

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention
Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Contribution à l'étude toxicologique et analytique de la prégabaline

Soutenu publiquement le : 17 JUIN 2026

Présentée et soutenu par :

Encadrant : Dr. REDOUANE Hibat-errahmane

- RAHMOUNI Nesrine Malak
- SOUALMI Djihane
- HAMANI Dounia

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr ABDENNOUR Sara MCA en Toxicologie

Examineurs : Dr YAMOUN Assia MCB en Toxicologie

Examineurs : Dr BENBEGRI Ghazlane Médecin spécialiste exerçant au niveau du
BUM

Année Universitaire 2025/2026

Table des matières

Liste des tableaux	XIX
Liste des figures	XXI
Liste des abréviations.....	XXII
Introduction générale.....	1
Partie bibliographique.....	3
Chapitre I : Généralités sur la prégabaline	5
I.1 Histoire et découverte de la prégabaline	6
I.2 Gabapentine et prégabaline	6
I.3 Structure chimique et propriétés physicochimiques.....	8
I.3.1 Structure de la prégabaline	8
I.3.2 Les propriétés physicochimiques	8
I.4 Pharmacocinétique	9
I.4.1 Absorption et biodisponibilité	9
I.4.2 Distribution	9
I.4.3 Métabolisme	10
I.4.4 Excrétion	10
I.5 Facteurs modifiant la pharmacocinétique de prégabaline	10
I.5.1 Fonction rénale	11
I.5.2 Âge	11
I.5.3 Sexe	11
I.5.4 Transporteurs Membranaires (LAT1).....	11
I.6 Pharmacodynamie de prégabaline	12

I.6.1 Cible pharmacologique	12
I.6.2 Mécanisme d'action de la prégabaline	13
I.7 Indications thérapeutiques et posologie.....	14
I.7.1 Indications thérapeutiques	14
I.7.1.1 Douleurs neuropathiques.....	14
I.7.1.2 Épilepsie (crises partielles)	14
I.7.1.3 Trouble anxieux généralisé (TAG)	15
I.7.1.4 Fibromyalgie.....	15
I.7.2 Posologie et mode d'administration.....	15
I.8 Relation structure-activité	17
I.9 Relation dose-effet.....	17
I.10 Effets indésirables	20
I.11 Interactions médicamenteuses	21
I.11.1 Interactions pharmacocinétiques	21
I.11.1.1 Absorption.....	21
I.11.1.2 Métabolisme et élimination	21
I.11.2 Interactions pharmacodynamiques	21
I.12 Grossesse et allaitement	22
Chapitre II : Toxicologie de la prégabaline.....	23
II.1 Toxicocinétique et mécanisme d'action toxicologique	24
II.1.1 Toxicocinétique.....	24
II.1.2 Mécanisme toxicologique	24
II.2 Intoxication aigüe	24
II.2.1 Étiologies de l'intoxication.....	24
II.2.1.1 Surdosage accidentel	24
II.2.1.2 Surdosage intentionnel ou tentative de suicide.....	24

II.2.1.3 Usage récréatif ou détourné	25
II.2.1.4 Facteurs aggravants (fonction rénale).....	25
II.2.2 Manifestations cliniques.....	25
II.2.3 Corrélation dose-effet et données médico-légales.....	25
II.3 Phénomène de détournement et usage récréatif	26
II.3.1 Données épidémiologiques	26
II.3.2 Moyen d'approvisionnement.....	26
II.3.3 Pratiques de consommation et voies d'administration détournées de la prégabaline.....	27
II.3.3.1 Voies d'Administration	28
II.3.4 Effets recherchés.....	28
II.4 Dépendance, Tolérance et accoutumance.....	29
II.5 Syndrome de sevrage.....	29
II.6 Polyconsommation et interactions.....	30
II.6.1 Polyconsommation.....	30
II.6.2 Interactions avec les substances psychoactives.....	30
II.6.2.1 Interaction avec les opioïdes.....	30
II.6.2.2 Interaction avec les benzodiazépines	31
II.6.2.3 Interaction avec les cannabinoïdes	31
II.6.2.4 Interaction avec l'alcool.....	32
II.5.5 Prégabaline et diamorphine (HEROINE).....	32
Chapitre III : Toxicologie analytique de la prégabaline	33
III.1 Etape Préanalytique	34
III.1.1 Choix de la matrice.....	34
III.1.1.1 Sang	34
III.1.1.2 Urine	34

III.1.1.3	Cheveux	35
III.1.1.4	Salive.....	36
III.1.1.5	Matrices post-mortem.....	36
III.1.2	Manipulation des échantillons.....	36
III.1.3	Prétraitement	38
III.1.3.1	Ultrafiltration et ultracentrifugation.....	38
III.1.3.2	Précipitation des protéines	38
III.1.3.3	Démixtion	39
III.1.3.4	Dérivatisation.....	39
III.1.3.5	Extraction liquide-liquide.....	40
III.1.3.6	Extraction en phase solide	41
III.2	Etape analytique	42
III.2.1	Méthodes d'orientation	42
III.2.1.1	Méthodes immunologiques	42
III.2.1.2	Méthodes spectrales	43
III.2.1.3	Méthodes chromatographiques.....	44
III.2.2	Méthodes de confirmation	48
III.2.2.1	Chromatographie liquide haute performance couplée à un détecteur de masse	48
III.2.2.2	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur de masse....	48
III.3	Etape post-analytique	54
III.3.1	Interprétation des résultats	54
III.3.1.1	Contexte thérapeutique et clinique	54
III.3.1.2	Contexte post-mortem : Usage normal.....	54
III.3.1.3	Contexte post-mortem : Abus de substance.....	55
III.3.1.4	Contexte médico-légal : Mono-intoxications fatales	55

III.3.1.5 Contexte médico-légal : Poly-intoxications	55
Chapitre IV : Cadre réglementaire et statut juridique de la prégabaline.....	59
IV.1 Contrôle international des substances psychotropes et situation de la prégabaline	60
IV.2 Cadre réglementaire de la prégabaline en Algérie	62
IV.2.1 Cadre législatif relatif aux stupéfiants et aux substances psychotropes en Algérie	62
IV.2.2 Inscription de la prégabaline parmi les substances à risque d'abus	63
IV.2.3 Modalités de prescription et de dispensation de la prégabaline en Algérie ...	63
IV.2.3.1 Ordonnance à trois souches.....	64
IV.2.3.2 Limitation de la durée de traitement.....	64
IV.2.3.3 Dispensation	65
IV.2.4 Évolution récente du cadre réglementaire relatif à la prégabaline en Algérie	65
IV.3 Autres cadres réglementaires.....	66
IV.3.1 En France	66
IV.3.2 Au Royaume-Uni	66
IV.3.3 Aux États-Unis.....	67
IV.4 Phénomène du marché illicite et appréhension réglementaire : du médicament à la substance d'abus	68
IV.4.1 Dynamiques internationales : production clandestine et vide juridique.....	68
IV.4.2 Réalité nationale en Algérie : le phénomène vernaculaire du « Saroukh » ...	70
IV.4.2.1 Déterminants du durcissement réglementaire en Algérie	70
IV.4.3 Réponses pénales et qualification juridique de la fabrication illicite	71
Chapitre I : Matériels et méthodes	74
I.1 Première étude : Etude épidémiologique et clinique des cas impliquant la prégabaline pris en charge en toxicologie d'urgence.....	76
I.1.1 Type d'étude	76

I.1.2	Population de l'étude.....	76
I.1.3	Collecte des données	76
I.1.4	Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion	77
I.1.4.1	Inclusion	77
I.1.4.2	Non inclusion	77
I.1.4.3	Exclusion	77
I.1.5	Considérations éthiques	77
I.1.6	Définitions opérationnelles des variables	78
I.1.6.1	Informations sur le patient	78
I.1.6.2	Informations sur l'intoxication	78
I.1.6.3	Informations sur l'analyse.....	78
I.1.7	Analyse statistique.....	78
I.2	Etude 2 : Etude expérimentale.....	79
I.2.1	Type et lieu de l'étude	79
I.2.2	Matériels.....	79
I.2.2.1	Matériel biologique	79
I.2.2.2	Matière première et réactifs	79
I.2.2.3	Verreries et consommables.....	80
I.2.2.4	Instrumentation et équipements	80
I.2.3	Méthode	80
I.2.3.1	Principe	81
I.2.3.2	Préparation des solutions de travail	81
I.2.3.3	Mode opératoire	83
I.2.3.4	Optimisation des conditions opératoires	85
Chapitre II	: Résultats.....	88

II.1 Résultats de la première étude : Profil épidémiologique et clinique des cas impliquant la prégabaline pris en charge en toxicologie d'urgence	89
II.1.1 Etude descriptive	89
II.1.1.1 Paramètres sociodémographiques	89
II.1.1.2 Paramètres liés à l'hospitalisation	90
II.1.1.3 Paramètres cliniques	91
II.1.1.4 Toxicomanie.....	98
II.1.1.5 Données de l'analyse toxicologique des patients inclus dans l'étude.....	98
II.1.2 Etude des facteurs associés à la positivité à la PGB	100
II.1.2.1 Association entre la PGB et les paramètres sociodémographiques	100
II.1.2.2 Association entre la PGB et les paramètres liés à l'hospitalisation	102
II.1.2.3 Association entre la PGB et la toxicomanie	104
II.1.2.4 Association entre la PGB et les autres drogues	105
II.1.2.5 Association entre la PGB et les paramètres cliniques.....	107
II.1.2.6 Association entre les manifestations cliniques selon le mode de consommation de la PGB.....	112
II.2 Résultat de la deuxième étude : Etude expérimentale	118
II.2.1 Résultats des optimisations.....	118
II.2.1.1 Méthode colorimétrique à la ninhydrine	118
II.2.1.2 Méthode directe par spectrophotométrie UV	121
Chapitre III : Discussion.....	122
III.1 Première étude	123
III.1.1 Répartition selon l'âge	123
III.1.2 Répartition selon le sexe.....	124
III.1.3 Répartition selon la région.....	125
III.1.4 Répartition selon le service d'admission des patients étudiés	126

III.1.5 Répartition selon les ATCD médicaux et relation avec la consommation de prégabaline.....	127
III.1.6 Répartition selon le contexte addictif et ATCD de toxicomanie	127
III.1.7 Répartition selon les résultats de l'analyse toxicologique.....	129
III.1.8 Répartition selon l'état clinique du patient.....	131
III.2 Étude expérimentale	134
III.2.1 Justification du choix de la prégabaline	134
III.2.2 Choix de la matrice biologique.....	134
III.2.3 Approches analytiques et choix de la méthode spectrophotométrique	135
III.2.4 Développement du protocole analytique	135
III.2.4.1 Méthode colorimétrique par dérivatisation à la ninhydrine	135
III.2.4.2 Méthode directe par spectrophotométrie UV-visible.....	139
III.2.5 Limites des protocoles développés et perspectives analytiques.....	141
Conclusion	143
Annexes.....	CLXII

Résumé

Introduction : La prégabaline est un médicament largement utilisé dans le traitement de certaines formes d'épilepsie, des douleurs neuropathiques et du trouble anxieux généralisé. Cependant, l'augmentation des cas d'intoxication à cette substance constitue un problème émergent de santé publique en Algérie.

Objectifs : Cette étude vise à évaluer la prévalence et à caractériser les profils épidémiologiques et cliniques des cas suspects d'intoxication liés à la prégabaline.

Matériel et méthodes : Une étude observationnelle rétrospective a été menée du 1^{er} juin 2025 au 8 avril 2026 au laboratoire de toxicologie du CHU de Sétif. Soixante et onze patients suspects d'intoxication à la prégabaline, pour lesquels une analyse qualitative de la prégabaline a été réalisée, ont été inclus. Les données anonymisées ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS.

Résultats : La positivité à la prégabaline était de 46,5 % (n=33). Les patients positifs étaient significativement plus souvent admis dans un contexte de toxicomanie (63,6 % vs 26,3 %, $p=0,003$) et présentaient plus fréquemment des antécédents de toxicomanie (81,5 % vs 37,0 %, $p=0,002$). La prégabaline était systématiquement associée à une polyconsommation (72,7 % des positifs, $p<0,001$), principalement aux benzodiazépines (50 %, $p=0,016$), au cannabis (46,2 %, $p=0,034$) et à la cocaïne (33,3 %, $p=0,001$). L'inconscience était significativement plus fréquente chez les patients positifs (51,6 % vs 27,3 %, $p=0,036$).

Conclusion : La prégabaline est de plus en plus impliquée dans des situations d'exposition toxique (mésusage récréatif, surdosage ou prise accidentel), pouvant évoluer vers une intoxication aiguë, notamment en cas d'association avec d'autres substances. Cela impose un renforcement de la prévention et du contrôle de sa délivrance.

Abstract

Introduction: Pregabalin is a drug widely used in the treatment of certain forms of epilepsy, neuropathic pain and generalised anxiety disorder. However, the rise in cases of poisoning involving this substance represents an emerging public health problem in Algeria.

Objectives: This study aims to assess the prevalence and characterise the epidemiological and clinical profiles of suspected cases of pregabalin poisoning.

Materials and methods: A retrospective observational study was conducted from 1 June 2025 to 8 April 2026 at the toxicology laboratory of the Sétif University Hospital. Seventy-one patients suspected of pregabalin poisoning, for whom a qualitative analysis of pregabalin was performed, were included. The anonymised data were analysed using SPSS software.

Results: The positivity rate for pregabalin was 46.5% (n=33). Patients testing positive were significantly more likely to have been admitted for substance abuse (63.6% vs 26.3%, $p=0.003$) and were more frequently found to have a history of substance abuse (81.5% vs 37.0%, $p=0.002$). Pregabalin was consistently associated with poly-substance use (72.7% of those testing positive, $p<0.001$), mainly with benzodiazepines (50%, $p=0.016$), cannabis (46.2%, $p=0.034$) and cocaine (33.3%, $p=0.001$). Loss of consciousness was significantly more common among positive patients (51.6% vs 27.3%, $p=0.036$).

Conclusion: Pregabalin is increasingly implicated in cases of toxic exposure (recreational misuse, overdose or accidental ingestion), which can lead to acute poisoning, particularly when combined with other substances. This necessitates a strengthening of prevention measures and controls on its dispensing.

الملخص

المقدمة: يُعدّ البريغالين دواءً يُستخدم على نطاق واسع في علاج بعض أنواع الصرع، والآلام العصبية، واضطراب القلق العام. إلا أن تزايد حالات التسمم المرتبطة به أصبح يمثل مشكلةً صحيةً عامةً ناشئةً في الجزائر.

الأهداف: هدفت هذه الدراسة إلى تقدير معدل انتشار حالات التسمم بالبريغالين، ووصف خصائصها الوبائية والسريرية.

المواد والطرق: أُجريت دراسة رصدية استعادية خلال الفترة الممتدة من 1 يونيو 2025 إلى 8 أبريل 2026 بمخبر علم السموم بالمستشفى الجامعي بسطيف. شملت الدراسة 71 مريضًا يُشتبه في إصابتهم بتسمم بالبريغالين، وخضعوا لتحليل نوعي للكشف عن هذه المادة. وقد حُلّلت البيانات المجّهلة الهوية باستخدام برنامج (SPSS).

النتائج: بلغت نسبة الحالات الإيجابية للبريغالين 46.5% (33 حالة). وكان المرضى الإيجابيون يُستقبلون بالمستشفى بصورة أكثر في سياق تعاطي المخدرات 63.6% مقابل 26.3%، $p=0.003$ ، كما كانوا أكثر امتلاكًا لسوابق تعاطي المخدرات 81.5% مقابل 37.0%، $p=0.002$ وارتبط وجود البريغالين بشكل ملحوظ بتعاطي مواد متعددة 72.7% من الحالات الإيجابية، $p<0.001$ ، ولا سيما البنزوديازيبينات 50%، $p=0.016$ ، والقنب 46.2%، $p=0.034$ ، والكوكايين 33.3%، $p=0.001$ كما كانت حالات فقدان الوعي أكثر شيوعًا لدى المرضى الإيجابيين مقارنة بغيرهم 51.6% مقابل 27.3%، $p=0.036$.

الخلاصة: يزداد ارتباط البريغالين بحالات التعرض السمي، سواء نتيجة سوء الاستخدام الترفيهي أو الجرعات الزائدة أو تناول العرضي، وقد تتطور هذه الحالات إلى تسمم حاد، خاصة عند تناوله بالتزامن مع مواد أخرى. وتبرز هذه النتائج الحاجة إلى تعزيز إجراءات الوقاية، وتشديد مراقبة صرف هذا الدواء.