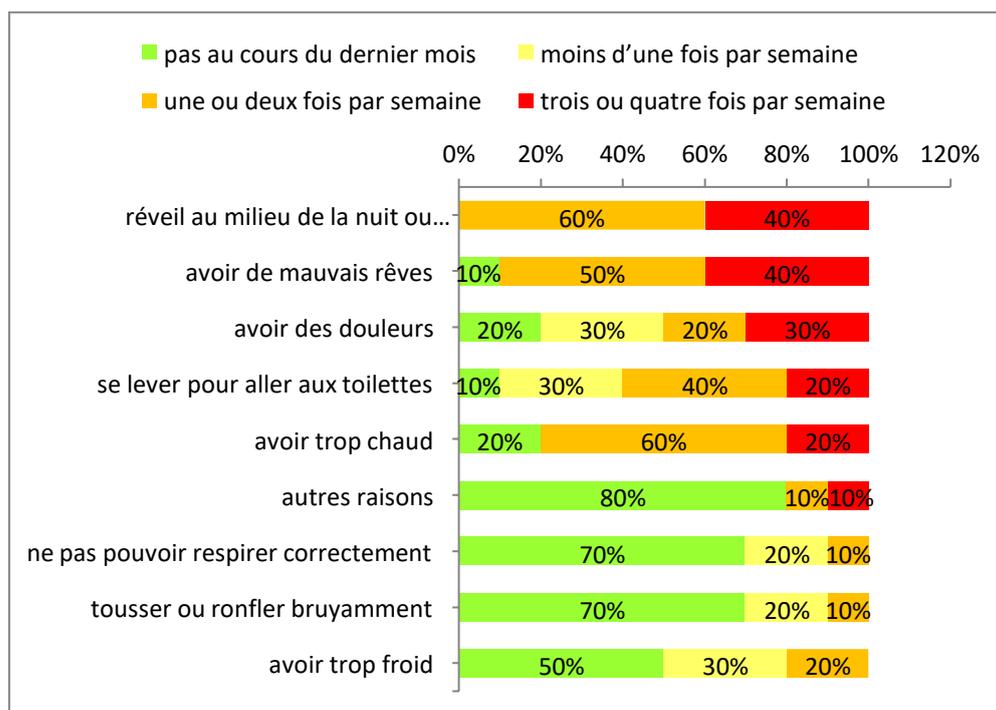


Figure 39: Troubles du sommeil rapportés avant traitement par prazépam.

CHAPITRE II : RESULTATS

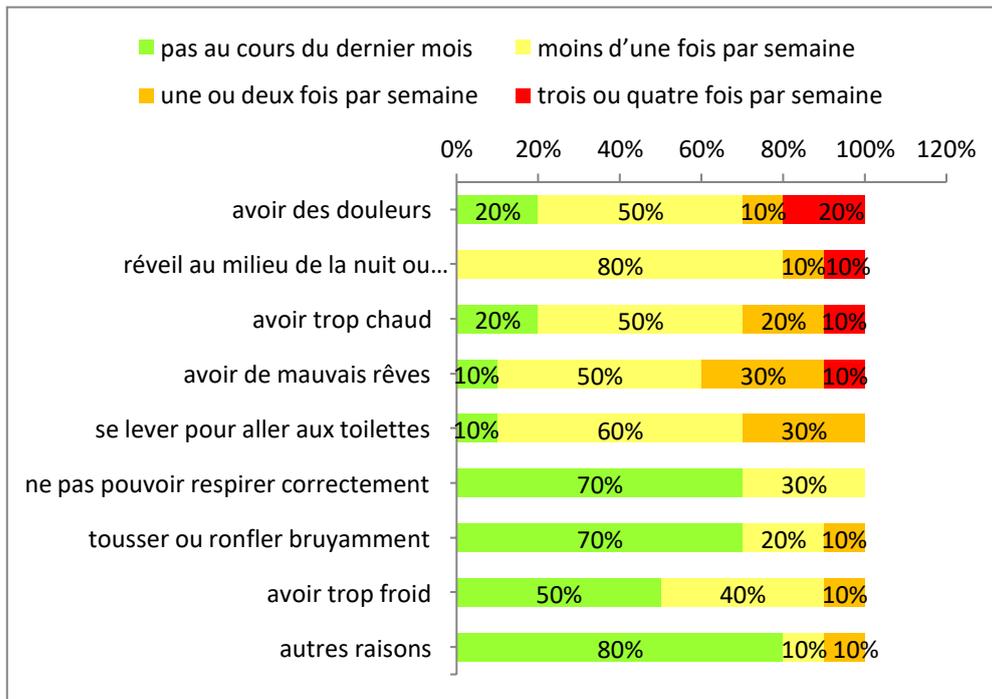


Figure 40: Troubles du sommeil rapportés après traitement par prazépam.

2.2.4.6 Composante 6 : utilisation d'un médicament du sommeil

Pendant la période de l'étude, aucun patient n'a déclaré consommer un médicament hypnotique.

2.2.4.7 Composante 7 : mauvaise forme durant la journée

Initialement, 30% des patients présentaient des difficultés importantes à réaliser leurs activités diurnes avec enthousiasme. Après 15 jours de prise du traitement, 70% déclaraient ne plus avoir des difficultés à effectuer leurs activités. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($P=0.313 > 0.05$).

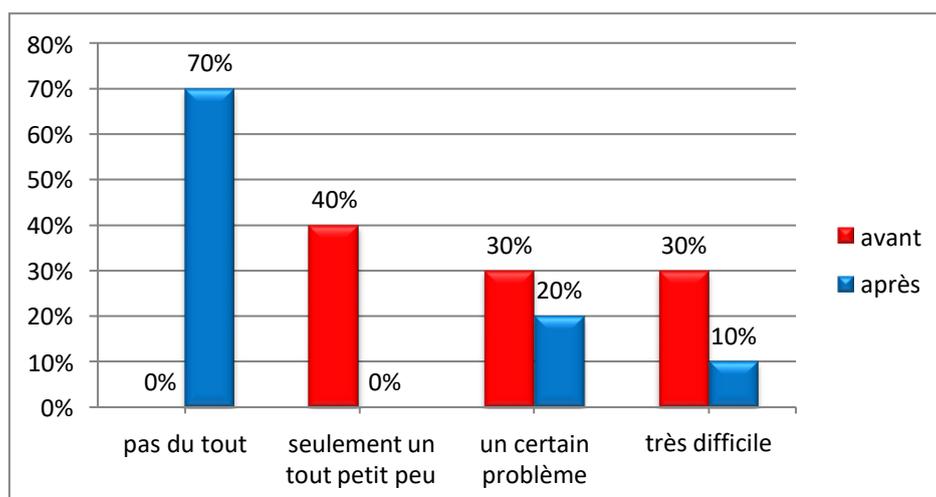


Figure 41: Niveaux de difficultés à effectuer des activités journalières avec enthousiasme avant et après traitement par prazépam.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.2.4.8 Score global PSQI

Avant l'introduction de traitement tous les patients avaient un score supérieur à 5 et donc étaient des mauvais dormeurs.

Après 15 jours du traitement : 50% des patients avaient un score inférieur ou égal à 5 et sont devenus de bons dormeurs ; alors que 50% qui restent étaient toujours considérés comme mauvais dormeurs.

Le score PSQI moyen est passé de 12.60 ± 3.406 avant le traitement à 6.90 ± 3.90 à j 15 ; cette différence était **statistiquement significative** ($P=0.001 < 0.05$).

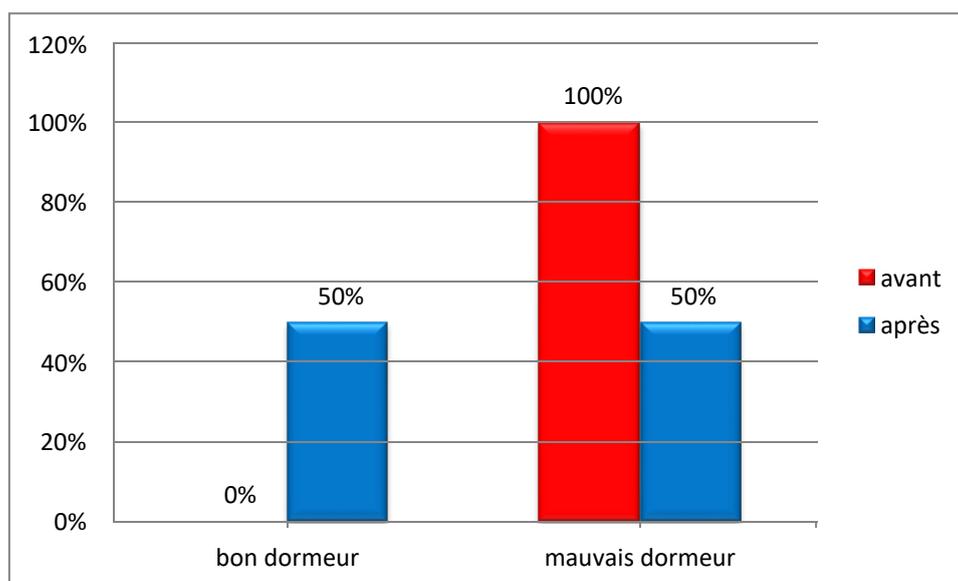


Figure 42 : répartition des bons et mauvais dormeurs avant et après traitement par prazéпам.

Le tableau suivant résume les résultats du groupe prazéпам.

Tableau XIII: Résumé des résultats du groupe prazéпам.

Echelle	avant le traitement moyenne \pm SD	après le traitement moyenne \pm SD	différence significative* si $P < 0.05$
Consommation Journalière	1148.6 ± 524.36	420.0 ± 352.136	t= 5.572 P=0.000
ESS	39.4 ± 13.664	14.6 ± 8.947	t= 8.394 P= 0.000
EOS	3.30 ± 0.823	0.30 ± 0.675	t= 10.062 P=0.002
PSQI	12.60 ± 3.406	6.90 ± 3.90	t=4.505 P=0.001
Craving	/	/	khi ² =3.750 P=0.153

*les différences significatives bilatérales ($P < 0.05$) des variables quantitatives appariées ont été déterminés au moyen du test-t de Student ; et par le test de khi² pour le craving.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.3 Groupe amitriptyline

2.3.1 Consommation journalière

La consommation médiane est passée de 1200mg / jour à 600 mg/jour ; la dose journalière moyenne est passée de 1122.80 ± 527.214 mg/ jour à 660.0 ± 609.178 mg/jour ; cette différence est **statistiquement significative (P=0.001)**.

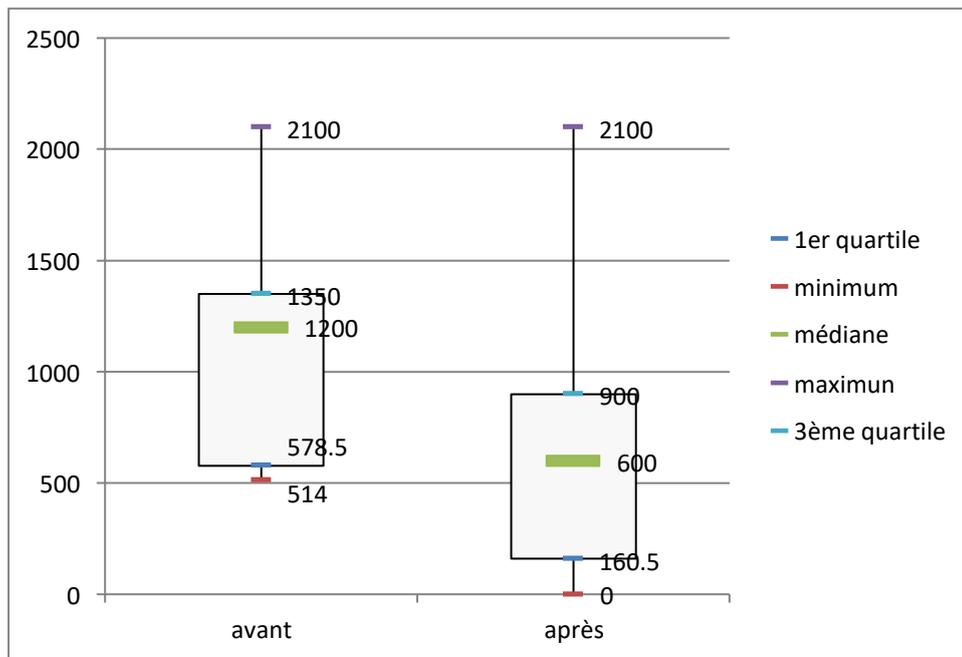


Figure 43 : Evolution de la consommation quotidienne avant et après traitement par amitriptyline.

2.3.2 Sevrage

2.3.2.1 Echelle subjective du sevrage

Le score ESS moyen avant le traitement était 39.60 ± 14.152 , il est devenu 24.90 ± 11.532 à j15 ; cette diminution était **statistiquement significative (P=0.000)**.

Les diagrammes à barres ci-dessous représentent l'intensité de chaque item de l'ESS chez les patients recevant l'amitriptyline à j0 et à j15 ; classés par ordre décroissant :

- Le signe le plus fréquent était « je me sens nerveux » : 100% des patients ont répondu extrêmement. A j15, les scores sont devenus 30% « intense », 50% « modéré » et 20% « extrême ».
- 90% des patients étaient extrêmement anxieux avant la prise du traitement. Après 15 jours, 50% ont répondu « intense », 30% « modéré », un patient a répondu « extrêmement » et un autre « pas du tout ».

CHAPITRE II : RESULTATS

- Pour l'item « je suis à bout de nerfs » 90% des patients ont répondu extrêmement, et un patient a répondu intensément. A j15, 30% avaient une nervosité intense, 60% « modérée » et 10% « légère ».

La comparaison de l'intensité de ces signes à j0 et j15 a montré les résultats suivants :

Pour les deux items « je suis anxieux » et « mes muscles et mes os me font mal » ; les différences entre j0 et j15 étaient statistiquement significatives ($P < 0.05$).

Tableau XIV: Comparaison entre les items les plus fréquents de l'ESS à j0 et j15 pour le groupe Amitriptyline.

item	valeur khi ²	signification (si $P < 0.05$)
je me sens nerveux	1.111	0.574
je suis anxieux	10	0.019
je suis à bout de nerfs	0.741	0.690
je transpire	11.429	0.076
mes os et mes muscles me font mal	14.286	0.027
j'ai des tremblements	10.833	0.211

CHAPITRE II : RESULTATS

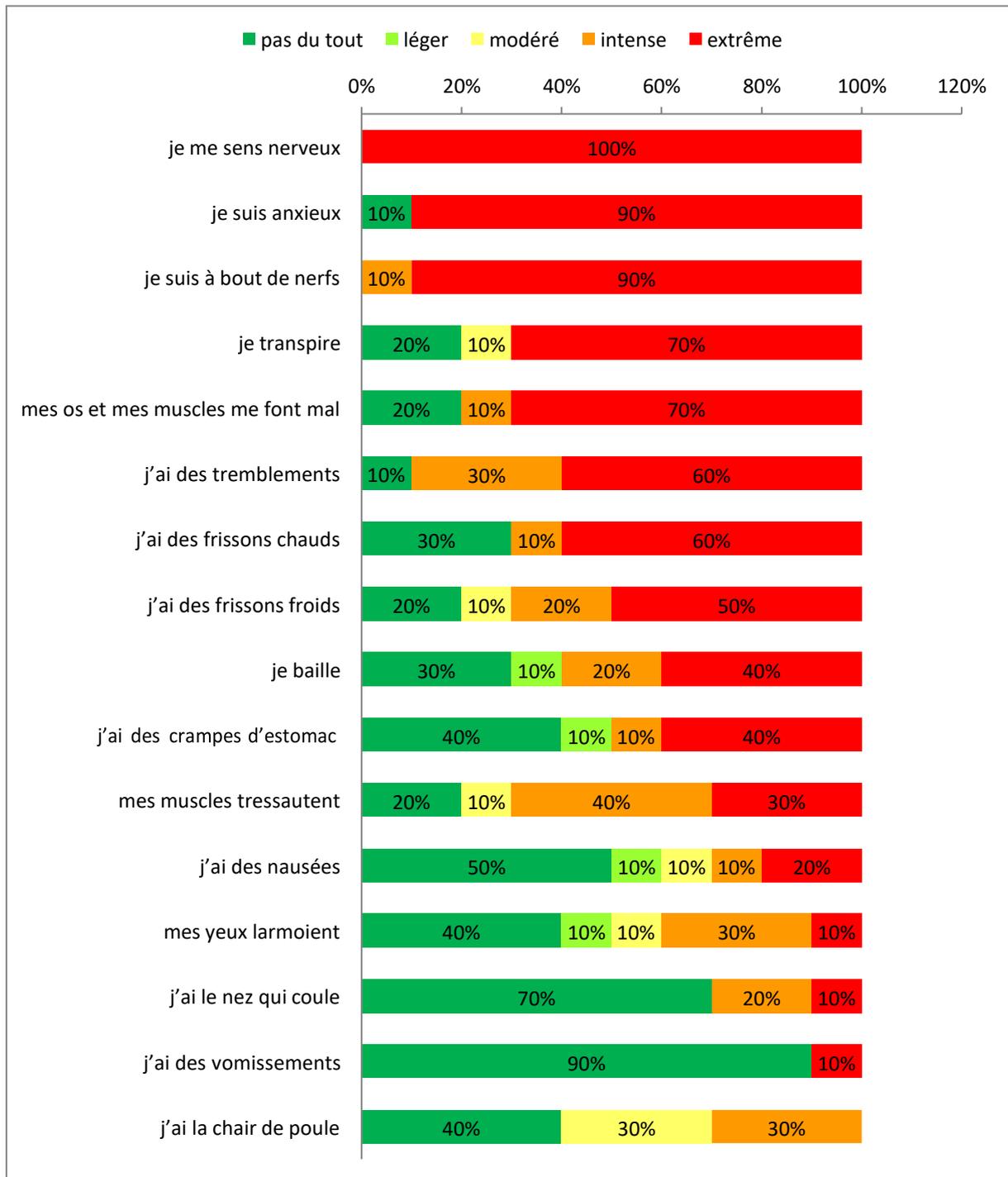


Figure 44: Répartition de l'intensité des items ESS en % avant traitement par amitriptyline.

CHAPITRE II : RESULTATS

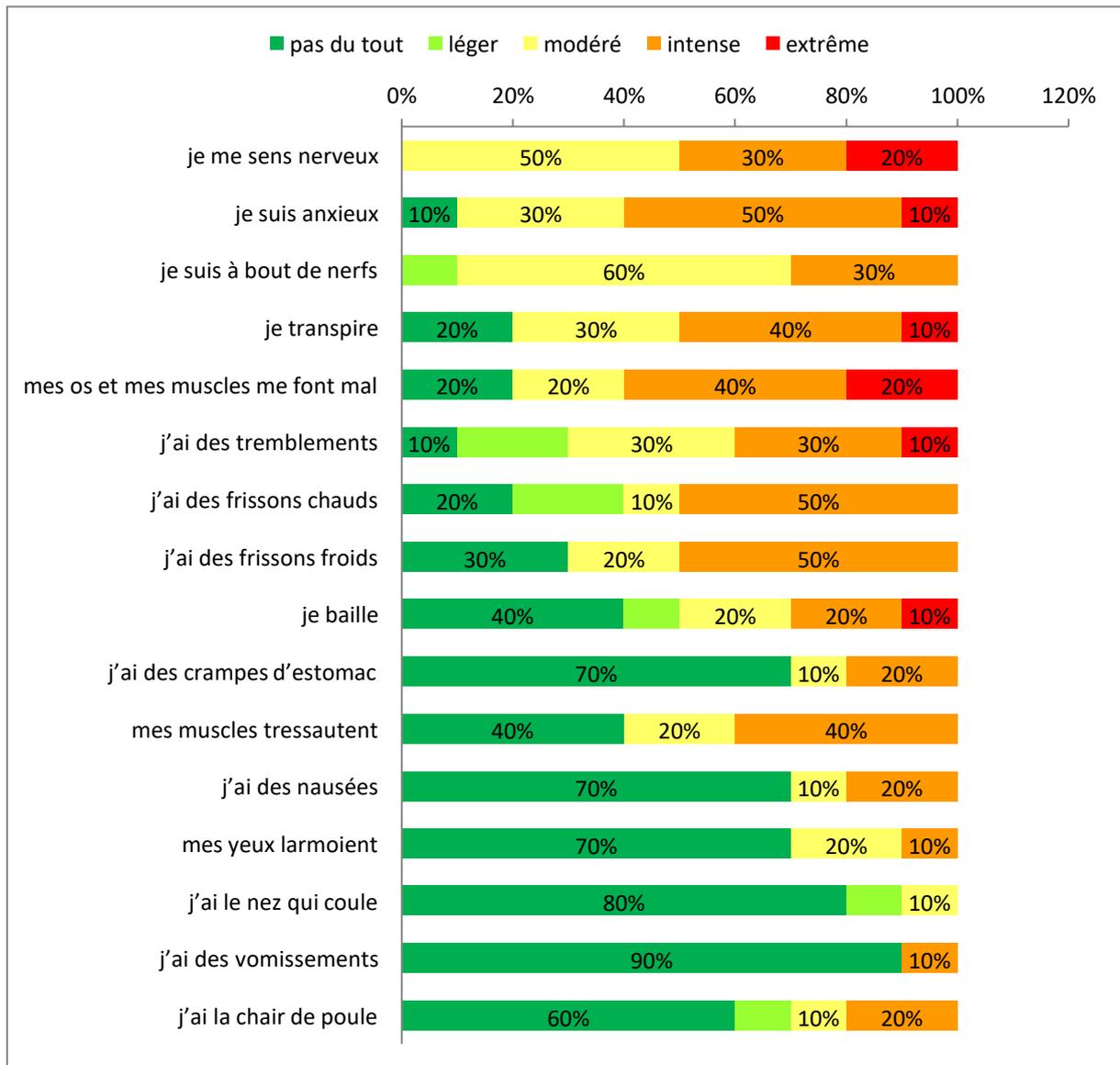


Figure 45 : Répartition de l'intensité des items ESS en % après traitement par amitriptyline.

2.3.2.2 Echelle objective du sevrage

Le score EOS moyen est passé de 2.90 ± 0.994 avant traitement par amitriptyline à 1.00 ± 0.667 à j15 ; cette différence était **statistiquement significative** ($P=0.001 < 0.05$).

La figure ci-dessous compare l'évolution des symptômes de sevrages observés chez ce groupe avant et après le traitement :

A j0, les signes les plus évoqués étaient l'anxiété (80%), les tremblements des mains (70%) et l'agitation (fréquents changements de position (50%)). Après 15 jours, l'anxiété persistait chez 50% des patients, 30% d'entre eux étaient agités, un patient avait des tremblements et un autre avait une transpiration ; les autres symptômes ont disparus.

CHAPITRE II : RESULTATS

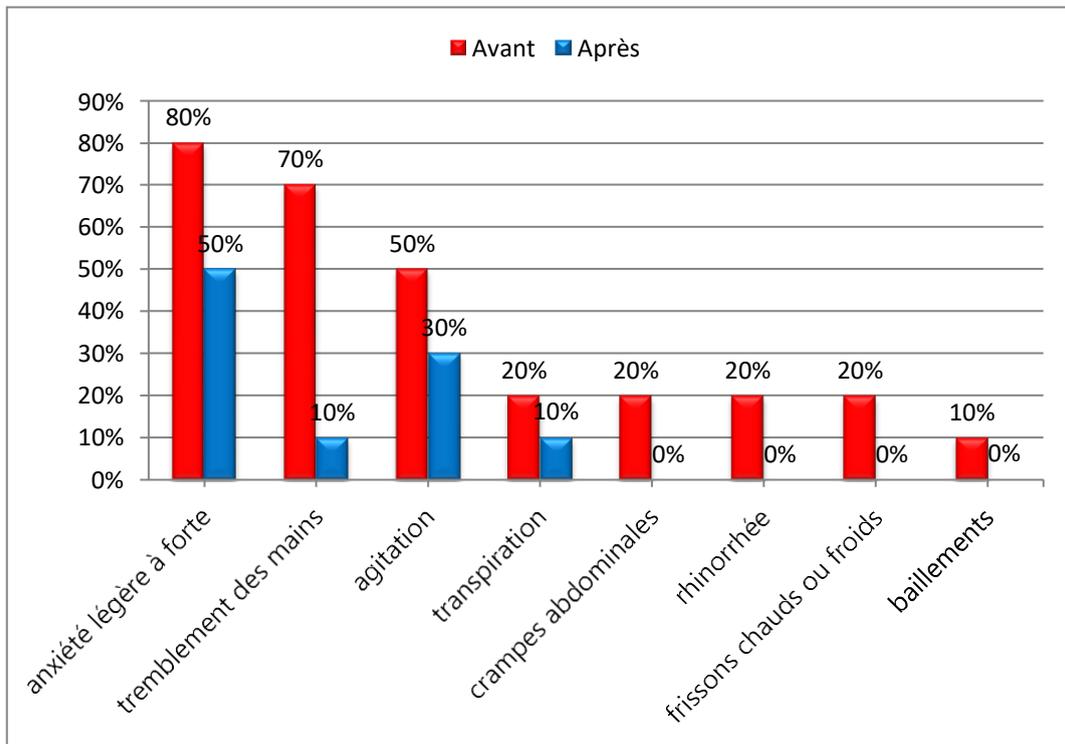
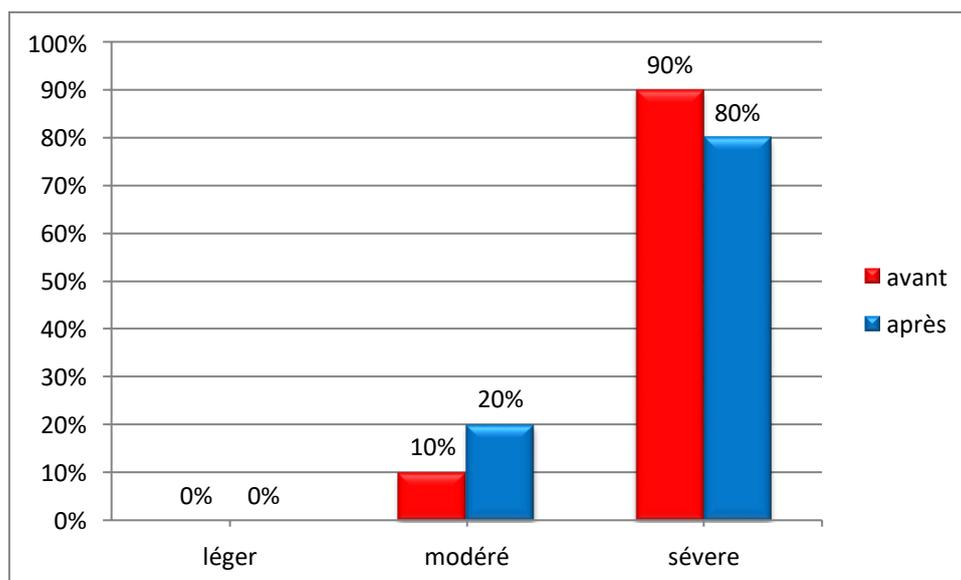


Figure 46 : Répartition des symptômes observés chez les patients avant et après traitement par amitriptyline.

2.3.3 Craving

Avant la prise de l'amitriptyline ; 90% des patients avaient un score de sevrage sévère (entre 12 et 27) ; et un patient avait un score modéré (entre 6 et 11). A j15, on notait que 20% des patients seulement avaient un score modéré, les 80% qui restaient avaient toujours un score considéré comme sévère. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($\chi^2=4.444$; $P=0.200$).



léger : score 1-5 | modéré : 6-11 | sévère : 12-27

Figure 47: Intensité du craving à j10 et j15 dans le groupe amitriptyline.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.3.4 Qualité de sommeil (PSQI)

2.3.4.1 Composante 1 : qualité subjective du sommeil

Au début de l'étude, 80% des patients estimaient avoir une qualité de sommeil « très mauvaise » et 20% « assez bonne ». Après 15 jours de prise de prazépam, la qualité de sommeil est devenue assez bonne selon 60% des patients, et 40% d'entre eux la décrivaient comme étant très bonne. La différence entre les pourcentages à j0 et j15 n'était pas statistiquement significative ($P=0.053$).

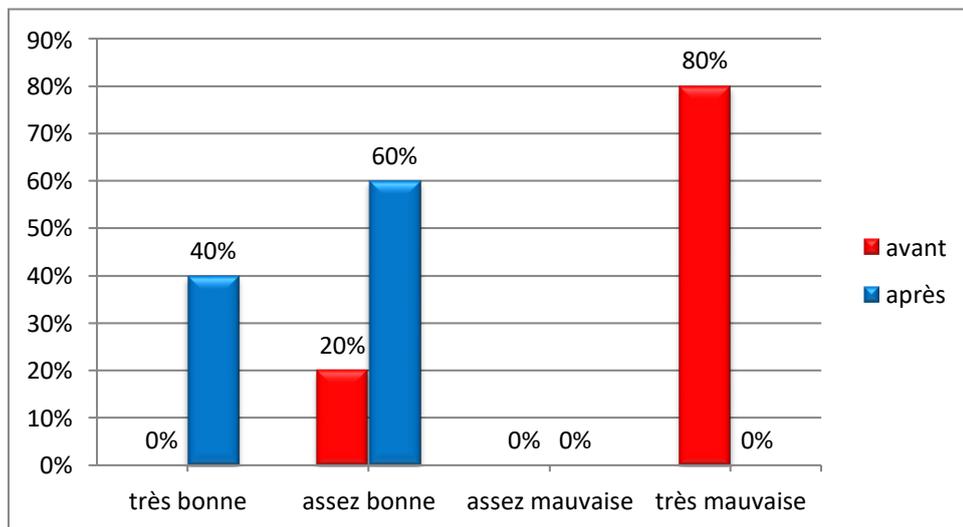


Figure 48: Qualité subjective du sommeil avant et après traitement par amitriptyline

2.3.4.2 Composante 2 : latence du sommeil

Avant début de traitement, 60% des patients avaient une latence de sommeil supérieure à 60 minutes, et 20% l'estimaient entre 31 et 60 minutes, un patient entre 16 et 30 minutes et un autre <15 minutes. Après 15 jours, 40% des patients avaient toujours une latence supérieure à 60 minutes, 20% entre 16 et 30 minutes ; et 40% prenaient moins de 15 minutes pour s'endormir. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($P= 0.125$).

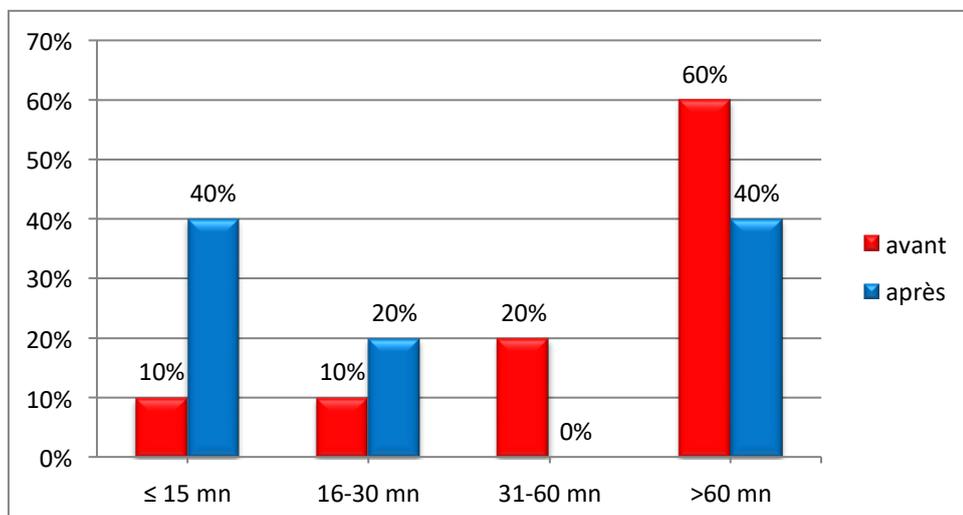


Figure 49: Latence du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.3.4.3 Composante 3 : durée du sommeil

A j0, 40% des patients déclaraient dormir moins de 5 heures par nuit, 30% des patients estimaient leur durée de sommeil entre 5 et 6 heures, 20% l'estimaient entre 6 et 7 heures, un patient seulement avait plus de 7 heures de sommeil. A j15, 80% des patients dormaient plus de 7 heures un patient entre 6 et 7 heures et un autre moins de 5 heures.

Cette augmentation de la durée de sommeil n'était pas statistiquement significative ($P=0.710$).

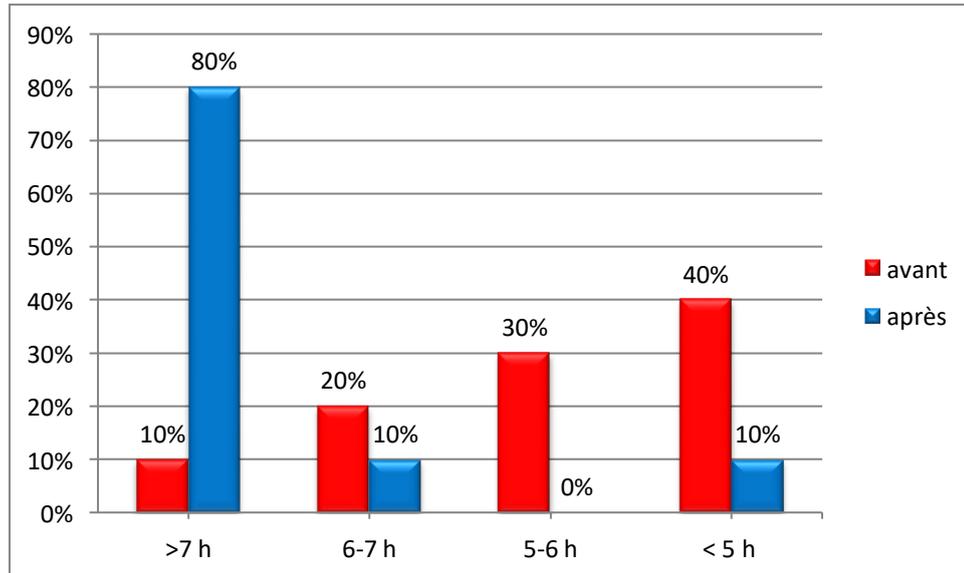


Figure 50: Durée du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline.

2.3.4.4 Composante 4 : efficacité habituelle du sommeil

Avant le traitement, le score moyen de l'efficacité de sommeil était $64.70 \% \pm 22.151$, cette moyenne est devenue $82.70 \% \pm 4.693$ à j15. Cette différence était statistiquement significative ($P= 0.005 < 0.05$).

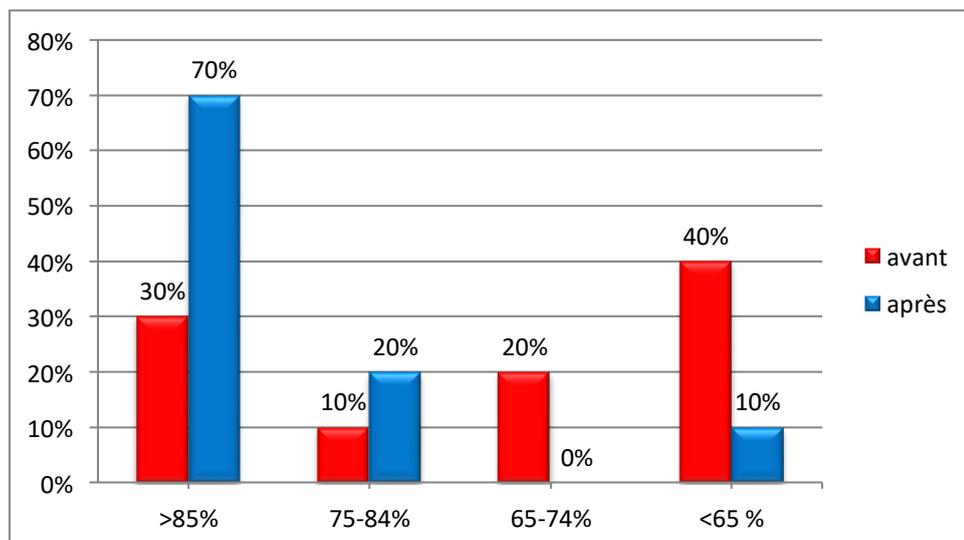


Figure 51: Efficacité habituelle du sommeil avant et après traitement par Amitriptyline.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.3.4.5 Composante 5 : troubles du sommeil

Initialement, les troubles du sommeil les plus rapportés par les patients étaient : le réveil précoce ou au milieu de la nuit trois à quatre fois par semaine chez 70% des patients ; les sensations de froid qui se répétaient souvent chez 70% des patients, ainsi que les frissons chauds, les mauvais rêves et les douleurs à une fréquence élevée chez 70% des patients. Après 15 jours de la prise du traitement, la fréquence de ces troubles a significativement diminuée dans ce groupe ($P=0.022<0.05$).

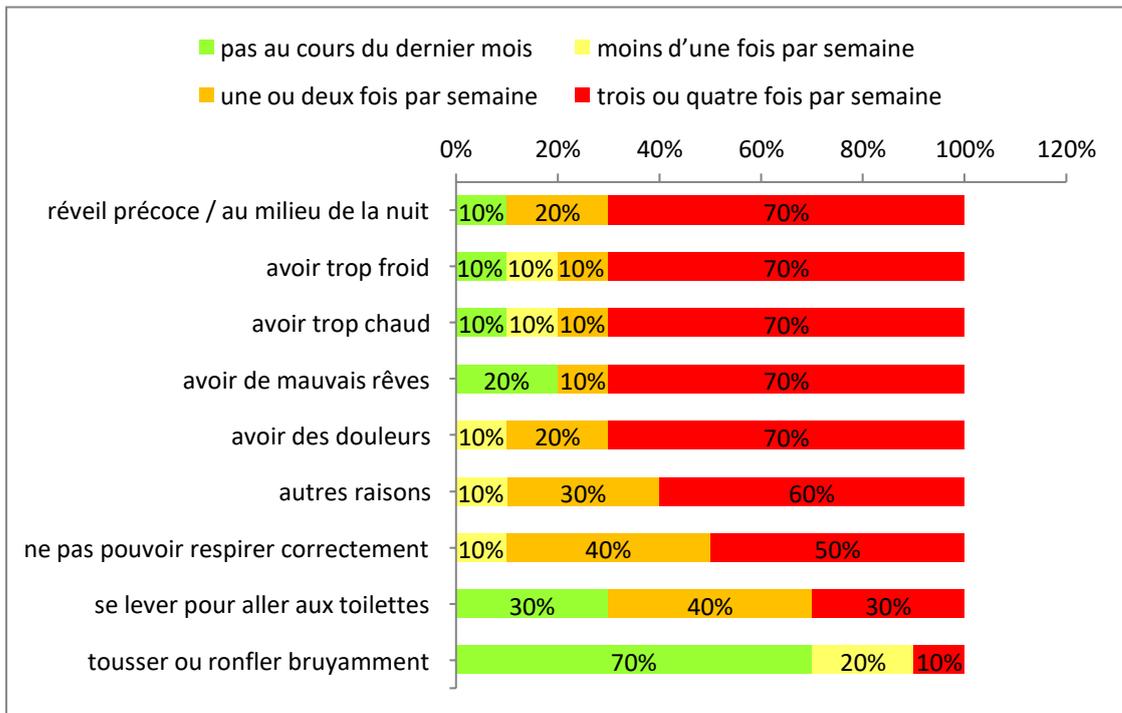


Figure 52: Troubles du sommeil avant traitement par Amitriptyline classés par ordre décroissant.

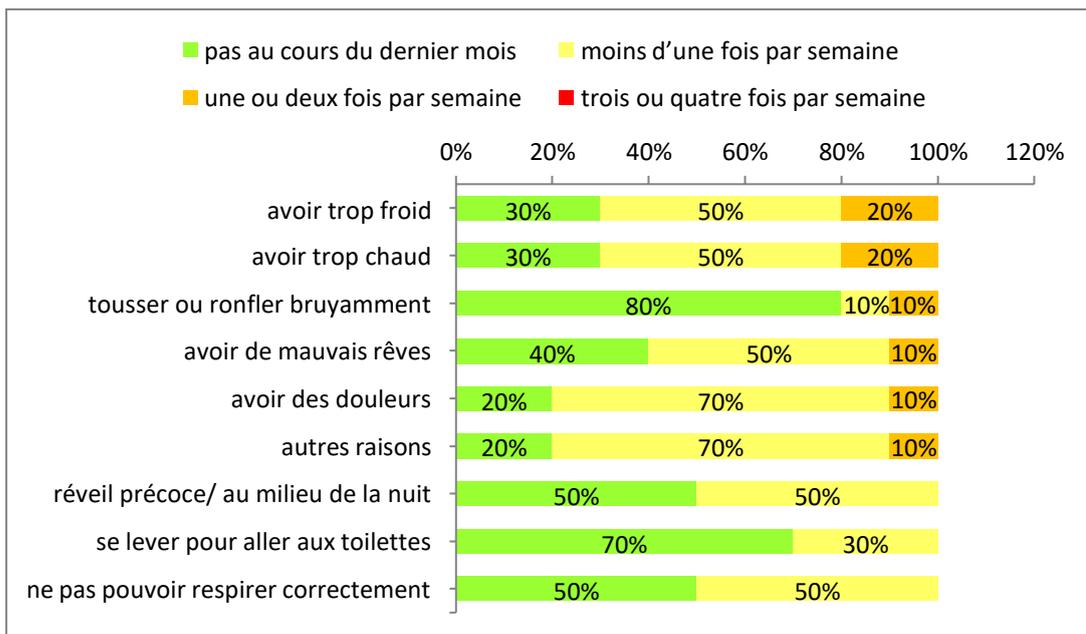


Figure 53: Troubles du sommeil après traitement par Amitriptyline.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.3.4.6 Composante 6 : utilisation d'un médicament du sommeil

Pendant la période de l'étude, aucun patient n'a déclaré prendre un médicament hypnotique.

2.3.4.7 Composante 7 : mauvaise forme durant la journée

Initialement, 30% des patients présentaient des difficultés importantes à réaliser leurs activités diurnes avec enthousiasme, les autres avaient un certain niveau de difficulté plus ou moins petit. Après 15 jours de traitement, 80% déclaraient avoir des difficultés minimales, et 20% pouvaient effectuer leurs activités sans problème. Cette différence était statistiquement significative ($P=0.019 < 0.05$).

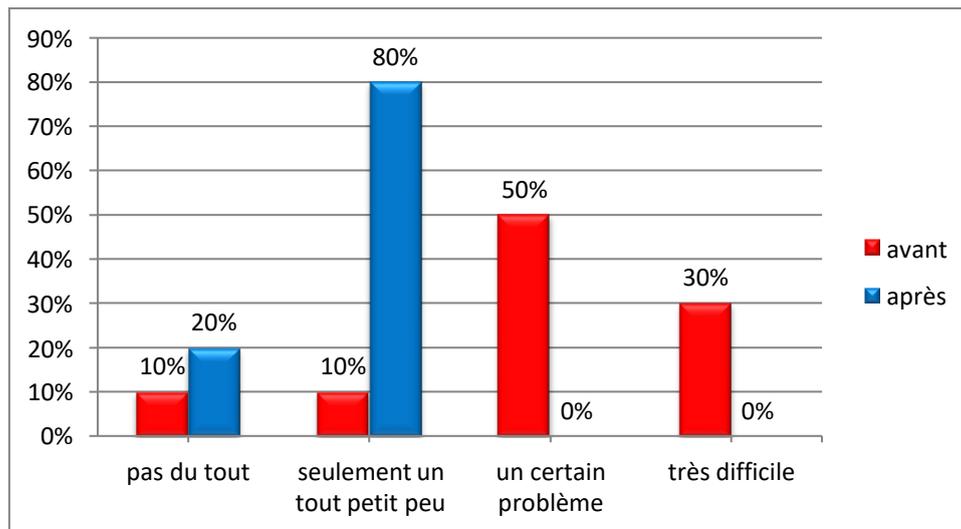


Figure 54: Difficultés à effectuer des activités journalières avec enthousiasme avant et après traitement par Amitriptyline.

2.3.4.8 Score global PSQI

Avant l'introduction de traitement tous les patients avaient un score supérieur à 5 et donc étaient des mauvais dormeurs.

Après 15 jours du traitement : 60% des patients avaient un score inférieur ou égal à 5 et sont devenus de bons dormeurs ; alors que 40% étaient toujours considérés comme mauvais dormeurs.

Le score PSQI moyen est passé de 13.10 ± 3.479 avant le traitement à 4.90 ± 3.315 à j 15 ; cette différence était **statistiquement significative** ($P=0.000 < 0.05$).

CHAPITRE II : RESULTATS

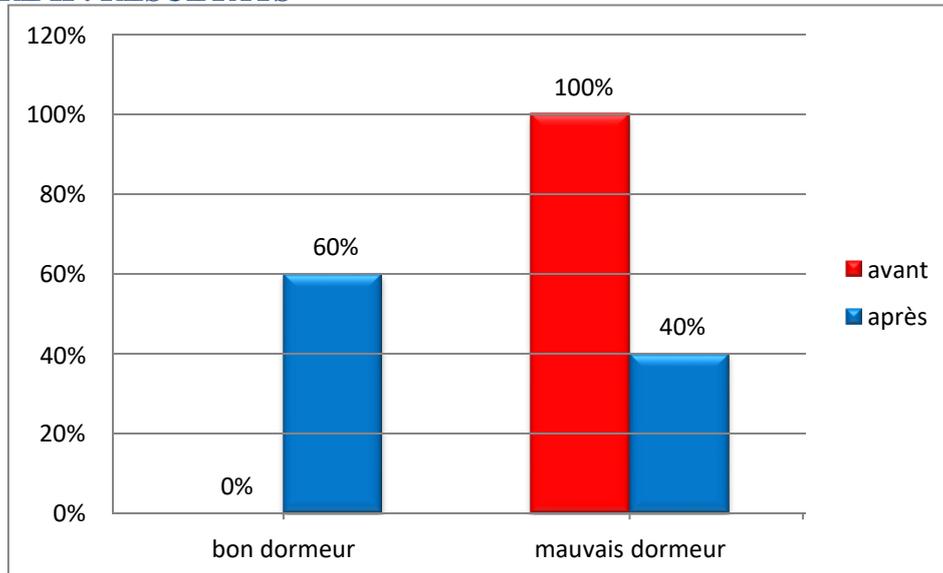


Figure 55 : répartition des bons et mauvais dormeurs avant et après traitement par amitriptyline.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus pour ce groupe.

Tableau XV: Résumé des résultats avant et après traitement par Amitriptyline

échelle	avant le traitement moyenne±SD	après le traitement moyenne±SD	différence significative (si P < 0.05)*
Consommation journalière	1122.80 ± 527.214	660.00 ± 609.178	t= 4.592 P=0.001
ESS	39.60 ± 14.152	24.90 ± 11.532	t= 8.714 P= 0.000
EOS	2.90 ± 0.994	1.00 ± 0.667	t= 5.019 P=0.001
PSQI	13.10 ±3.479	4.90 ± 3.315	t=10.433 P=0.000
Craving	/	/	khi ² =4.444 P=0.200

*les différences significatives bilatérales (P< 0.05) des variables quantitatives appariées ont été déterminés au moyen du test-t de Student ; et au moyen du test khi² pour le craving.

CHAPITRE II : RESULTATS

2.4 Comparaison prazépam/ amitriptyline

2.4.1 Consommation, sevrage et craving

Tableau XVI: Comparaison des résultats obtenus avec les deux groupes.

échelle	moyenne groupe prazépam	moyenne groupe amitriptyline	différence significative* si P < 0.05
Consommation journalière	420.0 ± 352.136	660.00 ± 609.178	t= -1.079 P=0.295
ESS	14.6 ± 8.947	24.90 ± 11.532	t= -2.232 P=0.039
EOS	0.30 ± 0.675	1.00 ± 0.667	t=-2.333 P=0.031
Craving	/	/	khi ² = 2.359 P=0.307

*les différences significatives bilatérales (P < 0.05) des variables quantitatives été déterminés au moyen du test-t de Student ; et par le test khi² pour le craving.

Le score total moyen de l'échelle ESS du groupe prazépam était inférieur à celui du groupe amitriptyline, cette différence **était statistiquement significative (P=0.039 < 0.05)**. Ces résultats étaient concordants avec le score moyen EOS du groupe prazépam qui était significativement inférieur à celui du groupe amitriptyline (**P=0.031**).

Concernant la consommation journalière moyenne et le craving, les différences rapportées entre les deux groupes n'étaient pas significatives (P=0.295 et 0.307 respectivement).

2.4.2 Qualité du sommeil PSQI

Seule la latence du sommeil qui était significativement différente entre les deux groupes (**P=0.041**), les patients dans le groupe amitriptyline mettaient moins de temps pour s'endormir que le groupe prazépam. Les autres composantes ne différaient pas entre les deux groupes.

Tableau XVII: comparaison des résultats de la qualité du sommeil entre les deux groupes.

composante du sommeil	valeur khi ² / t Student*	valeur de P
qualité subjective	5.891	0.117
latence du sommeil	8.267	0.041
durée du sommeil	3.619	0.306
efficacité habituelle	t=0.981	0.339
troubles du sommeil	1.067	0.587
prise de médicament	/	/
mauvaise forme durant la journée	4.00	0.261
score global PSQI	t= 1.236	0.232

*les différences significatives bilatérales ($P < 0.05$) des variables qualitatives été déterminés au moyen du test de khi² ; pour l'efficacité habituelle et le score global PSQI (variables quantitatives) le test t de Student était utilisé.

2.5 Facteurs corrélés aux résultats retrouvés à j 15

Nous avons cherché à identifier l'impact de certains facteurs sur les paramètres d'évaluation mesurés à j15 (consommation à j15, intensité du craving, sévérité du sevrage et qualité du sommeil) afin de déterminer les éléments d'une bonne réponse au traitement.

Une corrélation positive était retrouvée entre la consommation journalière à j0 et celle à j15 (**P=0.001**), alors qu'il semblait avoir une corrélation négative entre la consommation à j0 et la qualité du sommeil à j15 (**P=0.029**).

Les autres paramètres ne semblaient pas avoir une corrélation avec les résultats retrouvés après le traitement.

CHAPITRE II : RESULTATS

Tableau XVIII: Corrélacion entre les variables quantitatives.

	âge du patient		âge de début de consommation		consommation journalière à j0	
	coefficient de Pearson	valeur de p	coefficient de Pearson	valeur de p	coefficient de Pearson	valeur de p
consommation journalière à j15	0.441	0.052	0.333	0.152	0.693	0.001
score ESS à j15	0.152	0.521	0.156	0.510	0.006	0.980
score EOS à j15	-0.051	0.831	0.030	0.900	-0.133	0.576
craving à j15	0.300	0.199	0.217	0.358	0.422	0.064
score PSQI à j15	0.121	0.611	0.197	0.406	-0.487	0.029

Tableau XIX: Corrélacion entre les variables qualitatives.

	niveau d'instruction		problèmes judiciaires		psychothérapie		hospitalisation		sport	
	khi ²	P	kh ²	P	khi ²	P	khi ²	P	khi ²	P
consommation journalière à j15	5.126	0.528	1.164	0.762	1.441	0.696	6.667	0.083	3.519	0.318
score ESS à j15	5.168	0.522	5.397	0.145	4.260	0.235	3.704	0.295	2.857	0.414
score EOS à j15	1.400	0.497	0.952	0.329	0.220	0.639	0.000	1.000	0.000	1.000
craving à j15	2.068	0.723	1.380	0.502	1.967	0.374	1.197	0.550	3.066	0.216
score PSQI à j15	0.202	0.904	2.780	0.095	0.642	0.423	1.818	0.178	0.303	0.582

CHAPITRE III : DISCUSSION

CHAPITRE III : DISSCUSSION

1 Rappel des objectifs

Ce projet doctoral comporte deux études, la première de nature descriptive, se proposait de décrire le profil de 50 patients présentant un trouble lié à l'usage de la prégabaline.

La deuxième étude comparative avait pour objectif d'évaluer les bénéfices de la prise en charge thérapeutique de deux traitements, Prazépam versus Amitriptyline, en termes de réduction de la consommation, la sévérité du sevrage, le craving, et de la qualité du sommeil.

2 Limites et biais de l'étude

Le contexte Covid-19 a eu un impact sur le recrutement, au vu du contexte sanitaire avec la mise en place du confinement et la crainte des patients à venir se faire soigner, ainsi le nombre total de patients cible de l'étude au départ (n = 80) a été révisé à la baisse.

Du fait du recrutement dans l'unité d'addictologie du service de psychiatrie CHU Tlemcen, où les consultations concernent les patients désirant se faire accompagner, notre étude comportait un biais de recrutement étant donné que les patients sont sélectionnés sur base de volontariat ce qui n'est pas représentatif de la population addictive à la prégabaline.

La taille relativement faible de l'échantillon imputée à la courte durée de stage peut induire quelques biais statistiques.

Nos études comportaient un biais de déclaration, même si le questionnaire devait être rempli de façon anonyme, l'enquêteur se situait en face du patient ce qui pouvait gêner le patient et influencer sa réponse, en outre, le questionnaire comportait certaines questions dont les réponses font appel à leurs mémoires ce qui peut constituer un biais de mesure.

Le caractère transversal de notre étude descriptive est une faiblesse. Nous avons étudié le profil des addicts à la prégabaline à un instant t. Or les habitudes de ces patients peuvent se modifier de mois en mois.

La principale limite de l'étude comparative est l'absence du groupe témoin puisque tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge médicamenteuse, De plus, l'observance du traitement ainsi que la consommation de la prégabaline ne pouvaient être contrôlée. On peut

CHAPITRE III : DISSCUSSION

supposer que certains patients aient pu inconsciemment enjoliver l'efficacité du traitement et minimiser leur consommation car le traitement constitue un espoir pour eux.

La prise en charge s'effectuant en ambulatoire, ceci peut constituer un biais étant donné que l'hospitalisation dans un service d'addictologie fait partie des facteurs prédictifs d'évolution favorable. En outre la comparaison n'a pu se faire que sur deux points avant prise en charge J0 et à J15, Or la surveillance quotidienne des quatre paramètres sur quinze jours aurait offert une meilleure exploitation statistique de ces paramètres de comparaison.

Les critères de comparaison étaient centrés sur les effets bénéfiques apportés par le traitement, les effets indésirables et le risque d'abus n'ont pas été évalués.

3 Description de la population d'étude et de la prise en charge thérapeutique

3.1 Données socio-démographiques

Notre population se composait de 96% (n=48) d'hommes, et de 4% (n=2) de femmes, soit un sexe ratio H/F de 24 (24 hommes pour une femme), ces résultats rejoignent ceux tirés du bilan d'addictovigilance de France (période 2014-2018) où les hommes représentaient 82,6% de l'ensemble des personnes addictes à la prégabaline (119) , En Jordanie une étude descriptive portant sur l'abus et le mésusage de la prégabaline, tous les interrogés étaient des hommes (120). Les données bibliographiques indiquent que l'addiction touche davantage l'homme pour l'ensemble des substances psychoactives. (121)

Une étude allemande se démarque elle a concerné 253 patients du centre de désintoxication du service de psychiatrie de Südwürttemberg où parmi les patients les hommes représentaient 31%. (122)

La moyenne d'âge de notre population est de 27.94 ± 8.044 ans, les âges extrêmes oscillaient de 15 et 47 ans, la tranche d'âge de 20 à 24 ans prédominait avec un pourcentage de 36% (n=18), ces données sont en accord avec les données d'addictovigilance sur la prégabaline en France où la moyenne d'âge chez les patients présentant un trouble d'usage de la prégabaline était 27,6 ans (119).

Deux tiers de notre population n'a pas atteint le lycée et 8% seulement (n=4) étaient des universitaires. En effet un tiers de nos patients ont commencé à consommer avant l'âge de 20 ans, les effets néfastes des substances psychoactives sur la santé mentale et physique des consommateurs tels que : la diminution de la concentration, la somnolence, perte de

CHAPITRE III : DISSCUSSION

mémoire.... Conduisent à une série de conséquences négatives dans le domaine éducatif, telles que le manque de motivation à l'école, l'échec scolaire ou l'abandon des études. (123)

Près de la moitié de notre population était au chômage, dans la population de l'étude jordanienne 63% l'était (120). le chômage augmente le risque d'addiction : 55 % des français au chômage avouent consommer une ou plusieurs substances psychoactives (124), une autre étude suisse réalisée en 2016 portant sur l'analyse des liens entre la consommation des substances psychoactives et le chômage conclue que le lien est bien documenté et qu'il est bidirectionnel, et il y'aurait proportionnellement plus de consommateurs de substances parmi les personnes sans emploi.(125)

Trois quarts de la population étaient célibataires avec un pourcentage de 76% (n=38), dans l'étude qualitative réalisée en Jordanie, la moitié des participants étaient célibataires. (120)

8% (n=4) présentaient des comorbidités psychiatriques à savoir 3 patients schizophrènes et un patient avait un trouble pathologique de la personnalité.

Selon l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, environ 80 % des patients présentant un diagnostic de toxicomanie souffrent de troubles psychiatriques comorbides (115). Les troubles de la personnalité, principalement de type asocial, représentent la forme de comorbidité la plus répandue (50-90 %), suivis des troubles de l'humeur (20-60 %) et des troubles psychotiques (15-20 %). Les études indiquent qu'une psychopathologie précède généralement la consommation de drogue. Le pronostic de problèmes psychiatriques est aggravé en cas de consommation de drogue précoce et d'usage continu de longue date. Les syndromes mentionnés sont en interaction et se recoupent, ce qui signifie que chez une même personne plusieurs de ces troubles peuvent venir s'ajouter aux problèmes dus à la drogue. Il paraît donc primordial d'améliorer le dépistage des patients présentant une comorbidité psychiatrique dès l'entretien d'accueil.

3.2 Caractéristiques de la consommation de la prégabaline

La dose moyenne de la prégabaline consommée au jour j de primo consultation avant le traitement de prise en charge par notre population était 1004.54 mg/jour \pm 605.019, la médiane est 900 mg/jour, les doses extrêmes de la consommation comprenaient des valeurs relativement étendues dans la population allant de 43mg/jour jusqu'à 3000 mg/jour. Ces chiffres sont plus élevés que ceux trouvés au Sud de l'Allemagne où la médiane de la consommation de la prégabaline était de 600mg par jour. (122)

CHAPITRE III : DISSCUSSION

La dose minimale quotidienne de consommation (43mg/j) était largement inférieure à celle trouvée durant l'étude rétrospective des cas notifiés de trouble de l'usage et syndrome de sevrage à la prégabaline au centre d'addictovigilance de Montpellier (300mg).(126)

La dose faible trouvée pourrait être expliquée par le fait que certains patients ne consommaient pas la prégabaline quotidiennement (18% de la population n'avait pas une consommation quotidienne).

contrairement à ceux décrits pour la littérature, la dose maximale reportée par les patients suivis dans le département d'addictologie au CHU de Montpellier est 12 600mg (126) largement supérieure à celle trouvée dans notre étude (3000mg/jr).

La tolérance à la prégabaline s'installe rapidement, un shoot de 1 gramme paraîtrait comme 300mg le lendemain de la prise ce qui explique cette escalade vertigineuse de consommation(79), les patients ont tendance à augmenter les doses à chaque prise pour éviter les symptômes de dépendance physique et psychique et retrouver l'état de bien-être .

L'âge de la consommation est de 40.14 mois \pm 23.33. Le mésusage de la prégabaline dans notre population datait de 3 mois à 8ans, ce résultat se rapproche de celui du centre d'addictovigilance de Montpellier où le mésusage des patients datait de 2 à 72 mois. (126)

L'âge moyen de début de la consommation était 24.58 \pm 7.804 ans, les extrêmes d'âge variaient entre 13 ans et 44 ans, 62% de la population a débuté sa consommation avant 24ans. Ce qui confirme que l'addiction à la prégabaline se présente comme une nouvelle tendance chez les adolescents et les jeunes adultes avec la flambée de son usage abusif et son apparition sur le marché noir des drogues.

L'effet le plus recherché chez 58% des patients était l'euphorie, au niveau du centre de désintoxication du Sud de l'Allemagne l'effet le plus recherché était l'atténuation des symptômes du sevrage aux opioïdes avec un pourcentage de 67.1% suivi de l'augmentation des effets psychotropes d'autres substances évoquées par 51.9% de la population Allemande, alors que ce motif n'a été cité que par 10% de notre population.

Un patient de notre population s'en est accoutumés suite à un traitement antalgique contre 10.3% de la population allemande qui déclarent en outre une accoutumance suite à un traitement anti épileptique. (122)

CHAPITRE III : DISSCUSSION

Tous les patients étaient des fumeurs, ceci pourrait être expliqué par le nombre plus ou moins important des industries productrices du tabac en Algérie et le prix pas cher des cigarettes dans le marché Algérien, c'est un produit licite avec un accès facile. (127)(128)

82% des patients consommaient le cannabis rejoignant l'étude Jordanienne 10 patients des 11 interrogés prenaient le cannabis (120) alors qu'ils étaient seulement 11% de l'étude allemande. (122)

Le cannabis est de loin la drogue la plus facile à se procurer. Tlemcen étant une des plus importantes plaques tournantes du trafic de cannabis d'Algérie. (129)

76% de la population décrite consommaient de l'alcool, ce chiffre est beaucoup plus élevé par rapport à celui trouvé dans l'étude allemande (19%) (122) , et dans l'étude jordanienne où seulement 2 patients sur 11 consommaient de l'alcool (18.18%). (120)

Le taux de consommation des benzodiazépines est égal à 54% dans notre population d'étude par contre en Jordanie seulement 3 patients sur 11 avaient un abus pour ces derniers (27.27%).(120)

44% des patients ont consommé des opiacés, ce résultat est proche de celui reporté par l'étude allemande (39%) (122) et plus important de celui rapporté par l'étude jordanienne (3 patients sur 11 (27.27%).(120)

Pour la cocaïne 24% des sujets ont avoué l'avoir sniffé au moins une fois au cours de leur vies par contre seulement 3% des patients Allemands addicts a la prégabaline déclarent l'avoir consommée. (122)

Le pourcentage d'abus pour le trihexyphenidyle est égal à 16% proche de celui révélé par l'étude en Jordanie 18.18%.

La poly consommation est considérée comme un facteur d'aggravation car elle correspond à un risque accru d'évolution vers un usage nocif ou une dépendance, c'est un phénomène fréquent chez les toxicomanes et ceci de façon encore plus importante chez ceux marginalisés. Un tiers (n=17) des patients déclaraient avoir eu des ennuis judiciaires en lien avec leur consommation de prégabaline ce qui témoigne des conséquences judiciaires grave que peut avoir le mésusage de prégabaline.

CHAPITRE III : DISSCUSSION

14% (n=7) des patients seulement étaient hospitalisés au moins une fois dans un centre de cure de désintoxication (6 patients au CCD Sidi Chahmi Oran et un patient au CCD Frantz Fanon Blida).

L'hospitalisation dans le parcours de soin de l'addiction n'est pas une cure de sevrage, sa place dans la prise en charge de l'addiction devrait être restreinte à la décompensation aigue de l'addiction et malgré un suivi ambulatoire adapté. (130)

La psychothérapie est un volet principal dans la prise en charge d'une addiction, elle inclut l'entretien motivationnel, la thérapie cognitive et comportementale elle précède l'approche médicamenteuse. (131) Cependant dans notre étude seulement un quart des patients a bénéficié d'un suivi psychologique au cours de leur sevrage au sein du service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

La pratique d'une activité physique adaptée participe dans l'aide au sevrage des substances psychoactives, pratiquée régulièrement elle agit sur les voies de récompense en provoquant une sensation de bien-être proche de celle générée par les substances psychoactives.

De plus la pratique d'une activité physique adaptée induit la sécrétion des neurotransmetteurs tels que : la sérotonine, l'endorphine et la noradrénaline permettant ainsi la réduction des effets négatifs de la dépression et l'anxiété et l'amélioration de l'estime de soi(132) ; ils étaient 52% n=26 à pratiquer le sport selon les recommandations de leur médecin psychiatre traitant.

CHAPITRE III : DISSCUSSION

4 Étude comparative

Cette étude a comparé le sevrage de deux groupes de patients présentant un trouble de l'usage de la prégabaline, un accompagné d'une benzodiazépine : Prazépam et l'autre par un antidépresseur tricyclique : Amitriptyline.

Dans les deux groupes, le sexe ratio H/F (10/0 pour les deux groupes), la moyenne d'âge (23.10 ans \pm 3.281 pour le groupe prazépam et 24.30 ans \pm 5.25 pour le groupe amitriptyline) ainsi que les quatre critères d'évaluation (moyenne de consommation, intensité du sevrage : score ESS et score EOS, score craving et score IPSQI) ne révèlent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, ce qui en fait l'homogénéité des deux groupes.

4.1 Bénéfices du prazépam

La prise de Prazépam a montré une efficacité statistiquement significative dans trois critères d'évaluation : la diminution de la consommation journalière de la prégabaline dont la moyenne de consommation est passée de 1148.6 \pm 524.36 mg/j à 420.0 \pm 352.136 mg/j, l'intensité des symptômes de sevrage dont le score subjectif est passé de 39.4 \pm 13.664 à 14.6 \pm 8.947, le score objectif qui quant à lui est passé de 3.30 \pm 0.823 à j0 à 0.30 \pm 0.675 et la qualité du sommeil objectivé par le score PSQI où la moitié des patients est passée de « mauvais dormeurs » à « bons dormeurs ».

l'efficacité de prazépam a été démontrée pour la réduction des symptômes de sevrage liés à l'alcool (133) et aux benzodiazépines.(134)

Bien que la détoxification fasse appel le plus souvent à l'utilisation du Diazépam : benzodiazépines à durée d'action longue. En Algérie, cette molécule est à usage hospitalier uniquement, rendant la prise en charge en ambulatoire impossible. Le prazépam, autre benzodiazépine à demi vie longue, est un très bon candidat pour la prise en charge du sevrage, comme l'atteste une étude corse portant sur l'intérêt du prazépam dans la prise en charge du syndrome de sevrage lié aux benzodiazépines. (135)

Cependant, les études impliquant le prazépam sont peu nombreuses, étant donné qu'il n'est pas commercialisé sur les états unis ni au Canada.

CHAPITRE III : DISSCUSSION

Pour le craving le prazépam n'a pas montré une efficacité après 15 jours du traitement, 50% avaient toujours un score sévère. Ce qui est en adéquation avec les études évaluant l'action anti-craving des benzodiazépines et qui ont conclu à leur inefficacité dans cette optique.(136)

4.2 Bénéfices de l'Amitriptyline

L'utilisation de l'Amitriptyline a permis elle aussi une amélioration statistiquement significative des trois critères d'évaluation : la dose journalière moyenne consommées de la prégabaline est passée de 1122.80 ± 527.214 mg/ jour à 660.0 ± 609.178 mg/jour.

Une réduction du score ESS de 39.60 ± 14.152 à 24.90 ± 11.532 a été constatée à j15 de prise de l'Amitriptyline, idem pour le score EOS qui est passé de 2.90 ± 0.994 à 0.20 ± 0.632 et deux tiers des patients sous Amitriptyline sont passés de « mauvais dormeurs » à « bons dormeurs ».

Le choix de s'intéresser aux antidépresseurs relève d'une part de la forte expression concomitante de la dépression au cours du processus de sevrage ; et d'autre part la démonstration d'une relation entre les faibles niveaux de sérotonine et le craving. (137)

Bien que couramment utilisées dans la prise en charge des troubles d'usage des substances, leur usage demeure controversé , l'intérêt des antidépresseurs tricycliques type Amitriptyline a été démontré dans le sevrage des opiacés, aussi bien en expérimental (138) qu'en clinique (139), cependant dans la globalité des études menées, les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques ne présentent pas d'efficacité notable dans l'atténuation du sevrage d'autres substances psychoactives, ils permettraient la diminution du risque de rechute chez un patient abstinent et favorise le maintien de l'abstinence chez les patients alcooliques(140), ce critère d'évaluation n'a pas pu être déterminé lors de notre étude, vu que la durée de stage clinique était limitée à trois mois.

Pour le craving la différence n'était pas statistiquement significative, après 15 jours du traitement, 50% avaient toujours un score sévère. En effet les antidépresseurs ne sont pas proprement dit une pharmacothérapie anti-craving. (141)

Bien que les antidépresseurs tricycliques semblent être plus efficace(137), les antidépresseurs sérotoninergiques sont largement utilisés en routine clinique, car considérés plus sûrs et présentant moins d'interactions médicamenteuses avec les substances objet de dépendance,

CHAPITRE III : DISSCUSSION

cependant la prégabaline présente l'avantage de n'être ni métabolisées, n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique du cytochrome P450. Elle ne modifie pas la pharmacocinétique d'autres médicaments et est éliminée par voie rénale, sous forme inchangée. Ceci laisse prévoir une marge de sécurité avec les antidépresseurs tricycliques chez les patients en sevrage de la prégabaline comparés à d'autres substances psychoactives.

Même s'ils n'ont pas leur place dans le traitement de l'addiction en elle-même, les antidépresseurs restent des acteurs essentiels dans le cadre de la prise en charge globale de l'addiction au regard de la fréquence et de l'intensité des symptômes dysphoriques et les comorbidités dépressives observées avant, pendant et après le sevrage, bien avant d'atteindre l'abstinence tant recherchée.

4.3 Amitriptyline versus Prazépan

À J15, les patients du groupe Prazépan avaient des scores ESS/EOS inférieurs ($14.6 \pm 8.947/0.30 \pm 0.675$) à ceux du groupe Amitriptyline ($24.90 \pm 11.532/1.00 \pm 0.667$), indiquant un sevrage moins sévère.

Ces résultats suggèrent que la prise en charge avec le prazépan serait plus confortable.

Bien que les deux méthodes soient actuellement utilisées dans la prise en charge des troubles de l'usage des substances, les études comparant les deux thérapeutiques ne sont pas disponibles.

Dans leur méta-analyse portant sur l'usage des benzodiazépines dans la prise en charge du trouble de l'usage de l'alcool (133) les auteurs ont comparé l'apport des benzodiazépines à d'autres thérapeutiques y compris les bêta-bloquants, la carbamazépine et la clonidine, aucun des médicaments alternatifs ne s'est avéré clairement plus bénéfique que les benzodiazépines, cependant les effets secondaires y étaient plus fréquents, or les effets indésirables et les risques d'abus ou de mésusage n'ont pas été mesurés dans notre étude.

Les auteurs concluent que les benzodiazépines devraient rester les médicaments de premier choix pour le traitement du sevrage alcoolique.

Bien que son mécanisme d'action soit mal connu, la prégabaline pourrait augmenter la synthèse de GABA en stimulant l'activité de l'acide glutamique décarboxylase (142) ce qui pourrait expliquer la supériorité des benzodiazépines qui sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA A potentialisant la transmission GABAergique.

CHAPITRE III : DISSCUSSION

La qualité de sommeil ne différait pas statistiquement entre les deux groupes rejoignant les résultats d'une étude thaïlandaise (143) qui a comparé la qualité de sommeil chez les patients en sevrage des opiacés entre le Lorazépam et l'Amitriptyline et qui a conclu que les deux thérapeutiques étaient toutes aussi efficaces dans le traitement de l'insomnie.

Cependant, les patients dans le groupe Amitriptyline mettaient moins de temps pour s'endormir que le groupe prazépam, cet avantage peut être pris en considération chez les patients souffrant d'insomnie d'endormissement lors du processus de sevrage.

4.4 Facteurs prédictifs de bonne réponse à j 15

Notre étude a montré qu'un seul élément était associé de manière significative à une bonne réponse aux deux traitements se traduisant par une consommation faible de prégabaline : la consommation journalière à j0.

Paradoxalement, ce paramètre a été corrélé négativement à la qualité du sommeil à j15, elle a été meilleure chez les patients consommant des doses élevées de prégabaline à j0.

Ces éléments sont à considérer avec précaution vu la taille de l'échantillon d'une part et d'autre part l'addiction étant une pathologie multifactorielle, le fonctionnement psychique des patients (personnalité, motivation au changement...) pourrait être une variable plus intéressante à analyser.

CONCLUSION

L'usage détourné de la prégabaline est devenu actuellement une pratique courante chez la population jeune algérienne, son potentiel addictif ne peut être ignoré. La lutte contre ce phénomène impose d'abord de sécuriser la prescription et de restreindre la délivrance de ce médicament ; dans ce but des nouvelles lois sont impliqués par les autorités de santé et sont entrés en vigueur à partir du 16 Aout 2021 ce qui est un pas sur le bon chemin mais qui reste à lui seul insuffisant. Il faut insister sur la prise en charge adéquate des patients addicts, ces derniers ont le droit de traiter leur pathologie comme tout autre patient.

Nos résultats ont confirmé que l'addiction à la prégabaline se présente comme une nouvelle tendance chez les jeunes adultes avec la flambée de son usage abusif et son apparition sur le marché noir des drogues.

D'autre part, les résultats de notre étude comparative étaient prometteurs, il semble que des molécules telles que le prazépam et l'amitriptyline apporteraient un effet bénéfique sur la réduction de la consommation, réduction de la sévérité des symptômes accompagnant le sevrage, mais aussi l'amélioration de la qualité du sommeil avec un avantage démontré pour le prazépam.

Lors des prochains travaux il serait intéressant de réaliser une étude comparative à grande échelle évaluant l'efficacité de ces molécules en s'appuyant sur des critères de jugement plus objectifs (exemple : abstinence et rechute objectivées par dosage sérique et urinaire de la prégabaline), sur des patients suivis quotidiennement, et à long terme en prenant en compte de l'évaluation des effets indésirables et le potentiel d'abus de ces molécules afin d'évaluer la balance bénéfice risque de ces thérapeutiques.

Vue de l'ampleur du phénomène, le pharmacien d'officine a un rôle essentiel à jouer dans la problématique du détournement des médicaments psychoactifs type prégabaline. Étant à l'interface entre le patient et le médicament il est pourvoyeur d'informations au profit à la fois du patient et du système de santé pour qu'il constitue une vigie d'alerte de première ligne quant aux détournements qui peuvent être fait des médicaments.

Le rôle du pharmacien dans cette problématique passe par plusieurs actions :

- Repérer un possible détournement.
- Dissuader ce détournement en informant et en faisant l'éducation thérapeutique du patient.

CONCLUSION

-Orienter le patient si besoin.

-Notifier aux autorités de santé, à cet effet toute situation d'abus ou de mésusage doit être déclarée au Centre National de Pharmacovigilance et Matériovigilance via le site :

<https://www.cnpm.org.dz>.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographies

1. World Drug Report 2020 [Internet]. United Nations : World Drug Report 2020. [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: [//wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html](https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/index2020.html)
2. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques): modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage - ANSM [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
3. [prevalence-de-la-consommation-des-substances-psychoactives-chez-les-chauffeurs-professionnels-en-Algerie.pdf](http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/15875/1/prevalence-de-la-consommation-des-substances-psychoactives-chez-les-chauffeurs-professionnels-en-Algerie.pdf) [Internet]. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/15875/1/prevalence-de-la-consommation-des-substances-psychoactives-chez-les-chauffeurs-professionnels-en-Algerie.pdf>
4. [journal officiel 2021.pdf](#).
5. Langlume L, Roy S, Eiden C, Taruffi F, Gambier J, Donnadiou-Rigole H, et al. Comment prendre en charge le sevrage en prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage ? Therapies [Internet]. 1 mars 2021 [cité 25 juin 2021];76(2):176. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595721000391>
6. Van De Woestijne P. Félix Gaffiot. Dictionnaire illustré latin- français. L'Antiquité Classique. 1935;4(2):540-1.
7. Rosenthal RJ, Faris SB. The etymology and early history of 'addiction'. Addiction Research & Theory. 3 sept 2019;27(5):437-49.
8. [1816 Rush Inquiry into the Effects of Ardent Spirits.pdf](#).
9. Drugs WEC on A-P, Organization WH. Comité OMS d' experts des drogues engendrant la toxicomanie [réuni à Genève du 25 au 30 novembre 1963]: treizième rapport [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 1964 [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37590>
10. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
11. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Addictions [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>
12. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
13. Dépendance et addiction, deux choses différentes. Le Matin [Internet]. 2 juill 2017 [cité 12 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.lematin.ch/story/dependance-et-addiction-deux-choses-differentes-392677101995>

BIBLIOGRAPHIE

14. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
15. Reynaud Michel. Addictions et psychiatrie: [rapport de psychiatrie] / [coordonné par] Michel Reynaud ; avec la collaboration de H.-J. Aubin, A. Benyamina, J. Bouchez,...[et al.]. Paris: Masson; 2005. xii+292. (Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française).
16. Addictions_Neurobiologie_M.DEMATTEIS.pdf.
17. Claudie Damour-Terrasson. le courrier des addictions.
18. OMS | Substances psychoactives [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 14 févr 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/
19. MARC B, SIMON G. L'infirmier(e) et les toxicomanies : stratégies de soins à l'hôpital. Paris: Masson; 2002. 192 p. (Savoir et pratique infirmière).
20. PFAU G, CADET-TAÏROU A. Usages et vente de crack à Paris. Un état des lieux 2012-2017 [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2018. 43 p. (Théma TREND). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/index.php?CID=983>
21. Florusse L. L'addiction: mieux la connaître pour mieux la combattre. :239.
22. Masson H. manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4ème version_titre révisé. :1082.
23. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
24. American Psychiatric Association. DSM 5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5. ed. Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
25. Classement des troubles mentaux : DSM 5 | AtouSante [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.atousante.com/apptitude-inaptitude/apptitude-travail-pathologie/troubles-mentaux/classement-troubles-mentaux/>
26. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. AJP [Internet]. 1 août 2013 [cité 15 févr 2021];170(8):834-51. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
27. cim10_2015_final_0.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf
28. Nouvelle Classification internationale des maladies (CIM-11)/who.int/fr [Internet]. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/fr/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))

BIBLIOGRAPHIE

29. Classification internationale des maladies (CIM) | CépiDc [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cepidc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/classification-internationale-des-maladies-cim>
30. Quelles évolutions à attendre pour les diagnostics addictologiques dans la CIM-11 ? [Internet]. [cité 3 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/quelles-evolutions-a-attendre-pour-les-diagnostic-addictologiques-dans-la-cim-11/>
31. Comprendre l'addiction [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/comprendre-l-addiction/>
32. Hanafia O. Mise en place d'un nouvel outil de pharmacie clinique dans la prise en charge des patients en addictologie : questionnaire sur les effets d'une substance - Drug Effects Questionnaire-5 - Fr. 13 oct 2017 [cité 17 janv 2021];105. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01621376>
33. Laqueille X, Liot K. Addictions : définitions et principes thérapeutiques. L'information psychiatrique [Internet]. 2009 [cité 26 févr 2021];Volume 85(7):611-20. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2009-7-page-611.htm>
34. Rollnick S, Miller WR. What is Motivational Interviewing? Behav Cogn Psychother [Internet]. oct 1995 [cité 26 févr 2021];23(4):325-34. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S135246580001643X/type/journal_article
35. Miller WR, Rollnick S. L'entretien motivationnel: aider la personne à engager le changement. Paris: InterEd.; 2016.
36. mésusage de l'alcool_dépistage-diagnostic_et_traitement_EUFAS_2015.pdf.
37. sevrage simple en alcool_référentiel de bonnes pratiques cliniques_société française d'alcoologie [Internet]. [cité 27 févr 2021]. Disponible sur: http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_simple.pdf
38. Gowing L, Farrell M, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 3 mai 2016 [cité 16 mars 2021];2016(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081129/>
39. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces
40. Fatséas M, Auriacombe M. Principes des traitements en addictologie. :10.
41. Saadan M, Scuvée-Moreau J, Seutin V. PRINCIPES DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'ADDICTION. Rev Med Liège. :7.
42. ADDICTOLOGIE.pdf [Internet]. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.amiform.com/documents%20conduites%20addictives/ADDICTOLOGIE.pdf>

BIBLIOGRAPHIE

43. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Alcohol-Use Disorders: Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011 [cité 27 févr 2021]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65487/>
44. Charpeaud T, Geneste J, Schmidt J, Llorca P-M, Brousse G. Le disulfirame (Esperal®) dans le traitement des addictions : rappels et nouvelles perspectives d'utilisation. Therapies [Internet]. 1 mai 2011 [cité 6 mars 2021];66(3):273-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716307612>
45. Baclofène et traitement de la dépendance à l'alcool - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Baclofene/Baclofene-et-traitement-de-la-dependance-a-l-alcool/(offset)/0)
46. Acamprostate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
47. NALTREXONE MYLAN [Internet]. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/naltrexone-mylan-40014.html>. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
48. Disulfirame : substance active à effet thérapeutique [Internet]. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/disulfirame-3804.html>. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
49. Nalméfène : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
50. Baclofène : substance active à effet thérapeutique [Internet]. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/baclofene-482.html>. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
- 51.51. [strategies_therapeutiques_aide_sevrage_tabagique_rapport_2007_01_22__16_28_14_826.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/strategies_therapeutiques_aide_sevrage_tabagique_rapport_2007_01_22__16_28_14_826.pdf) [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/strategies_therapeutiques_aide_sevrage_tabagique_rapport_2007_01_22__16_28_14_826.pdf
52. Edens E, Massa A, Petrakis I. Novel pharmacological approaches to drug abuse treatment. Curr Top Behav Neurosci. 2010;3:343-86.
53. [résumé_des_caractéristiques_du_produit_varénicline_champix.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190916146010/anx_146010_fr.pdf) [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190916146010/anx_146010_fr.pdf
54. Bupropion : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
55. Varénicline : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

BIBLIOGRAPHIE

56. V. VAZQUEZ, C. GURY, X. LAQUEILLE. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique [Internet]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/content/download/86112/1484503/version/1/file/main.pdf>
57. Jutras-Aswad D, Bruneau J, Hurd Y. Neurobiologie de la toxicomanie : avancées récentes et nouvelles stratégies d'intervention. dss [Internet]. 2009 [cité 26 févr 2021];8(2):27-73. Disponible sur: <https://www.erudit.org/en/journals/dss/2009-v8-n2-dss3912/044471ar/>
58. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction--a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2010;66(6):537-45.
59. MedNET_the Mediterranean network for co-operation on drugs and addictions of the Pompidou Group [Internet]. Pompidou Group. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.coe.int/en/web/pompidou/activities/mednet>
60. Abdennouri PS. SITUATION ET POLITIQUE EN MATIERE DE DROGUES. :44.
61. Actes_Prise-en-charge_des toxicomanes_Algerie_2008_FRA.pdf.
62. centres intermédiaires de soins en addictologie.pdf.
63. Dworkin, R. H., & Kirkpatrick, P. (2005). Pregabalin. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(6), 455–456. doi10.1038nrd1756. pregabalin.
64. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British Journal of Pain* [Internet]. mai 2020 [cité 12 janv 2021];14(2):104-14. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2049463720912496>
65. CT-15083_LYRICA_PIS_RI_Avis2_CT9953&15083.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15083_LYRICA_PIS_RI_Avis2_CT9953&15083.pdf
66. Lyrica (pregabalin) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. [cité 24 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/lyrica.html>
67. La nomenclature au 31 Décembre 2019 [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.dz/pharmacie/407-la-nomenclature.html>
68. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. déc 2017 [cité 31 déc 2020];27(12):1185-215. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X17308970>
69. Figure 1. Structure of GABA, gabapentin and pregabalin. [Internet]. ResearchGate. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-GABA-gabapentin-and-pregabalin_fig5_296057595
70. Résumé des caractéristiques du produit - PREGABALINE RANBAXY 50 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66771694&typedoc=R>

BIBLIOGRAPHIE

71. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.pdf.
72. Jacquy J, Lossignol D. La prégabaline (Lyrica®) et les douleurs neuropathiques périphériques. *Rev Med Brux.* 2006;6.
73. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique de la prégabaline. *Therapies.* janv 2010;65(1):47-50.
74. Roche S, Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ? *L'Encéphale.* oct 2020;46(5):372-81.
75. Sills G. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology.* févr 2006;6(1):108-13.
76. Roche S, Blaise M. Prégabaline et risque d'addiction : une nouvelle demande de soin ? *L'Encéphale.* oct 2020;46(5):372-81.
77. Li H, Yao Q, Huang X, Zhuo X, Lin J, Tang Y. Effet thérapeutique de la prégabaline sur le trismus induit par la radiothérapie chez les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx. 2019;6.
78. JOURNAL OFFICIEL 2017.pdf.
79. Dufau M. Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes. :100.
80. Quebec_Pharmacie_02-2007 effets indésirables de la prégabaline. :2.
81. Drug Interactions Checker - For Drugs, Food & Alcohol [Internet]. *Drugs.com.* [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
82. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
83. chuv-communiqués-pregabaline-160518.pdf.
84. El Kenany S, El Tahan MR. Effect of preoperative pregabalin on post-caesarean delivery analgesia: a dose-response study. *Int J Obstet Anesth.* mai 2016;26:24-31.
85. APILAM. 1-(Aminométhyl)cyclohexaneacetic acid: Level of risk for breastfeeding according to e-lactancia.org [Internet]. *e-lactancia.org.* [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/1-aminomethyl-cyclohexaneacetic-acid/writing/>
86. Rapport d'expertise_Réseau Français d'Addictovigilance_. 18 sept 2020;50. Disponible sur: <https://www.addictovigilance.fr>
87. Victorri-Vigneau C, Gerardin M, Guerlais M, Caillet P, Dreau L. Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance CEIP- Addictovigilance de Nantes. :2.
88. Resultats_OSIAP_2019_.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: http://www.apima.org/img_bronner/Resultats_OSIAP_2019_.pdf

BIBLIOGRAPHIE

89. plaquette_OPPIDUM_2019_vf.pdf [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquette_oppidum_2019_vf.pdf
90. Arrêté du 12 février 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline et fixant leur durée de prescription consulté le 25/05/2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043173376>
91. Millar J, Sadasivan S, Weatherup N, Lutton S. LYRICA NIGHTS–RECREATIONAL PREGABALIN ABUSE IN AN URBAN EMERGENCY DEPARTMENT. *Emerg Med J* [Internet]. oct 2013 [cité 4 juin 2021];30(10):874.2-874. Disponible sur: <https://emj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/emered-2013-203113.20>
92. PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2021]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385791/PHE-NHS_England_pregabalin_and_gabapentin_advice_Dec_2014.pdf
93. Misuse and abuse of pregabalin “Current issues in prescription and over the counter medicine abuse, misuse and dependence.”_ LIVERPOOL JOHN MOORES UNIVERSITY [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: https://www.addiction-ssa.org/images/uploads/Van_HoutMC_Pregabalin_And_Gabapentin_1230_Fri_9_Nov_2018.pdf
94. Rescheduling of Gabapentin and Pregabalin as Schedule 3 Controlled Drugs_NHS England [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/pregabalin-and-gabapentin-guidance-v1.pdf>
95. Gahr M, Freudenmann RolandW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. juin 2013 [cité 28 mai 2021];69(6):1335-42. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-012-1464-6>
96. Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S. Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. *CNS Drugs* [Internet]. oct 2017 [cité 17 janv 2021];31(10):891-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-017-0467-3>
97. Hägg S, Jönsson AK, Ahlner J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Saf* [Internet]. 2020 [cité 28 mai 2021];43(12):1235-54. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686181/>
98. Vickers-Smith R, Sun J, Charnigo RJ, Lofwall MR, Walsh SL, Havens JR. Gabapentin drug misuse signals: A pharmacovigilance assessment using the FDA adverse event reporting system. *Drug and Alcohol Dependence* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 5 juin 2021];206:107709. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871619304867>
99. Piper BJ, Suarez MJ, Piserchio JP, Shah DT, Simoyan OM, McCall KL, et al. Illicit and prescription drug misuse as reported to the Maine Diversion Alert Program.

BIBLIOGRAPHIE

- Forensic Science International [Internet]. 1 avr 2018 [cité 5 juin 2021];285:65-71. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073818300392>
100. Stein MD, Kenney SR, Anderson BJ, Conti MT, Bailey GL. Prescribed and non-prescribed gabapentin use among persons seeking inpatient opioid detoxification. *Journal of Substance Abuse Treatment* [Internet]. 1 mars 2020 [cité 5 juin 2021];110:37-41. Disponible sur: [https://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740-5472\(19\)30448-9/abstract](https://www.journalofsubstanceabusetreatment.com/article/S0740-5472(19)30448-9/abstract)
101. Al-Husseini A, Abu-Farha R, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin dispensing patterns in Amman-Jordan: An observational study from community pharmacies. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 1 mars 2018 [cité 7 juin 2021];26(3):306-10. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016418300124>
102. Al-Husseini A, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin Misuse and Abuse in Jordan: a Qualitative Study of User Experiences. *Int J Ment Health Addiction* [Internet]. 1 juin 2018 [cité 7 juin 2021];16(3):642-54. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11469-017-9813-4>
103. Alblooshi H, Hulse GK, El Kashef A, Al Hashmi H, Shawky M, Al Ghaferi H, et al. The pattern of substance use disorder in the United Arab Emirates in 2015: results of a National Rehabilitation Centre cohort study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* [Internet]. 13 mai 2016 [cité 7 juin 2021];11(1):19. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13011-016-0062-5>
104. Dufau M. Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2020. dumas-03135988. :100.
105. S. Sihem. Lyrica, «Saroukh», Taxi... Les nouvelles « friandises » des jeunes! - *Algerie360* [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.algerie360.com/lyrica-saroukh-taxi-les-nouvelles-friandises-des-jeunes/>
106. Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine enregistrés en Algérie au 31 décembre 2019 [Internet]. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.dz/pharmacie/407-la-nomenclature.html>
107. Elsayed M, Zeiss R, Gahr M, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Intranasal Pregabalin Administration: A Review of the Literature and the Worldwide Spontaneous Reporting System of Adverse Drug Reactions. *Brain Sci* [Internet]. 13 nov 2019 [cité 4 mai 2021];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896010/>
108. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs*. janv 2016;30(1):9-25.
109. Wechsra R. “Saroukh” détrône “L’Hlwa” ? [Internet]. Wechsra. 2020 [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://wechsra.com/saroukh-detrone-lhlwa/>
110. Freynhagen R, Backonja M, Schug S, Lyndon G, Parsons B, Watt S, et al. Pregabalin for the Treatment of Drug and Alcohol Withdrawal Symptoms: A Comprehensive Review. *CNS Drugs*. déc 2016;30(12):1191-200.

BIBLIOGRAPHIE

111. Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *J Anal Toxicol.* 23 août 2019;43(7):564-70.
112. Daly C, Griffin E, Ashcroft DM, Webb RT, Perry IJ, Arensman E. Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007-2015. *Clin Drug Investig.* avr 2018;38(4):373-80.
113. Barrett JA, Kittler L, Singarajah C. Acute pregabalin withdrawal: a case report and review of the literature. 2015;
114. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Insomnia. Use of a « decision tree » to assess and treat. *Postgrad Med.* janv 1993;93(1):66-70, 73-6, 79-80 passim.
115. King C. Submission to the Medicines Classification Committee. :17.
116. McHugh RK, Trinh CD, Griffin ML, Weiss RD. Validation of the craving scale in a large sample of adults with substance use disorders. *Addictive Behaviors.* févr 2021;113:106651.
117. 2020LILUM009 Qualité de sommeil des patients consommateurs d'hypnotiques au long cours .pdf.
118. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research.* mai 1989;28(2):193-213.
119. Rapport d'expertise_Réseau Français d'Addictovigilance_ . 18 sept 2020;50.
120. Al-Husseini A, Wazaify M, Van Hout MC. Pregabalin Misuse and Abuse in Jordan: a Qualitative Study of User Experiences. *Int J Ment Health Addiction.* juin 2018;16(3):642-54.
121. Varescon I. Mieux comprendre la toxicomanie : que sait-on des facteurs de vulnérabilité et de protection ? *Bulletin de psychologie.* 2010;Numéro 510(6):441-4.
122. Snellgrove BJ, Steinert T, Jaeger S. Pregabalin Use Among Users of Illicit Drugs: A Cross-Sectional Survey in Southern Germany. *CNS Drugs.* oct 2017;31(10):891-8.
123. <https://plus.google.com/+UNESCO>. Comment le secteur de l'éducation doit-il répondre à la consommation d'alcool, de tabac et de drogues ? [Internet]. UNESCO. 2018 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.unesco.org/news/comment-secteur-education-doit-il-repondre-consommation-alcool-tabac-drogues>
124. Le chômage augmente le risque d'addiction [Internet]. Santé & travail. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.sante-et-travail.fr/chomage-augmente-risque-daddiction>
125. Australasian Health Facility Guidelines.pdf.
126. Langlume L, Roy S, Eiden C, Taruffi F, Gambier J, Donnadiou-Rigole H, et al. Comment prendre en charge le sevrage en prégabaline dans le cadre d'un trouble de l'usage ? *Therapies.* mars 2021;76(2):176.

BIBLIOGRAPHIE

127. Bernis G de. Les industries industrialisantes et les options algériennes. *Revue Tiers Monde*. 1971;12(47):545-63.
128. Europe, Maghreb, Moyen-Orient. Données d'une enquête coopérative [Internet]. studylibfr.com. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/747513/europe--maghreb--moyen-orient.-donnees-d-une-enquete-coop...>
129. Cannabis en Algérie - lois, usage, histoire et plus [Internet]. Sensi Seeds. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-algerie-lois-usages-histoire/>
130. de Lestrangé A. De l'usage de quelques plantes hallucinogènes chez les voyageurs, les écrivains, les artistes et les médecins. :7.
131. Rollnick S, Miller WR. What is Motivational Interviewing? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. oct 1995;23(4):325-34.
132. Addiction aux drogues et Activités Physiques Adaptées (APA) [Internet]. IRBMS. 2016 [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.irbms.com/activites-physiques-adaptees-et-addiction-aux-drogues/>
133. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 mars 2010;(3):CD005063.
134. Murphy SM, Tyrer P. A Double-Blind Comparison of the Effects of Gradual Withdrawal of Lorazepam, Diazepam and Bromazepam in Benzodiazepine Dependence. *Br J Psychiatry*. avr 1991;158(4):511-6.
135. Frauger E, Hédoire S, Giocanti A, Zami M, Spadari M, Ribaute A, et al. Modalités de prise en charge de sevrage aux benzodiazépines : intérêt du prazépam. *Thérapies*. déc 2018;73(6):575.
136. Jung Y-C, Namkoong K. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: Anticraving Medications for Relapse Prevention. *Yonsei Med J*. 2006;47(2):167.
137. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. *Drug and Alcohol Dependence*. avr 2005;78(1):1-22.
138. Liu K-S, Chen S-J, Chen Y-W, Sung KC, Wang J-J. A dose-response study on the efficacy of tricyclic antidepressants on reducing morphine-withdrawal symptoms. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. mars 2013;51(1):18-21.
139. Salehi M, Mirkhalaf A, Barekatein M. Amitriptyline efficacy in control of acute opioid withdrawal syndrome. *Koomesh*. 10 mai 2005;6(3):195-200.
140. Effects of fluoxetine at antidepressant doses on short-term outcome of detoxified alcoholics.pdf.
141. Addolorato G, Abenavoli L, Leggio L, Gasbarrini G. How Many Cravings? Pharmacological Aspects of Craving Treatment in Alcohol Addiction: A Review. *Neuropsychobiology*. 2005;51(2):59-66.

BIBLIOGRAPHIE

142. Gabamimétiques indirects [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutaminergique/gabamimetiques-indirects/>
143. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amitriptyline vs. lorazepam in the treatment of opiate-withdrawal insomnia: a randomized double-blind study. *Acta Psychiatr Scand.* mars 1998;97(3):233-5.

ANNEXE : LE QUESTIONNAIRE



**QUESTIONNAIRE D’EVALUATION DE L’ADDICTION A LA
PREGABALINE ET SA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Date

GROUPE

**PARTIE I : Description de la population d’étude et de la prise en charge
thérapeutique :**

I.1. Données sociodémographiques :

Code patient :

Adresse :

Numéro téléphone :

Age :

Sexe :

Poids :

Taille :

Niveau d’instruction :

Néant Primaire Moyen

Secondaire Universitaire

Catégorie socio-professionnelle :

Fonctionnaire d’état Commerçant Etudiant

Chômage Femme au foyer Autre :

Statut matrimonial

Célibataire Marié(e) Divorcé (e) veuf (ve)

ANNEXE

Antécédents psychiatriques : présent absent

ANNEXE

I.2. Caractéristiques des addictions de la population :

I.2.a. Addiction à la prégabaline :

Date de première consommation de la prégabaline	
Dose journalière consommée	
fréquence de consommations (en jours par semaine)	

-Circonstances de consommation et effets recherchés :

- Prescription médicamenteuse (épilepsie, douleur neuropathique, TAG, autre...)
- Recherche de l'euphorie
- Pour s'endormir
- Pour déstresser
- Oublier les problèmes
- Augmentation des effets d'autres psychotropes
- curiosité
- autre

I.2.b. Autres addictions:

LISTE DE PRODUITS	DOSE JOURNALIERE	FREQUENCE	DATE DE DEBUT	DATE D'ARRET
TABAC				
ALCOOL ¹				
OPIOIDES ²				
CANNABINOIDES ³				
BZD ⁴				
ARTANE				
COCAINE				
ECSTASY				
HALLUCINOGENES ⁵				
AUTRES ⁶				

ANNEXE

¹ bière, whisky, ricard...

² codéine, tramadol, morphine, buprénorphine, héroïne

³ kif, hashish, marijuana

⁴ rivotril, clona, kietyl

⁵ LSD, acide, champignons, plantes

⁶ colles, peinture, essence...

- Avez-vous eu des problèmes judiciaires suite à votre addiction ?

Oui non

- Avez-vous été hospitalisé à cause de votre addiction ?

Oui non

Si oui :

Date d'hospitalisation de : à :

I.3. Prise en charge de l'addiction :

Médicament prescrit	Dose	durée

Suivi d'une psychothérapie : oui non

Si oui : nombres de séances :

Présence d'amélioration : oui non

Pratique de sport : oui non

PARTIE II : EVALUATION DU SEVRAGE .CRAVING ET DE LA QUALITE DU SOMMEIL AVANT ET APRES L'INSTAURATION DU TRAITEMENT :

II.1 Evaluation du sevrage :

ESS : Echelle subjective du Sevrage. (cotée par le patient).

avant / après			
		1- Je suis anxieux,	Echelle cotée de 0 à 4 0= Pas du tout 1= Léger 2= Modéré 3= Intense 4= Extrême
		2- Je baille,	
		3- Je transpire,	
		4- Mes yeux larmoient,	
		5- J'ai le nez qui coule	
		6- J'ai la chair de pou	
		7- J'ai des tremblements,	
		8- J'ai des frissons chauds,	
		9- J'ai des frissons froids,	
		10- Mes os et mes muscles me font mal,	
		11- Je me sens nerveux,	
		12- J'ai des nausées,	
		13- J'ai des vomissements,	
		14- Mes muscles tressautent,	
		15- J'ai des crampes d'estomac,	
		16- Je suis à bout de nerfs.	

TOTAL

EOS : Echelle Objective de Sevrage (cotée par l'investigateur).

avant / après			
		1- Bâillements (nombre pendant la période d'observation),	Noter : présent= P / absent= A
		2- Rhinorrhée (nombre de reniflements pendant la période d'observation),	
		3- Piloérection (Chair de poule observée sur les bras du patient),	
		4- Transpiration,	
		5- Larmolement,	
		6- Mydriase,	
		7- Tremblements (mains),	
		8- Frissons chauds et froids (Le patient grelotte ou se recroqueville),	
		9- Agitations: fréquents changements de positions,	
		10-Vomissements,	
		11-Fasciculation musculaire,	
		12-Crampes abdominales: le sujet se tient le ventre,	
		13- Anxiété (légère à forte) :	

Légère: le sujet pianote, tape du pied, remue sans cesse,
Modérée à sévère: agité, incapable de rester assis,
tremble, panique, se plaint spontanément de difficultés
à respirer, de sensations d'étouffement, de palpitations.

II.2. Evaluation de l'appétence (craving) :

Chaque question est à coter de 0 à 9 selon l'intensité : 0=pas du tout, 9= extrêmement

- 1- Veuillez évaluer l'intensité de votre désir de consommer au cours des dernières 24 heures :

Avant Après

- 2- Veuillez évaluer la force de vos envies de prégabaline quand quelque chose dans l'environnement vous le rappelle :

Avant Après

- 3- Veuillez-vous imaginer dans l'environnement dans lequel vous avez déjà consommé la prégabaline. Si vous étiez dans cet environnement aujourd'hui, quelle est la probabilité que vous l'utilisiez ?

Avant Après

ANNEXE

QUESTIONNAIRE PSOI (Index de qualité de sommeil Pittsburgh)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois.

Veillez répondre à toutes les questions.

1) Pendant le dernier mois, quand êtes vous habituellement allé vous coucher le soir ?

• Heure habituelle de coucher : avant _____ / après _____

2) Au cours du dernier mois, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

• Nombre de minutes : avant _____ / après _____

3) Au cours du dernier mois, quand vous êtes vous habituellement levé le matin ?

• Heure habituelle de lever : avant _____ / après _____

4) Au cours du dernier mois, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ? (Ce nombre peut être différent du nombre d'heures passé au lit)

• Heures de sommeil par nuit : avant _____ / après _____

5) Pendant le dernier mois, combien de fois vous avez ... : (cochez les cases) avant/après

5.a. Vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 minutes

avant / après

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

5.b. Vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

5.c. Vous avez dû vous lever pour aller

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ilettes
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

5.d. Vous n'avez pas pu respirer

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ctement
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

Trois ou quatre fois par semaine

5.e. Vous avez toussé ou ronflé bruyamment

		Pas au cours du dernier mois
		Moins d'une fois par semaine
		Une ou deux fois par semaine
		Trois ou quatre fois par semaine

5.f. Vous avez eu trop froid

		Pas au cours du dernier mois
		Moins d'une fois par semaine
		Une ou deux fois par semaine
		Trois ou quatre fois par semaine

5.g. Vous avez eu trop chaud

		Pas au cours du dernier mois
		Moins d'une fois par semaine
		Une ou deux fois par semaine
		Trois ou quatre fois par semaine

4) Au cours du dernier mois, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

		Très bonne
		Assez bonne
		Assez mauvaise
		Très mauvaise

8) Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

		Pas au cours du dernier mois
		Moins d'une fois par semaine
		Une ou deux fois par semaine

5.h. vous avez eu de mauvais rêves

Pas au cours du dernier mois

Moins d'une fois par semaine

Une ou deux fois par semaine

Trois ou quatre fois par semaine

6) Vous avez eu des douleurs

Pas au cours du dernier mois

Moins d'une fois par semaine

Une ou deux fois par semaine

Trois ou quatre fois par semaine

7) Pour d'autres raisons

Pas au cours du dernier mois

Moins d'une fois par semaine

Une ou deux fois par semaine

Trois ou quatre fois par semaine

7) Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous pris des médicaments pour faciliter votre sommeil ?

		Pas au cours du dernier mois
		Moins d'une fois par semaine
		Une ou deux fois par semaine
		Trois ou quatre fois par semaine

Trois ou quatre fois par semaine

9) Au cours du dernier mois, avez-vous rencontré des difficultés pour faire ce que vous aviez à faire avec enthousiasme la journée?

		Pas du tout
		Seulement un tout petit peu

ANNEXE

Une certaine difficulté

Très difficile

10) Avez-vous un conjoint ou un colocataire ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ni l'un ni l'autre
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui, mais dans une chambre différente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oui, dans le même lit

11) Si vous avez un conjoint ou un colocataire, demandez lui combien de fois le dernier mois vous avez présenté :

11.1. Un ronflement fort

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

11.2. De longues pauses respiratoires pendant votre sommeil

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

11.3. Des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

11.4. Des épisodes de désorientation ou de confusion pendant votre sommeil

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

11.5. D'autres motifs d'agitation

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pas au cours du dernier mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Moins d'une fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Une ou deux fois par semaine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Trois ou quatre fois par semaine

Calcul du score PSQI (avant/après) :

Score composante 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score composante 7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE

Score global

Calcul du score global au PSQI

Le PSQI comprend 19 questions d'auto-évaluation et 5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner 7 composantes du score global, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 voulant dire qu'il n'y a aucune difficulté et 21 indiquant au contraire des difficultés majeures.

Composante 1 : qualité subjective du sommeil

Examinez la question 6 et attribuez un score :

0= très bonne 1= assez bonne 2= assez mauvaise 3= très mauvaise

Score 1=

Composante 2 : latence du sommeil

- Examinez la question 2 et attribuez un score :

0= < 15 mn 1= 16-30 mn 2= 31-60 mn 3= > 60mn

Score de la question 2=

- Examinez la question 5a et attribuez un score :

0= Pas au cours du dernier mois 1= moins d'une fois par semaine 2= une ou deux fois par semaine 3= trois ou quatre fois par semaine

Score de la question 5a=

- Additionnez les scores des questions 2 et 5a et attribuez les scores de la composante 2 :

0= somme de 0 1= somme de 1-2 2= somme de 3-4 3= somme de 5-6

Score de la composante 2 =

Composante 3 : durée du sommeil

Examinez la question 4 et attribuez un score :

0= >7 h 1= 6-7 h 2 5-6 h 3= < 5h

Score de la composante 3=

ANNEXE

Composante 4 : efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (question 4) :
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :

Heure du lever (question 3) :

Heure du coucher (question1) :

Nombre d'heures passées au lit :

- Calculez l'efficacité du sommeil (nb heures sommeil/ nb heures au lit)*100= efficacité habituelle en%=
- Attribuez le score de la composante 4 :

0= >85% 1= 75-84% 2=65-74% 3= <65%

Score composante4 =

Composante 5 : troubles du sommeil

- Examinez les questions 5b à 5j et attribuez des scores à chaque question :

0= pas au cours du dernier mois 1= moins d'une fois par semaine 2=une ou deux fois par semaine 3= trois ou quatre fois par semaine

Scores des questions : 5b = 5c= 5d= 5e= 5f= 5g=
5h= 5i= 5j=

- Additionnez les scores des questions 5b à 5j et attribuez le score de la composante 5 :

0= somme de 0 1= somme de 1-9 2= somme de 10-18 3= somme de 19-27

Score de la composante 5=

Composante 6 : utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la question 7 et attribuez un score :

0= pas au cours du dernier mois 1= moins d'une fois par semaine 2=une ou deux fois par semaine 3= trois ou quatre fois par semaine

Score de la composante 6=

Composante 7 : mauvaise forme durant la journée

- Examinez la question 8 et attribuez un score :

0= pas au cours du dernier mois 1= moins d'une fois par semaine 2=une ou deux fois par semaine 3= trois ou quatre fois par semaine

ANNEXE

Score de la question 8=

- **Examinez la question 9 et attribuez un score :**

0= pas du tout un problème 1= seulement un tout petit problème 2= un certain problème 3= un très gros problème

Score de la question 9=

- **Additionnez les scores des questions 8et 9 et attribuez le score de la composante 7 :**

0= somme de 0 1= somme de 1-2 2= somme de 3-4 3= somme de 5-6

Score de la composante 7=

Score global au PSQI :

Additionnez les scores des 7 composantes :

Résumé

Introduction: La prégabaline est devenu une icône du détournement et du mésusage à l'échelle mondiale et à l'échelle nationale, il existe peu de données épidémiologiques traitant cet abus et aucune stratégie thérapeutique de prise en charge n'a été validée.

Objectifs : établir un profil des patients présentant un trouble lié à l'usage de la prégabaline consultant à l'unité d'addictologie-CHU Tlemcen et évaluer les bénéfices apportés par le Prazéпам et l'Amitriptyline.

Matériels et méthodes: deux études la première, descriptive transversale menée auprès de 50 sujets présentant un trouble lié à l'usage de la prégabaline à l'aide d'un questionnaire collectant des informations liées aux données sociodémographique, les caractéristiques et la prise en charge de l'addiction, parmi eux 20 patients ont adhéré à une deuxième étude interventionnelle randomisée ouverte à deux bras, dont un groupe recevait un antidépresseur sédatif (Amitriptyline LAROXYL® sous forme de solution buvable) tandis que l'autre recevait une benzodiazépine anxiolytique à demi-vie longue (Prazéпам LYSANXIA® comprimé de 10mg) durant quinze jours, les critères d'évaluation sont la réduction de la consommation, la sévérité du sevrage (ESS/EOS); l'intensité du craving et l'amélioration de la qualité du sommeil (échelle PSQI).

Résultats : notre population a une prédominance masculine (96%) avec une moyenne d'âge de 27.94 ± 8.044 ans dont deux tiers n'ont pas atteint le lycée et 48% étaient en chômage, la dose moyenne consommée de la prégabaline était $1004.54 \text{ mg/jour} \pm 605.019$.

Le Prazéпам et l'Amitriptyline ont apportés un bénéfice sur trois critères d'évaluation sauf le craving avec une supériorité pour le prazéпам concernant le sevrage.

Conclusion : le Prazéпам et l'Amitriptyline constituent des molécules pour la prise en charge des troubles de l'usage de la prégabaline, des études de grandes échelles sont nécessaires pour confirmer la supériorité du prazéпам.

Abstract

Introduction : the abuse and misuse of pregabalin is on rise globally and nationally, however there is just a few epidemiological data about this phenomenon and no effective treatment strategy has been proved.

Objectives : establishment of a profil for patients diagnosed addicted to pregabalin at the level of addiction unit of the university hospital of Tlemcen, and evaluation the benefits of prazepam and amitriptyline.

Methods : two studies, the first describes fifty patients with pregabalin dependence through a questionnaire to collect information related to social and demographic data, the characteristics of addiction, and treatment methods used for these addicts. 20 of them joined the clinical trial and were divided into two groups, one of them taking prazepam (LYSANXIA® 10mg), and the other taking amitriptyline (LAROXYL® 40mg/ml) for fifteen days, the evaluation criteria were: decreasing drug consumption, the severity of the withdrawal symptoms (OWS/ SWS), the intensity of craving and sleep quality improvement (PSQI scale).

Results: the male sex was predominant (96%), age average was 27.94 ± 8.044 years, two- thirds has not been in high school, 48% were unemployed, and the average dose consumed of pregabalin was $1004.54 \text{ mg/jour} \pm 605.019$.

Prazepam and Amitriptyline had benefits in three of evaluation criteria, except the craving, with a superiority for prazepam regarding withdrawal.

Conclusion : to expand the scope, it is necessary to delve into large-scale studies to adopt theses treatments and confirm the existing research.

ملخص

المقدمة: يتزايد عدد مستعملي دواء البريجابالين كمخدر على الصعيد العالمي والوطني ومع هذا هناك القليل جدا من البيانات الوبائية التي تخص هذه الظاهرة ولم تثبت أي استراتيجية علاج فعاليتها في التخلص من هذا الادمان.

الأهداف: إنشاء ملف تعريفى للمرضى الذين يعانون من ادمان البريجابالين وتم تشخيصهم على مستوى وحدة الادمان الخاصة بالمستشفى الجامعي بتلمسان وتقييم ايجابيات العلاج ب البرازيبام والاميتريبتيلين.

المواد والأساليب: قمنا بدراستين الأولى تخص وصف 50 شخص يعاني من ادمان البريجابالين باستخدام استبيان يجمع المعلومات المتعلقة بالبيانات الاجتماعية والديموغرافية، خصائص الادمان و طرق العلاج المتبعة من بينهم 20 مريضاً انضموا إلى تجربة سريرية حيث قسموا الى مجموعتين تلقت إحدى المجموعات مضاداً للاكتئاب (أميترىبتيلين في شكل محلول عن طريق الفم) بينما الثانية تلقت مزيلا للقلق من عائلة البنزوديازيبين (برازيبام قرص 10 مغ) لمدة أسبوعين معايرين التقييم هي: تناقص استهلاك المخدر ،تناقص أعراض الانسحاب، انخفاض الرغبة في أخذ المخدر و تحسن جودة النوم

النتائج: أظهرت النتائج تغلب العنصر الذكوري 96 %، متوسط العمر 27.94 ± 8.044 سنة، حوالي الثلثي لم يبلغوا المستوى الثانوي 48 % منهم كانوا عاطلين عن العمل، متوسط جرعة البريجابالين المستهلكة 1004.54 ملغ / يوم ± 605.019 .

أثبت كل من البرازيبام و الأميتريبتيلين فعاليتها على مستوى ثلاث معاير ما عدا استمرار الرغبة في استهلاك المخدر مع تفوق البرازيبام من حيث انخفاض أعراض الانسحاب.

الخاتمة: يستعمل كلا من الأميتريبتيلين و البرازيبام كعلاج للتخلص من ادمان البريجابالين، مع التوجه لدراسات واسعة النطاق لتأكيد تفوق البرازيبام