

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB –BLIDA 1-
FACULTE DE MEDECINE



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire de fin d'études

Présenté pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie

**LA CLINIQUE DES TOXICOMANES ET LE ROLE
DU PHARMACIEN LORS DE LA DELIVRANCE
DE LA PREGABALINE**

Session: Juillet 2020

Réalisé par:

BELAISSA Amira

KERMEZLI Wafaa

Encadré par:

Pr. A.AMALOU, maitre de conférence «A» en psychiatrie

Co-encadré par :

Dr.CH. MESSAADIA médecin spécialiste en psychiatrie

Devant le jury:

Président: Pr.O.BENAZIZ, maitre de conférence en pharmacie galénique

Examineur : DR.A.YAMANI, médecin spécialiste en neuropsychiatrie

Année universitaire : 2019/2020

Remerciement

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices; nos remerciements vont d'abord au Créateur de l'univers qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien ces années d'étude.

*Nous tenons à remercier notre promotrice Pr **A.AMALOU**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter nos réflexions.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à notre co-encadreur Dr **Ch.MESSAADIA** pour sa grande disponibilité et pour ses précieux conseils qui nous ont permis d'améliorer la qualité de ce mémoire*

*Nous remercions la présidente du jury, Pr **O.BENAZIZ** pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.*

*Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à Dr **A.YAMANI** qui a bien voulu nous faire le plaisir d'être examinateur de ce travail. Veuillez croire en notre profonde gratitude.*

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'Université de SAAD DAHLEB BLIDA-1 et les intervenants professionnels responsables de notre cursus .

Remerciements personnels

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés .

Papa, Maman, un grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi .

pour tous les choix que vous avez fait et qui m'ont permis d'arriver où je suis aujourd'hui . c'est avant tout votre amour qui m'a porté..

un véritable exemple d'éducation

je vous aime

A ma sœur Lilia et mon frère Wassim , merci pour m'avoir toujours entouré de votre amour, de vos encouragements, parfois de vos inquiétudes.

A tout ceux qui m'ont aidée , soutenue , épaulée , supportée , cajolée, rassurée, pressée, écoutée , motivée, calmée , chouchoutée , corrigée et accompagnée tout au long de ce chemin

Merci à tous ..

Amira

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance.

Je dédie cette Thèse...

A mes chers parents pour leur amour inconditionnel, leur encouragement, et leur soutien.

*A ma mère, **CHEDDOUD SAMIRA** merci pour tes prières, tes encouragements, c'est par les quels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, tu es unique.*

*A mon père **KERMEZLI RACHID** qui m'a beaucoup aidé, m'a tout fourni pour que je puisse accomplir ce travail, merci d'avoir être toujours à côté de moi.*

*Merci à mes deux sœurs et frères **DJENNET, HAITHEM, IKRAM** et **ABD ELMALEK** qui m'ont soutenu.*

*A mes chers grands parents **DRAOUTCHI HOURIA, KERMEZLI MAHDJOUBA, CHEDDOUD BACHIR** que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. que Dieu vous préserve santé et longue vie..*

A Tout les membres de ma famille mes tantes et oncles,

je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous

A mes chères amis, chacun par son nom.

A tous qui m'ont aidé, encouragé, et qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Merci d'être toujours là pour moi.

Wafa

Tables des matières

Liste des figures	i
Liste d'abréviations.....	ii
Glossaire.....	v
Introduction.....	1
I. Chapitre 1 : Généralités.....	2
1. Addictologie et dépendance	2
1.1 Usage_ usage nocif et dépendance.....	2
a. Usage.....	2
b. Usage nocif.....	4
c. Dépendance	4
1.2 Bases des mécanismes neurophysiologiques dans l'addiction	6
1.3 Le phénomène de tolérance	7
1.4 Le syndrome de sevrage	7
2. Qu'est-ce qu'une drogue ?.....	8
3. Qu'est-ce que la toxicomanie ?.....	10
3.1 Toxicomanie-toxicomane définitions.....	10
a. Historique.....	11
b. Etymologique.....	11
c. Sociologique.....	12
d. Médicale.....	13
e. Clinique et thérapeutique.....	13
3.2 La toxicomanie est-elle répandu?	14
4. Prégabaline.....	15
4.1 Historique.....	15
4.2 Structure chimique de la prégabaline.....	15

4.3	Pharmacologie et mécanisme d'action.....	16
4.4	Pharmacocinétique.....	16
a.	Absorption.....	16
b.	Distribution.....	17
c.	Biotransformation.....	17
d.	Elimination	17
4.5	Indications thérapeutiques.....	18
a.	Douleurs neuropathiques.....	18
b.	Epilepsie.....	18
c.	Troubles anxieux généralisés.....	19
4.6	Effets indésirables.....	19
4.7	Données sur le détournement de la prégabaline	20
II.	Chapitre 2 : la clinique des toxicomanes.....	21
1.	La toxicomanie chez l'adolescent	25
1.1	Premier contact.....	25
1.2	La consommation régulière	26
1.3	Un groupe à risque	26
1.4	En pratique.....	26
a.	Les consommateurs occasionnels.....	28
b.	Les consommateurs réguliers: les usagers chronique	29
2.	La toxicomanie chez l'adulte.....	29
2.1	Quand la consommation d'alcool et de drogue est- elle problématique?.....	30
2.2	Pourquoi certaine personnes continuent- elles à prendre de l'alcool et des drogues ?.....	31
2.3	Quels sont les motifs de consommations rapportées par les jeunes ?.....	32
a.	Interaction des drogues avec le cerveau.....	32
b.	Facteurs génétiques.....	33
c.	Milieu social.....	33

d.	Questions liées à la santé mentale.....	33
e.	Composer avec ses pensées et ses sentiments.....	34
f.	Appartenance spirituelle ou religieuse	34
g.	Facteurs de risque et de protection.....	34
3.	Toxicomanie et troubles mentaux.....	35
3.1	Les psychoses.....	36
3.2	La dépression	42
3.3	Le syndrome amotivationnel	45
3.4	L'anxiété.....	46
3.5	Les troubles de la personnalité.....	50
3.6	l'agressivité.....	52
3.7	Les trouble de sommeil.....	54
3.8	Personnalité antisociale.....	55
4.	Les troubles mentaux chez les sujets sous prégabaline	56
4.1	Les troubles anxieux.....	56
4.2	Les troubles de sommeil.....	57
4.3	Etourdissement et somnolence.....	57
4.4	Comportement et idées suicidaires.....	58
5.	Toxicomanie et troubles organiques.....	58
5.1	L'endocardite infectieuse	58
5.2	Les atteintes pulmonaire.....	64
5.3	Les atteintes des autres organes.....	66
6.	les troubles organiques chez les sujets sous prégabaline	67
6.1	Œdème angioneurotique.....	67
6.2	Dépression respiratoire.....	67
6.3	Insuffisance rénale.....	68
6.4	Fonction visuelle.....	68
6.5	Œdème périphérique.....	69
6.6	Insuffisance cardiaque congestive.....	69

6.7	Troubles gastro-intestinaux.....	69
6.8	Gain pondéral.....	70
6.9	Fonction sexuelle/reproduction.....	71
7.	Toxicomanie et maladie transmissible	71
7.1	Les hépatites.....	71
a.	Vhb.....	72
b.	Vhc.....	74
7.2	Le sida.....	76
7.3	Les co- infections.....	77
7.4	La prévention	78
III.	Chapitre 3 : le rôle théorique du pharmacien.....	79
1.	Le pharmacien et la dispensation des médicaments.....	81
1.1	l'acte de dispensation.....	81
1.2	Recommandations faites aux pharmaciens.....	82
1.3	Le pharmacien et la dispensation des antiépileptiques.....	83
a.	Intérêt du traitement.....	83
b.	Choix de la molécule.....	83
c.	Modalité de conduite du traitement.....	84
d.	Effets indésirables éventuels.....	85
e.	Historique médicamenteux.....	85
f.	Observance.....	86
g.	Suivi.....	88
h.	Alternatives thérapeutiques.....	89
i.	Mesures hygiéno-diététiques.....	89
j.	Gestion de la crise	90
k.	Autres intervenants.....	91
2.	Le pharmacien face aux toxicomanes.....	91
2.1	Evolution du rôle du pharmacien.....	91
2.2	Intérêt et rôle du pharmacien d'officine.....	93

2.3	Il joue un rôle sociale.....	95
3.	Le pharmacien face aux toxicomanes détournant l'usage de la pregabaline.....	96
3.1	La formulation de la demande.....	97
3.2	Les ordonnances sécurisées.....	98
3.3	Les différents approches.....	100
3.4	Les ordonnances falsifiées.....	101
a.	Définition.....	101
b.	Les critères de détection d'une ordonnance suspecte.....	102
c.	Cas de comptoirs.....	104
3.5	Interaction pré-gabaline - opioïdes	106
3.6	Interaction pré-gabaline- alcool.....	106
3.7	L'attitude du pharmacien face à la demande de la pré-gabaline.....	107
a.	Première approche : je délivre.....	108
b.	Deuxième approche : je ne délivre pas.....	108
4.	La relation pharmacien - toxicomane	109
4.1	Quelques bases de communication.....	109
4.2	Désamorcer les tensions, les conflits.....	110
4.3	Savoir trouver la bonne distance.....	111
4.4	L'échange du savoir.....	112
4.5	Le refus de s'occuper des toxicomanes.....	112
	Conclusion.....	114
	Références bibliographiques.....	116
	Résumé.....	122

Liste des figures :

Figure 1 : pyramide de Skinner	5
Figure 2 : le circuit de récompense	38
Figure 3: classification des médicaments les plus prescrits dans les ordonnances falsifiées.....	103
Figure 4: ordonnance falsifiée n°1.....	104
Figure 5: ordonnance falsifiée n°2.....	105

Listes des abréviations:

A

ANPAA : Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie.

APA : Association Américaine Psychologique.

ACTH : Hormone adrénocorticotrope.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : Acide ribonucléique.

AgHBs : Antigène de surface de l'hépatite virale B.

AG : Anxiété généralisée

B

BHD : Buprénorphine haut dosage.

BID : Bis in die = deux fois par jour.

C

CIM : Classification internationale des maladies.

C_{max} : Concentration maximale.

CD4 : Cluster de différenciation 4.

CMV : cytomégalo virus.

D

DSM : Diagnostique et statistique manuel des troubles mentaux.

E

EI : Endocardite infectieuse.

ECA : Epidémiologie

EBV : Virus d'Epstein Barr (Herpes) .

F

FDA: Food and drug administration.

G

GABA: Acide gamma amino butyrique.

H

HAM_A: Hamilton Anxiety rating sale.

HBA1C: Hemoglobine glyquée.

HPST: Hopital Patients Santé et Territoires

I

IMC: Indice de masse corporelle.

IgM : Immunoglobuline M.

IgG : Immunoglobuline G.

K

Kg : Kilogramme

L

LSD : Diéthy lamide de l'acide sergamide.

M

MDMA : Méthylène dioxyde méthamphétamine.

O

OAN : Œdème angioneurotique.

OEDT : Observation européen des drogues et des toxicomanes.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P

PCR : Polymérase chaîne réactive.

S

SPA : Substance psycho active.

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.

SNC : Système nerveux central.

T

TID : Tris in die = trois fois par jour.

TAG : Troubles anxieux généralisés.

Tmax : Température maximale.

TCD4+ : Lymphocyte T auxiliaire (T helper).

U

UDIV : Utilisateurs de drogue intraveineuse.

UD : Utilisateurs de drogues.

V

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

VHA : Virus hépatique A.

VHB : Virus hépatique B.

VHC : Virus hépatique C.

VHD : Virus hépatique Delta.

VHE : Virus hépatique E.

VHF : Virus hépatique F.

Glossaire

Anhédonie: est un symptôme médical retrouvé dans certaines maladies psychiatriques et parfois chez le sujet exempt de trouble. Il caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes

Anorexie : correspond à une perte d'appétit, empêchant le patient de se nourrir. Si celle-ci devient chronique, elle peut devenir mortelle, par manque de nutriments dans le corps.

Anxiolytique : sont des médicaments utilisés contre l'anxiété. Apathie : synonyme d'impassibilité, est un état d'indifférence à l'émotion, la motivation ou la passion.

Apoptose : (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal.

Asthénie : extrême fatigue au moindre effort. Atrophie : c'est la diminution de volume ou de taille, plus ou moins importante, d'un membre, d'un organe ou d'un tissu, d'origine pathologique ou physiologique.

Automedication: est le traitement de certaines maladies par les patients grâce à des médicaments autorisés ,accessible sans ordonnances, sûrs et efficaces , dans les conditions d'utilisation indiquées.

Comorbidités : La présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire. L'effet provoqué par ces troubles ou maladies associés.

Epilepsie : est une maladie neurologique qui se traduit par une activité électrique anormale du cerveau.

Confusion: Syndrome d'installation aiguë associant trouble de la vigilance, de la mémoire et désorientation. Une cause médicale doit être suspectée au premier rang.

Hépatite : toute inflammation aiguë ou chronique du foie.

Hippocampe : est une structure du télencéphale des mammifères. Il appartient notamment au système limbique et joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale.

Neurotoxique : est l'action d'un poison (ou substance neurotoxique) sur le système nerveux. Il peut s'agir d'éléments chimiques comme les métaux lourds, de composés chimiques ou de substances biologiques comme les neurotoxines.

Observance : est l'adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé

Psychoanaleptiques : ou psychostimulants sont des substances psychotropes considérées comme des excitants psychiques, qui accélèrent l'activité du système nerveux et stimulent l'humeur

Rechute : se définit par la réapparition de symptômes dépressifs avant la guérison de la dépression. Récidive : correspond à la réapparition d'un nouvel épisode dépressif après guérison du précédent.

Schizophrénie : est un trouble mental sévère et chronique appartenant à la classe des troubles psychotiques.

Thymoanaleptiques : sont des substances psychotropes qui stimulent l'humeur. Trouble bipolaire : Les troubles bipolaires, qui sont aussi connus sous le nom de psychose maniacodépressive, sont des maladies qui entraînent des dérèglements de l'humeur se manifestant par des phases tant de dépression que d'excitation (manies).

Troubles obsessionnels compulsifs : (TOC) font partie des troubles anxieux. Ils se caractérisent à la fois par des obsessions, qui sont des pensées envahissantes qui génèrent peurs et angoisses, et des compulsions, comme une envie irrésistible de réaliser des gestes répétitifs ou des actes mentaux comme compter ou réciter intérieurement une phrase

Introduction:

La toxicomanie est aujourd'hui un sujet qui suscite beaucoup de polémique. En effet, la société a une vision plutôt négative des consommateurs de drogues. Elle ne voit que le désordre que ces personnes engendrent sur les places publiques avec les seringues qu'elles laissent traîner n'importe où, ainsi que la délinquance et la criminalité qui en résulte. Nous nous sommes intéressées de voir quelles personnes se trouvent derrière ces images.

De plus, en tant que futurs pharmaciens, il nous a semblé important d'élargir nos connaissances dans ce domaine, plus précisément dans celui de la prise en charge de ce problème de santé, et ce, afin d'être capable de mieux comprendre, à l'avenir, ces patients-là et de les rediriger vers de tels soins.

Dans un premier temps, nous avons collecté des informations sur internet sur ce sujet. Nous avons très vite constaté que la toxicomanie est un problème multidimensionnelle parce qu'elle a des répercussions sur la santé psychique et mentale des individus.

Dans le cadre de la délivrance officinale, ce travail abordera uniquement la dispensation de la prégabaline ; un anti épileptique détourné à des fins récréatives.

Nous avons étudié, dans une première partie, les différentes approches de la notion de toxicomanie ainsi que le mode d'action des drogues sur le cerveau, en prenant pour exemple celui de la prégabaline.

La seconde partie s'intéresse à la clinique des toxicomanes proprement dite ainsi qu'aux troubles psychiques et organiques causés par la consommation de drogue et ce dans le but de mieux comprendre l'effet dangereux de la toxicomanie .

La troisième partie est réservée au rôle théorique du pharmacien notamment lors de la délivrance de la prégabaline, sa vigilance, ses conseils, son expérience devront être mis à la protection et à la minimisation de ce fléau .

I. Généralités:

1. ADDICTOLOGIE ET DEPENDANCE :

1.1 Usage, usage nocif et dépendance [1]

L'approche du phénomène de consommation en terme de comportement humain a permis l'élaboration d'une démarche clinique descriptive. Dans ce cadre, les instances scientifiques L'usage est caractérisé par la consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complications somatiques, ni dommages. Ceci signifie que l'on admet l'existence d'un comportement, régulier ou non, de consommation de ces substances qui n'entraînerait pas de dommages. Cependant, cette consommation socialement réglée peut, dans certaines circonstances, être la cause de certains problèmes. Ce sont les usages à risques qui peuvent apparaître dans certaines situations (conduite automobile, conduite d'engins, Caches professionnelles, consommation chez la femme enceinte, association avec d'autres substances psychoactives) ou lors de la consommation selon certaines modalités (risque quantitatif).

internationales ont distingué trois types de comportements à l'aide de critères diagnostiques issus de deux classifications internationales : le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM, 1994) et la Classification internationale des maladies (CIM, 1992). Trois grands types de comportements sont ainsi individualisés : l'usage, l'usage nocif (ou abus) et la dépendance.

a. L'usage

- les modalités de consommation

Les pratiques d'usage de substances psychoactives réfèrent à trois modalités de consommation .

- La non-consommation

Une partie importante de la population française ne consomme pas, qu'il s'agisse de non consommation primaire (pas d'initialisation) ou secondaire (arrêt après une phase de consommation).

- La consommation socialement réglée

Cette consommation est en lien direct avec la valorisation d'une substance par une société donnée à un moment donné (exemple de la place du vin et de l'alcool en France, du khat au Yémen). Les normes de consommation varient souvent dans le temps. Citons pour exemple l'évolution du regard social porté en France sur la consommation de tabac.

- La consommation à risques

Dans certaines circonstances, cette consommation socialement réglée est susceptible d'entraîner des dommages. Il est donc nécessaire que le consommateur soit parfaitement informé de ces risques tant par les pouvoirs publics que par les producteurs (inscription sur les bouteilles d'alcool ou sur les paquets de cigarettes que « l'abus nuit gravement à la santé »).

✓ Les risques potentiellement aigus

Le risque est déterminé par les propriétés pharmacologiques du produit ainsi que par les modalités de la consommation :

- conduite automobile ou de machines-outils
- tâches nécessitant une coordination motrice
- grossesse
- sujets présentant des troubles du comportement.

Ils concernent les substances psychoactives ayant une action sur la coordination psychomotrice (alcool, héroïne, haschich) ou sur le comportement (alcool, amphétamines, ecstasy).

✓ Les risques statistiques sur le long terme

Les risques sont en général proportionnels de façon exponentielle à la quantité consommée, ce qui explique qu'il s'apparaissent plus clairement chez les sujets dépendants.

Bien acceptée pour l'alcool, cette conception est très critiquée concernant le cannabis, à *fortiori* l'héroïne.

Pour les substances illégales, on considère en France que tout usage est nocif d'emblée ou à terme car faisant courir un risque pour le consommateur (modalité d'obtention ou de consommation, activité pharmacologique de la substance, modification du fonctionnement

psychique) : c' est ce qui fonde en partie la loi de 1970 qui pénalise le simple usage de stupéfiant.

b. L'usage nocif (ou abus)

Les définitions sont celle de l'Association américaine de psychiatrie reprise dans le DSM IV et celle de l'Organisation Mondiale de la Sante reprise dans le CIM 10 :

l'usage nocif (CIM) ou l'abus (DSM) est caractérisé par une consommation répétée (sans installation d'une dépendance) induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement sans atteindre le niveau de dépendance. Le caractère pathologique de ce mode de consommation est donc simultanément défini par la répétition de la consommation et par l'existence de dommages induits. de la même façon que pour l'usage, il n'est pas fait référence au caractère licite ou illicite des produits. Dans ces définitions l'accent est mis sur le fait que les dommages ne sont pas uniquement d'ordre sanitaire, mais qu'ils concernent également le bien être général, la vie relationnelle, la situation professionnelle et financière, les relations à l'ordre et à la société.

c. la dépendance:

la dépendance c'est « un état psychique, quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisé par des modifications du comportement et d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre un produit de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets psychiques et quelque fois d'éliminer le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance .

Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits» OMS 1964 [2].

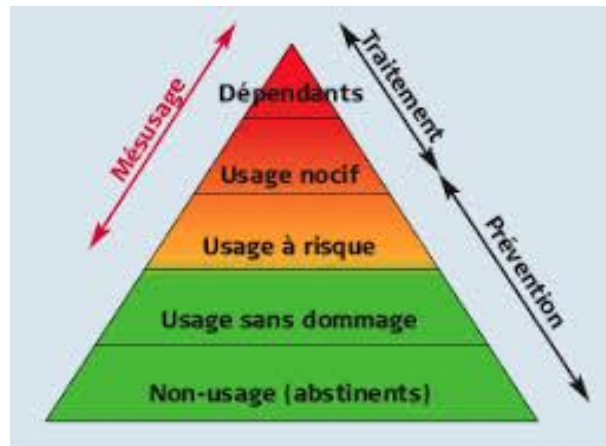


Figure 1 – Pyramide de Skinner (source : <http://www.ama.lu/fr>)

La dépendance désigne la nécessité irréprensible d’user de quelque chose afin de recouvrer ses effets ou d’éviter le malaise dû à son arrêt ou sevrage. Les symptômes de manque ou le syndrome de sevrage étant l’ensemble des signes cliniques provoqués par son arrêt brutal. En effet, l’interruption de celle-ci peut induire un malaise psychique voire physique, qui incite le sujet à perpétuer son usage compulsif. On distingue ainsi deux aspects différents du phénomène de dépendance : la dépendance psychique et la dépendance physique:

- La dépendance psychique définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d’éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n’a plus son produit (sevrage psychique). Elle se traduit par le « craving » recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté.

- La dépendance physique définie par un besoin irréprensible, obligeant le sujet a la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lie a la privation du produit. Elle se traduit par l’existence d’un syndrome de sevrage physique a l’arrêt du produit. Il faut noter que cette dépendance physique n’est pas obligatoire pour porter le diagnostic.

le concept de dépendance inclut en réalité un champ bien plus étendu, puisqu’il comprend aussi toutes les « toxicomanies sans drogue » et pour désigner ces dernières, les spécialistes parlent plutôt de la notion d’addiction. [3]

L'addiction est donc un synonyme pour indiquer ce rapport de dépendance plus ou moins aliénant pour la personne vis-à-vis d'une substance (drogue, tabac, alcool, médicament, ...), mais aussi d'une pratique (jeu, sport, travail, sexe, ...), ou d'une situation (relation amoureuse). En effet, outre l'absorption des psychotropes illicites (cannabis, héroïne, cocaïne, hallucinogènes, ecstasy et drogues de synthèse), sont aussi incluses dans les addictions les pharmacodépendances (à l'alcool, au tabac, au café, au chocolat, aux produits dopants, aux médicaments, ...) ou dépendances sans produits (jeu, ordinateur, sexe, achats, sport, communication, ...) appelés addictifs .[4]

Cependant une distinction sémantique entre ces deux termes nous est apportée par les articles scientifiques décrivant les expérimentations chez l'animal où la notion d'auto-administration répétée d'une substance est une notion clé utilisée en pharmacologie expérimentale. Si une substance est administrée de façon répétée elle crée une dépendance on ne parle pas encore d'addiction, c'est le fait qu'il y ait une auto-administration et une volonté d'auto-administration de la substance qui définit une addiction [4].

1.2 Bases des mécanismes neurophysiologiques dans l'addiction

Les phénomènes de récompense et d'adaptation à la récompense vont de pair. Cette faculté d'adaptation est normale et innée, elle est connue depuis l'origine de l'humanité.

Toutes les cellules, et en particulier les neurones, sont capables de s'adapter aux influences extérieures suite à des stimulations. Cette adaptation se fait en sens inverse à la stimulation perçue, l'objectif physiologique étant de rétablir l'état d'équilibre et d'homéostasie pour tous les capteurs dans le but de rester sensibles à toute nouvelle perception. Cette dépendance correspond donc à un état adaptatif de l'organisme à un nouvel équilibre homéostatique trouvé lorsque la consommation de certains produits s'est prolongée. Au niveau cellulaire, le mécanisme de cette adaptation correspond à la fixation de l'agoniste sur son récepteur ce qui entraîne un mécanisme intracellulaire, appelé activité intrinsèque, qui finit par induire une réduction de la libération de neurotransmetteur c'est-à-dire à une diminution de l'activité du neurone. Il y a aussi un autre effet, qui est une internalisation du récepteur qui diminue aussi l'influence du stimulus. Il y a donc une adaptation inhérente déjà au niveau moléculaire. Au niveau intercellulaire, l'adaptation se fait aussi au niveau synaptique avec le phénomène de plasticité synaptique c'est-à-dire la

capacité des neurones à se réorganiser entre eux pour intégrer de nouvelles données. Cela semble modifier le souvenir de l'expérience, pour le rendre peut-être plus agréable encore qu'il n'ait été en réalité, et persistant au cours du temps, incitant à consommer à nouveau. [5]

1.3 Le phénomène de tolérance

La tolérance est « un état d'adaptation caractérisé par une diminution de la réponse pour une même quantité de drogue ou par le fait qu'une dose plus grande est nécessaire pour obtenir un effet pharmacodynamique de même intensité ». [6]

On distingue la **tolérance pharmacocinétique** : résultat d'une augmentation du métabolisme et d'une diminution de la biodisponibilité de la drogue dans ses sites d'action. Et la **tolérance pharmacodynamique** qui correspond à une réponse plus faible en dépit des variations de concentration et de la biodisponibilité de la drogue : il y a un changement de type adaptatif dans le cerveau.

1.4 le syndrome de sevrage

Lorsqu'une personne arrête de manière brutale ou progressive la prise d'une substance psychoactive, on parle de sevrage. On peut lier le sevrage à toute sorte de séparation mais on l'utilise principalement pour décrire les symptômes qui accompagnent un arrêt progressif ou brutal des doses de médicaments, drogues, substances, alcool. Le sevrage intervient suite à une dépendance, la durée est plus ou moins longue et dépend de la substance, de la durée et des quantités prises. Le sevrage est caractérisé par de nombreux symptômes neurologiques centraux et périphériques, neuropsychiques, neurovégétatifs et métaboliques. Le sevrage est une option thérapeutique proposée aux sujets physiquement dépendants à des substances psychoactives. Il doit être organisé afin de limiter le malaise physique et psychique lié au syndrome de manque. Il constitue un outil, parmi d'autres, de traitement de la dépendance. [7]

selon l'OMS :

Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive

Le syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes dus à l'arrêt brutal de la consommation d'une substance psychotrope. Son intensité varie en fonction des substances et des doses consommées mais aussi selon le contexte socioculturel et l'état de la personne. C'est un ensemble de troubles somatiques consécutifs à l'arrêt brusque d'un toxique chez un sujet en état de dépendance physique spécifique à chaque type de toxicomanie. En l'absence de dépendance physique, on observe un état intense et obsédant de manque avec une recherche intense du produit. Plus la durée d'action de la substance est longue plus le délai d'apparition du syndrome de sevrage sera long. Les symptômes dus à ce syndrome sont très variables d'une personne à l'autre.

Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Il est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la «dépendance», sous son acception psychopharmacologique plus limitée.

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë. [8]

2. Qu'est-ce qu'une drogue?

L'étymologie du mot est controversée, il pourrait venir du persan droa, odeur aromatique, de l'hébreu rakad, parfum, ou encore du néerlandais droog, substance séchée commercialisée jadis par les apothicaires. Ceci explique que le pharmacien, aujourd'hui encore, entende comme « drogue » toute substance pharmacologiquement active sur l'organisme. Cette approche diffère de celle des médias et de notre langue actuelle pour laquelle une drogue est une substance active sur le psychisme dont l'usage est réputé donner lieu à une dépendance, souvent à une déchéance sociale, et dont la dangerosité singulière fait généralement contrôler l'utilisation en la prohibant bien souvent. Cette distinction puise ses sources à la fin du XXème siècle, lorsque l'usage voluptueux des psychotropes fut stigmatisé et plus particulièrement leur usage délibéré en vue de modifier la conscience. L'utilisation de plus en plus répandue de ces produits explique que l'on se soit intéressé de plus près à leur toxicité. L'extension du recours à ces produits explique aussi que l'on soit de plus en plus interrogé sur leurs toxicités. C'est donc sur le fond de

l'émergence de la problématique spécifique de la toxicomanie que le terme de « drogue » a pris la valeur péjorative qui lui reste attachée. L'Académie de Médecine, réunie le 28 novembre 2006, rejette l'usage du mot « drogue » au sens de médicament ou de substance pharmacologiquement active et propose la définition suivante : « substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. A un certain degré de ce besoin correspond un asservissement à la substance ; le drogué ou toxicomane concentre alors sur elle ses préoccupations, en négligeant les conséquences sanitaires et sociales de sa consommation compulsive » [9]

Selon l'OMS:

Drogue : (définition très large) : « toute substance qui peut modifier la conscience et le comportement de l'utilisateur. En ce sens, tout médicament peut être désigné par le mot drogue. Selon l'usage qui en est fait, les drogues peuvent être employées à des fins médicales ou à des fins non médicales. Seules les substances susceptibles de modifier la fonction psychique (y compris l'alcool) peuvent être retenues comme drogues. Ce sont les drogues psychotropes, c'est-à-dire l'ensemble des substances d'origine naturelle ou synthétique qui peuvent, par leur action sur le système nerveux central, modifier l'activité mentale, les sensations, les comportements...».

Selon le métier exercé, la définition de la drogue va varier :

- Pour le pharmacien ou le chimiste: c'est une substance étrangère à notre organisme dépourvue de valeur nutritive ayant une action pharmacologique : absorption, distribution, métabolisation, élimination. Cela peut donc être tout médicament.
- Pour les médias : on intègre en plus l'idée d'action de cette molécule sur le psychisme, qui va induire une dépendance et au delà une déchéance.
- Pour la police, une drogue est un stupéfiant, donc illégale, son usage et/ou son trafic nécessite une sanction.

La drogue au sens dont nous voulons parler nécessite de tenir compte de ces trois points de vue. On va plutôt parler de substance psychoactive, c'est-à-dire qui va modifier l'activité mentale, les sensations et le comportement. [10]

Trois effets sont indissociables :

- modification des perceptions et des états de conscience (effet psychoactif),
- capacité d'induire une pharmacodépendance (effet addictogène)
- et capacité d'induire des dommages immédiats et/ou différés (nocivité et toxicité)

Selon la classification de J. Delay et Pierre Deniker, les drogues peuvent avoir quatre types d'action psychotropes [11]:

- Psychoanaleptique : dynamise le psychisme, augmente la vigilance, améliore l'humeur déprimée mais peut également entraîner des crises d'anxiété ou d'excitation par exemple la cocaïne ou les antidépresseurs.
- Psycholeptique : ayant une action dépressive, entraînant la sédation mais ayant également des manifestations délirantes ou agressives par exemple l'héroïne ou les neuroleptiques.
- Psychodysleptique : produit des hallucinations ou du moins des troubles de la personnalité avec des sensations d'irréalité, par exemple le LSD.
- Normothymique : normalise l'humeur des patients alternant phases dépressives et excitatives (bipolaires) par exemple le lithium (non toxicomanogènes), cette dernière action plutôt considérée comme thérapeutique.

3. Qu'est-ce que la toxicomanie ?

3.1 Toxicomanie -toxicomanes définitions

La multiplicité des définitions applicables au domaine de la toxicomanie est tout a fait remarquable. Elle traduit vraisemblablement la difficulté à saisir l'unité du phénomène et le grand éventail des points de vue. Nous examinerons successivement les définitions :

- ✓ a-historique

- ✓ b - étymologique
- ✓ c - sociologique
- ✓ d- médicale
- ✓ e - clinique et thérapeutique

a. Historique

Le terme de « morphinomanie » est proposé par Eduard LEVISTEIN en 1875 pour définir les symptômes d'un nouveau fléau : hallucinations, impulsions diverses, malaises insoutenables provoqués par l'abstinence. Louis VEUIL introduit pour la première fois le terme « toxicomanie » dans son article du même nom, publié dans « La Presse Médicale » (PARIS 1900). Il en donne la définition suivante « Le mot toxicomane design, d'une façon aussi commode qu'exacte, toute cette catégorie de gens qui par habitude s'intoxiquent avec des produits divers dans le but de se procurer des sensations agréables dont la forme et l'intensité varient suivant la nature et la qualité du toxique employé, sensations qui peuvent aller de l'atténuation ou de la cessation d'une douleur physique, de la simple euphorie, de l'excitation agréable, jusqu'aux rêves, aux hallucinations, aux jouissances, aux voluptés mystérieuses des paradis artificiels ». Enfin le terme de drogue a le sens de produit pharmaceutique jusqu'au début du vingtième siècle.

Dans la deuxième moitié de ce siècle, c'est à dire tout récemment, il prend un sens nouveau « Dans son sens restreint, et d'ailleurs néologique, le mot «drogue » a acquis une connotation décidément pathologique » (LE MONDE, 13 novembre 1969)

b. Etymologique [12]

Toxicomanie : Ce terme a été introduit à la fin du dix-neuvième siècle. Il est bâti à partir de trois racines grecques :

- Toxon : Beebe (empoisonnée)
- Ikon : poison - Mania : folie, & lire

Littéralement : « poison pour empoisonner la flèche » ; la folie d'utiliser sur soi et pour les effets qu'il procure, le poison que l'on destine à son ennemi. Prise au pied de la lettre, cette

définition inclut toute utilisation d'un produit psychotrope n'ayant pas ou peu de valeur nutritionnelle, tels que café, tabac, médicaments, opium, alcool, etc. C'est donc une acceptation très large, voire trop large, de la notion de toxicomanie.

Drogue : Les origines étymologiques de ce mot sont encore plus vagues et difficiles à cerner. plusieurs possibilités existent :

- « Droog » (néerlandais) : chose sèche
- « Dry » (anglais) : secher.
- « Drug » (anglais) : médicament.
- « Droa » (persan) : odeur.
- « Droga » (latin) : marchandise de peu de valeur.
- « Tragemata »(grec) : friandises.

c. Sociologique :

En 1939, JELLINECK aux Etats-Unis, a propose la définition suivante de l'alcoolique : « Est alcoolique toute personne dont la consommation d'alcool nuit à lui-même, à la société, ou aux deux ».

Il semble tout à fait licite de proposer une définition semblable du domaine sociologique de la toxicomanie : « Est toxicomane toute personne dont la consommation de produits psychotropes nuit à lui-même, à la société ou aux deux »

Définition:

-**Selon l'OMS** la toxicomanie est: « un état de dépendance physique ou psychique ou les deux, vis-à-vis d'un produit et s'établissant chez un sujet et à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci ». La toxicomanie représente donc une aliénation, une certaine privation de liberté puisque le toxicomane est profondément dépendant de sa drogue. L'OMS préfère même au terme de « toxicomanie», celui de «pharmacodépendance». [13]

-Littéralement la toxicomanie se définit comme la passion des poisons. La dépendance est considérée comme un trouble de la personnalité. Dans la toxicomanie qui n'est pas vraiment une maladie mentale, on retrouvera toujours quelques traits psychopathiques: impulsivité, besoin impérieux de satisfaire immédiatement tout désir, intolérance à la frustration, absence de sentiment de culpabilité, et instabilité psychoaffective. Depuis les années soixante-dix, le toxicomane est plutôt jeune (entre quinze et trente ans) mais il est difficile de réaliser un portrait type. Car on ne peut pas réduire la toxicomanie à une dépendance c'est plus compliqué que cela. Il faut tout d'abord reconnaître que la drogue apporte aux toxicomanes, en tout cas au début, des bienfaits qui leur permettent de s'éloigner d'une réalité difficile. Ces patients sont le plus souvent des écorchés-vifs, déçus par la vie et par les gens (particulièrement leurs proches), qui cherchent à vivre dangereusement. [14]

Les intervenants en toxicomanie voient bien qu'il ne s'agit pas que de récepteurs et neurotransmetteurs car la prise en charge ne serait pas si difficile et les traitements de substitution auraient une réussite totale. C'est pour cela que Claude Olivenstein définissait le toxicomane selon un modèle trivarié: le rencontre entre un produit, une personnalité et un moment socioculturel. [15]

Si l'on résume la toxicomanie se caractérise par:

- une perte de contrôle de la prise du produit,
- des conséquences biologiques (tolérance et sevrage),
- des conséquences socioprofessionnelles et personnelles négatives,
- le craving : désir persistant et puissant, compulsion à la prise. [16]

d. Médicale :

La définition médicale du toxicomane s'appuie exclusivement sur la notion de dépendance. On préfère le terme de pharmacodépendant à celui de toxicomane. Est pharmacodépendant celui qui a perdu la liberté de s'abstenir d'un produit psychotrope.

e. Clinique:

Enfin un dernier point de vue, celui du clinicien confronté au toxicomane : « Pour être toxicomane, il faut la rencontre entre un produit et une personnalité dans un moment socioculturel donné » (Claude Olivenstein). C'est une véritable équation toxicomaniaque

mettant l'accent sur l'interaction qui existe entre divers éléments, sans qu'un élément à lui seul puisse expliquer le comportement toxicomane.

La « toxicomanie » est donc un terme ancien, figé par la tradition, qui englobe des pratiques de consommations hétérogènes concernant la nature des produits, la fréquence d'utilisation et les motivations du sujet. Il reste largement utilisé selon son acception ordinaire, liée au phénomène de dépendance aux drogues illicites.

3.2 La toxicomanie est-elle répandue ?

La toxicomanie touche un grand nombre de personnes. Il y a de fortes chances que même les personnes qui n'ont pas eu un problème d'abus d'alcool et de drogues y aient été confrontées, car elles connaissent un membre de leur famille, un ami ou un collègue qui sont aux prises avec ce problème. Bien que la toxicomanie touche les hommes et les femmes de tout âge, elle est :

- de deux à trois fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes .
- la plus répandue chez les personnes âgées de 15 à 24 ans (Statistique Canada, 2003).
- Parmi les Canadiens, 2,6 pour cent avaient une dépendance à l'alcool et moins de un pour cent, une dépendance aux drogues illégales selon les constatations d'une étude sur la prévalence de la toxicomanie effectuée en 2002 (Statistique Canada, 2003). Toutefois, ces chiffres ne tiennent pas compte de l'incidence totale des problèmes d'abus d'alcool et de drogues au Canada. En effet, ces problèmes peuvent se produire même quand la quantité d'alcool ou de drogues consommée est faible et toucher des personnes qui n'ont pas de dépendance. Par exemple, selon certaines estimations, plus de 25 pour cent des hommes et près de 9 pour cent des femmes qui prennent de l'alcool sont des buveurs « à risque élevé ». On considère que ces personnes ont une consommation d'alcool dangereuse et nocive pour elles-mêmes ou pour autrui, même si elles n'ont pas nécessairement de dépendance . [17]

4/la prégabaline

4.1 Historique

Prégabaline a été synthétisé en 1990 comme anticonvulsivant . Il a été inventé par le chimiste médicinale Richard Bruce Silverman à la Northwestern University à Evanston, Illinois . Silverman est surtout connu pour l' identification de la prégabaline de médicament comme traitement possible pour des crises d' épilepsie . Au cours de 1988 à 1990, Ryszard Andruskiewicz, un chercheur invité, synthétisé une série de molécules pour Silverman. On regardait particulièrement prometteur. La molécule a été effectivement formée pour le transport dans le cerveau, où il activé décarboxylase d'acide L-glutamique , une enzyme. Silverman espérait que l'enzyme serait d' augmenter la production de GABA , un neurotransmetteur inhibiteur et des convulsions bloc. Finalement, l'ensemble des molécules ont été envoyées à Parke-Davis Pharmaceuticals pour les tests. Le médicament a été approuvé dans l'Union européenne en 2004. Les États - Unis reçu FDA l' approbation pour une utilisation dans le traitement de l' épilepsie , diabétique douleur neuropathique et la névralgie post - herpétique en Décembre 2004. La prégabaline est alors apparu sur le marché américain sous le nom de marque *Lyrica* à l' automne 2005. en 2017, la FDA a approuvé la prégabaline à libération prolongée *Lyrica CR* mais contrairement à la libération immédiate formulation , il n'a pas été approuvé pour la prise en charge de la fibromyalgie ou comme thérapie adjuvante pour les patients adultes souffrant de crises partielles . [18]

4.2 Structure chimique de la prégabaline:

La prégabaline a une structure chimique dérivée du neurotransmetteur présent chez les mammifères, l'acide gammaaminobutyrique (GABA) [19], mais n'agit pas sur les récepteurs GABA et ne paraît pas mimer l'action du GABA ni stimuler son activité pharmacologique. L'activité pharmacologique de la prégabaline requiert la substitution chimique d'une chaîne aliphatique en position 3 sur la molécule du GABA ,qui procure une forte affinité pour un nouveau site de fixation localisé dans les membranes du cerveau, à savoir la sous-unité auxiliaire alpha2-delta ($\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants [20], à plusieurs titres, les mécanismes d'action de la prégabaline sont similaires à ceux du composé apparenté, la gabapentine, cependant améliorés par le mode d'administration par voie orale et une efficacité renforcée.

4.3 Pharmacologie et mécanisme d'action

La prégabaline a des propriétés analgésiques, antiépileptiques et anxiolytiques. Tout comme la gabapentine, la prégabaline (portant l'appellation chimique d'acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque) est un analogue de l'acide gammaaminobutyrique (GABA), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Bien que la structure chimique de la prégabaline soit très similaire à celle du neurotransmetteur GABA, la molécule ne semble pas interagir directement avec les récepteurs GABAA ou GABAB, contrairement aux benzodiazépines et aux barbituriques. En fait, le mécanisme d'action exact de la prégabaline, tout comme celui de la gabapentine, demeure toujours inconnu. Cependant, des résultats d'études menées sur des animaux suggèrent que l'activité pharmacologique de la prégabaline serait davantage exercée par les canaux calciques dépendant du voltage. En fait, ces canaux sont présents de façon significative dans les tissus cérébraux et contribuent à la transmission de signaux liés à la douleur en modulant le relâchement de certains neurotransmetteurs excitateurs. En se liant à la sous-unité protéique $\alpha 2\text{-}\delta$ des canaux calciques au niveau présynaptique des terminaisons nerveuses, la prégabaline diminuerait l'influx de calcium, réduisant ainsi la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que la noradrénaline, la substance P et le glutamate. La prégabaline ne semble pas agir sur les canaux sodiques, sur les récepteurs morphiniques, sur les enzymes de la cyclooxygénase et n'a aucun effet sur le recaptage de la sérotonine, de la dopamine ou de la noradrénaline .

[21]

4.4 pharmacocinétique: [22]

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques recevant des médicaments antiépileptiques ainsi que chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

a. Absorption

- La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples.

- La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures.
- Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du T_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

b. Distribution

Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

c. Biotransformation

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radio-marquée, environ 98% de la radioactivité retrouvés dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée.

d. Elimination

La prégabaline est éliminée dans la circulation générale principalement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire.

4.5 Indications thérapeutiques :

a. Douleurs neuropathiques

Indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des essais sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-zostérienne et la lésion de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleur neuropathique.

La prégabaline a été étudiée au cours de 10 essais cliniques contrôlés à raison de 2 prises par jour (BID) pendant 13 semaines au maximum et de 3 prises par jour (TID) pendant 8 semaines au maximum. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.

Dans des essais cliniques allant jusqu'à 12 semaines sur les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une diminution de la douleur a été observée dès la première semaine et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.

Dans les essais cliniques contrôlés portant sur les douleurs neuropathiques périphériques, 35% des patients traités par la prégabaline et 18% des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50% du score de douleur. Pour les patients n'ayant pas présenté de somnolence, cette amélioration a été observée chez 33% des patients traités par la prégabaline et chez 18% des patients sous placebo.

- Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de réponse étaient de 48% sous prégabaline et de 16% sous placebo.
- Dans l'essai clinique contrôlé portant sur les douleurs neuropathiques centrales, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.

b. Épilepsie

Est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie BID ou TID. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.

Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.

c. Trouble anxieux généralisé

Indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte. La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.

Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.

Dans les essais cliniques contrôlés (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52% des patients traités par la prégabaline et 38% des patients recevant un placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin de l'étude. Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3 600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'œil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

4.6 effets indésirables:

- Vertige
- Nasopharyngite
- Augmentation de l'appétit

- Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido
- Etourdissement, somnolence, céphalées, troubles de la mémoire, ataxie, tremblements.
- Vision trouble
- Vomissement, nausée
- Troubles de l'érection
- Prise de poids
- Crampes musculaires

4.7 Données sur le détournement de la prégabaline :

Prescrit comme antiépileptique et anxiolytique, l'utilisation de Lyrica a été détournée à des fins récréatives. Le «Taxi» et «Saroukh» sont les noms donnés à cette nouvelle drogue qui empoisonne à petit feu nos jeunes. C'est d'abord un médicament, il est très facile de s'en procurer. Surtout qu'il n'est pas classé avec les opiacés, sa vente n'est de ce fait pas aussi stricte que celle des autres médicaments qui sont détournés comme drogue. Le pire dans tout cela est que ces jeunes pensent que la consommation de Lyrica est sans danger, et que son accoutumance est des plus rares.

La prégabaline a fait l'objet d'une alerte dans le rapport de l'OEDT de 2010 et le premier cas français d'abus remonte à 2011. En 2013 une enquête d'addictovigilance avait conclu à l'absence d'abus et de dépendance mais un suivi était mis en place compte tenu des signaux d'abus dans d'autres pays européens, en 2015 une étude de cohorte menée par le CEIP de Toulouse démontrait l'abus effectif de la prégabaline en France. Les facteurs de risque associés à un abus de prégabaline sont selon cette étude un âge jeune, l'existence d'une pathologie douloureuse amenant à une prescription de prégabaline et la consommation annexe de méthadone. L'existence d'antécédents psychiatriques et la consommation annexe de benzodiazépines ou d'antalgiques opioïdes sont également suspectés d'être des facteurs de risque d'abus. Les effets recherchés par l'abus de prégabaline sont une euphorie, un effet anxiolytique et une potentialisation des effets de la méthadone lorsque qu'elle est co-consommée. [23], [24]

La clinique des toxicomanes

II. la clinique des toxicomanes

la consommation de drogue spécifique à la toxicomanie (existence d'une dépendance biologique, psychologique et sociale, le désir puissant, compulsif d'utiliser une substance psychoactive, les difficultés à en contrôler les prises, le comportement de recherche de ces substances avec un envahissement progressif de la vie courante) doit être différenciée de l'usage occasionnel et de l'abus aux conséquences moindres ainsi que des dépendances médicamenteuses non toxicomaniaques caractérisées par l'absence de recherche d'un effet stupéfiant. Le phénomène toxicomaniaque est le résultat de plusieurs facteurs (individuels, environnementaux, sociaux) : attrait du plaisir interdit, fascination pour le danger potentiel (juridique, médical), curiosité, pression du groupe, facteur initiatique, recherche des liens, rejet et rupture avec les valeurs traditionnelles, esprit de provocation, recherche d'une autre réalité par refus d'acceptation d'un monde jugé trop conventionnel, recherche de sensations de plaisir ...etc

Les trois points qui intéressent les soignants sont la dimension culturelle et sociale (acculturation, rapport avec les problèmes de la société et le recours aux substances psychodysléptiques ou stimulantes), la dimension biologique (propriétés intrinsèques du produit) et la dimension psychologique (tentatives de résolution d'un problème, répétition des sensations et recherche de plaisirs).

Le consensus actuel va dans le sens de l'abord trivarié de la toxicomanie, la rencontre entre l'individu et la substance psychoactive à un moment socio-culturel donné. Ceci permet d'aborder le constat selon lequel chaque personne présente différentes réactions au produit : certains vont s'accrocher, d'autres vont vite oublier cette rencontre, d'autres vont consommer la substance d'une manière purement récréative. Nous y reviendrons aussi sur les facteurs de risque et de vulnérabilité face à la drogue.

On ne peut pas parler d'une personnalité type des toxicomanes, mais on décrit souvent une personnalité anormalement dépendante des autres. Leur parcours familial, scolaire et social met en évidence des difficultés relationnelles, des situations frustrantes et de multiples séparations qui ont été toujours mal vécues. Ces séparations ne sont jamais admises, la réparation de ces frustrations étant constamment déficitaire. La caractéristique antisociale (non-respect des règles, tendance répétitive à transgresser la loi, impulsivité, instabilité, absence de remords et d'honte) de la personne dépendante ou le caractère

obsessionnel, compulsif, échappant à toute tentative de (auto)contrôle nécessite l'analyse des critères typiques de ces personnalités.

L'abus ou l'usage nocif, est caractérisé par une consommation susceptible d'induire des dommages au niveau somatique, psychoaffectif et social. Cette notion est d'autant plus importante, que plusieurs auteurs s'efforcent à démontrer que l'utilisation de certaines substances psychoactives peut être parfaitement maîtrisable, en fonction de la personnalité des usagers, de leur degré de fragilité psychique ; cette notion permet de souligner l'importance des facteurs de personnalité et de préciser le rôle des facteurs de risque et de vulnérabilité dans l'apparition de la dépendance. La toxicomanie est marquée par la dépendance physique, psychologique et sociale. En termes comportementalistes, la dépendance est la résultante du renforcement positif (effets agréables de la prise de drogue) , du renforcement négatif (effets désagréables dus aux manque) et de la tolérance (phénomènes adaptatifs qui s'opposent aux effets des produits psychoactifs). La tolérance apparaît comme un état d'adaptation pharmacologique nécessitant l'augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets.

Le syndrome de sevrage physique (apparition d'un syndrome clinique spécifique par l'arrêt brutal d'une substance psychoactive, prise de façon continue et prolongée) se manifeste dans le cas des opiacés (situation la plus fréquemment rencontrée) 12 à 24 heures après la dernière prise, débutant par une anxiété vive avec une insomnie tenace. Les douleurs associées (dorso-lombaires, abdominales), les crames nocturnes, les mouvements anormaux signent ce type de syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage s'accompagne d'un syndrome amotivationnel qui associe déficit de l'activité avec asthénie et apragmatisme, déficit intellectuel avec ralentissement idéique, déficit thymique et affectif avec désintérêt et manifestations dépressives. Si le syndrome de sevrage diminue et disparaît au bout d'une semaine, le syndrome amotivationnel, met plusieurs semaines à s'atténuer.

La dépendance physique comprend aussi de puissantes compulsions à consommer des toxiques, réveillées même après quelques mois d'abstinence par toute situation évocatrice de l'intoxication proposition de toxique, passage dans certains lieux de trafic. La dépendance psychologique renvoie aux effets psychotropes intrinsèques à chaque substance (euphorisants, antidépresseurs, anxiolytiques).

La dépendance sociale est évidente dans le sens où le toxicomane a organisé toute sa vie relationnelle et sociale pour et autour de la drogue.

Dans le comportement addictif il existe deux périodes : la phase d'initiation est centrée sur la recherche de sensations jouant un rôle essentiel dans la rencontre du produit.

L'installation de la dépendance se produit plus tardivement, quand l'usage du produit se poursuit sous l'influence des exigences adaptatives liées à l'anxiété et au sevrage. Chez les patients présentant une pathologie addictive, la prévalence des troubles mentaux est importante. Parmi les pathologies rencontrées on retient les troubles de l'humeur, de la personnalité et des troubles dépressifs. Les troubles dépressifs, accompagnent souvent le parcours des toxicomanes ; troubles préexistants à la toxicomanie, troubles qui apparaissent pendant la consommation ou après l'arrêt de la consommation du produit. Le vécu dépressif des patients les pousse souvent au suicide ou à des conduites à risque. Parmi les mécanismes incriminés dans l'apparition des troubles dépressifs on décèle les interférences biochimiques entre les neuromédiateurs impliqués dans le processus addictif et les substances psychoactives. Les troubles anxieux, se manifestent le plus souvent dans les phases d'abstinence ou pendant les cures de sevrage ; très fréquents dans le cas des opiacés et de l'alcool, ces troubles apparaissent aussi dans le cas des autres substances. Le recours abusif ou la prescription massive d'anxiolytiques , surtout les benzodiazépines , a comme conséquence une déviation de l'utilisation thérapeutique des benzodiazépines. Les toxicomanes ont souvent recours aux benzodiazépines afin de palier les états de manque et les crises d'anxiété ; dans les phases de descente, souvent pénibles et difficiles à supporter, les toxicomanes font appel aux anxiolytiques. L'usage détourné des benzodiazépines, nécessite une grande vigilance de la part des soignants. Chez certains héroïnomanes, l'héroïne représente une tentative d'automédication. Les états confusionnels sont favorisés par les polytoxicomanies et/ou par la brutalité du sevrage. Les patients sont souvent désorientés, obnubilés. En dehors de la toxicologie intrinsèque des substances psychoactives, les états confusionnels peuvent être imputés aux états post-traumatiques ou post-infectieux (différents abcès, forme neurologique du SIDA).

Les états psychotiques, soulèvent la question de l'interaction entre un toxicomane et une substance psychoactive. Le tableau clinique prend la forme des troubles dissociatifs (schizophrénie) ou de délire chronique. Il faut faire la différence entre les états

prépsychotiques accentués par la prise de la substance psychoactive et les pharmacopsychoses induites par la prise de ces mêmes substances. Les schizophrènes ont une attirance prononcée pour les drogues dysléptiques (cannabis ou LSD) qui favorisent l'introspection. Pour cette catégorie de patient l'abus de substances psychoactives peut s'inscrire dans une démarche d'automédication, de traitement des angoisses et de l'anhédonie psychotique. Certains schizophrènes préfèrent être soignés comme toxicomanes plutôt qu'au titre de la psychose.

1. La toxicomanie chez l'adolescent :

L'adolescence est une période particulière d'exploration et d'expérimentation de soi-même et du monde extérieur. C'est aussi une période de recherche de sa propre identité. Cette quête identitaire se déroule parfois dans un climat de « heurts » dont la prise de risques est l'un des aspects caractéristiques. Certains de ces risques touchent la santé ; et le recours à la consommation de drogues tend à devenir l'un des plus fréquents.

1.1 Le premier contact

Le premier contact à l'adolescence avec une drogue se fait habituellement sous l'influence des pairs. Cette "initiation" renvoie à des modalités particulières du fonctionnement de l'adolescent et des remaniements psychologiques normaux qu'il traverse à cet âge qui se caractérisent essentiellement par le besoin de s'identifier à un groupe et par la dimension de transgression consistant à faire ce qu'interdisent généralement les adultes. La curiosité, la recherche du plaisir et d'expériences nouvelles sont généralement les motivations de ce premier contact. Il survient le plus souvent en dehors de toute difficulté psychopathologique.

La répétition de cette conduite est par contre inquiétante et doit mener le praticien à s'interroger sur sa valeur de symptôme indicatif d'une perturbation sous-jacente à évaluer, qu'elle soit temporaire ou évolutive. [25]

Le quartier, le milieu scolaire, les institutions pour jeunes et tous les lieux de regroupement des jeunes sont, en général, des endroits où peut se faire la rencontre avec la drogue.

1.2 La consommation régulière

La consommation régulière des drogues n'est pas toujours un signe de délinquance et de marginalité. Par contre, elle est toujours, lorsqu'elle se répète, le signe d'un malaise chez l'individu (incapacité à contrôler son angoisse, difficulté d'identification, conflit familial...) ou chez le groupe.

Tous les produits peuvent entraîner une dépendance psychique et certains, comme les colle huiles, l'alcool, certains psychotropes (amphétamines, benzodiazépines, barbituriques), l'opium et ses dérivés (morphine, héroïne), entraînent une dépendance physique avec des désordres somatiques.

1.3 Un groupe à risque

En introduisant la notion « d'enfants et d'adolescents confrontés à des situations particulièrement difficiles », l'O.M.S. a identifié une catégorie d'enfants et d'adolescents qui constitue un groupe à risque, donc plus vulnérable. Ces enfants et adolescents risquent plus que les autres de continuer à consommer de tels produits et des produits de plus en plus dangereux. Cette notion couvre un ensemble de groupes exposés à divers types de problèmes notamment de santé. C'est le cas des enfants des rues, d'enfants qui travaillent, d'enfants et adolescents ayant une incapacité mentale ou physique, d'enfants et adolescents vivant dans des établissements particuliers (centres de détention par exemple), de victimes de guerres et de troubles, de survivants de catastrophes naturelles, d'enfants éprouvant des difficultés scolaires, d'enfants confrontés à des dysfonctionnements familiaux et à des mauvais traitements, et d'enfants sexuellement exploités. Ces enfants et adolescents sont souvent marginalisés à l'intérieur même de leur communauté et ont moins d'occasions d'acquérir les compétences sociales essentielles. Ils développent rarement des liens sociaux positifs et leur entourage n'a souvent pas assez de ressources pour éviter les toxicomanies et lutter contre leurs conséquences. [26]

1.4 En pratique

Face à l'adolescent consommateur de produits toxiques, il est essentiel de tenir compte des éléments suivants:

- Eviter la dramatisation excessive à chaque fois que l'on est face à un jeune consommant un produit toxique car il existe un risque de renforcement des conduites de défi, de stigmatiser le jeune et de le désigner comme « déviant » alors qu'il ne fait qu'explorer différentes voies pour s'affirmer et se construire ;
- En même temps, ne pas banaliser systématiquement ce fait, car le recours à la drogue peut traduire un "manque", une difficulté chez le jeune et chez le groupe dans lequel il vit ;
- Eviter d'enquêter systématiquement. Par exemple, en milieu scolaire, éviter d'interroger tous les élèves sur les drogues, particulièrement les drogues dites « illicites » car on ne fera que polariser leur attention sur ces produits fortement connotés et donc « attirants », car dangereux et interdits.
- Il est par contre recommandé de demander, dans un entretien en tête à tête et une relation de confiance, leur rapport aux drogues dites « licites » (médicaments, tabac...). Ce sujet est plus facilement abordable au cours d'un entretien et permettra de faire avancer la discussion et d'avoir une idée sur l'ampleur et la gravité du problème.
- Inscrire la recherche de cette conduite dans un cadre plus global de la recherche d'autres comportements et situations à risque : climat familial difficile ou conflictuel, fugues, conduites délinquentielles, conduites suicidaires, etc. Ceci se fera dans le cadre d'une relation de confiance soignant - soigné et non sous forme d'une enquête administrative ou policière.
- Rechercher les significations du comportement de consommation du produit toxique. De multiples significations et motivations peuvent être retrouvées: désir de s'intégrer au groupe en le mimant, vivre de nouvelles expériences, diminuer l'angoisse et la tension psychique, provoquer les adultes pour attirer leur attention, moyen d'échapper aux difficultés de la vie et de s'isoler; constituent quelques motivations parmi les plus fréquentes en général.

Par ailleurs la consommation de drogues, prise comme conduite entrant dans le cadre des remaniements psychologiques normaux de l'adolescence, ne doit pas faire perdre de vue la possibilité d'une apparition et de l'organisation d'une pathologie mentale. [25]

De façon schématique, deux situations sont à considérer:

a. Les consommateurs occasionnels

C'est la situation la plus fréquente chez l'adolescent. Leur consommation s'intègre généralement dans le cadre des conduites d'affirmation de soi, le besoin d'identification, la recherche du plaisir et l'opposition au monde des adultes ;il est dangereux de considérer ces adolescents comme toxicomanes et de les intégrer dans des circuits spécialisés. [25]

Il s'agit de responsabiliser ces jeunes, sans les culpabiliser, et favoriser chez eux les autres alternatives d'affirmation de soi. L'intervenant doit également les informer sur les risques qu'ils encourent du fait de la répétition des prises, y compris le risque de « rater » et de manquer ce qu'ils recherchent justement: l'affirmation de soi, la reconnaissance par les autres, etc.

L'examen physique est l'occasion pour le praticien, en manifestant de l'intérêt pour le corps, d'aborder avec l'adolescent certaines questions, généralement, sujets de préoccupations à cet âge. [27] C'est par exemple le vécu de son propre corps:

- ✓ préoccupations pondérales, existence et vécu d'une maladie chronique, sensations de transformations corporelles, vécu de la sexualité, etc. C'est également un moment favorable où la discussion peut s'étendre aux relations familiales et amicales, le déroulement de la scolarité (ou de la vie professionnelle) et les préoccupations et inquiétudes concernant l'avenir en général.

Il est important d'évaluer la place qu'a prise la consommation de drogues dans la vie du sujet: prise unique dans un but d'expérimentation, prise révélatrice d'un malaise, tendance à la répétition, association de plusieurs produits, etc. Le but d'une telle démarche étant de faire un pronostic sur les risques de la répétition et la poursuite de cette conduite. L'impulsivité, l'absence de soutien dans l'entourage, la difficulté à contrôler sa propre angoisse et l'impossibilité de différer la satisfaction d'un besoin autrement qu'en ayant recours à la drogue, sont quelques éléments qui doivent faire craindre la répétition de cette conduite et le passage à la pharmacodépendance.

Rétablir la communication avec les parents, et éventuellement avec les enseignants, en les informant sur les difficultés psychologiques de l'adolescent, sera l'étape suivante. Celle-ci est nécessaire pour éviter la récurrence et la désinsertion sociale. Il est également important d'arriver à soutenir les parents en les renforçant dans leur rôle et en répondant à leurs questionnements quant à la conduite de leur enfant pour arriver à comprendre la signification de celle-ci. Concernant cette question, il faut avoir à l'idée que dans notre

société les adultes abordent difficilement les problèmes des plus jeunes dont certains sont encore considérés « sujets tabous » comme celui de la drogue.

b. Les consommateurs réguliers : les usagers chroniques

Ces jeunes sont devenus pharmacodépendants et présentent généralement des problèmes importants d'adaptation. Ils ont tendance à abandonner leur famille et à ne plus fréquenter l'école et ont généralement un cercle d'amis où l'usage de la drogue est très répandu.[28]

Les circonstances de la rencontre avec le praticien sont ici, également, particulières. Le recours au médecin peut se faire car il y a l'apparition de symptômes de manque ou pour un renouvellement d'une prescription de psychotropes. Parfois c'est pour une demande de soins et d'aide qui est exprimée indirectement à travers un malaise général.

Il s'agira, pour le praticien de ne pas céder à la prescription des produits demandés et de convaincre ces jeunes de la nécessité d'un suivi et les confier, en accord avec eux, à des thérapeutes spécialisées (psychiatres, psychologues ou autres intervenants, ayant l'habitude de prendre en charge des toxicomanes).

La prise en charge des toxicomanes nécessite un travail d'équipe qui peut se prolonger dans le temps et est souvent émaillée d'échecs. Il appartient aux intervenants (quelle que soit leur qualité), appelés à recevoir ces jeunes, de nouer dans leur environnement des contacts et des relations avec des équipes, institutions et organismes où ils peuvent les orienter et auxquels ils peuvent eux-mêmes avoir recours pour demander des informations sur les drogues et des conseils concernant une attitude ou une conduite à tenir.

Il est important de noter que la consommation et l'abus de drogues chez l'adolescent représentent un problème complexe qu'il est important d'apprécier à partir de la réalité de l'adolescent afin d'envisager des interventions appropriées. Celles-ci doivent se préoccuper d'abord des adolescents et de la substance consommée ensuite.

2. la toxicomanie chez l'adulte

Ce titre tente de cerner les facteurs pouvant être associés à l'initiation, à l'usage et à l'abus de SPA chez les jeunes, dans le but de cibler des pistes d'intervention pour la prévention. Les motifs de consommation rapportés par les jeunes sont d'abord présentés. Différents facteurs de risque et de protection sont ensuite décrits. Enfin, une recension des

études utilisant des modèles psychosociaux de prédiction comportementale et qui portent spécifiquement sur des comportements de consommation de SPA chez les jeunes est présentée. [29]

2.1 Quand la consommation d'alcool et de drogues est-elle problématique ?

Les effets négatifs et la perte de contrôle sont deux signes importants indiquant que la consommation d'alcool et de drogues est risquée ou problématique.

Effets négatifs :

La consommation d'alcool et de drogues peut avoir des effets négatifs mineurs (avoir la gueule de bois, arriver au travail en retard) ou majeurs (perdre son logis, contracter une maladie). Même si la consommation peut sembler inoffensive, les effets négatifs peuvent s'intensifier avec le temps. Si une personne continue de prendre de l'alcool ou des drogues malgré les effets négatifs qu'elle en subit, elle pourrait avoir un problème d'abus d'alcool et de drogues.

L'alcool et les drogues peuvent avoir des effets négatifs sur tous les aspects de la vie de la personne qui en consomme :

- blessures subies pendant que les facultés sont affaiblies ;
- angoisse, irritabilité ou dépression ;
- difficulté à réfléchir ;
- trous de mémoire ;
- difficultés dans les relations avec autrui ;
- dépenses consacrées à l'achat d'alcool ou de drogues et non à l'alimentation, au loyer ou à d'autres nécessités ;
- problèmes juridiques causés par la consommation d'alcool ou de drogues ;
- sentiment de désespoir ou impression qu'on a un vide dans sa vie. L'alcool et les drogues peuvent avoir des effets négatifs sur la famille, les amis et les collègues de travail de la personne qui en consomme. Ils peuvent même avoir une incidence sur des étrangers (p. ex., lorsqu'une personne prend le volant tandis que ses facultés sont affaiblies par l'alcool ou d'autres drogues). [30]

2.2 Pourquoi certaines personnes continuent-elles à prendre de l'alcool et des drogues ?

Certaines personnes continuent de prendre de l'alcool ou des drogues même si elles savent qu'ils causent des problèmes dans leur vie et qu'elles souhaitent arrêter. Il se peut qu'elles consomment davantage d'alcool ou de drogues que ce qu'elles aimeraient prendre ou qu'elles en consomment dans des situations où elles voudraient s'abstenir. D'autres personnes n'admettent pas que leur consommation d'alcool ou de drogues n'est pas maîtrisée et qu'elle cause des problèmes dans leur vie.

On dit alors que ces personnes sont dans le déni. Toutefois, ce déni peut découler simplement d'une perception inadéquate de la situation. Qu'on s'en rende compte ou non, la perte de contrôle de la consommation est un autre signe que celle-ci est devenue problématique. Il peut être difficile de modifier sa consommation d'alcool et de drogues, notamment parce que ces substances ont généralement des effets positifs au départ. Par exemple, certaines personnes se sentent bien, ont davantage confiance en elles et oublient leurs problèmes après la prise d'alcool ou de drogues. Toutefois, il peut s'écouler un certain temps avant que les problèmes causés par la consommation ne se manifestent.

Certaines personnes consomment de l'alcool ou des drogues pour composer, à court terme, avec des sentiments pénibles ou douloureux. Une personne qui prend ces substances peut avoir l'impression que ses problèmes sont moins graves ou qu'il lui est plus facile de parler ou de se joindre à d'autres personnes ou d'avoir des relations sexuelles. Elle peut en venir à croire qu'il lui est impossible de fonctionner sans prendre d'alcool ou de drogues. Dans le cas où une personne consomme de l'alcool ou des drogues pour fuir la réalité ou modifier ses sentiments, cette consommation peut devenir une habitude dont il est difficile de se défaire.

La consommation d'alcool et de drogues à long terme, surtout si elle est excessive, peut modifier le fonctionnement du cerveau et d'autres parties du corps. Les personnes qui ont une dépendance physique et qui cessent de prendre de l'alcool ou des drogues peuvent éprouver des symptômes de sevrage pénibles. De plus, les changements subis par le cerveau peuvent être permanents. Ce pourrait être la raison pour laquelle certaines personnes continuent d'avoir envie de prendre de l'alcool ou des drogues et recommencent à en prendre plusieurs années après avoir mis fin à leur consommation.

Un grand nombre de personnes qui avaient une dépendance et qui ont mis fin à leur consommation d'alcool et de drogues comparent cette expérience à la fin d'une relation importante.[31]

2.3 Quels sont les motifs de consommations rapportées par les jeunes ?

Dans la collecte de 2006 de l'enquête québécoise sur le tabac, l'alcool, la drogue et le jeu chez les élèves du secondaire, les répondants étaient invités à se prononcer sur les raisons pour lesquelles les jeunes de leur âge commenceraient à consommer de substances psycho actives. Par ordre décroissant d'importance, les raisons étaient : parce que les amis consomment, par curiosité, pour s'enivrer ou être « High », parce que c'est cool, pour relaxer, parce que les jeunes qui consomment sont populaires, parce que le père ou la mère consomme, pour transgresser l'interdit ou défier l'autorité et pour passer le temps [32]

Il existe une dizaine de motifs différents liés à la consommation : plaisir et curiosité, apprentissage et imitation, pour diminuer le stress, pour diminuer la douleur physique, par ennui ou manque d'activités, manque d'emplois, informations insuffisantes sur les méfaits associés à la consommation, perte d'identité liée à la colonisation, difficulté à s'adapter à certaines situations (pauvreté, problèmes à la maison, abus et suicide) et manque d'encadrement parental. [32]

a. Interaction des drogues avec le cerveau :

Les personnes qui prennent de l'alcool ou des drogues en consomment parce que ces substances stimulent le cerveau et leur procurent un sentiment de bien-être. Cette gratification immédiate pousse à répéter l'expérience. Toutes les substances susceptibles d'engendrer une dépendance stimulent la production de dopamine, une substance chimique présente dans le cerveau qui est associée à la récompense et au plaisir. Manger, boire et avoir des relations sexuelles sont toutes des activités qui amènent le cerveau à produire de la dopamine. Toutefois, la consommation d'alcool et de drogues stimule considérablement la production de dopamine, ce qui modifie l'activité chimique du cerveau. Le cerveau, de son côté, tente d'établir un juste équilibre en s'accoutumant à la présence de la drogue, ce qui signifie qu'il faut en consommer de plus en plus pour procurer un sentiment de plaisir. De

plus, le cerveau s'adapte en réduisant la quantité de dopamine pouvant être produite. Cela explique en partie pourquoi les personnes aux prises avec une toxicomanie disent qu'elles se sentent « à plat » et déprimées lorsqu'elles ne prennent pas de drogue.

b. Facteurs génétiques :

Il se peut que certaines personnes soient génétiquement plus vulnérables aux propriétés toxicomanogènes des drogues. Des études ont démontré que le risque d'avoir un trouble lié à l'abus d'alcool et de drogues est plus élevé chez les personnes dont un des proches parents a un tel trouble. Toutefois, un grand nombre de personnes génétiquement vulnérables à la toxicomanie ne développent pas une dépendance aux drogues tandis que d'autres, qui n'ont pas d'antécédents familiaux de toxicomanie, le font. [33]

c. Milieu social :

La situation à la maison, le quartier ou la collectivité où on vit et où on va à l'école, ou le lieu de travail peuvent avoir une incidence sur le risque d'avoir des problèmes d'abus d'alcool et de drogues. On peut en dire autant de l'attitude de l'entourage et de la famille ainsi que de la façon dont on perçoit la consommation d'alcool et de drogues au sein du milieu culturel. Certaines personnes qui font face à des préjugés ou à de la discrimination ou qui sont marginalisées en raison de leur culture, de leur race, de leur identité sexuelle, de leur orientation sexuelle, de leurs capacités, de leur âge ou d'autres facteurs consomment de l'alcool ou des drogues pour composer avec les traumatismes qu'elles vivent et avec l'isolement social dont elles font l'objet.[34]

d. Questions liées à la santé mentale :

Des recherches ont démontré que plus de la moitié des personnes ayant un trouble lié à la consommation d'alcool et de drogues ont également des problèmes de santé mentale au cours de leur vie, particulièrement l'anxiété ou la dépression. Le lien qui existe entre la consommation d'alcool et de drogues et les problèmes de santé mentale est complexe. Certaines personnes ayant de tels problèmes consomment de l'alcool ou des drogues pour se sentir mieux, mais ne font qu'aggraver leur état.[34]

e. Composer avec ses pensées et ses sentiments :

Certaines personnes consomment de l'alcool ou des drogues pour composer avec des émotions ou des situations pénibles. Par exemple, il se peut qu'elles prennent ces substances parce qu'il leur est difficile de se calmer lorsqu'elles sont en colère ou bouleversées et que l'alcool ou les drogues régularisent leurs émotions. D'autres personnes prennent de l'alcool ou des drogues parce qu'elles sont stressées, parce qu'elles s'ennuient, parce qu'elles sont tristes ou pour atténuer leurs inhibitions et avoir plus de facilité à parler ou à exprimer ce qu'elles ressentent.[35]

f. Appartenance spirituelle ou religieuse :

Nous ne donnons pas tous le même sens au terme spiritualité. Toutefois, un des aspects de la spiritualité qui touche un grand nombre de personnes est le besoin de sentir que nous sommes liés les uns aux autres et liés au monde qui nous entoure. Les personnes qui n'ont pas noué ce genre de liens spirituels peuvent sentir un vide ou un manque d'espoir. Elles peuvent alors consommer de l'alcool ou des drogues pour dissimuler ces sentiments, puis se retrouver aux prises avec un problème d'abus d'alcool et de drogues.[35]

g. Facteurs de risque et de protection :

Les chercheurs ont tenté d'éclaircir les causes complexes des problèmes d'abus d'alcool et de drogues. Pour ce faire, on peut notamment déterminer les facteurs susceptibles de causer ces problèmes et ceux qui protègent contre de tels problèmes. Comme la consommation d'alcool et de drogues commence souvent pendant la jeunesse, les chercheurs se sont concentrés sur ce groupe d'âge.

Les facteurs de risque liés aux problèmes d'abus d'alcool et de drogues chez les jeunes comprennent les suivants :

- la présence de problèmes d'abus d'alcool et de drogues dans la famille ;
- de mauvais résultats à l'école ;
- la pauvreté, les conflits et les perturbations au sein de la famille ainsi que le stress ;
- le fait d'avoir des amis qui prennent de l'alcool ou des drogues ;

- avoir de la difficulté à s'intégrer ou être exclu d'un groupe en raison de sa race, de son ethnicité, de son sexe, de son âge, de son orientation sexuelle, de ses capacités ou d'autres facteurs .

- avoir subi de la violence psychologique, physique ou sexuelle .

- avoir fait l'objet de discrimination ou d'oppression.

Les facteurs qui peuvent protéger un jeune des problèmes d'abus d'alcool et de drogues comprennent :

- connaître un adulte dont le comportement exemplaire sert de modèle (p. ex., le père, la mère, un autre membre de la famille ou un enseignant) .

- être bien encadré par ses parents ou d'autres personnes qui prodiguent des soins ;

- avoir des liens étroits avec sa famille, son école ou sa collectivité .

- s'être fixé des objectifs et nourrir des rêves .

- se livrer à des activités qu'on aime et qui sont bien encadrées (p. ex., sports, musique ou bénévolat).

L'absence ou la présence de facteurs de risque et de protection ne signifie pas qu'une personne sera ou non aux prises avec des problèmes. Toutefois, ces facteurs déterminent le niveau de risque auquel elle pourrait être exposée. Dans le cas d'une personne ayant un problème d'abus d'alcool et de drogues, les facteurs de risque et de protection influencent également dans quelle mesure cette personne sera capable de modifier sa consommation.[35]

3. Toxicomanie et troubles mentaux:

Les troubles mentaux et les troubles liés à la consommation de substances découlent de divers facteurs génétiques, biologiques, psychologiques, comportementaux et socioculturels. Ils contribuent considérablement à la détresse, à la souffrance, à la perturbation du fonctionnement et au risque de décès [36].

On remarque que les consommateurs de substances psychoactives présentent plus fréquemment des troubles psychiatriques que la population générale. En symétrie, les sujets présentant des troubles mentaux montrent une forte appétence pour les drogues. Différentes études ont montré que les maladies psychiatriques sont 5 à 24 fois plus fréquentes chez les toxicomanes que dans la population générale. Les troubles mentaux les

plus souvent retrouvés en association avec l'usage de drogues sont les personnalités antisociales, les schizophrénies et les troubles bipolaires. Les patients dépendants aux opiacés présentent :

- Un risque de personnalité pathologique au moins 24 fois supérieur aux autres patients.
- Un risque pour l'alcoolisme 13 fois supérieur.
- Un risque de troubles affectifs 5 fois supérieur.
- Un risque pour les troubles anxieux 3 fois supérieur. Les drogues et les psychopathologies influencent réciproquement leurs manifestations et leurs évolutions en se succédant, s'intriquant et parfois se confondant.

On peut noter six possibilités d'association d'usage de drogues et de troubles mentaux :

- le trouble mental est la conséquence directe de la consommation (pharmaco-psychose)
- la consommation de drogue est secondaire à un trouble mental (automédication)
- le trouble mental modifie l'évolution des pratiques consommatrices (trouble bipolaire et consommation accrue en phase maniaque)
- la consommation de drogues modifie l'évolution du trouble mental (virage de l'humeur chez le bipolaire)
- le trouble mental et la consommation de substances psychoactives sont l'expression d'une vulnérabilité commune (génétique, psychopathologique)
- le trouble mental et la consommation de drogues n'ont aucune relation mais coexistent simplement. Le rapport au produit est donc très variable suivant la personnalité du consommateur. Schématiquement, un psychotique utilisera une drogue comme « autothérapie », donc de façon relativement occasionnelle, un pervers n'y aura que peu de recours dans la mesure où le plaisir ne relèvera pas suffisamment de l'ordre du fantasme et les sujets border line apparaîtront comme les plus aptes à développer une dépendance majeure aux drogues [37].

3.1 Les psychoses:

Le terme “psychose” fait référence au fait de perdre contact avec la réalité, ce qui peut se manifester de différentes façons. En effet, la psychose peut affecter la pensée, les comportements et les émotions d'une personne. Les symptômes les plus proéminents sont souvent les hallucinations et les délires. Une hallucination est la perception de quelque

chose qui n'existe pas, comme le fait d'entendre ou de voir quelqu'un qui n'est pas présent. Les délires sont des croyances qui ne sont pas ancrées dans la réalité. Par exemple, une personne peut être convaincue d'être suivie par une organisation criminelle malgré plusieurs preuves que ce n'est pas vrai. Une autre illustration serait de penser avoir des pouvoirs surhumains ou encore d'être certain de recevoir des messages codés dans les journaux. La psychose peut aussi se manifester par des signes plus subtils : une personne s'isole de plus en plus, dort le jour et vit la nuit, parle seule lorsqu'elle n'est pas observée ou tient des propos parfois bizarres qui ne semblent pas représenter ses convictions habituelles.

La psychose n'est pas une maladie en soi. C'est plutôt un ensemble de symptômes qui peuvent être présents dans plusieurs maladies. Les symptômes psychotiques sont souvent associés à la schizophrénie et ils font effectivement partie des critères permettant de poser ce diagnostic. Ils peuvent aussi être présents dans d'autres troubles de santé mentale, telles que la dépression majeure, la maladie-affective bipolaire ou la démence. La consommation de drogue peut aussi causer des symptômes psychotiques.

❖ **Qu'est-ce que la psychose toxique?**

La psychose dite toxique (ou induite) est le nom donné aux symptômes psychotiques qui sont causés par la consommation de drogues et d'alcool. Les symptômes psychotiques induits par la consommation apparaissent durant l'utilisation active ou le sevrage d'une substance. Par le fait même, si la consommation n'est pas cessée de façon soutenue, les symptômes psychotiques vont souvent persister dans le temps.

Les symptômes d'une psychose toxique continuent généralement quelques jours ou semaines après l'arrêt de la consommation. S'ils ne se résorbent pas après un mois de sobriété, la présence d'une maladie psychiatrique non-induite devrait être suspectée. Notons aussi que les gens ayant fait une psychose toxique sont à haut risque d'en faire une autre s'ils consomment encore la même substance.

Il est intéressant de souligner que la consommation d'alcool et de drogues fait augmenter temporairement l'activité de la dopamine dans certaines régions du cerveau. Or, ce sont les perturbations de la dopamine dans le cerveau qui seraient aussi à l'origine de plusieurs symptômes rencontrés dans la psychose [38].

La psychose qui caractérise des pathologies comme la schizophrénie, les troubles bipolaires ou la dépression sévère a pour origine un trouble de fonctionnement du circuit mésolimbique, qui va de l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens, au tubercule olfactif, au cortex préfrontal et à l'amygdale. Ce circuit dont le neurotransmetteur est la dopamine, inclut le système de récompense, cible des produits psychoactifs

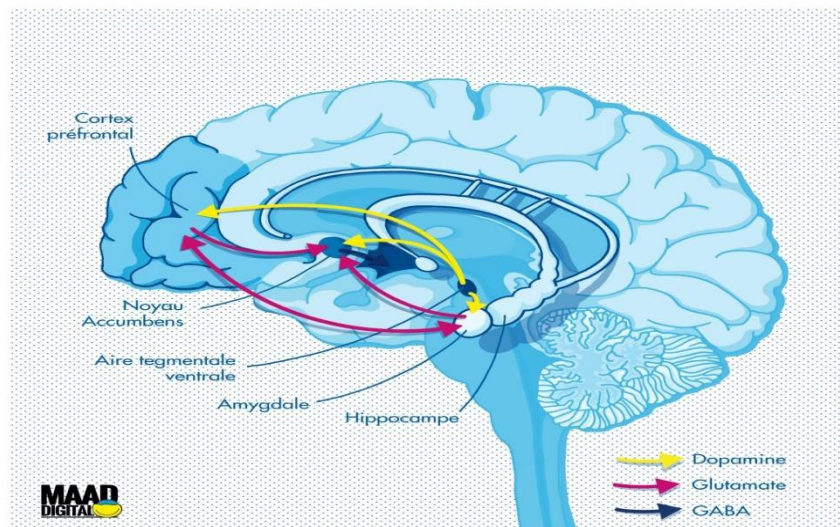


figure 2 le circuit de récompense (source :<http://www.maad-digital.fr>)

La psychose est un ensemble de symptômes où les capacités mentales, les réponses émotionnelles, la capacité à reconnaître la réalité, la communication et l'interaction avec autrui sont altérées. Les symptômes à type de délire, hallucination, agitation, désorganisation du discours, dissociation du comportement sont dits « positifs ». La réduction du discours et des émotions, l'isolement social, l'anhédonie (diminution du plaisir), l'absence de motivation sont des symptômes dits « négatifs »

❖ **La schizophrénie**

a. définition:

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par un ensemble de symptômes très variables. Elle affecte le système nerveux central, altère les fonctions cognitives (mémoire, perception, appréciation) et trouble le cours de la pensée. Les

symptômes les plus impressionnants sont les délires et les hallucinations, mais les plus invalidants sont le retrait social et les difficultés cognitives. Les troubles apparaissent entre 15 et 30 ans, touchent de manière égale hommes et femmes, et évoluent tout au long de la vie. Il est essentiel de noter qu'un diagnostic précoce associé à la mise en œuvre des thérapies adaptées améliore le pronostic. Environ un tiers des patients sont en rémission durable après quelques années de traitement : ils reprennent une vie sociale, professionnelle et affective. Chez les autres, la maladie persiste dans le temps avec des symptômes partiellement contrôlés grâce à un suivi médical, mais avec des rechutes possibles. Restent malheureusement 20 à 30 % de sujets peu répondeurs aux traitements. [39]

b. schizophrénie et troubles addictifs ?

Qu'il s'agisse d'usage nocif, d'abus ou de dépendance, l'association d'un trouble addictif à un trouble schizophrénique est la règle plutôt que l'exception. En effet, toutes les études épidémiologiques confirment que les comorbidités addictives de la schizophrénie concernent une majorité de patients. Une des premières études de grande ampleur, l'enquête ECA (Epidemiologic Catchment Area) publiée en 1990 estimait que cette comorbidité touchait 47 % des personnes atteintes de schizophrénie, comparativement à 13,5 % dans la population générale et plus de la moitié des personnes qui souffrent de schizophrénie ont des antécédents de toxicomanie [40].

Les patients atteints de schizophrénie ont 4,6 fois plus de problèmes d'addiction que les personnes sans maladie psychiatrique. Ces chiffres ne tiennent évidemment pas compte de la dépendance au tabac qui concerne plus de 70 % des patients atteints de schizophrénie dans le monde. La proportion des patients concernés par le double diagnostic augmente avec la sévérité de la schizophrénie [41].

Un certain nombre de facteurs ont été identifiés pour expliquer les mécanismes de cette comorbidité élevée. L'hypothèse d'une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles a été proposée. Elle est en effet argumentée par l'observation d'une hérédité partagée ; d'une part un taux élevé de problèmes d'addiction chez les apparentés non – psychotiques de patients schizophréniques et d'autre part un taux élevé de schizophrénie chez les apparentés de patients addicts [42]. De nombreux facteurs sociaux et économiques sont également partagés par les patients addicts et psychotiques (précarité, isolement,

acculturation...) [43]. La vulnérabilité psychologique est l'objet de nombreux travaux portant sur les liens entre schizophrénie et cannabis. La précocité de la consommation de cannabis augmente considérablement le risque pour la schizophrénie. Le risque serait 4 fois plus élevé lorsque la consommation débute avant 15 ans [44] suggérant la nécessité de prendre en compte la dimension développementale en interaction avec les mécanismes génétiques et environnementaux impliqués dans la vulnérabilité à la schizophrénie. La consommation de cannabis à 16 ans augmente le risque d'émergence de la psychose à 19 ans et inversement, l'émergence de la psychose à l'âge 16 ans prédit la consommation de cannabis à 19 ans [45]. Certaines perturbations cognitives et affectives pourraient être prédictives de pathologies psychotiques et addictives ultérieures [46]. Les études de suivi démontrent malheureusement la stabilité des comportements addictifs acquis lors de l'adolescence chez les patients souffrant de schizophrénie, pouvant expliquer le passage à d'autres produits notamment l'alcool dont l'accès est plus facile que le cannabis.

L'association entre l'alcool et les troubles psychiatriques est ancestralement reconnue, au début du siècle, on aliénait les fous dangereux avec les alcooliques, la reconnaissance de la maladie alcoolique a suivi la description de la maladie psychotique (Magnus Huss en 1849). au début du XX^{ème} siècle en France, on commence à se préoccuper des soins aux alcooliques et à recenser des malades mentaux au sein de cette population. Nous savons maintenant que la consommation d'alcool des patients souffrants de schizophrénie est en lien avec un comportement global de surconsommation de substance psychoactives associée à une morbidité élevée.

c. Résistance aux traitements

L'abus de substances psychoactives avant la première prise en charge psychiatrique est un facteur prédictif de sévérité des symptômes [47]. Par conséquent parmi les patients ne répondant pas aux prises en charge habituelles, les patients souffrant de comorbidité sont surreprésentés. L'impact sociétal et économique de la résistance au traitement dans la schizophrénie a été évalué dans une revue portant sur 65 études menées entre 1996-2012 [48]. Soixante pour cent des patients ne répondent pas aux traitements antipsychotiques après 23 semaines de prise en charge. La qualité de vie moyenne de ces patients était de 20 % inférieure à celle des patients en rémission et 44 % d'entre eux présentent des idées

suicidaires. Les coûts annuels pour ces patients sont 3 à 11 fois plus élevés que pour les patients répondeurs. Or plus de la moitié des patients « non répondeurs » présentent les caractéristiques suivantes : tabagisme important, abus d'alcool, abus de substances illicites. Ainsi, la contribution de la comorbidité addictive à l'échec des prises en charge habituelles est considérable.

d. Retentissement sur l'espérance de vie

Bien que l'espérance de vie dans la population générale ait augmenté au cours des dernières décennies dans les pays développés, les personnes atteintes de schizophrénie meurent plus tôt que leurs homologues. Si les estimations récentes suggèrent un écart en espérance de vie de l'ordre de 15 à 20 ans il reste difficile de savoir si l'écart entre les populations générale et clinique s'est élargi ou rétréci ces dernières années [49]. Un certain nombre de facteurs a été avancé pour expliquer l'écart de mortalité. La plupart sont des facteurs de risque connu, comme l'obésité et la consommation de substances psychoactives (le tabac, l'alcool et les drogues illicites) qui interfèrent avec d'autres facteurs de santé comme l'accès limité aux soins, la moins bonne qualité des soins reçus et les effets secondaires des antipsychotiques. L'utilisation de drogues illicites contribue à l'excès de mortalité tant pour les causes naturelles que non naturelles. C'est ce que montre l'étude AESOP, un suivi de cohorte sur 10 ans à partir du premier épisode de psychose, avec 4 fois plus de mortalité qu'en population générale : 2 fois plus pour les causes de mortalité naturelle et 13 fois plus pour la mortalité non naturelle [50]. Dans cette étude, le suicide est la principale cause de décès. Un cinquième des décès était lié à l'alcool et l'utilisation de drogues illicites est associée à 2 à 3 fois plus de risque de mortalité non naturelle. Les auteurs ont identifié un lien entre la durée de la période symptomatique du premier épisode et le risque de mortalité. Ils avancent que le manque de participation de la famille au premier contact avec les services de soin est corrélé non seulement à la consommation de drogues illicites mais aussi à la mortalité. A contrario, l'implication de la famille dès le premier contact réduit le risque de mortalité. La majorité des patients décédés dans les 10 ans de suivi avaient signalé une consommation de cannabis lors des premiers contacts. Certains avaient continué à utiliser des drogues illicites, ce qui soulève la question du lien entre addiction et fragmentation familiale. Les personnes atteintes de psychose ne semblent toujours pas bénéficier des progrès en santé et de l'amélioration de l'offre de soins, d'autant

plus qu'ils consomment des substances psychoactives. Cette étude met l'accent sur la nécessité de prendre en charge précocement les premiers épisodes afin d'obtenir une rémission rapide en prenant en considération les comorbidités addictives et la qualité des interactions familiales. Une autre étude menée sur les registres danois montre que la comorbidité schizophrénie-addiction double la mortalité chez les patients précaires par rapport à ceux souffrant de schizophrénie mais sans addiction. [51].

3.2 La dépression [52]

La complication psychiatrique la plus fréquente chez les toxicomanes est le trouble de l'humeur.

Selon l'étude de C. Spadone et X. Laqueille (Encéphale 4, 12, 1995), la dépression chez le toxicomane aurait des aspects sémiologiques particuliers :

- une plus grande fréquence de l'irritabilité, du raptus anxieux et des comportements violents et agressifs ;
- une intolérance majorée aux frustrations. La gravité du trouble (et son pronostic) varie depuis le trouble anxiodépressif bref jusqu'à l'état dépressif majeur avec fort risque suicidaire.

La fréquence des tentatives de suicide chez les toxicomanes varie, selon les études, de 10 à 20 %. L'étude de Boston (Arch. Gén. de Psych., 1985), menée auprès d'un centre de soins spécialisé pour toxicomanes, a montré qu'environ 60 % des toxicomanes accueillis présentaient un trouble de l'humeur. La pathologie dépressive et la « dégressivité » constitue un problème central dans la prise en charge des toxicomanes. Souvent, elles conditionnent le succès des thérapeutiques engagées et la prévention des rechutes.

Certains toxicomanes ont réalisé un compromis existentiel avec la drogue qui leur permet de combler un malaise personnel dans les cas :

- d'épisodes dépressifs récurrents ;
- de pathologies anxieuses chroniques plus ou moins sévères ;
- de pathologies du narcissisme (la problématique du toxicomane est d'autant plus difficile à prendre en charge qu'elle se situe dans le registre narcissique) ;
- d'organisations anaclitiques de la personnalité ;
- de personnalité « borderline » avec angoisse diffuse, impulsivité, etc. ;

- de personnalité psychopathique avec angoisse agie, impulsivité, tendance à la transgression, etc. On retrouve chez les toxicomanes des troubles de la personnalité, caractérisés par une importante immaturité psycho - affective, une impulsivité, etc. Une des conséquences essentielles de ces organisations psychopathologiques (mais non la seule) est cette incapacité d'accéder au désir ; ce qui supposerait une certaine structuration de la personnalité ne permettant pas de supporter du manque, voire du manque à être, de la frustration pour sortir du registre de la nécessité au risque... du désir. Certains troubles psychiatriques impliqués dans le recours à la conduite toxicomaniaque peuvent eux-mêmes se décompenser par la suite sous l'aspect d'un état dépressif.

a. La dépression dans la vie du toxicomane

La gestion de la dépendance avec le recours à l'alcool et à différentes substances psychoactives amène des complications anxieuses et dépressives :

- alcoolisme secondaire ;
- dépendance supplémentaire aux psychostimulants (avec décompensation dépressive à l'arrêt) aux psychotropes ;
- aggravation d'une pathologie anxieuse. La décompensation peut survenir au début de la toxicomanie. Après la « lune de miel » existant initialement avec le produit, survient la « désillusion », plus ou moins rapidement. Elle peut également se produire à l'occasion des difficultés existentielles émaillant la vie des toxicomanes et qu'ils n'arrivent pas à surmonter seuls, par défaut de mentalisation, par effet déstabilisant d'une vie où alternent les phases d'euphorie et les phases douloureuses liées au manque, dans un contexte de précarité, d'incertitude et d'angoisse. D'autres décompensations dépressives sont liées aux conditions d'existence d'une vie marginalisée, plus ou moins clandestine, passée à la recherche d'un produit illicite et onéreux. Certains échecs répétitifs (provoqués plus ou moins consciemment), alliés au rejet dont les toxicomanes peuvent faire l'objet, favorisent le découragement, le désespoir, voire la survenue d'une véritable pathologie dépressive.

De même, la répétition d'expériences de vie pénibles (incarcération, ruptures familiale et/ou professionnelle, endettement, etc.) est fréquemment à l'origine de mouvements dépressifs. La prise de conscience des conditions socio-familiales et

économiques désastreuses ou de la nécessité d'autres investissements peut également précipiter la survenue du trouble de l'humeur.

b. La dépression et la sortie de la toxicomanie.

Quitter la toxicomanie génère un ensemble de deuils à effectuer qui s'accompagnent de troubles de l'humeur (structurants) et parfois se compliquent de pathologies dépressives. Ces deuils participent aux pathologies du post-sevrage : dépression, syndrome amotivationnel. Les patients victimes de sévices moraux, physiques et d'abus sexuels dans l'enfance, semblent surreprésentés dans la population toxicomane. Le recours à la drogue leur aurait permis de trouver un compromis acceptable pour gérer leur souffrance. L'abstinence, si elle n'est pas ou mal préparée, peut précipiter ces patients vers le développement de pathologies psychiatriques sévères ou vers une reprise de l'addiction.

c. La conduite à tenir devant une décompensation dépressive.

Avant tout, il faut évaluer le risque suicidaire (présent à tout moment de la dépression) et discuter d'emblée l'indication d'une hospitalisation en milieu spécialisé ou en « lit de crise ». En cas de doute, ou de difficultés, un avis spécialisé peut s'avérer très utile. Si besoin, on peut contacter le réseau ville-hôpital toxicomanie de la région et le centre de substitution pour organiser les modalités de la prise en charge, l'accompagnement durant l'hospitalisation et éventuellement le suivi. Un trouble de l'humeur est souvent présent derrière une demande de prise en charge du toxicomane.

En cas de dépression, le pronostic est sévère : risque suicidaire élevé, retentissement somatique important, insomnie totale, dépression mélancolique, dépression « agitée » ou « stuporeuse », angoisse majeure, inhibition psychomotrice majeure, psychose maniaco-dépressive, décompensation dépressive d'un état psychotique. Une hospitalisation s'impose alors, si besoin .

d. Traitement.

Le délai minimal d'action d'un traitement antidépresseur est de 10 à 15 jours.

La durée de traitement est d'environ 6 mois. Il faut environ 4 semaines pour juger de l'efficacité du traitement et de sa dose optimale. Une psychothérapie est toujours indispensable. Elle sera fonction de la personnalité du sujet. Elle sera axée sur l'écoute et la réassurance au début, en s'appuyant sur un climat de confiance. En cas d'hospitalisation, elle sera poursuivie en ambulatoire.

3.3 LE SYNDROME AMOTIVATIONNEL [52]

a. La clinique du syndrome amotivationnel.

Le syndrome amotivationnel diffère du syndrome dépressif par l'absence de l'humeur dépressive vraie et également du syndrome d'abstinence aux substances psychostimulantes (cocaïne et dérivés, amphétamines, etc.). Le syndrome amotivationnel survient quelques jours après l'arrêt de la substance psychoactive. Il comporte une hyperphagie, une hypersomnie, une chute de l'activité, dans un contexte d'humeur dysphorique, d'anhédonie et de désintérêt. Il y a risque de tentative de suicide. Le syndrome amotivationnel comporte:

- un désintérêt affectif, intellectuel et de la vie relationnelle ;
- une asthénie physique et psychique avec réduction de l'activité, un ralentissement psychomoteur (aboulie avec apragmatisme);
- parfois une tristesse de l'humeur sans dépression vraie ;
- une perte de l'élan vital, du dynamisme. Ce syndrome déficitaire survient quelques jours à quelques semaines après le sevrage d'une intoxication chronique, particulièrement aux opiacés. pourrait constituer une séquelle neurobiologique de l'intoxication. Il représente un des écueils importants du sevrage aux opiacés, en favorisant le retour à la consommation de substances psychoactives stimulantes (opiacés, cocaïne, etc.). Il faut parfois discuter le syndrome déficitaire d'une hébéphrénie révélée ou aggravée par la toxicomanie.

b. La conduite à tenir devant un syndrome amotivationnel.

Il nécessite un avis spécialisé (psychiatre et/ou équipe de soins spécialisée dans la prise en charge des toxicomanes). il faut éliminer un état dépressif vrai. On préférera une hospitalisation de quelques jours en milieu spécialisé. Une psychothérapie de soutien et de

réassurance favorise l'apaisement par la verbalisation. Une chimiothérapie de quelques semaines par un antidépresseur psychotonique peut être indiquée.

3.4 L'anxiété :

❖ Définition

Le mot « anxiété » dérive du latin *anxietas* qui veut dire disposition à l'inquiétude. L'anxiété est une émotion qui peut être décrite comme étant une peur anticipée. Contrairement à la peur qui survient face à un danger réel, l'anxiété se déclenche face à un danger potentiel, incertain. Elle peut donc exister en l'absence d'événements menaçants et sa cause n'est pas forcément consciente.

L'anxiété se traduit également par des réactions physiologiques (accroissement de la pression artérielle, tachycardie, sueurs...) et comportementales (augmentation de la vigilance et des réponses d'évitement) voisines de celles de la peur.

Une autre notion importante permet de distinguer l'anxiété d'état de l'anxiété de trait.

L'anxiété d'état est suscitée ponctuellement en réponse à un contexte ou à une situation donnée. Elle est de nature immédiate et de courte durée. Par contre, l'anxiété de trait correspond à une caractéristique permanente, stable d'un sujet. Un sujet ayant une anxiété de trait aura une disposition importante à manifester de l'anxiété même en dehors de tout événement stressant. L'anxiété de trait est considérée comme un facteur prédisposant au développement des troubles anxieux.

Dans l'ensemble, de 10 à 25 % des gens ont un trouble anxieux au cours de leur vie. 24 % des personnes ayant eu un trouble anxieux ont un trouble lié à l'alcoolisme ou à la toxicomanie plus tard dans la vie. [56]

a. Anxiété normale et pathologique

L'anxiété est une réaction émotionnelle normale qui permet à un individu de faire face à une menace éventuelle, c'est-à-dire de s'en protéger. Elle possède donc une valeur adaptative. Cependant, dans certains cas, l'anxiété peut devenir chronique et excessive par rapport aux situations auxquelles l'individu est confronté. On parle alors de pathologies anxieuses ou de troubles anxieux.

b. L'anxiété généralisée

se caractérise surtout par une inquiétude et des soucis excessifs qui concernent différents aspects de la vie (famille, travail, santé, situation financière,...). Les personnes qui souffrent d'anxiété généralisée présentent souvent plusieurs des symptômes suivants : irritabilité, difficultés de concentration, tension musculaire, perturbations du sommeil et fatigabilité. Ce trouble anxieux est le plus commun parmi les différents troubles d'anxiété avec une prévalence de l'ordre de 3 à 4 % de la population générale.

Les troubles de panique se caractérisent par des attaques récurrentes de panique survenant de façon imprévisible. Ils se traduisent par des périodes brèves de peur ou de malaise intense, accompagnées de symptômes physiques (accélération du rythme cardiaque, transpiration, tremblements, impression d'étouffement, sensation d'étranglement, sensation de vertige) ou cognitifs (peur de perdre le contrôle de soi, peur de mourir). [57]

c. Anxiété et addictions :

La présence de troubles anxieux et de l'humeur ainsi que de troubles du comportement est associée à une augmentation de la fréquence des consommations d'alcool, de nicotine et de cannabis, la comorbidité pouvant aller souvent au-delà des 50% dans les études épidémiologiques. De plus, l'apparition des abus de substances semble aussi souvent suivre chronologiquement les premières manifestations du trouble psychiatrique. certains mécanismes et structures neurobiologiques inclus dans la régulation des réponses au stress sont impliqués dans le développement de comportements additifs, mais aussi de troubles anxieux . [58]

Pour toutes les addictions se pose en effet la question de leur statut épistémologique comme de leur place dans la vie du patient concerné :

"faut-il les considérer comme une maladie en soi, ou au contraire comme un symptôme ?

Faut-il traiter l'addiction de façon spécifique, ou mettre l'accent sur des facteurs sous-jacents, supposés plus profonds, sinon forcément causes de la conduite addictive ?"

La fréquence des comorbidités psychiatriques, notamment parmi les patients suivis dans des lieux spécialisés, est bien connue : troubles de l'humeur, et anxiété sous ses diverses formes, sont notamment très fréquents chez les « addicts » de toute sorte. Mais la corrélation n'implique pas un lien clair de causalité, ce qui est encore plus vrai pour les troubles anxieux : ceux-ci pourraient être la cause d'une conduite addictive, qui prendrait le sens d'un évitement de l'anxiété, ou au contraire en être l'effet, l'anxiété accompagnant régulièrement les conséquences psychiques et sociales de l'addiction, notamment dans les phases de sevrage.

Il ne faut pas, en fait, opposer ces deux visions, qui contiennent chacune une part de vérité. Si la conduite addictive peut avoir une fonction anxiolytique, elle peut à long terme, en un cercle vicieux, aggraver les troubles préexistants, y compris les troubles anxieux. Il convient toutefois de distinguer, parmi les « addicts », deux grandes catégories, qui se retrouvent pour l'alcoolisme, pour les toxicomanies, pour le jeu pathologique :

- D'une part les addicts impulsifs, transgresseurs, recherchant le risque : ils correspondent aux descriptions les plus classiques des toxicomanes, mais se retrouvent aussi parmi les joueurs ou les alcooliques.
- D'autre part, les addicts par « automédication », qui recherchent dans l'effet des substances, dans le jeu, mais aussi dans la routine de la dépendance, plus l'anesthésie, l'anxiolyse, ou l'action antidépressive, que des sensations fortes et de l'aventure. C'est évidemment dans ce dernier groupe que l'on peut s'attendre à retrouver des sujets pour lesquels le trouble anxieux est premier, la conduite addictive constituant une tentative d'y faire face.

d. L'addiction une source de l'anxiété :

Si une anxiété préexistante ; anxiété généralisée, phobie sociale, trouble panique, syndrome post traumatique , peut expliquer le recours à l'usage de drogues ou l'entrée dans la dépendance, il est tout aussi indéniable que la conduite addictive va devenir source d'anxiété. C'est d'évidence le cas pour les formes de dépendance à faible dose de benzodiazépines, qui sont utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques, mais qui, tolérance oblige, finissent par ne plus remplir leur rôle, alors que le patient en est devenu dépendant. Il devient, avec le temps, difficile de faire la part de ce qui relève du syndrome anxieux initial, et de ce qui est directement dû aux signes de sevrage... L'anxiété, la nervosité, les insomnies,

les manifestations de « stress », font partie de tous les syndromes de sevrage, quel que soit l'objet de l'addiction. Ainsi, ce qui, initialement, peut avoir fonction de rassurement, devient en soi source d'anxiété.

Les modèles explicatifs des addictions font une large place à ce style de cercle vicieux, dans lequel ce qui, initialement, apaise ou procure du plaisir, en vient peu à peu à aggraver le malaise initial .

❖ Par quels mécanismes, l'anxiété influence-t-il les réponses aux drogues ?

Toutes les drogues, qu'elles soient de type opiacés (morphine, héroïne), psychostimulants (cocaïne, amphétamine), nicotiques ou cannabinoïdes ont comme point commun de procurer une sensation de plaisir lié à la libération de dopamine dans le système de récompense. Cette sensation de plaisir peut conduire à répéter les consommations et ainsi engendrer une addiction qui est associée à des changements stables voire irréversibles des circuits neuronaux composant le système de récompense. Ce même système de récompense est également sollicité par le cortisol, ce qui démontre un certain degré de synergie (= mise en commun de plusieurs actions pour aboutir à un même objectif) entre les drogues et le stress au niveau cellulaire. Par exemple, chez la souris, l'inactivation du gène du récepteur des glucocorticoïdes dans les neurones répondant à la dopamine (ce qui empêche ainsi l'action des hormones du stress) réduit fortement les réponses comportementales à la cocaïne et la motivation pour prendre de la cocaïne, mesurée dans un test d'auto-administration. [59]

❖ **Les effets des drogues sur le circuit du stress**

Le stress peut agir sur les réponses aux drogues, cependant les drogues elles-mêmes ont un effet sur les réponses physiologiques au stress. Ainsi, l'administration aiguë de la plupart des drogues qui activent le système de récompense, activent également la boucle du stress. Les concentrations sanguines d'ACTH et de cortisol augmentent, le rythme du coeur et la tension artérielle se modifient. Ces modifications vont favoriser le renforcement, l'envie de reprendre le produit.

L'usage régulier, chronique, des drogues va entraîner une adaptation des circuits du stress spécifique à chaque produit. Par exemple la morphine, la nicotine et l'alcool

augmentent l'activité du circuit du stress de façon soutenue et entraînent le développement d'une forte tolérance. Aussi, lorsque la consommation du produit s'arrête, le circuit du stress est en état d'hyperactivité et va le rester un bon moment, d'autant plus long que la consommation aura été importante et aura duré dans le temps. Des travaux effectués chez des animaux rendus « dépendants » ont montré que suite à l'arrêt de la prise de drogues, la concentration de CRH était augmentée dans de nombreuses structures cérébrales. Ces animaux avaient un comportement anxieux et des attitudes défensives qui étaient atténués par l'administration d'antagonistes du CRH mais aussi par la reprise du produit. Ces expériences soulignent le rôle du stress dans l'envie (ou le besoin) de consommer à nouveau pour lever le mal-être induit par le manque. [60]

3.5 Troubles de la personnalité :[61]

La définition des troubles de la personnalité choisie est celle mise de l'avant par l'American Psychological Association (APA, 1994) et par l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 1992).

La personnalité est l'ensemble des états et conduites stables qui sont l'expression, chez un individu, de sa manière de vivre, d'entrer en contact avec les autres et de percevoir sa propre personne. Les aspects saillants d'une personnalité se regroupent sous la forme de traits de personnalité. Tous et chacun, nous nous situons le long d'un continuum de présence/absence de ces traits de personnalité.

C'est la combinaison unique de cet ensemble de traits communs qui donne à chaque individu sa personnalité propre, son individualité. Aucune référence à la pathologie n'est mise en cause ni par la présence d'un trait particulier ni par la prééminence ou l'absence d'un de ces traits. Par exemple, le fait qu'un individu présente un trait de personnalité passive ne constitue en aucune façon un indice de pathologie en autant que cette "passivité" n'empêche pas cet individu de vaquer de façon fonctionnelle à ses activités. Un individu qui possède une personnalité dite "saine" démontre une habileté de fonctionner de façon autonome et compétente, une tendance à s'adapter à son environnement d'une façon efficace, une capacité à atteindre ses buts ainsi qu'une sensation subjective de satisfaction (Millon, 1990).

Les troubles de la personnalité sont des structures comportementales inadaptées profondément enracinées. Ces structures définissent la façon dont un sujet entre en contact avec son environnement. Ces troubles débutent généralement à l'adolescence et persistent de façon stable (sans rémission ni exacerbation) à l'âge adulte. Ils s'expriment dans quasiment toutes les aires de fonctionnement d'un sujet et se manifestent sous la forme de réponses comportementales stéréotypées.

Les sujets présentant un trouble de la personnalité en viennent à être incapables de répondre d'une façon adaptée aux situations courantes. Ils présentent un niveau de stress psychosocial élevé, une difficulté à répondre de façon optimale aux demandes de l'environnement, une tendance à se retrouver de façon répétitive dans des situations d'échec et ils ressentent généralement une détresse subjective. Les trois caractéristiques essentielles pour déterminer de la présence d'un trouble de la personnalité sont l'identification d'un patron de comportements persistant, rigide et généralisé

La distinction entre trait de personnalité et trouble de la personnalité est importante. Un trait représente une tendance dans le comportement d'un individu alors qu'un trouble indique un répertoire limité et stéréotypé.

Un trouble de la personnalité doit être évalué uniquement en fonction de manifestations comportementales spécifiques exprimées selon un patron rigide. C'est en tenant compte de ce critère que l'on peut s'assurer que l'évaluation et le traitement des troubles de la personnalité ne deviennent pas des exercices de médicalisation de la marginalité (Conrad et Schneider, 1980).

En effet, il est important de ne pas percevoir les individus qui sont "différents de la normale" comme "malades". Afin de ne pas confondre ainsi des attitudes ou des comportements marginaux avec un trouble de la personnalité pathologique, il est nécessaire de posséder un système de classification commun composé de critères diagnostiques objectifs et valides.

a. Les troubles de la personnalité et la toxicomanie :

Comme on l'a souligné, la comorbidité psychiatrique aux axes I et II est fréquente et comporte de nombreuses interrogations quant à l'étiologie et au traitement. Cette coexistence a été particulièrement constatée entre les troubles liés aux substances psychoactives, qui sont des troubles de l'axe I, et les troubles de la personnalité. La

rencontre de ces deux problématiques présente une question d'intérêt particulier en soi, notamment pour ceux qui s'intéressent à la toxicomanie.

C'est à cette interaction trouble de la personnalité/toxicomanie que sera consacrée la dernière partie de ce cahier de recherche. La toxicomanie est un phénomène multidimensionnel de nature biopsychosociale (Cormier, 1984). Cette problématique a des conséquences pour le sujet lui-même - entre autres pour sa santé - pour ses proches, qu'on pense aux difficultés conjugales, de même que pour l'ensemble de la société, notamment par les comportements à risque, telle la conduite en état d'ébriété.

La consommation de substances psychoactives peut varier au cours de la vie d'un sujet depuis l'abstinence à la dépendance, en passant par divers modes de consommation socialement acceptés ou abusifs. Pour être considérée comme un trouble mental, la consommation doit se manifester en un mode de consommation pathologique répondant à certains critères.

Les critères de l'OMS (1992) et de l'APA (1994) pour déterminer la présence d'un trouble lié à une substance psychoactive se regroupent autour des dimensions suivantes :

- importance de plus en plus marquée de la consommation dans la vie du sujet; sentiment subjectif de perte de contrôle de la consommation.
- apparition et maintien de comportements inadaptés ou dangereux.
- abandon ou négligence d'activités sociales, professionnelles ou récréatives dus à la consommation;
- apparition d'indices de tolérance aux effets du produit ou de symptômes de sevrage lors de périodes d'arrêt de la consommation.

3.6 L'agressivité :

les comportements agressifs ou violents de sujets toxicomanes peuvent avoir différentes causes et sont favorisés par divers facteurs qui, le plus souvent, se conjuguent.

- Les troubles de la personnalité : personnalité dite antisociale ou psychopathique qui comporte une forte instabilité et une intolérance à la frustration, mais aussi des personnalités de type schizophrénique ou paranoïaque chez lesquelles la symptomatologie délirante peut être masquée par les prises de drogues et se manifester essentiellement dans une pathologie du comportement.

- Les effets induits par certaines substances, notamment les psychostimulants, principalement la cocaïne, le crack et les amphétamines, auxquels s'ajoutent les effets paradoxaux de mésusages de benzodiazépines (dans ce cas, l'agitation est associée à un état confusionnel) et des associations avec l'alcool.
- Un épisode d'angoisse aiguë ou de dépression pouvant se traduire sur le plan clinique par des comportements paroxystiques, notamment lors d'une attaque de panique, d'un état de manque ou dans les suites d'un traumatisme psychique (conflit aigu avec l'entourage, deuil, agression...).
- La désocialisation, le mode de vie de la rue et l'habitude d'entrer facilement dans des rapports de force où la violence tend à devenir un moyen d'expression qui prend le pas sur la parole et la capacité à négocier.
- Les attitudes contre-transférentielles des soignants (refus de soulager, rejet ou, au contraire, rapports trop proches, absence de cadre structurant la relation thérapeutique) favorisent également les réactions d'angoisse et les passages à l'acte des patients.

Sur le plan thérapeutique, là aussi, les objectifs viseront autant que possible (c'est à dire en dehors des situations d'urgence) à intervenir sur les facteurs en cause

- Parmi ceux-ci, le plus directement dépendant de l'intervention des soignants concerne leurs propres attitudes ou contre-attitudes : offrir un cadre relationnel clair, dénué de rejet a priori mais basé au contraire sur la recherche d'une alliance avec le patient (qui n'est pas à confondre avec une complicité).
- Le diagnostic des troubles psychiques sous-jacents (angoisse, dépression, état psychotique aigu) orientera le traitement et permettra d'instaurer une thérapie médicamenteuse adaptée (neuroleptique sédatif, traitement antidépresseur, tranquillisant...)
- La prise en charge spécifique des problèmes de poly-consommation, notamment de stimulants, d'alcool et de benzodiazépines qui visera éventuellement un sevrage partiel afin de diminuer les risques liés aux associations.
- La resocialisation progressive qui sera facilitée par les traitements de substitution accompagnés d'une prise en charge psychosociale comportant souvent des aides institutionnelles spécialisées.

Dans les situations d'urgence (beaucoup moins fréquentes depuis que les modalités d'aide aux toxicomanes se sont nettement élargies), on recourra à des moyens de sédation et de protection (du patient et de son entourage) qui n'ont rien de spécifique et vont du calmant en injection intramusculaire à l'hospitalisation sous contrainte (à la demande d'un tiers ou d'office) en hôpital spécialisé.

3.7 Les troubles de sommeil:

C'est l'une des plaintes les plus fréquemment exprimées. Ces troubles sont un facteur de surconsommations de psychotropes en tout genre (médicaments, cannabis, alcool) et de rechutes chez les sujets dépendants des opiacés.

L'examen clinique et l'agenda de sommeil sont les principaux outils d'exploration de ces troubles dont la gravité et les origines sont diverses. Ils peuvent en effet correspondre à :

un trouble induit par le mode de vie qui accompagne souvent la toxicomanie (inactivité, désorganisation du rythme nyctéméral, solitude)

- l'effet pharmacologique de certaines drogues consommées parfois à l'insu du médecin (cannabis qui peut provoquer des attaques de panique, prises vespérales d'alcool, usages de psychostimulants),
- un symptôme de manque, notamment après des surconsommations de benzodiazépines et à distance de leur arrêt, au décours d'un sevrage des opiacés ou de prises de médicaments de substitution de façon irrégulière,
- un trouble primitif du sommeil sans lien direct avec la toxicomanie (on le retrouve alors dans les antécédents avant le début de la toxicomanie),
- un signe d'appel d'une pathologie psychiatrique (dépression, troubles anxieux, états psychotiques...).

Le traitement consistera d'abord, à chaque fois que cela est possible, à diminuer les facteurs en cause :

- amélioration de l'hygiène du sommeil, arrêt ou diminution des consommations de psychostimulants (cocaïne, alcool, café...),
- programme spécifique de traitement des conduites d'alcoolisation,

- sevrage progressif des benzodiazépines.
- surveillance d'une posologie stable de substituts opiacés.

a. Les insomnies liées à un médicament ou une substance perturbant le sommeil :

L'insomnie due à un médicament ou à une substance peut se produire pendant la période d'utilisation du produit ou lors de son arrêt, avec :

- des psychostimulants : caféine, nicotine, cannabis, cocaïne, etc.
- des dépresseurs du système central : les hypnotiques ou les anxiolytiques pris contre les troubles du sommeil, avec une tolérance au produit ou un rebond dû à la suppression de celui-ci.
- des effets secondaires de médicaments prescrits à dose thérapeutique [63] :
- les médicaments antiparkinsoniens (lévodopa, bromocriptine, amantadine)
- les médicaments cardio-vasculaires (bêtabloquants et inhibiteurs calciques)
- les médicaments de l'asthme (théophylline et bêta 2 stimulant)
- les médicaments hormonaux (hormone thyroïdienne),
- les médicaments antidépresseurs (imipraminique, IMAO, sérotoninergique),
- les médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes).
- des aliments ou des substances toxiques.

L'alcool peut favoriser l'endormissement mais il rend le sommeil plus léger avec de nombreux éveils nocturnes et un réveil précoce.

Le sommeil lent profond est diminué et il y a une abolition du sommeil paradoxal . [63]

3.8 -La personnalité antisociale : [64]

Cette pathologie de la personnalité, désignée ainsi par le Manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM) de l'Association Américaine de Psychiatrie mais restée souvent en France sous la dénomination de psychopathie, est marquée par une impulsivité, une instabilité comportementale et une tendance aux passages à l'acte, une labilité de l'humeur et des difficultés importantes de socialisation. Une composante dépressive est habituelle et, parmi les principaux risques évolutifs, la toxicomanie figure parallèlement à l'alcoolisme, aux états dépressifs majeurs, à la délinquance. Entre toxicomanie et psychopathie il existe une

sorte de renforcement : les tendances de la personnalité portant ces sujets vers l'abus de drogues et les transgressions, et la toxicomanie accentuant en retour les conduites antisociales.

Ces sujets commenceraient plus précocement leur toxicomanie, leur niveau culturel serait plus faible, ils auraient davantage de problèmes avec la justice, rechuteraient plus facilement et leur parcours dans la toxicomanie serait plus long. Néanmoins, ils semblent évoluer relativement bien sous traitement, mais parce que la composante dépressive très fréquente est nettement améliorée par les traitements, par contre, l'aspect comportemental des troubles paraît peu sensible aux traitements quels qu'ils soient.

Nous avons dit plus haut toutes les réserves que suscitent à nos yeux un diagnostic psychiatrique définit en opposition à la société, cela ouvrant la voie à des mesures "thérapeutiques" tenant plus du contrôle social que de la santé mentale.

4. les troubles mentaux chez les sujets sous pregabaline [65]

4.1 troubles anxieux

La prégabaline, constitue actuellement une alternative pharmacologique novatrice aux médicaments anxiolytiques actuellement disponibles sur le marché.

La prégabaline possède un large spectre d'effets thérapeutiques qui repose sur ses propriétés anxiolytiques, analgésiques et anticonvulsivantes.

L'effet anxiolytique de la prégabaline a été comparé avec celui d'un placebo, des benzodiazépines (lorazépam, alprazolam) et de la venlafaxine. L'effet était comparable à celui des substances actives de contrôle, mais il était supérieur à celui des benzodiazépines en raison d'effets constants, tant sur les symptômes psychiques que somatiques de l'anxiété.

Parmi les avantages de la prégabaline figurent son effet anxiolytique rapide (en l'espace d'une semaine), une pharmacocinétique simple sans interférence avec des enzymes hépatiques et sa relative non-toxicité systémique. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les étourdissements (sédation) et les vertiges. Les études conduites jusqu'à présent n'ont révélé aucun risque potentiel d'emploi abusif ou de dépendance. Depuis 2009, la prégabaline est autorisée pour le traitement du trouble

d'anxiété généralisé. Actuellement, la prégabaline est recommandée comme traitement de premier choix dans le trouble d'anxiété généralisé. Elle est le premier produit récemment autorisé par la Food and drug administration (FDA) pour le traitement de la fibromyalgie.

4.2 troubles de sommeil

La prégabaline se lie à une sous-unité (alpha2-delta) du canal calcique voltage-dépendant du système nerveux central. Elle inhibe de manière présynaptique l'exocytose de neurotransmetteur excitateur types glutamate, substance P, noradrénaline. Son spectre clinique est large, agissant sur les crises d'épilepsie, les troubles anxieux et les douleurs neuropathiques et, plus récemment, sur le syndrome des jambes sans repos. Tant chez l'animal que chez l'homme, elle module le sommeil par un effet différent des benzodiazépines, à savoir une augmentation du sommeil lent profond. Une méta-analyse récente sur neuf études randomisées, en double aveugle avec groupe contrôle, concernant un total de plus de 2300 patients avec douleurs (neuropathies diabétiques ou postherpétiques) interférant avec le sommeil, conclut à un effet tant analgésique que régulateur du sommeil à des doses entre 150 et 600 mg/jour.

4.3 étourdissement et somnolence

La prégabaline peut causer des étourdissements et de la somnolence. Au cours des études comparatives ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, les étourdissements ont touché 32 % et 8 % respectivement des patients traités et des témoins, tandis que la somnolence est survenue chez respectivement 17 % et 4 % des patients traités et des témoins. Ces effets sont apparus peu de temps après la mise en route du traitement, et ils étaient généralement plus fréquents après la prise de doses plus élevées. Les étourdissements et la somnolence ont respectivement amené 5 % (0,5 % des témoins) et 3 % (0,1 % des témoins) des patients traités par la prégabaline à se retirer des études. Parmi les sujets sous prégabaline qui sont restés malgré les étourdissements et la somnolence, ces effets ont persisté jusqu'à la fin du traitement dans 35 % et 49 % des cas, respectivement.

4.4 Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires) chez des patients traités par la pregabaline pour diverses indications : douleur neuropathique, fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme par lequel cela aurait pu se produire est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent.

5. toxicomanie et troubles organiques

5.1 Endocardite infectieuse

L'endocardite infectieuse (EI) correspond à la greffe sur l'endocarde valvulaire (EI sur valve native), beaucoup plus rarement sur l'endocarde pariétal, ou sur une prothèse intracardiaque (EI sur prothèse) d'un micro-organisme, le plus souvent bactérien. La greffe et la multiplication du micro-organisme aboutissent à des lésions destructrices ulcérovégétantes. 66

L'endocardite infectieuse chez le toxicomane présente quelques spécificités épidémiologiques, microbiologiques et pronostiques.

C'est une complication infectieuse bien plus fréquente que dans la population générale. Elle touche les hommes de moins de 40 ans. Le sex ratio est de trois hommes pour une femme.

La valve tricuspide est la valve la plus souvent atteinte dans l'endocardite infectieuse chez l'usager intraveineux de drogue (UDIV).

L'EI survenant chez le toxicomane est une EI à *Staphylococcus aureus* dans plus de 50% des cas, habituellement de bon pronostic, qui nécessite peu fréquemment un geste chirurgical.

a. Les sources de l'infection: [67]

- **Défaut d'hygiène:**

Les toxicomanes présentent fréquemment un état bucco-dentaire dégradé associé à une mauvaise hygiène bucco-dentaire ce qui favorise les bactériémies spontanées.

Le portage nasal et cutané de staphylocoque aureus est plus fréquent dans cette population.[68]

La désinfection cutanée reste occasionnelle avant l'injection. [69]

➤ **Aiguilles et seringues:**

Le partage du matériel d'injection (aiguille, seringue) est moins fréquent depuis l'épidémie de SIDA et la politique de réduction des risques, mais le partage du petit matériel (coton, filtre ...) persiste.

Le partage de matériel reste le vecteur de divers virus (principalement hépatites B et C, puis VIH, EBV, CMV) et rarement de parasites (*Plasmodium*, *Toxoplasma*).

Utilisées sans stérilisation, les aiguilles sont le véhicule et le mode de pénétration de nombreuses espèces bactériennes (notamment *S. aureus* et *S. epidermidis*).

Des cas de tétanos après injection sous-cutanée (« skin poppers ») ont également été rapportés.[70]

L'usage de salive pour favoriser l'effraction cutanée est responsable d'inoculation de germes de l'oropharynx (*Streptococcus oralis*).

➤ **Les solvants**

L'eau utilisée peut être prélevée n'importe où (eau du robinet voire des toilettes).

On y retrouve surtout *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Le citron utilisé traditionnellement pour dissoudre l'héroïne brune est une source de contamination par les levures comme *Candida Albicans*.[71]

➤ **La drogue:**

La "poudre" en elle-même est exceptionnellement en cause. L'examen bactériologique de cette dernière est habituellement négatif ; cependant quelques bactéries ont des affinités pour certaines drogues (*Eikenella corrodens* et méthylphénidate, *Pseudomonas aeruginosa* et usage détourné d'un mélange de tripélenamine et pentazocine responsable pendant 10 ans à Chicago de foyers d'EI à *Pseudomonas*).[72]

Une étude a aussi montré la contamination de l'héroïne de rue par *Candida*.[73]

Tout ceci concourt au risque d'introduction et de projection bactérienne au niveau de l'endocarde, après effraction cutanée.

b. Antécédents

✓ Cardiopathies sous-jacentes

Chez le toxicomane, l'EI survient le plus souvent sur coeur sain. Cependant, le pourcentage de cardiopathies sous-jacentes est probablement sousestimé du fait que ces patients consultent peu et le plus souvent pour des problèmes infectieux aigus en urgence et ne bénéficient pas toujours d'une auscultation suffisamment rigoureuse. [74]

✓ Antécédents d'EI

Ils représentent un facteur de risque supplémentaire chez ces patients.

✓ Autres facteurs de risque

La toxicomanie par usage d'héroïne IV est la plus répandue mais l'usage de cocaïne intraveineuse semble être un facteur de risque plus important que d'autres drogues.[75] Les comorbidités constituant des facteurs de risque reconnus d'EI (diabète, insuffisance rénale) sont peu fréquentes chez les toxicomanes du fait de leur plus jeune âge mais on note de nombreuses complications infectieuses liées à la toxicomanie:

-infections liées à la précarité (infections cutanées, tuberculose, tétanos, ...)

-infections transmissibles: VHC, VHB, VIH.

Seul le VIH est une comorbidité qui semble influencer la survenue et le pronostic de l'EI.

Un stade avancé d'infection à VIH augmente le risque d'EI chez le toxicomane. L'incidence de l'EI parmi les UDIV infectés par le VIH et qui ont un taux de CD4 < 350 cellules/ μ l, est plus élevée que chez les UDIV non infectés[76] mais il semble que ce soit plutôt lié aux pratiques plus fréquentes d'injection et à une addiction plus longue qu'au VIH lui-même.[77]

Par ailleurs, les UDIV infectés par le VIH développent des infections aux mêmes germes que la population générale. *Staphylococcus aureus* est le plus habituel (60 -70%) et est généralement sensible à la méticilline.

L'EI semble plus fréquente chez les patients présentant une infection hépatique chronique mais peu d'études ont évalué ce lien.

c. Physiopathologie

Dans la majorité des cas, l'EI se développe sur valve native sans lésion préexistante. Le mécanisme physiopathologique est complexe, en rapport avec une inflammation systémique liée aux impacts répétés des particules injectées.

De nombreuses hypothèses sont proposées. Certaines des hypothèses exposées ci dessous n'ont pu être évaluées que sur modèles animaux.

✓ Lésions mécaniques

Des lésions mécaniques sont provoquées directement par les impuretés injectées (drogue elle-même, produit de coupe, solvant, particules de coton ayant servi à filtrer, talc) qui bombardent l'endocarde.

La valve tricuspide est la première atteinte lors d'une injection intraveineuse et subit les plus gros dommages liés à des concentrations maximales de drogue, d'impuretés et de bactéries. 78

La drogue elle-même peut être responsable de modifications rhéologiques (augmentation du gradient de pression et turbulences) responsables d'une hypertension pulmonaire.

Les différents solvants utilisés peuvent également causer des vasospasmes, des dégradations de l'intima et des thrombi responsables de la fragilisation de

l'endocarde par le biais de l'ischémie induite. [78 - 79]

d. Rôle du type de drogue

L'usage de cocaïne intraveineuse semble être un facteur de risque plus important que d'autres drogues.

Dans une étude menée en 1981, chez 102 UDIV fébriles, Chambers remarque que l'usage de cocaïne est corrélé à une plus grande fréquence de survenue d'EI. [75]

Ceci résulte du fait que la dépendance à la cocaïne requiert une fréquence d'injection plus élevée que d'autres drogues et provoque alors une inflammation régulière. La cocaïne cause également des dommages endothéliaux mais aussi myocardiques directs, secondaire à l'ischémie induite par des vasospasmes.

Par ailleurs, chez l'usager de cocaïne, on note un taux de colonisation à *Staphylococcus aureus* plus important que chez les autres UD, or la cocaïne ne nécessite pas

d'être chauffée comme l'héroïne, ce qui constitue un facteur de risque supplémentaire de bactériémie et d'endocardite à *Staphylococcus aureus*. [75]

De même, l'usage de méthamphétamine (MDMA ou ecstasy), quelque soit le mode d'administration semble être un facteur de risque plus important que les autres drogues, et entraînerait des dommages identiques à la cocaïne sur le tissu cardiaque.

Cette hypothèse repose sur le lien statistiquement significatif établi entre l'augmentation de consommation de méthamphétamine et l'augmentation d'incidence d'endocardite infectieuse chez les usagers de drogues aux Etats-Unis sur la même période.

Chez les toxicomanes s'injectant la BHD, peu d'études existent notamment sur la physiopathologie des lésions. Avant injection, les comprimés de BHD doivent être broyés puis dissous et filtrés; parmi les excipients, l'amidon de maïs est difficilement soluble. On peut penser que l'injection de comprimés de BHD mal dissous provoque des lésions inflammatoires directes sur l'endocarde, et notamment sur la tricuspide, qui est le premier barrage, favorisant ensuite la greffe infectieuse sur l'endocarde tricuspide.

Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe «sources de l'infection », tout le matériel servant à l'injection ainsi que la peau du toxicomane peuvent être contaminés par des bactéries et champignons.

Ces microorganismes vont venir se greffer sur l'endocarde inflammatoire ou lésé.

e. Les germes en cause

Le germe le plus fréquemment en cause est le staphylocoque; 60 à 70% des EI du toxicomane sont dues à *Staphylococcus aureus*. [80]

On note d'ailleurs une colonisation à *Staphylococcus aureus* plus fréquente chez les toxicomanes (notamment ceux utilisant de la cocaïne) [81], tout comme chez les patients infectés par le VIH ou comme dans d'autres groupes de patients qui reçoivent fréquemment des injections (dialysés, porteurs de cathéters au long cours). Les toxicomanes constituent un des premiers groupes à risque où des infections communautaires à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ont été décrites.

Les autres germes responsables d'EI chez le toxicomane sont, par ordre de fréquence: les streptocoques et entérocoques puis les bacilles gram négatif et les

champignons.

Les Streptocoques sont en cause dans 20 % des EI chez le toxicomane, et sont représentés par les streptocoques oraux suivis des entérocoques. [80]

Les autres germes (*Pseudomonas*, *Serratia*, et autres bacilles gram négatif) représentent moins de 10% des germes en cause dans l'EI du toxicomane. [80]

La répartition des micro-organismes responsables d'EI chez les UDIV montre des différences temporelles et géographiques, en relation avec des pratiques d'injection et des approvisionnements de drogues différents (et donc des contaminations variables) en fonction des régions. La prédominance d'un type de micro-organisme en un même lieu suggère qu'il existe une même source d'infection. Cela a été prouvé par exemple avec *Serratia* en baie de San Francisco[82], *Pseudomonas* à Chicago et Détroit, et *Candida* en Europe.

Serratia marcescens est un germe typique de l'EI du toxicomane mais rare. Il atteint plus particulièrement le coeur gauche en l'absence de cardiopathie préexistante; des végétations de grande taille sont visualisées en échographie. L'EI à *Serratia marcescens* a un pronostic réservé en l'absence de traitement chirurgical.

L'EI à *Pseudomonas aeruginosa* est également présente par foyers aux USA et liée à l'usage détourné de tripeleannamine et pentazocine contaminées. L'EI à *Pseudomonas* est rare en Europe.

Le *Candida*, et plus particulièrement *Candida albicans*, est un germe rarement en cause dans l'EI («2%») mais a été responsable de foyers d'EI en Californie et à New York au début des années 1980.

Il a pu être mis en évidence dans l'héroïne de rue dans les années 1970.

Le syndrome des infections disséminées à *Candida* décrit dans les années 1980 en Europe, est lié à la présence de *Candida* dans le jus de citron utilisé comme diluant. Les bactéries à développement intracellulaire obligatoire ou prédominant: *Coxiella*, *Chlamydia*, *Bartonella* sont plus rarement en cause que dans la population générale.

f. Clinique

La présentation clinique est dominée par les signes septicémiques, les signes cardiaques restant au second plan, d'autant que la régurgitation tricuspide est habituellement modérée.

Les embolies septiques pulmonaires surviennent chez 66 à 75% des UDIV qui ont une EI tricuspide. La difficulté chez les toxicomanes réside dans le fait que ces patients sont souvent en mauvais état général, maigres et anémiés, et ne consultent que tardivement en cas de syndrome fébrile persistant.

Les infections pulmonaires sont d'ailleurs relativement fréquentes chez le toxicomane, et le diagnostic d'EI peut n'être évoqué que secondairement.

Par ailleurs, la présentation clinique du syndrome de manque, qui est un motif fréquent de consultation, est parfois bruyante. Elle associe syndrome pseudo grippal, douleurs abdominales, et altération de l'état général.

Devant une présentation clinique associant frissons et tableau pulmonaire chez un toxicomane, le diagnostic d'EI n'est généralement retenu que secondairement.

5.2 Les infections pulmonaires

Chez les toxicomanes, elles correspondent à des embolies septiques qui ont pour origine soit l'injection elle-même, soit un foyer déjà infecté. Elles se traduisent par une baisse de l'état général et un état subfébrile. L'image pulmonaire correspond le plus souvent à un infiltrat pulmonaire. Des pneumopathies systématisées sont aussi possibles ainsi que des images nodulaires à limites mal définies qui évoluent souvent vers une cavitation. Des adénopathies médiastinales peuvent être présentes. Les pyopneumothorax après infarctus septiques sont rares. Des anévrysmes mycotiques de l'artère pulmonaire ont été décrits mais sont exceptionnels.

L'utilisation de drogues déprimant le système nerveux central favorise la survenue de pneumopathies d'inhalation.

Les pneumothorax sont rares. Ils peuvent faire suite à une ponction d'une sous clavière ou d'une jugulaire ou à une quinte de toux déclenchée par l'inhalation de haschich ou de cocaïne. Les complications liées aux impuretés présentes dans les produits utilisés sont fréquentes. Les particules les plus souvent rencontrées sont le talc, l'amidon, la cellulose

microcristalline, le stéarate de magnésium et l'oxyde de silicium. Des brins de coton ont été retrouvés dans les poumons. Ces derniers sont les plus souvent touchés car ils jouent un rôle de filtre dans la circulation générale. Des particules de talc peuvent être retrouvées dans tous les tissus du fait de leur petite taille ou de l'ouverture de shunts pulmonaires (83)

Au niveau pulmonaire, ces corps étrangers sont responsables de la formation de granulomes à cellules géantes qui s'organisent au sein de thromboses artériolaires. Quand ils entraînent une prolifération intimale et une hypertrophie de la média, il en résulte une hypertension pulmonaire. Quand les granulomes s'organisent dans le tissu interstitiel pulmonaire, ils sont responsables de fibrose pulmonaire. Ces lésions peuvent être cliniquement silencieuses ou entraîner une dyspnée progressive.

Des infiltrats micronodulaires bilatéraux sont visibles dans les formes évoluées. Ils peuvent progresser vers des images nodulaires prédominant aux sommet qui évoquent une silicose. Des stigmates d'hypertension pulmonaire sont aussi présents. Les volumes respiratoires seuls touchés au début, s'accompagnent ensuite de troubles de la perfusion et/ou de la diffusion. La présence de ces corps étrangers dans le tissu entourant des bulles d'emphysème laisse supposer qu'ils en sont la cause. Ces situations associent troubles ventilatoires obstructifs et troubles de la diffusion .

Si les granulomes semblent spécifiques des poumons, les particules de talc sont responsables de lésions oculaires qui peuvent orienter le diagnostic avant les résultats d'une biopsie ou d'une cytoponction pulmonaire. Elles s'accumulent dans la région postérieure de la rétine où elles sont visibles sous forme de cristaux brillants jaunes. Les angiographies à la fluorescéine révèlent des zones hypovascularisées. Les images de néovascularisation qui entourent ces zones sont comparables à celles rencontrées dans les anémies falciformes. Dans les formes sévères, on rencontre des hémorragies du vitré et des décollement de rétine. Elles peuvent aussi être à l'origine de nécroses et d'ulcères cutanés ainsi que de ramollissements cérébraux .

La cause la plus fréquente de rhabdomyolyse est un coma prolongé entraînant la compression prolongée d'un membre. Plus rarement, elle peut être directement causée par la prise de cocaïne ou d'amphétamines. L'atteinte musculaire peut être discrète ou cliniquement évidente avec douleur et oedème. Un déficit neurologique peut lui être associé. Elle se traduit par une oligurie avec des urines sombres et riches en protéines. Une leucocytose modérée est présente. La créatinine est beaucoup plus élevée que ne le

voudrait le taux d'urée et les enzymes musculaires sont très élevés. Il existe une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie, une hyperuricémie et une hypocalcémie. Les atteintes hépatiques et les coagulations intravasculaires disséminées sont rares mais de mauvais pronostic. Le retour à la normale est observé de trois jours à trois semaines. Une dialyse est souvent nécessaire.

Au niveau rénal, la possibilité de néphropathies à l'héroïne a été envisagée. Il s'agit, le plus souvent d'un syndrome néphrotique parfois impur correspondant à des lésions de sclérose segmentaire focale ou globale. En fait ce type de lésions a aussi été observé avec d'autres drogues. Si la réalité de leur association avec la toxicomanie est retenue, leur origine serait soit un dépôt d'immun-complexes, une activation de la voie alterne du complément ou une hyperfiltration glomérulaire.

5.3 Les atteintes des autres organes

Les localisations infectieuses peuvent être isolées ou disséminées. Les cellulites et les abcès profonds sont fréquents. Les atteintes ostéo-articulaires, habituellement, font suite à un abcès cutané ou une endocardite. Elles prennent plus souvent la forme de spondylodiscites que d'arthrite septique ou d'ostéomyélites. En cas d'atteintes articulaires, les genoux sont les plus touchés. Les localisations bactériennes sont la règle mais des candidoses et des localisations tuberculeuses ont été décrites.

Au niveau rénal, les lésions les plus habituelles sont des glomérulonéphrites nécrosantes focales ou prolifératives diffuses qui accompagnent les endocardites infectieuses et guérissent avec elles. Elles se traduisent par une hématurie et une protéinurie qui peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale. La fréquence des observations d'amylose rénale augmenterait. Elles accompagnent des infections bactériennes sous-cutanées et, plus rarement, des ulcérations cutanées non infectées. L'évolution des syndromes néphrotiques est habituellement progressive et irréversible même en cas d'arrêt de l'intoxication.

Des endophtalmies mycotiques ou bactériennes ont été décrites. Elles se présentent comme des chorioretinites à foyers uniques ou multiples qui peuvent évoluer vers la nécrose rétinienne. Les infections à candida sont les plus fréquentes, les aspergilloses viennent en seconde position. Des infections du segment antérieur ont été observées après injection

sous-conjonctivale de drogue . Dans tous ces cas un abord direct doit rechercher un diagnostic bactériologique précoce. Un drainage du foyer infecté est souvent nécessaire. Pour mémoire, le risque de tétanos a été évoqué aux Etats-Unis chez des sujets non vaccinés. Il souligne l'intérêt de pratiquer les rappels nécessaires. Des méningites, des abcès cérébraux et épидuraux sont rencontrés. La prise d'héroïne et surtout de cocaïne par voie nasale favorise les infections locales et plus particulièrement les sinusites. Les affections parodontales sont aussi fréquentes: gingivite parfois ulcérées au moment du sevrage, abcès parodontaux qui peuvent s'étendre et provoquer des cellulites qui aboutissent à des fistules.

6. les troubles organiques chez les sujets sous prégabaline:[84]

6.1 Œdème angioneurotique

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients qui commençaient à prendre la prégabaline ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou depuis un certain temps. Les symptômes observés ont été l'œdème de la face, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge, du larynx et des voies respiratoires supérieures. On a aussi signalé des cas d'œdème angioneurotique potentiellement mortel accompagné de difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement d'urgence. Certains de ces patients n'avaient jamais signalé d'antécédent d'œdème angioneurotique .

6.2 Dépression respiratoire

La prégabaline a été associée à une dépression du système nerveux central (SNC) se manifestant entre autres par la sédation, la somnolence et la perte de connaissance, ainsi que des cas graves de dépression respiratoire. Les patients ayant une mauvaise fonction respiratoire, une maladie respiratoire ou neurologique, ou une insuffisance rénale, et les patients âgés ont un risque plus élevé de présenter ces effets indésirables sévères. L'administration concomitante de dépresseurs du SNC et de prégabaline est aussi un facteur pouvant contribuer à l'apparition de ces effets.

- Administration avec des opioïdes

La prudence s'impose lors de la prescription de LYRICA à un patient qui prend des opioïdes, en raison du risque de dépression du SNC. L'administration concomitante d'opioïdes et de LYRICA augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Dans une étude d'observation menée auprès d'utilisateurs d'opioïdes, on a constaté que le risque de décès lié aux opioïdes était plus élevé chez les patients prenant également de la prégabaline que chez ceux prenant uniquement des opioïdes (rapport de cotes ajusté = 1,68 [intervalle de confiance à 95 % : 1,19-2,36]).

Chez les patients qui doivent être traités de façon concomitante par des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC, il faut surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme traduisant une dépression du SNC et, le cas échéant, réduire la dose de prégabaline ou d'opioïde en conséquence.

6.3 Insuffisance rénale

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale; Dans les essais cliniques portant sur différentes indications et dans la base de données de pharmacovigilance, on trouve des cas de patients, ayant ou non des antécédents, qui ont présenté une insuffisance rénale pendant qu'ils recevaient de la prégabaline en monothérapie ou en association avec un autre médicament. Il faut alors envisager d'interrompre le traitement par la prégabaline, car cet effet s'est révélé réversible dans certains cas.

6.4 Fonction visuelle

Durant les études comparatives, l'emploi de la prégabaline a causé des effets indésirables d'ordre oculaire comme la vision trouble (amblyopie) (6 % pour la prégabaline et 2 % pour le placebo) et la diplopie (2 % pour la prégabaline et 0,5 % pour le placebo). Environ 1 % des patients ont abandonné le traitement par la prégabaline en raison de perturbations visuelles (principalement une vision trouble). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement, la vision trouble a cédé spontanément dans environ la moitié des cas. Des examens ophtalmologiques prospectifs, dont un test d'acuité visuelle, un examen

standard du champ visuel et un examen du fond de l'œil après dilatation, ont été effectués chez plus de 3600 patients. Les résultats montrent que l'acuité visuelle avait diminué chez 7 % des patients traités par la prégabaline contre 5 % des patients ayant reçu le placebo. Des perturbations du champ visuel ont été décelées chez 13 % et 12 %, respectivement, des patients traités et témoins. Des modifications du fond de l'œil ont été observées chez 2 % des patients sous prégabaline et 2 % des patients sous placebo. La portée clinique de ces observations est encore inconnue.

6.5 Œdème périphérique

La prégabaline peut causer de l'œdème périphérique. Durant les essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, 9 % des sujets ayant reçu la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo ont présenté un œdème périphérique; de plus, 0,7 % des sujets sous prégabaline et 0,3 % des sujets sous placebo ont dû interrompre leur participation à cause de cet effet.

6.6 Insuffisance cardiaque congestive

Durant les études cliniques comparatives, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque congestive ont été peu fréquents

6.7 Troubles gastro-intestinaux

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de manifestations associées à une réduction de l'activité du tube digestif inférieur (occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été signalés chez des patients, dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation, qui commençaient à prendre LYRICA ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou chronique, surtout lorsqu'il était pris avec d'autres médicaments pouvant causer de la constipation. Certaines de ces manifestations ont été jugées graves et ont exigé l'hospitalisation des patients. Dans bien des cas, les patients prenaient en concomitance un analgésique opioïde, y compris le tramadol.

La prudence s'impose lorsque la prégabaline est administré en concomitance avec un analgésique opioïde. De plus, des mesures visant à prévenir la constipation peuvent être

envisagées, surtout chez les femmes et les personnes âgées, qui peuvent être exposées à un plus grand risque de manifestations touchant le tube digestif inférieur.

6.8 Gain pondéral

La prégabaline peut occasionner un gain pondéral. Au cours des essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie (durée maximale de 14 semaines), on a constaté un gain pondéral d'au moins 7 % chez 8 % des patients traités par la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo. Peu de patients sous prégabaline (0,6 %) ont interrompu leur participation à cause de cet effet.

Le gain de poids associé à la prégabaline était fonction de la dose et de la durée d'exposition. Le gain de poids associé à la prégabaline ne semblait pas lié à l'indice de masse corporelle (IMC) initial, pas plus qu'au sexe ou à l'âge du patient. Il ne se limitait pas non plus aux patients œdémateux .

Même si le gain pondéral associé à la prégabaline n'a pas provoqué de variations cliniquement importantes de la tension artérielle lors des études comparatives de courte durée, ses répercussions à long terme sur la fonction cardiovasculaire ne sont pas connues.

Les patients diabétiques qui recevaient la prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (extrêmes : -16 et 16 kg), tandis que les sujets témoins ont pris 0,3 kg (extrêmes : -10 et 9 kg). Dans une cohorte composée de 333 patients diabétiques ayant reçu de la prégabaline pendant au moins 2 ans, le gain de poids moyen était de 5,2 kg.

Dans les essais cliniques comparatifs sur la fibromyalgie, 10,7 % des sujets sous prégabaline et 4,9 % des sujets sous placebo ont subi un gain pondéral d'au moins 7 %. Les patients sous prégabaline ont gagné en moyenne 1,7 kg et les patients sous placebo, en moyenne 0,7 kg.

Même si les effets du gain pondéral lié à la prégabaline sur l'équilibre de la glycémie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique, il semble que la prégabaline n'a pas eu d'influence défavorable à ce chapitre (d'après le taux d'HbA_{1c}) au cours des essais cliniques comparatifs sans insu de plus longue durée menés chez des patients diabétiques.

6.9 Fonction sexuelle/reproduction

✓ Atteinte à la fertilité masculine

Durant une étude clinique comparative avec placebo menée à double insu et visant à évaluer les effets de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à raison de 600 mg/jour pendant 3 mois (durée du cycle de spermatogenèse). D'après les résultats de l'analyse du sperme, la prégabaline n'a pas eu d'effets nocifs significatifs sur la fonction reproductrice des hommes en bonne santé, comparativement au placebo (n = 16). Cependant, à cause de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté de l'exposition à la prégabaline (seulement un cycle de spermatogenèse), on ne peut pas tirer de conclusion sur les effets que pourrait avoir sur la reproduction une exposition de longue durée à la prégabaline. Aucune étude bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la fonction reproductive chez l'homme.

7. Toxicomanie et maladies transmissibles:

L'usage de drogues est associé à des risques sociaux et à des risques sanitaires et parmi ces derniers, des risques sanitaires infectieux. Ceux-ci sont d'une grande diversité et peuvent être liés directement à la consommation de drogues en particulier à la transmission par voie veineuse injectable de virus, bactéries ou autres : VIH/sida, hépatites virales B et C, abcès/endocardite/septicémie, ophtalmo mycose , tétanos , botulisme , charbon Etc ou aux conditions de vie des usagers : tuberculose et pneumopathies, infections sexuellement transmissibles , VIH/sida, hépatites virales B, C. Ce chapitre s'intéressera aux risques sanitaires infectieux chroniques (VIH/sida, hépatites virales B et C) chez les usagers de drogues.

❖ **Complications somatiques liées aux infections virales :**

7.1 Les hépatites :

✓ **QU'EST-CE QU'UNE HÉPATITE ?**

L'hépatite est une maladie inflammatoire du foie due à une agression, quelle qu'en soit l'origine, qui provoque une altération dans le fonctionnement des hépatocytes. Cette

agression peut être temporaire et réversible comme c'est le cas des hépatites aiguës, ou au contraire beaucoup plus prolongée, entraînant une hépatite chronique. La destruction du foie reste réversible tant qu'il n'y a pas de cirrhose. Au stade de la cirrhose, les lésions s'aggravent inexorablement jusqu'à entraîner la mort.

Le nombre des virus impliqués dans la survenue d'hépatites augmente régulièrement. Ces différents virus ne concernent pas au même titre les usagers de drogue. On ne considère habituellement que les virus responsables d'épidémie par voie orale tels que le VHA, le VHE et, vraisemblablement le VHF ont peu d'intérêt dans cette population. Cette situation pourrait évoluer. L'amélioration des conditions d'hygiène amène un plus grand nombre de sujets non immunisés contre le VHA à l'âge adulte. La banalisation des voyages internationaux pourrait faire apparaître des cas d'hépatites aiguës A ou même E au retour de voyages en pays d'endémie. Ces cas de figure sont sans doute actuellement exceptionnels. Rappelons que ces hépatites ne passent pas à la chronicité mais peuvent être responsables de formes fulminantes dont la fréquence augmente avec l'âge pour le VHA et avec la grossesse pour le VHE.

Ce sont actuellement les virus HB et HC qui posent un problème chez les usagers de drogue.

a. VHB :

Le VHB fait parti du groupe des virus hépadna qu'il partage avec certains virus animaux. Ces virus à ADN infectent préférentiellement le foie mais d'autres tissus comme les lymphomonocytes peuvent être aussi touchés. Il a la particularité d'une réplication très élevée qui permet l'utilisation de la détection de l'antigène porté par l'enveloppe ou AgHBs pour porter le diagnostic d'infection par le VHB. Il existe cinq génotypes du VHB

Clinique

Le VHB est présent dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et la salive. Sa transmission se fait habituellement par contamination par des produits sanguins ou par des rapports sexuels. En cas de réplication active, une seule piqûre par une aiguille contaminée est infectante. Une transmission de la mère à l'enfant est possible dans la période périnatale. Le niveau de réplication joue un rôle fondamental dans l'efficacité de cette transmission.

La contamination est suivie par une infection qui est le plus souvent silencieuse. La durée d'incubation est inversement proportionnelle à la dose contaminante. L'évolution vers la chronicité lui est, au contraire, proportionnelle. Seules 10 % des hépatites B aiguës sont symptomatiques. Le diagnostic d'une infection récente est porté sur la présence d'antiHBc de type IgM. La guérison est d'autant plus fréquente que les manifestations cliniques et biologiques sont franches. Une évolution vers une insuffisance hépatique grave ne s'observe que dans 1 % des cas. Un passage à la chronicité est observé dans seulement 10 % des cas. Différentes évolutions sont alors possibles.

Le portage sain de l'AgHBs, qui représente 90 % des formes chroniques, correspond à la production majoritaire de particules virales défectives porteuses de l'AgHBs. Dans le sérum, il existe des antiHBe et antiHBc. La recherche d'une virémie en dot-blot est négative. Par contre la PCR, méthode beaucoup plus sensible, est fréquemment positive, traduisant la persistance d'une réplication à minima. La biologie et l'histologie hépatiques sont normales. Le pronostic est bon avec une séroconversion Ag/antiHBs possible après des années d'évolution. La contagiosité est faible.

Il peut exister un portage asymptomatique dû à une tolérance immunitaire. Les AgHBs et HBe sont présents. La réplication virale est très élevée. La biologie et l'histologie hépatiques sont encore normales. En dehors de rares cas de contamination périnatale, il s'agit d'une phase transitoire précédant une évolution vers le portage sain ou vers une hépatite chronique.

Les hépatites chroniques correspondent à la persistance d'une réplication active responsable d'une réponse immunitaire responsable de la destruction des hépatocytes infectés. L'importance des lésions hépatiques et la clairance virale éventuelle dépendront des niveaux respectifs de la réplication et de la réponse immune.

La progression vers la cirrhose dépendra de la progression de la maladie et des capacités d'élimination du virus. Une fois la cirrhose constituée, la progression vers le cancer primitif du foie est presque constante (84) .

✓ **Facteurs associés à une contamination chez les usagers de drogues :**

Comme pour le virus de l'hépatite C, la consommation de drogues par voie injectable est certainement responsable d'une grande partie des contaminations par le VHB chez les usagers de drogues par voie injectable. Parmi les usagers de drogues non injectables, de multiples facteurs ont été évoqués tels le partage de matériels de consommation de drogues par voie nasale (paille...) ou fumée (pipe à crack...) ou encore des pratiques sexuelles à risque (nombre important de partenaires sexuels, relations anales insertives, pratiques favorisant les saignements...).

La durée de l'usage de drogues apparaît comme un facteur fréquemment associé à une contamination par le VHB tant chez les usagers de drogues par voie injectable 84

La nature du VHD est discutée. Son code génétique archaïque ne lui suffit pas pour se répliquer. Il a besoin de la présence du VHB qui lui fournit son enveloppe. Les primo-infections ont deux évolutions possibles. S'il s'agit d'une coïnfection avec le VHB, la guérison est la règle en l'absence d'évolution sous forme d'hépatite grave. La surinfection d'une hépatite chronique B évoluerait toujours vers la chronicité. Les hépatites D se caractérisent par l'élévation de leurs transaminases qui sont le témoin d'une nécrose hépatique importante qui prédomine dans les lobules. La progression vers la cirrhose est accélérée en cas de réplication active du VHB

b. VHC :

Le VHC est apparenté aux flavivirus et aux lentivirus. Il s'agit d'un virus à ARN qu'on ne pense plus directement cytopathogène. Il existe au moins 8 génotypes et 18 sous-types plus directement apparentés . Ces génotypes permettent des études épidémiologiques. Chez les toxicomanes européens le type 3a serait plus fréquent que chez les autres modes de contamination . Les titres des virémies C sont inférieurs de deux ou trois log à ceux du VHB.

Clinique

Le VHC est présent dans le sang qui reste la principale source de contamination. Sa présence dans d'autres liquides biologiques reste controversée. Il a été inconstamment retrouvé dans la salive et un cas de séroconversion après morsure a été rapporté. Le virus C n'a pas été mis en évidence dans le sperme, les sécrétions vaginales, les urines ou les selles. Il n'a été trouvé qu'une fois dans le lait maternel. Les autres modes de transmission restent hypothétiques. La transmission sexuelle, si elle existe, est rare et pourrait surtout survenir en

cas de lésions des muqueuses génitales. Cette hypothèse s'appuie sur les acquis du VIH et sur les discordances rencontrées entre les études qui portent sur des couples et celles qui se sont déroulées dans des dispensaires de maladies sexuellement transmissibles.

La contamination périnatale varie avec les études. Elle reste très faible en occident et paraît liée au niveau de répllication viral. Les transmissions périnatales et sexuelles sont favorisées par une coïnfection par le VIH (84)

Après une contamination par le VHC le passage à la chronicité sous forme d'hépatite chronique est voisin de 50 % quelque soit le mode de contamination. En fait, une virémie peut persister après normalisation des transaminases. Les évolution chroniques pourraient alors dépasser 80 %. Les formes fulminantes sont exceptionnelles. La progression de la maladie est lente et inconstante. Dans la première étude de l'histoire naturelle des hépatites post-transfusionnelles, les premiers symptômes apparaissaient au bout de 13,6 ans, les premières cirrhoses après 17,8 ans et les premiers cancers primitifs du foie après 23,4 ans [84].

Les formes sporadiques et peut-être les hépatites rencontrées chez les toxicomanes pourraient être moins sévères que les hépatites transfusionnelles.

Le VHC est fréquemment associé au développement de cancers primitifs du foie. Le mécanisme de son action dans cette évolution est inconnu. En l'absence d'intégration, c'est l'association à la cirrhose qui reste le facteur favorisant le plus évident (84).

Le partage du ou des matériels pour la réalisation de l'injection (seringue et aiguille) ou de matériels de préparation du produit (filtre, cuillère, eau...) sont des facteurs de risque pour les personnes ayant recours à la voie injectable.

La contamination par le VHC survient rapidement chez les usagers de drogues par voie intraveineuse après le début de la pratique de l'injection. À Melbourne entre 2005 et 2007, la prévalence du VHC au recrutement était de 70 % (Miller et coll., 2009). Elle était de 31 % chez les usagers de drogues par voie injectable qui s'injectaient depuis un an ou moins et de 53 % parmi ceux qui s'injectaient depuis une durée comprise entre un et deux ans.

L'injection et les pratiques qui y sont rattachées sont des modes majeurs de contamination. Toutefois, des contaminations surviennent chez des usagers de drogues déclarant n'avoir jamais eu recours à l'injection (usagers de drogues non injectables).

Pour les usagers de drogues non injectables consommant par voie nasale, l'une des hypothèses est que le partage d'outils de consommation (pailles) permet une transmission. Il a été objectivé que le VHC est présent dans les mucoosités nasales d'une partie des personnes porteuses du VHC dans le sang (McMahon et coll., 2004 ; Aaron et coll., 2008) et sur les instruments servant à consommer (Aaron et coll., 2008) rendant la transmission par ce biais vraisemblable.

7.2 LE SIDA "VIH":

Les virus de l'immunodéficience humaine ou VIH appartiennent à la famille des rétrovirus qui comprend les oncovirus dont il fait partie, les lentivirus et les spumavirus. Il existe 2 virus humains les VIH 1 et 2 et un virus simien le SIV dont l'organisation génétique est similaire. Ces virus à ARN infectent spécifiquement les cellules qui portent à leur surface un récepteur identifié comme la molécule CD4. Il s'agit principalement des lymphocytes CD4, des monocytes et macrophages circulants, des cellules dendritiques des ganglions et des cellules microgliales du cerveau. Après l'entrée du virus dans la cellule, de l'ADN proviral est fabriqué dans le cytoplasme ce qui permet l'intégration dans le génome de l'hôte et la fabrication de nouveaux virions. Le VIH est cytopathogène.

De nombreux facteurs ont été évoqués pour expliquer l'évolution de l'infection vers la maladie en l'absence de virémie significative jusqu'à la phase de Sida. Les études récentes de l'évolution de l'infection dans les ganglions ont modifié ces hypothèses en soulignant l'importance primordiale du virus. En effet dès la phase initiale de l'infection près de 10⁹ virions seraient fabriqués quotidiennement et détruits par autant de lymphocytes. La baisse du taux des lymphocytes circulants n'apparaîtrait qu'une fois cette défense débordée (84). Cette activation immunitaire a de nombreuses conséquences. Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle charnière dans la régulation du système immunitaire. Ils initient et amplifient ses diverses fonctions. Celles-ci interviennent en sécrétant de nombreuses cytokines qui peuvent secondairement amplifier la réplication virale dans les lymphocytes infectés. Le profil des lymphocytes C+ évolue avec la maladie passant avant le stade de sida d'une majorité de TH1 à des TH2 aboutissant à une diminution des capacités d'élimination virales. Parallèlement la stimulation antigénique continue amplifie le compartiment des lymphocytes CD8+ cytotoxiques dont l'activité fonctionnelle va diminuer. Une stimulation

spécifique et non spécifique des lymphocytes B est responsable d'une hypergammaglobulinémie présente dès le début de l'infection.

La numération des CD4 a été la pierre angulaire du suivi des malades infectés par le VIH. La diversification des traitements devrait orienter vers des approches plus sophistiquées telles que la recherche des mutations entraînant des résistances spécifiques aux antiviraux ou la quantification virale .

✓ **Facteurs associés chez les usagers de drogues :**

Parmi les usagers de drogues recourant à la voie injectable, c'est le partage de matériels d'injection (seringues, aiguilles, petit matériel) qui permet la contamination. Parmi les usagers de drogues, la promiscuité sexuelle pour obtenir des drogues ou de l'argent peut entraîner une contamination.

Il existe des méthodes de prévention efficaces pour le risque sexuel (préservatif), les risques parentéraux (non partage de matériels d'injection) et la transmission mère-enfant (thérapie antivirale autour de l'accouchement, alimentation de substitutions).

Au sein de l'Union Européenne et de l'espace économique européen (rapport ECDC, 2009) , 25656 cas de contaminations par le VIH ont été notifiés en 2008, soit 61 cas par million de personnes.

Les relations sexuelles entre hommes sont à l'origine de 40 % des contaminations, les relations hétérosexuelles de 29 % et l'injection de drogues de 6 %. Dans la partie Est de la région Europe de l'OMS, la contamination par injection représente 45 % des contaminations. Entre 2004 et 2008, le nombre de cas liés à l'injection de drogues a diminué de 46 % au sein de l'Union européenne et de l'espace.

7.3 LES CO-INFECTIONS :

Les quatre virus précédemment envisagés se transmettent tous par les partages de seringues.

Les prévalences respectives suggèrent qu'un usager contaminé par le VIH aurait de grande chance d'avoir aussi rencontré le VHB et le VHC. L'histoire de ces infections chez les toxicomanes est donc différente de celle qui serait observée chez des malades infectés par un seul virus.

Les virus cohabitent dans le foie et les cellules mononuclées circulantes qui peuvent moduler l'immunité. Ces interactions ont des conséquences encore mal connues qui dépassent le cadre de cet exposé. Il faut cependant retenir qu'au cours des doubles infections, un virus peut devenir dominant et réprimer l'expression du second ou qu'une infection précédente peut favoriser la persistance ou l'élimination du virus. Des réplifications pourraient aussi persister en l'absence de marqueur sérologique d'évolutivité.

La présence d'une coinfection par le VIH pourrait aggraver l'évolution naturelle des hépatites C et réduire l'efficacité des traitements .

L'observation d'une progression moins rapide de l'infection VIH vers les infections opportunistes et la mort chez les toxicomanes qui ont fréquemment partagé leur matériel par rapport à ceux qui ont peu pratiqué les échanges pourrait s'expliquer, entre autre, par les multiples infections virales et leurs interactions .

7.4 Prévention :

Il est utile de profiter de la demande médicale pour:

- ✓ expliquer l'intérêt des seringues à usage unique ou à défaut décontaminées (programmes d'échange de seringues usagées contre des neuves),
- ✓ inciter le toxicomane à consulter l'inter secteur de toxicomanie en cas de demande de sevrage, ou de traitement de substitution,
- ✓ informer du risque de transmission sexuelle du VIH, des hépatites (préservatifs, vaccination éventuelle) et inciter le patient à accepter le dépistage de ces infections,
- ✓ aborder les problèmes sociaux afin de proposer une insertion sociale (précarité).

Le rôle théorique du pharmacien

Le pharmacien occupe une place très importante dans notre système de santé. En effet, il est chargé d'approvisionner la population en médicaments, mais son rôle ne se limite pas à cela. Le pharmacien est un professionnel de santé à part entière, qui peut notamment conseiller et informer le patient sur les médicaments et produits de santé qu'il délivre, relayer les campagnes de santé publique, ou encore participer au dépistage et à la prévention de certaines pathologies. Il représente également un lien social avec la population, en particulier les plus âgés ou isolés, grâce à un accès permanent, facile et gratuit sur l'ensemble du territoire. Depuis plusieurs années, son rôle est mieux reconnu, et même renforcé, notamment avec la promulgation de la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » (loi HPST), qui confie de nouvelles missions à la profession. Pour accomplir au mieux ces missions et pouvoir prétendre à de nouveaux modes de rémunération, les pharmaciens d'officine doivent désormais modifier leurs méthodes de travail et faire appel à de nouveaux outils permettant d'améliorer la prise en charge des patients à l'officine, notamment dans le suivi des pathologies chroniques et la prévention des risques iatrogéniques. Cependant, ces changements dans l'exercice pharmaceutique ne pourront être mis en place de façon isolée. Il faudra, dans l'intérêt de la santé publique, et pour faire face aux évolutions démographiques et économiques actuelles de notre pays, travailler en étroite collaboration avec les autres professionnels de santé pour améliorer la prise en charge des patients et la qualité des soins.

De par ses qualités liées au conseil, à la rigueur ou tout simplement à son soutien, le pharmacien aide le patient qui se sent pris en charge et surtout soutenu dans sa démarche. Son rôle, complémentaire du suivi médical, réalise le contrôle le plus naturel pour un patient toxicomane voulant se réintégrer dans un mode de vie socialisé. Le pharmacien est un partenaire indispensable, souvent plus proche du patient au quotidien que le médecin. Pour cela, il importe qu'il connaisse bien les us et coutumes des toxicomanes, notamment en ce qui concerne leurs pratiques d'injection, ainsi que les événements qui les ont poussés à consommer de la drogue. S'il veut aider les toxicomanes à s'en sortir, le pharmacien doit être tolérant et compréhensif. Il va ainsi introduire le dialogue, la confiance et donner des conseils cohérents.

Cette dernière partie est présentée de façon à pouvoir constituer un livret réutilisable à l'officine, elle rappelle tout d'abord les différents rôles et missions du pharmacien dans la prise en charge des toxicomanes, plus précisément son rôle lors de la délivrance de la prégabaline .

1. Le pharmacien et la dispensation des médicaments:

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé qui assure la dispensation et le suivi pharmaceutique des produits de santé.

En effet, la dispensation est attachée à une compétence attestée par un diplôme. Le pharmacien est le seul professionnel ayant une vision complète de la chaîne du médicament, de sa conception à son usage, il est le spécialiste du médicament mais aussi du suivi thérapeutique (effets bénéfiques ou indésirables ; adaptation du produit à la physiopathologie, voire à la psychologie du patient).

Le pharmacien d'officine est amené à dispenser des médicaments sur prescription et d'autres sur conseil.

1.1 L'acte de dispensation

La dispensation constitue un acte réfléchi de délivrance du médicament. Elle ne saurait être confondue avec une simple distribution.

L'acte pharmaceutique se caractérise par une responsabilité décisionnelle (acceptation, suspension, modification ou refus de dispensation). Cette décision est fondée sur un devoir d'analyse (R. 4235-48) qui peut donner lieu à un questionnement du patient dans le respect des impératifs de tact et de confidentialité. Ni le médecin, ni le malade ne peuvent libérer le pharmacien de sa responsabilité décisionnelle. L'acte pharmaceutique est juridiquement autonome, il engage totalement la responsabilité du pharmacien sur le plan civil, pénal et disciplinaire. Il peut se traduire par l'envoi au médecin d'une opinion pharmaceutique.

C'est pourquoi l'étudiant stagiaire, encore au début de ses études, ne peut délivrer lui-même les médicaments. Mais, sous l'autorité et le contrôle de son maître de stage, et/ou de son adjoint, il doit :

- apprendre à préparer et à tarifier les ordonnances
- écouter les conseils donnés par le pharmacien, ainsi que ses réponses aux demandes de produits ou de conseils des clients, dans l'attente de pouvoir le faire lui-même lorsqu'il en aura la compétence

La dispensation du médicament prescrit sur ordonnance constitue l'activité principale du pharmacien à côté de son rôle de conseil et d'information sanitaire.

L'acte de dispensation est lié à la nature même du médicament .Un médicament, c'est une substance active destinée à corriger ou prévenir un dysfonctionnement organique ou une évolution pathologique dont la dose nécessaire à l'activité thérapeutique est souvent voisine de celle de l'action toxique.

1.2 Recommandations faites aux pharmaciens

- Répéter les informations concernant le médicament prescrit.
- Délivrer le traitement de façon quotidienne, selon l'ordonnance du prescripteur, en particulier en début de traitement ou lors de difficultés ultérieures.
- Délivrer le nombre exact de comprimés prescrits.
- Informer les patients du danger des interactions médicamenteuses (de l'association de benzodiazépines et/ou d'alcool avec la prégabaline par exemple).
- Prendre conscience du risque d'usage détourné et/ou abusif.

Le pharmacien doit communiquer avec le patient sur les effets secondaires .

- Prévenir le médecin prescripteur en cas de constatation de falsification ou de vol d'ordonnances, de rythme de dispensations trop rapprochées ou de l'existence de multiples prescripteurs. Mais ces recommandations ne sont bien que des recommandations, donc non obligatoires. Elles sont certes pertinentes, mais il convient de les traduire en obligations car elles n'ont pas de réelles valeurs légales et peu d'impact.

1.3 le pharmacien et la dispensation des antiépileptiques

Selon le célèbre neurologue américain, William Lennox : « il n'existe pas d'autres affections que l'épilepsie dans laquelle les préjugés sociaux sont plus graves que la maladie elle-même. »

De plus, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien. En effet le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale.

le pharmacien joue un rôle primordial, en termes d'accompagnement et de prévention auprès du patient et de son entourage.

a. Intérêt du traitement

Le pharmacien au moment de la délivrance devra tout d'abord s'assurer que le patient a bien compris l'indication du traitement.

Dans le cas de l'épilepsie par exemple, le pharmacien précisera que le traitement est uniquement préventif et qu'il a pour unique but de limiter la survenue des crises et qu'en aucun cas il ne s'agit d'un traitement curatif.

Outre le bénéfice sur la pathologie, il est important de redéfinir les avantages que le patient tirera dans sa vie quotidienne de l'équilibre de son traitement.

Il est également important de redéfinir simplement au patient la pathologie et ses conséquences.

Le pharmacien devra s'assurer que le patient est en mesure de bien comprendre les informations fournies et ci-besoin de se rapprocher de son entourage, en particulier chez le sujet âgé.

Par sa proximité, le pharmacien sera un acteur privilégié pour répondre aux interrogations du patient et de ses proches. [85]

b. Choix de la molécule :

A la question : « pourquoi avoir donné ce médicament ? » le pharmacien devra avoir un solide argumentaire. En effet, il existe une multitude de molécules disponibles et il est bien souvent compliqué pour le patient de comprendre le choix du spécialiste.

La prescription nécessite l'analyse d'une multitude de critères parmi :

- La pathologie à traiter (type de crises, douleurs neuropathiques, tremblements essentiels...)
- Le type de patient (sujet âgé, enfant, femme enceinte)
- Ses comorbidités (syndrome démentiel, insuffisance rénale...)
- La forme pharmaceutique (comprimés, gouttes, solution buvable...)
- Son historique médicamenteux
- La survenue éventuelle d'effets indésirables
- Le nombre de prises quotidiennes
- Les surveillances requises par le traitement....

c. Modalité de conduite du traitement :

Les antiépileptiques suivant un schéma de prise particulier, le pharmacien devra expliquer l'intérêt de ce plan de prise :

- Le traitement sera instauré par paliers progressifs afin d'évaluer la tolérance du médicament et de limiter la survenue d'effets indésirables tels que d'importantes réactions allergiques ou de modifications de la formule sanguine. Cela est d'autant plus vrai chez le sujet âgé dont la fréquence d'apparitions de ces évènements iatrogènes est augmentée.

- Le traitement sera arrêté par paliers progressif pour prévenir la survenue d'un phénomène de sevrage avec apparition d'un effet rebond. Cela explique pourquoi l'arrêt de cette classe de médicaments ne pourra se faire sans l'avis du médecin.

Le pharmacien devra insister sur la nécessité de respecter les paliers convenus par le médecin, notamment chez le sujet âgé chez lequel ces paliers seront plus espacés dans le temps. Cela s'explique par la plus grande difficulté à atteindre l'équilibre thérapeutique dans cette population en particulier à cause des modifications pharmacocinétiques accompagnant le vieillissement.

- En cas de bénéfice insuffisant, le traitement sera soit remplacé par une autre molécule soit complété par un second médicament et cela dans les mêmes modalités que pour le traitement initial.

d. Effets indésirables éventuels :

Les anticonvulsivants sont des molécules présentant de nombreux effets indésirables.

Il est important que le patient soit tenu au courant des principaux pouvant survenir et du comportement à suivre. Cette prévention est primordiale pour rassurer le patient. En effet, la survenue d'effets indésirables est le principal facteur de risque d'inobservance et pourra conduire à l'arrêt du traitement.

En gériatrie, les effets indésirables les plus importants à citer seront ceux concernant le système nerveux central comme des somnolences, des vertiges à risque de chutes ou encore des syndromes confusionnels. De plus, les effets indésirables à risque vital comme les réactions d'hypersensibilité notamment cutanées devront être connus par le patient afin qu'il connaisse la situation à suivre en cas d'urgence.

Le patient pourra signaler ces effets indésirables au pharmacien qui s'il le considère nécessaire, devra faire une déclaration de pharmacovigilance.

e. Historique médicamenteux :

Les anticonvulsivants sont des molécules présentant de nombreuses interactions avec d'autres traitements. Au moment de la délivrance, le pharmacien devra s'assurer de l'absence d'interaction à risque avec les autres traitements du patient. Il pourra utiliser l'historique du patient, enregistré à l'officine, mais également dans d'autres pharmacies *via* la consultation de son dossier pharmaceutique, s'il en possède un. Dans le cas contraire, le pharmacien devra présenter l'intérêt de son ouverture pour le patient.

De la même façon, le pharmacien devra prévenir le patient du risque lié à l'automédication en particulier chez le sujet âgé. Il est important de demander l'avis de son pharmacien avant toute prise de traitement sans ordonnance. Il est conseillé à ce dernier d'inscrire toute délivrance de médicaments dans l'historique du patient même pour ceux en vente libre.

L'allopathie n'est pas la seule concernée par ses précautions, les huiles essentielles à base de dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, niaouli etc.) sont contre indiquées chez l'épileptique pour cause d'abaissement du seuil épiléptogène.

Cela concerne aussi bien les huiles essentielles utilisées pures que les spécialités en contenant (Vicks vaporub®, Baume du tigre®, Pérubore inhalation® etc.)

Cette consultation de l'historique médicamenteux du patient est d'autant plus bénéfique chez le sujet âgé, fréquemment polymédiqué. En effet, chaque nouvelle molécule administrée à un patient augmente le risque iatrogénique de 12 à 18%. [86]

f. Observance :

Le pharmacien aura un rôle clé à jouer pour faire comprendre au patient l'intérêt d'une bonne observance dans la réussite du traitement et les conséquences positives qui en découlent pour le patient dans sa vie quotidienne.

- Oubli :

En cas d'oubli de l'antiépileptique, la prise manquante devra selon la molécule être rattrapée dans les 2 à 4 heures suivant l'heure habituelle de prise. Dans le cas contraire le patient prendra la prise suivante à l'heure habituelle, sans jamais doubler les doses.

Le sujet âgé est particulièrement touché par le risque d'oubli notamment lorsqu'il souffre de troubles cognitifs. Si ces oublis se multiplient, il conviendra de proposer différentes mesures correctives :

- La mise en place d'une alarme permettant de rappeler le moment de prise.
- La réalisation de piluliers.
- Le recours à une infirmière à domicile. [87]

- Formes pharmaceutiques:

Le pharmacien devra s'assurer que le patient est apte à prendre correctement son traitement, notamment chez le sujet âgé.

Il peut être parfois nécessaire d'écraser les comprimés ou d'ouvrir les gélules, le pharmacien s'assurera que la galénique choisie l'autorise. Les comprimés pelliculés, non enrobés, les dragées avec enrobage « gastro-soluble » ou encore les comprimés orodispersibles peuvent être écrasés ou dilués dans un peu d'eau en cas de troubles de la déglutition ou d'administration par sonde.

Au contraire, les formes à libération modifiée, les formes retard ou encore les comprimés sublinguaux ne peuvent être écrasés. [88]

- Sommeil :

Le professionnel de santé se doit d'informer le patient sur l'importance d'avoir un sommeil qualitativement et quantitativement satisfaisant. Avoir un rythme régulier semble encore plus primordial, avec des horaires de coucher et de lever les plus constants possibles afin de limiter :

- L'apparition de crises épileptiques.
- De décompensation des troubles bipolaires.
- De survenue de migraines.

Il est donc déconseillé de consommer des substances excitantes telles que le café ou le thé qui sont en plus susceptibles de déséquilibrer l'équilibre neuronal excitateur-inhibiteur.

En gériatrie, les crises sont souvent nocturnes il est donc important d'informer le patient des signes pouvant suggérer une crise tels que d'importantes courbatures au réveil, des morsures de langue ou encore des énurésies. [89]

- Alcool et stupéfiants :

La consommation chronique d'alcool au-dessus des seuils fixés par l'OMS est particulièrement dangereuse. Pour rappel, l'OMS recommande un maximum de 21 verres par semaine chez l'homme contre 14 chez la femme sans jamais dépasser plus de 4 verres par jour et conseille de respecter un jour d'abstinence par semaine. Cela est particulièrement vrai chez le patient épileptique et souffrant de troubles bipolaires. [90]

En gériatrie, ce seuil est à adapter à la baisse. L'ANPAA (Association Nationale de Prévention en alcoologie et Addictologie) recommande en effet de ne pas consommer plus d'un verre par jour chez la femme et pas plus de 2 chez l'homme à partir de 65 ans. [91]

La prise de stupéfiants et de psychotropes type benzodiazépines, est particulièrement à risque chez le sujet épileptique et chez le patient bipolaire âgé.

- Stimulation lumineuse :

Certaines épilepsies sont dites photosensibles, c'est-à-dire qu'elles peuvent être déclenchées par certaines stimulations lumineuses de hautes fréquences. Les écrans de télévision ou d'ordinateurs sont particulièrement à risque, il est conseillé d'atténuer le contraste entre la luminosité de l'écran et celle de la pièce. Des mesures simples peuvent

être mises en place comme le réglage de l'écran, l'augmentation de la distance avec la source lumineuse ou encore l'ajout d'une faible lumière à proximité de l'écran. Cela est encore plus important chez le sujet dont le seuil épiléptogène est déjà abaissé. [89]

- Substitution :

Dans certains cas, le patient méfiant à l'égard des médicaments génériques considèrera la substitution comme un frein à sa bonne prise en charge. De plus, le patient en particulier âgé, vit le changement de présentation, de couleurs de boîte comme un facteur de stress perturbant ses habitudes et pouvant influencer sur sa sécurité au moment de la prise médicamenteuse.

L'AFFSAPS, ancêtre de l'ANSM a publié en 2008 une lettre à destination des pharmaciens dans laquelle elle l'autorise à : « s'abstenir de substituer le traitement prescrit » dans le cadre d'un traitement par antiépileptique malgré le fait que : « l'efficacité et la sécurité des médicaments génériques n'est pas remise en cause ».

L'AFFSAPS justifie cette décision par le caractère « aléatoire » des crises pouvant être déclenchées par une « anxiété anticipatoire » pouvant trouver son origine dans la délivrance de médicaments génériques. [92]

g. Suivi :

La réussite d'une prise en charge par un traitement antiépileptique comprend une bonne observance du patient mais également un respect des différentes surveillances nécessaires au cours du traitement. Le rythme de surveillance de l'épilepsie dépendra principalement de l'équilibre du traitement et comprendra :

- Le respect du rythme de visite recommandé chez le médecin spécialiste et généraliste.
- La réalisation des examens de suivi prescrits (EEG, imagerie, examen ophtalmique...).
- Les différentes surveillances biologiques recommandées. [85]

Le suivi du traitement par antiépileptique est indispensable pour plusieurs raisons sur lesquels le pharmacien devra centrer son discours. Il permet en effet :

- D'adapter avec le médecin le traitement antiépileptique en fonction de l'évolution de la pathologie.
- De vérifier la tolérance des médicaments.
- D'éliminer les facteurs potentiellement aggravants de la pathologie (mauvaise observance, mauvaise hygiène de vie, nouvelles comorbidités...)

- De prévoir certains évènements de vie (chirurgie, anesthésie...). [85]

Ces surveillances sont d'autant plus importantes chez la personne âgée, souvent plus fragiles.

h. Alternatives thérapeutiques :

Les médicaments antiépileptiques ne sont pas le seul recours dans la prise en charge du patient.

Le changement de molécules, de classes médicamenteuses ou l'association de plusieurs médicaments est également possible.

En cas d'échec médicamenteux répétés, d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles comme par exemple la chirurgie dans certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistante ou encore le régime cétogène. Ces thérapeutiques sont néanmoins destinées à l'enfant ou à l'adulte jeune et concernent de ce fait peu le patient âgé.

Le pharmacien devra toutefois se tenir informé de ces autres traitements afin d'être capable d'orienter le patient.

i. Mesures hygiéno-diététiques :

Les pathologies traitées par la prise d'un antiépileptique ont des répercussions sur la vie familiale et sociale du patient.

Le pharmacien, en collaboration avec les autres professionnels de santé impliqués, devra permettre au patient de mieux les appréhender.

Différentes mesures hygiéno-diététiques sont à suivre pour le patient, en particulier lorsqu'il souffre d'épilepsie :

✓ Sport :

La pratique du sport est conseillée chez le sujet âgé notamment lorsqu'il souffre d'épilepsie.

Même si elle semble ne pas influencer directement sur le nombre et l'intensité des crises, l'activité physique permet entre autre d'améliorer :

- Les capacités cardio-respiratoires de l'individu.
- La densité minéralo-osseuse limitant ainsi le risque de fractures en cas de chutes.
- Le fonctionnement cognitif à l'origine notamment d'une meilleure observance.

- Le moral de l'individu et l'image qu'il a de lui-même, limitant l'apparition de syndrome dépressif.

Peu de sport leurs sont contre-indiqués à l'exception de la plongée sous-marine ou du parachutisme. Certaines activités sont autorisées à condition d'être toujours accompagné. c'est le cas par exemple de la natation ou de l'escalade. [89]

Dans le cas d'un patient souffrant de douleurs neuropathiques, le patient devra continuer la pratique du sport dans la mesure du possible. Dans tous les cas, la pratique devra être adaptée aux capacités de l'individu.

- Permis de conduire :

Les patients souffrant d'épilepsie ne sont autorisés à conduire que les motocyclettes, automobiles et véhicules utilitaires. Même si cela concerne rarement les sujets âgés, tous les véhicules assurant un transport de personne ou de marchandises leurs est contre-indiqués. Le permis est accordé pour une période d'un an après passage devant la commission médicale départementale, renouvelable tous les ans. [93]

- Risques domestiques :

La plupart des traumatismes sont dus aux chutes suivant une crise d'épilepsie. Cela est encore plus vrai chez le sujet âgé qui est plus à risque de tomber. Dans la mesure du possible, il convient donc de limiter ces risques en aménageant le domicile du patient *via* notamment l'installation de mobiliers sans arêtes ainsi que d'une literie basse. [89]

Le pharmacien pourra favoriser le maintien à domicile et limiter le risque de chutes en se rendant par exemple au domicile du patient afin de faire un bilan de ces besoins (chaise percée, lit médicalisé, barrière de lit, rampe d'accès...).

j. Gestion de la crise :

Le pharmacien doit informer le patient tout les conduite à tenir au moment des crises L'entourage joue un rôle prépondérant dans son bon déroulement et le pharmacien rappellera les principales mesures à suivre :

- Dégager tout objet qui au moment de la crise serait susceptible de blesser.
- Protéger la tête de la personne avec la mise en place d'un coussin ou de vêtements repliés.

- Desserrer les vêtements (chemise, ceinture) et retirez les lunettes si besoin.
- Allonger la personne en position latérale de sécurité.
- Attendre le retour à la conscience et prévenir le SAMU si la crise dure plus de 5 minutes ou si plusieurs crises se succèdent.
- On évitera de déplacer la personne pendant la crise ou d'entraver ses mouvements.
- Il est inutile et dangereux de tenir la langue ou de faire boire la personne pendant la crise.
- Il est conseillé de tenir un cahier référençant chaque crise et de le ramener au spécialiste. Cela permettra d'évaluer l'efficacité du traitement.

k. Autres intervenants :

La prise en charge multidisciplinaire est primordiale lors d'un traitement par antiépileptique. Outre le médecin spécialiste, généraliste et le pharmacien différents intervenants peuvent être sollicités :

- La Maison Départementale des Personnes Handicapées qui informe le patient sur ses droits et l'oriente dans ses démarches administratives.
- Des associations de patients qui par leurs expériences et leurs vécus permettent de répondre aux interrogations du patient et de ses proches sur la maladie.
- D'autres professionnels médico-sociaux comme par exemple des assistantes sociales, des spécialistes en alcoologie ou encore des ergothérapeutes. [85]

2. le pharmacien face aux toxicomanes

2.1 Evolution du rôle du pharmacien

confrontés à la délivrance de nombreux médicaments à des toxicomanes, et par ailleurs, impliqués dans la politique de réduction des risques, les pharmaciens ont démontré leur rôle d'acteur de santé dans le domaine de la toxicomanie comme dans bien d'autres. Mais cette implication n'a pas toujours été celle que l'on connaît aujourd'hui. Le pharmacien n'a jamais été très à l'aise face à la venue de toxicomanes dans son officine. En tant que « gardien des poisons », il dispose dans sa pharmacie de tout un arsenal de médicaments fréquemment recherchés par de nombreux consommateurs pour leurs propriétés psycho-actives. Pendant très longtemps, il a été sollicité pour des demandes de produits essentiellement détournés de leur usage thérapeutique, soit avec des ordonnances plus ou

moins trafiquées, soit avec des ordonnances dites « complaisance », sollicité par des patients en tentative de sevrage ou pour détourner des produits, le pharmacien pouvait refuser catégoriquement de délivrer les ordonnances présentées, ou les délivrait de façon passive. Dans tous les cas, il n'y avait peu ou pas de dialogue, d'ailleurs, ni le demandeur, ni le pharmacien ne le souhaitaient vraiment.

Son action dans la prise en charge des toxicomanes a réellement débuté à la fin des années 80 lors de la mise en place d'un référentiel qui concernait la prévention des maladies touchant les usagers de drogues par voie intraveineuse (SIDA, hépatites). Le développement de l'épidémie a amené les pouvoirs publics à autoriser la vente des seringues en officine en 1987, pensant que les pharmaciens pourraient, lors de ces délivrances, prodiguer des messages de prévention ou orienter les patients vers les centres de soins spécialisés en toxicomanie. Or les pharmaciens ont été relativement hostiles à cette vente libre de seringues : la seringue apparaissait alors comme le symbole d'une maladie (la toxicomanie) et comme le vecteur de différentes maladies. De nombreux pharmaciens ont refusé de vendre le matériel d'injection sans ordonnance ou ont affiché des prix dissuasifs. Les délivrances de seringues n'ont donc jamais (ou très rarement) été l'occasion de dialogue avec les toxicomanes, car à l'époque ni les uns ni les autres ne le souhaitaient. En 1994, les autorités de tutelle, à travers une politique de réduction des risques, dans un contexte préoccupant d'épidémie de VIH, proposent aux pharmaciens de tenir un rôle de santé publique plus actif. Le protocole de prise en charge des toxicomanes signé le 28 septembre 1994 par le président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (Jean Parrot) et du Conseil National de l'Ordre des Médecins (Bernard Glorian) officialise l'implication du pharmacien « acteur de santé de proximité » dans la prise en charge des toxicomanes par les traitements de substitution. Là encore, les résultats ont été décevants, les toxicomanes ne souhaitant pas se confier à des professionnels qu'ils estimaient peu compétents pour parler de leur problématique. Par ailleurs, les pharmaciens étaient très peu désireux de passer du temps avec ces patients peu ordinaires soit par méconnaissance, soit par peur ou inquiétude de voir le reste de leur clientèle fuir l'officine. En 1995, le rapport du pr Henrion, souligne la gravité de la situation et l'importance d'une prise en charge sanitaire et sociale des usagers de drogues. Certains pharmaciens sont à cette époque sollicités par des médecins pour participer activement aux réseaux et délivrer des ordonnances de sulfate de morphine ou de buprénorphine en grandes quantités à des patients toxicomanes.

En juin 1995, un premier médicament, la Methadone-HP®, obtient une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec comme indication le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacées. Cependant, la Methadone® ne pouvait alors être prescrite et délivrée en primo prescription uniquement dans des centres de soins spécialisés aux toxicomanes. Il était néanmoins possible de la délivrer en relais par une officine de ville lorsque le patient était estimé stabilisé sur le plan medico-psycho-social ou si le médecin du centre le jugeait pertinent. Donc à cette époque peu ou aucune délivrance de Méthadone® ne se faisait en officine. Il faudra attendre février 1996 avec la mise à disposition du Subutex® (buprenorphine haut dosage) dans les rayons des pharmacies de ville pour que le pharmacien puisse véritablement trouver son rôle et sa place dans le système sanitaire et social et recevoir des usagers de drogue dans son officine de façon régulière et naturelle. Avec les usagers de drogues, le pharmacien va (re)devenir un acteur de santé publique à part entière : son acte est valorisé autour de la délivrance d'un médicament, comme il le fait avec les autres médicaments et avec les autres patients: conseils, explications, observance ... le pharmacien passe alors d'un rôle passif à une participation active, il a le sentiment de participer à une action utile vis-à-vis d'un fléau social. Il se fait une autre image du toxicomane, il peut l'informer, l'aider sans le juger ou le condamner. Son partenaire obligatoire, naturel est le médecin.

2.2 intérêt et rôle du pharmacien d'officine:

Tout d'abord rappelons que le pharmacien doit jouer son rôle de " pharmacien " c'est-à-dire assurer une bonne délivrance du médicament et de son utilisation optimale. Ce qui est déjà essentiel.

Le pharmacien étant le professionnel de santé qui voit le plus régulièrement le toxicomane, doit être en mesure de déceler en priorité les difficultés des patients, de les orienter et de les assister.

Il est également soumis au secret professionnel ce qu'il peut rappeler au patient qui est parfois un peu inquiet de la vision que peut avoir le reste de la clientèle de l'officine. Ceci est important particulièrement dans les pharmacies de village ou de quartier où tout le monde se connaît.

Le rôle du pharmacien est également de repérer et prévenir les mauvaises utilisations des médicaments notamment s'il l'on est face à :

- Des prescripteurs multiples.
- Des prises de médicaments fractionnées (plusieurs prises dans la même journée).
- Des injections ou sniffes du médicament.
- Des coprescriptions de benzodiazépines.

Le mésusage existe et correspond à environ 25-30% des traitements de substitution mais il va diminuer au fur et mesure de la prise en charge du patient. [94]

"Aucun problème ne peut être résolu sans changer l'état d'esprit qui l'a engendré"

Albert Einstein

✓ Les principes de l'intervention en toxicomanie :

L'intervention en général en toxicomanie peut se résumer à l'aide d'objectifs définis par la déclaration de Lisbonne de 1992 :

- Les usagers de drogues et les toxicomanes sont des citoyens a part entière, avec leurs droits (droits à la santé, à l'emploi, au logement, a l'expression...) et leurs devoirs.
- La toxicomanie révèle et génère des souffrances et des difficultés psychiques, physiques et sociales. Ces souffrances placent les sociétés européennes devant l'exigence de la prévention, de la solidarité et des soins.
- La toxicomanie, même la plus prolongée, doit être considéré comme une situation provisoire et réversible

✓ comment considérer la délivrance des médicaments de substitutions?

Nous, pharmaciens, avons tendance à approcher les pathologies par le produit c'est à dire le médicament, il faut donc essayer d'avoir une approche plus globale, humaine. La prescription et la délivrance doivent entrer dans le cadre d'un acte médical. Le médicament ne doit pas prendre trop de place.

✓ Suis-je obligé de délivrer des médicaments de substitutions ?

Les patients et les intervenants doivent être volontaires et motivés, c'est la clef de la réussite du traitement. Il ne faut pas se sentir obligé, mais vous êtes dans l'obligation d'orienter le patient vers un confrère afin que le patient puisse obtenir son médicament.

✓ quels sont les pré-requis pour délivrer ces traitements ?

Il est important également de connaître un minimum le mode de vie du toxicomane, sa vie étant rythmée par le manque, la recherche et la prise de produit.

Le pharmacien doit apprendre à considérer la prise de drogue comme une maladie pouvant devenir chronique. Il est nécessaire de vraiment comprendre que les traitements de substitution ne guérissent pas de la toxicomanie, ils pallient le manque et évitent la rechute. C'est le suivi psychologique et la stabilité gagnée qui permettront un jour la guérison. Il s'agit donc d'un traitement long quoi qu'il arrive avec parfois des rechutes du patient.

En dernier lieu, dans la prise en charge de la toxicomanie il faut laisser son égo de côté plus que jamais c'est à dire : ne pas travailler tout seule et savoir passer le relais si on ne peut pas aller plus loin .Plus particulièrement à l'officine, il faut essayer d'accorder à l'usager de drogue en traitement la même échelle de confiance qu'à n'importe quel autre patient. Ce qui n'est pas toujours évident vu les dérives qu'il peut y avoir avec ces médicaments et les tentatives que font souvent les patients afin d'essayer d'obtenir plus de produit. [95]

2.3 il joue un rôle sociale [96]

Le rôle du pharmacien n'est pas passif, il ne se contente pas uniquement de délivrer le traitement de substitution. Outre ses qualités liées à la rigueur, aux conseils, il joue également un rôle social non seulement pour aider le patient à mener à bien son traitement, mais également lors de la phase de stabilisation par son écoute attentive des difficultés rencontrées par ce dernier ou tout simplement pour répondre à son mal de vivre. À travers ses paroles et son comportement, le pharmacien est à même d'apprécier son état de bien-être ou ses problèmes. En effet, il connaît bien souvent la vie du toxicomane, son entourage, sa famille. Il peut savoir s'il continue à fréquenter toujours le milieu ou s'il essaie d'en sortir, s'il a repris contact avec sa famille, si celui-ci prend soin à nouveau de sa santé, s'il cherche du travail... Il peut aussi être amené à se transformer en assistante sociale (remplir les feuilles de sécurité sociale, demande de 100%, demande de logements), en psychologue (notamment pour la famille) ... Il participe ainsi activement et de manière positive à sa prise en charge. Pour le patient, les échanges avec le pharmacien contribuent nettement à sa reprise de contact avec le système sanitaire et social et le rétablissement de ses relations normales avec l'environnement. Les toxicomanes deviennent des patients comme les autres,

avec un climat de confiance qui généralement s'établit rapidement. Ce qu'exprime le patient à l'égard du pharmacien, son comportement dans l'officine, l'expression de ses problèmes, son état, son bien-être ou au contraire les effets secondaires, ainsi que les co-prescriptions, sont autant de renseignements sur le plan physique et psychologique qui contribuent au suivi.

3. le pharmacien face aux toxicomane détournant l'usage de la prégabaline

La prégabaline (Lyrica et génériques) nouvelle molécule prescrite comme antiépileptique et anxiolytique. la prégabaline, rend énormément de services aux patients souffrant de douleurs neuropathiques comme les diabétiques, les traumatisés du dos, les amputés des membres, le zona et même ceux qui souffrent de fibromyalgie. Mais depuis quelques années, le Lyrica et ses génériques, qui contiennent la molécule de la prégabaline, voient aussi leur usage détourné, notamment à des fins récréatives.

Ce médicament n'est pas classé comme stupéfiant mais sa délivrance nécessitant une simple prescription médicale a été détournée par les toxicomanes de sa fonction essentielle. À fortes doses, mélangée à l'alcool ou utilisée par voie nasale (sniffée comme la cocaïne), la prégabaline donne des hallucinations. Aussi, ce médicament salvateur pour les malades peut-il s'avérer très dangereux voire mortel pour les toxicomanes.

La prégabaline à forte dose peut en effet entraîner de graves troubles du rythme cardiaque (BAV). L'alcool peut augmenter ses effets indésirables ,tels que des étourdissements ou de la somnolence, la dépression du système nerveux central et de la respiration ce qui peut entraîner une mort lente par suffocation.

La prise répétée et prolongée de fortes doses de prégabaline entraîne une dépendance avec un syndrome de sevrage très proche de celui qu'on observe avec les toxicomanes à la cocaïne associant agressivité et agitation, donc un jeune en manque de prégabaline peut être considéré comme un individu très dangereux. Ce fléau. qui a commencé à sévir aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne depuis plus d'une décennie. a progressivement gagné l'Algérie. Pour alimenter ce trafic, ces dealers se tournent vers des médecins et des pharmaciens, cependant, le pharmacien doit rester très

vigilant face au détournement d'usage des médicaments , au nomadisme médical et à l'augmentation de la polytoxicomanie .

le pharmacien s'est retrouvé ces dernières années entre le marteau et l'enclume notamment avec la vente des médicaments non inscrits dans la liste de psychotropes à l'instar du PREGABALINE classée par la justice comme psychotrope ce qui a entraîné l'emprisonnement de plusieurs pharmaciens ayant vendu cette molécule dans plusieurs régions du pays .

3.1 la formulation de la demande

par tous les moyens, la ruse la fraude ou la violence, certains usagers de prégabaline cherchent à obtenir leur drogue chez le pharmacien.

❖ la ruse

- en essayant d'apitoyer le pharmacien par des simulacres de douleurs ;
- en utilisant un commissionnaire complaisant qui veut rendre service à une soi-disant personne âgée qui souffre et qui ne peut se déplacer

❖ la fraude

- en utilisant des ordonnance volées chez un médecin en ville ou dans des services hospitaliers ;
- en modifiant des prescriptions médicales (par adjonction d'un médicament ou par modification de la posologie , de la durée du traitement ;
- en procédant à des photocopies .

❖ la violence

Qu'elle soit physique ou verbale, cette hypothèse est malheureusement utilisées par les toxicomanes , l'officine étant un lieu privilégié pour se procurer des drogues notamment la prégabaline ,la santé publique, constitue une infraction pénale. En effet, l'exécution d'ordonnances de complaisance, falsifiées ou aberrantes (posologies, produits, nombre d'unités) par le pharmacien l'oppose à de très lourdes sanctions pénales à condition toutefois que celui-ci ait connu ce caractère fictif ou de complaisance.les tribunaux

examen en fait si ce caractère pouvait être décelé après examen attentif de l'ordonnance , examen qui doit porter tant sur la forme que sur le fond. Reste au pharmacien ,en cas de doute, à prendre contact avec le médecin pour s'assurer du traitement prescrit ou encore de refuser la vente

3.2 Les ordonnances sécurisées

pratiquées en France depuis 1999, le décret n°99-249 du mars 1999, relatif aux substances vénéneuses, supprime le carnet à souche pour la prescription des stupéfiants et le remplace par des ordonnances dites "sécurisées" . Leur utilisation doit être étendue ultérieurement à l'ensemble des prescriptions des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses.

les spécifications techniques des ordonnances sécurisées ont été définies dans l'annexe de l'arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R.5194 du CSP, publié au JO du 1er avril 1999. [97]

leurs caractéristiques principales sont :

- une pré-impression de couleur bleue, permettant l'identification du prescripteur ;
- un filigrane représentant un caducée entier et deux caducées partiels ;
- un double carré, en bas et à droite, réalisé à l'aide de microlettres formant l'expression « ordonnance sécurisée », pour l'inscription éventuelle par le prescripteur du nombre de lignes de prescription ;
- un numéro d'identification du lot d'ordonnances, en bas à gauche, porté verticalement dans la marge.
- L'ordonnance doit par ailleurs indiquer soit la durée de traitement, soit le nombre d'unités de conditionnement. Enfin, le prescripteur doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié. Ces ordonnances sécurisées, après une première date limite du 1er juillet 1999, ne sont finalement obligatoires que depuis le octobre 1999 pour la prescription des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants .Les ordonnances ordinaires sont toujours utilisables pour la prescription

de médicaments ou produits soumis à la réglementation des substances vénéneuses (Liste I et II) à condition qu'elles ne comportent la prescription d'aucun médicament ou produit classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants. Malgré tout, l'utilisation de ce type d'ordonnance s'est généralisée et le pharmacien dispose là d'un bon outil de prévention de falsification.

Or en Algérie Messaoud Belmabri , président du Syndicat National Algérien des Pharmaciens d'Officine (SNAPO) rencontré en marge du salon international de la pharmacie en Algérie (SIPHAL) suite à la publication du nouveau décret portant gestion des psychotropes et la révision de la loi 04-18: relative à la prévention et la répression de l'usage et du trafic illicite des stupéfiants et de substances psychotropes

s'est félicité de l'aboutissement pour la première fois du dossier relatif à la gestion des psychotropes par la publication d'un décret exécutif n° 19-379 du 31 /12 / 2019 fixant les modalités de contrôle administratif et technique et de sécurité des substances et médicaments ayant des propriétés psychotropes (jora n°1 du 05/01/2020)

ce texte vise réellement à protéger les pharmaciens dans l'exercice de leurs fonctions

❖ concernant la délivrance des ordonnances sécurisées en Algérie : [99]

Au niveau de l'officine, on note deux documents essentiels : le registre des entrées pour enregistrer toutes les entrées et achats des stupéfiants, et l'ordonnancier, un registre qui existait déjà au niveau de l'officine. Ces deux registres sont cotés et parafés par le directeur de la santé. Seuls les pharmaciens inspecteurs auront désormais le droit de les contrôler sur le lieu de l'exercice, et ce, au niveau de l'officine pharmaceutique. Ceci met fin de manière claire aux dépassements constatés auparavant en matière de contrôle, notamment l'exigence par certaines brigades de gendarmerie de présenter l'ordonnancier chaque mois à la brigade pour contrôle. Et en matière d'archivage, les pharmaciens ne savaient pas auparavant où donner de la tête. On gardait tous les documents pour une durée de 10 ans et plus, les registres et les photocopies des ordonnances. Aucun texte ne précisait la durée de leur archivage. Maintenant les choses sont claires : les registres doivent être archivés au niveau de l'officine durant cinq ans après

la date de leur clôture, et les souches jaunes des ordonnances durant deux ans ; et par conséquent, le pharmacien n'a plus recours aux photocopies.

-Et pour le prescripteur ?

En matière de prescription, il faut justement préciser que les ordonnances destinées aux psychotropes doivent répondre à certains critères. Elles sont établies en trois exemplaires, de couleur rose, jaune et blanche, et doivent contenir un numéro de série. C'est une disposition très importante qui permet de sécuriser et d'authentifier la prescription. Elle met les médecins et pharmaciens à l'abri du risque des ordonnances fictives et des fausses ordonnances.

L'exemplaire rose est gardé chez le médecin, le jaune chez le pharmacien, et l'exemplaire blanc sera gardé par le malade. La nouveauté prévue également par ce décret, c'est la création par arrêté ministériel d'une commission centrale auprès du ministère de la Santé, et de commissions wilaya au niveau de chaque direction. La gestion et le traitement des problèmes liés aux psychotropes ne peuvent pas être que d'ordre pénal. C'est pour cette raison que le ministère de la Santé a introduit, sur proposition des experts, la notion de «commission». Ces commissions pourront émettre des avis et propositions, procéder à des études et des évaluations, et même trancher sur certains problèmes de gestion. Les praticiens inspecteurs transmettront leurs constats et rapports à ces commissions. En matière de gestion, les pharmaciens, dans leur globalité, tous secteurs d'activité confondus, directeurs techniques, hospitaliers, ou d'officine, se verront échanger avec une commission de professionnels et d'experts, et ne seront pas toujours automatiquement embourbés dans des procédures sécuritaires et judiciaires.

3.3 les différentes approches

face à un détournement d'usage de médicaments, deux possibilités s'offrent au pharmacien: délivrer le médicament en se sentant complice et en ayant l'impression de renforcer son image de "fournisseur" ou refuser de le délivrer.

En effet , l'expérience de nombreux pharmaciens prouve que le fait de dire "non" d'emblée aux toxicomanes permet d'éviter la répétition de la demande. Elle prouve aussi qu'accepter, même de mauvaise grâce, engendre un risque réel de violence , le jour où la demande se faisant trop fréquente , le pharmacien refuse de délivrer la menace sera alors pour le toxicomane la suite logique de sa démarche.

En conclusion quelque soit le cas de figure, il y a un dilemme et le pharmacien n'est pas formé pour gérer ces problèmes.

L'important pour le pharmacien n'est pas de fournir un produit ou une réponse stéréotypé, mais une aide et une réponse adaptée à la demande , à ses conditions d'exercice, au moment, à l'environnement , à la relation qu'il entretient avec ses clients et avec les toxicomanes.

Le pharmacien doit prendre conscience qu'il peut avoir une attitude préventive à l'égard des usagers de drogues dans les deux cas de figure . Il ne doit pas croire qu'il va immédiatement convertir le toxicomane . On ne devient pas toxicomane du jour au lendemain et de fait, on ne cesse pas de l'être du jour au lendemain non plus . Le toxicomane pourra venir demander de l'aide lorsqu'il voudra (dans 1 mois, 6 mois , 1 an ou jamais). Il est le seul à gérer sa toxicomanie et on ne peut se substituer à lui pour prendre des décisions . Pour une meilleure efficacité , c'est lui qui doit formuler cette demande d'aide, le pharmacien peut néanmoins se signaler comme une personne pouvant lui apporter cette aide, et sa façon d'agir est plus marquante que l'action elle-même.

3.4 Les ordonnances falsifiées

a. Définitions

Les ordonnances falsifiées correspondent à l'établissement d'une fausse ordonnance par mimétisme avec une ordonnance authentique. Une ordonnance falsifiée est donc assimilée à l'établissement d'un faux. Rentrent dans cette catégorie, les ordonnances photocopiées, scannées ou encore fabriquées par ordinateur. Il convient d'inclure également les ordonnances volées qui deviennent des faux dès lors qu'elles sont rédigées par l'utilisateur en lieu et place d'un prescripteur autorisé, et utilisées pour l'obtention de médicaments. Les

ordonnances peuvent également être détournées. Il s'agit alors d'ordonnances authentiques, établies par un prescripteur habilité mais modifiées secondairement par l'usager. Les falsifications les plus fréquentes sont ainsi les modifications de posologie, de durée de prescription, du nombre de boîtes ainsi que le rajout de médicaments non prescrits initialement .

b. Les critères de détection d'une ordonnance suspecte :

Les trois principaux critères de suspicion d'ordonnances frauduleuses sont :

- ✓ **Des ordonnances d'apparence et de contenu suspect** (présentation et en-tête anormale ou incomplète, écriture différente, fautes d'orthographe, prescription non conforme, posologies inadéquates ou absentes, chevauchement de traitement, incohérences ou erreurs dans les libellés, défaut de signature ou signature erronée, absence de certaines mentions) ;
- ✓ **Des prescriptions relatives à des molécules connues pour leur potentiel d'abus et de dépendance** .
- ✓ **Un comportement suspect de la part de l'usager** présentant l'ordonnance et principalement l'absence de présentation de carte Vitale (perdue, oubliée, en cours de fabrication) et le règlement en espèces des médicaments, permettant au fraudeur de garder l'anonymat et ainsi de ne pas être identifiable par l'Assurance Maladie.

En France il existe un outil appelé OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) c' est un système de recueil d'ordonnances frauduleuses dont les résultats sont publiés annuellement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Il est géré par le Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse. Depuis 2001, OSIAP recueille une fois par an, pendant deux campagnes de quatre semaines (en mai et en novembre), le nombre et le détail des ordonnances suspectes présentées dans les officines partenaires de l'étude. La dernière enquête OSIAP publiée est celle de l'année 2018 et les résultats de l'enquête 2018 sont disponibles en annexe 1. Ce recueil permet une estimation du phénomène des ordonnances falsifiées au niveau national. Son principal objectif est d'identifier les médicaments détournés de leur utilisation thérapeutique au niveau régional et national, à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Il participe notamment à améliorer la connaissance des tendances de mésusage et à détecter l'émergence de

molécules nouvellement prisées, afin de pouvoir prendre les mesures de santé publique nécessaires (comme par exemple, des restrictions de prescription).

-210 ordonnances suspectes ont été recueillies auprès des pharmaciens du réseau PSSP (Pharmaciens Sentinelles de Santé Publique) et de l'Ordre des Pharmaciens PACA Corse (soit 390 médicaments dont 290 psychoactifs) pour des patients âgés en moyenne de 34 ans +/- 10. Dans 86% des cas l'ordonnance était falsifiée et dans 14% des cas il s'agissait d'une ordonnance volée

les résultats de l'enquête OSIAP 2018 intègre l'ensemble des ordonnances recueillies dans l'année font ressortir le tableau suivant :

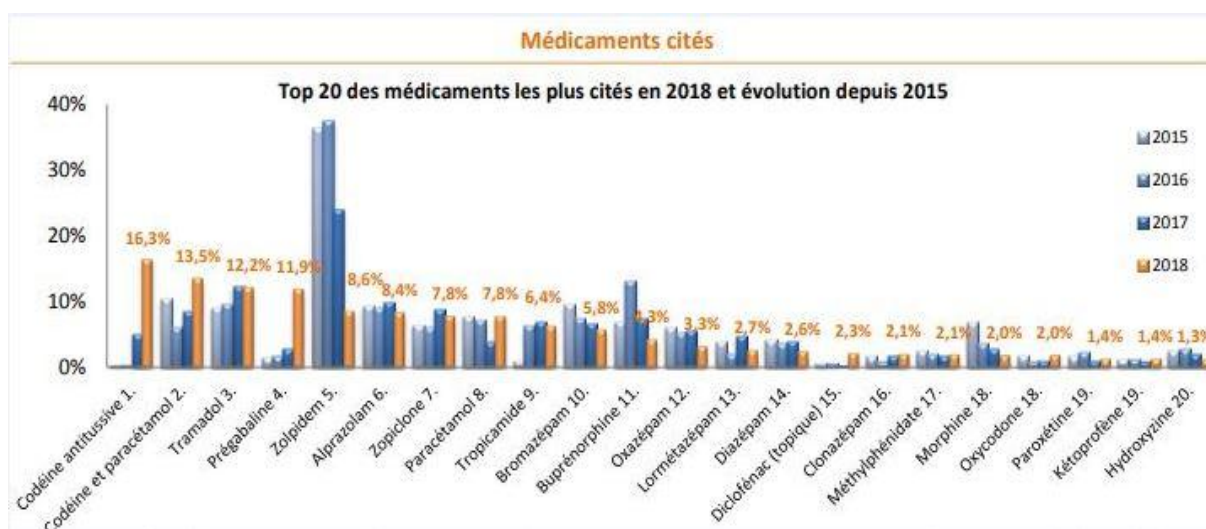


Figure 3: classification des médicaments les plus prescrits dans les ordonnances falsifiées

parmi les faits marquants 2018 par rapport aux années précédentes on a remarqué une augmentation de la prégabaline (23 fois plus important qu'en 2017)

À noter que « la prégabaline, qui était apparue pour la première fois dans la liste des 15 médicaments les plus cités en 2017 (taux de citation : 2,8 %), connaît une augmentation particulièrement importante en 2018 et occupe la quatrième position après la codeineantitussive , codéine et paracétamol et le tramadol.

Ce résultat confirme les observations issues des autres données d'addictovigilance selon lesquelles l'usage abusif de prégabaline est un phénomène récent, apparu en 2011 et marqué en 2018 ». Concernant l'autre fait marquant, l'émergence massive des spécialités codéinées, les auteurs de l'enquête l'expliquent par « la modification de leurs conditions

de prescription et de délivrance survenue en 2017, avec pour effet de rendre visible un comportement qui ne l'était pas lorsque ces médicaments étaient accessibles sans ordonnance ».

c. cas de comptoirs:

Afin d'illustrer le propos de ce travail voici deux cas de comptoir représentant des situations de détournements de pregabaline . Il s'agit de cas réels auxquels on a été personnellement confronté au cours de notre exercice officinal:

❖ cas n°1

- un patient inconnu s'est présenté avec une ordonnance informatisée faisant apparaître Gabatrex 300 (gabapentine, un antiepileptique de nouvelle generation analogue structural de l'acide γ -amino-butyrrique GABA) écrite au stylo , interrogé le patient , ce dernier insiste que le rajout est celui du médecin , devant ce soupçon nous avons été obligés de contacter le médecin , ce dernier nie complètement le rajout manuel du médicaments (gabatrex), d'ou nous avons refuser la délivrance des médicaments . ci joint l'ordonnance:

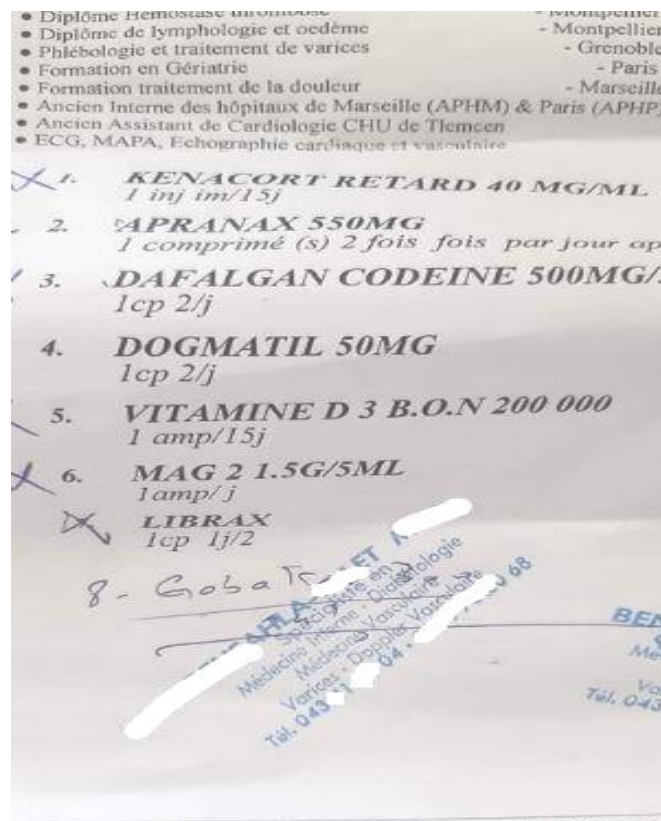


figure 4: ordonnance falsifiée n°1

Cas num2 :

Un homme s'est rendu à l'officine , a présenté une ordonnance prescrite par un médecin spécialiste dermatologue, le premier constat révélé sur cette personne fait état de quelqu'un d'un comportement excité et d'un visage crispé et méfiant, chose qui a éveillé notre attention sur le contenu de l'ordonnance , en effet après lecture et analyse de celle-ci il a été d'emblé remarqué ce qui suit :

-Le nom et le prénom du malade sont écrits en haut de la page entre l'entête de désignation de profil du médecin.

- Lettres majuscules , la façon d'écriture d'un débutant en français et loin d'être d'un médecin.

-Ecriture des noms des médicaments prescrits et posologies visiblement apparente non conforme à celle d'un médecin spécialiste en exercice depuis plus d'une vingtaine d'années

Après avoir avisé le patron propriétaire de l'officine, et sans toute fois altéré l'attention du client , on a procédé à la comparaison et analyse de cette ordonnance douteuse avec une autre ordonnance de même médecin disponible par hasard dans le paquet d'ordonnance servies le même jour , on a révélé effectivement des différences flagrantes entre les deux.

Sur l'ensembles de points qu'on avait remarqués confirmant bien d'une ordonnance falsifiée

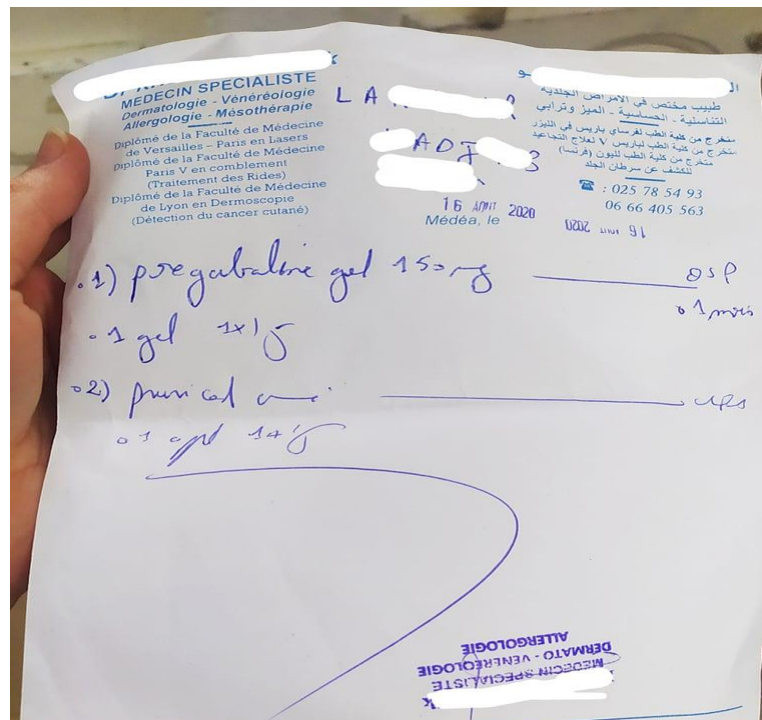


figure 5 : ordonnance falsifié n° 2

3.5 interaction Prégabaline -Opiïde:

L'utilisation simultanée des médicaments prégabaline (Lyrica) ou gabapentine (Neurontin) et de médicaments antidouleurs opioïdes expose à « un risque accru de surdose d'opioïdes et d'effets secondaires graves », [99]

les effets secondaires graves de l'utilisation simultanée de gabapentinoïdes et d'opioïdes incluent une dépression respiratoire (ralentissement de la respiration), une sédation (sommolence) accrue, des étourdissements, des évanouissements et la mort.

L'état actuel des connaissances concernant les risques liés à l'interaction entre la prégabaline (comme la gabapentine) et les opioïdes sur la dépression respiratoire incitent à la précaution chez les patients traités pour des douleurs et exposés à ces deux médicaments, ainsi que chez les sujets présentant une dépendance aux opioïdes ou sous médicament de substitution aux opioïdes et susceptibles de se voir prescrire la prégabaline (ou de la consommer dans un contexte non thérapeutique).

le rôle du pharmacien est primordiale dans ce cas là . Il ne doit pas délivrer de médicaments sans ordonnance et il doit demander si le patient ne prend pas d'autres médicaments notamment les opioïdes.

3.6 Interactions Prégabaline - Alcool :

La consommation d'alcool pendant la prise de médicaments peut causer plusieurs effets secondaires dangereux et potentiellement mortels.

le mélange d'alcool et de Lyrica crée des effets secondaires en raison de la façon dont ils agissent tous les deux dans le cerveau. Bien qu'elles ne fonctionnent pas de la même façon, leurs actions sont suffisamment similaires pour que ces deux substances augmentent chacune les effets de l'autre.

Les symptômes qu'une personne éprouve lorsqu'elle a consommé de l'alcool seront plus forts avec la même quantité d'alcool si elle prend Lyrica (prégabaline) en même temps. Cela signifie également que si une personne a des effets secondaires avec le Lyrica, ils sont susceptibles d'être pires si elle boit de l'alcool, même si la dose est la même.

❖ Les effets secondaires courants du mélange de la pregabaline et d'alcool incluent:

– **Somnolence et vertiges** : Cet effet secondaire est le plus important des avertissements fournis par le fabricant de Lyrica. Cette somnolence et ces vertiges peuvent entraîner un manque de coordination. Elle peut aussi nuire à la capacité de rester éveillé pour des activités importantes comme le travail.

– **Risque accru de blessures** : Au fur et à mesure que les effets intoxicants de l'alcool augmentent et que les vertiges et la somnolence s'ajoutent à ces effets, le risque de blessure devient beaucoup plus grand. Ce risque est plus élevé lorsqu'une personne qui combine ces substances est impliquée dans une activité potentiellement dangereuse, comme la conduite automobile ou la natation.

– **Apparition ou aggravation de la dépression** : Un effet secondaire possible de la pré-gabaline qui peut se produire lorsque mélangé avec de l'alcool est la dépression. On sait que l'alcool contribue à la dépression chez certaines personnes, et comme ces deux substances augmentent les effets l'une de l'autre, la dépression peut devenir plus prononcée.

une prise de contact favorable et un dialogue permettent aussi de faire passer certains conseils , surtout aux toxicomanes non traités .

lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger , le pharmacien doit refuser de dispenser ce médicament. Il est de plus important que le pharmacien veille à ce que son équipe officinale ait une attitude cohérente , le toxicomane repérant tout de suite la personne qui délivre et celle qui le refuse

3.7 L'attitude du pharmacien face à la demande de la pré-gabaline :

On a coutume de dire du pharmacien qu'il est le dernier maillon de la chaîne thérapeutique, puisque chez lui un patient vient chercher son traitement en dernier lieu.

Or dans le domaine du traitement de la toxicomanie, il se trouve au contraire que le pharmacien est bien souvent le premier maillon de la chaîne car le toxicomane s'adresse à lui en premier lieu. Que ce soit pour les seringues, les produits d'auto substitution en vente libre ou les préservatifs, le pharmacien représente leur premier contact avec le système

sanitaire. Mais tout dépendra de son attitude car la façon dont on agit est plus marquante que l'action elle-même.

a. Première approche: **je délivre**

- Je délivre tête baissée. Tout se passe dans une atmosphère de dans la honte, il n'y a aucun contact, ni le pharmacien, ni le toxicomane n'affirme sa responsabilité. C'est une situation à éviter.

- Je délivre automatiquement, je pense que cela n'est pas mon problème. Je pense qu'ainsi je peux aider le toxicomane (en effet si je refuse il ne reviendra pas, or s'il revient je pourrai entretenir une relation plus suivie et lui proposer une alternative, mais comment?).

Par contre, je suis complice, car à chaque fois que j'accepterai de délivrer un produit qui servira à la toxicomanie, je renforcerai mon image de dealer en blouse blanche.

- Je délivre de mauvaise grâce. Je montre que je suis contre le fait de se droguer mais pas suffisamment pour être ferme. J'ai quand même partiellement reconnu le toxicomane comme tel.

- Je délivre avec un papier donnant la liste des centre d'accueils ou un autre imprimé .

- Je montre que je suis contre et en plus je laisse un message pour plus tard. Cette façon de procéder à l'avantage de ne pas gêner le fonctionnement de la pharmacie et le toxicomane pourra revenir plus tard avec une autre demande (soins, orientation, écoute).

- Je délivre mais je dis:

«je vous donne ce produit si vous acceptez de parler avec mm».

Dans ce cas, le toxicomane peut aborder la conversation, car il est rassuré.

- Je délivre mais je diminue les quantités demandées et les posologies. Il est nécessaire d'appuyer cette démarche d'une attitude personnelle ferme.

b. Deuxième approche: **je ne délivre pas**

- Je ne délivre pas et je dis:

«je n'en ai plus ».

Il ne s'instaure aucun dialogue, la réponse est en décalage, la confiance est rompue.

- Je me contente de rester sur le plan thérapeutique

«Si vous avez de douleurs , j'ai autre chose».

Là encore le dialogue est en décalage sauf que le pharmacien est dans son domaine de compétence. Au niveau de la relation, ce cas est assez proche du précédent.

*Je ne délivre pas et dis :

«je ne veux pas que ce produit soit utilisé pour le dévier de son usage».

On comprend le toxicomane, mais on adopte une position ferme et on propose une alternative si le toxicomane en fait la demande.

L'important pour le pharmacien n'est pas de fournir un produit ou une réponse stéréotypée, mais une aide et une réponse adaptée à la demande, à ses conditions d'exercices, au moment, à l'environnement, à la relation qu'il entretient avec ses clients et avec les toxicomanes. Il s'agit de prendre conscience que le pharmacien peut avoir une attitude préventive à l'égard des toxicomanes s'il délivre comme s'il ne délivre pas. Il ne faut pas croire que l'on va immédiatement convertir le toxicomane. En effet, on ne devient pas toxicomane du jour au lendemain et donc on ne cesse pas de l'être du jour au lendemain. Il faut se faire à cette idée, même si elle ne plaît à personne. Le toxicomane pourra ainsi venir demander de l'aide lorsqu'il le voudra (dans un mois dans six mois, dans un an, jamais ...). C'est lui qui gère sa toxicomanie et l'on ne peut se substituer à lui pour prendre des décisions.

Pour une meilleur efficacité, c'est lui qui doit formuler cette demande d'aide. La seule chose que nous pouvons faire, c'est nous signaler comme une personne pouvant lui apporter cette aide.

Le contact avec les toxicomanes doit être un moment privilégié où, par une attitude ferme et compréhensive, le pharmacien change son visage de fournisseur pour devenir un professionnel qui s'intéresse aux problèmes des toxicomanes et sera la personne capable d'orienter et de dialoguer lors d'une future demande d'aide ou de soins.

4. la relation pharmacien - toxicomane :

4.1 Quelques bases de communication:

La relation avec le patient est ce qui semble poser le plus de problème aux jeunes pharmaciens. C'est tout à fait normal compte tenu du fait que la relation avec les patients est plus facile avec un peu d'expérience et d'ancienneté dans l'officine. D'autant plus avec des patients un peu particulier qui nous renvoient souvent une image de violence.

En fait, il ne faut pas faire de différence, être prêt à parler de « la pluie et du beau temps », de la famille et des enfants, avec ces patients qui ont parfois été coupés de la société. De plus mêmes les banalités leur permettent de se structurer à nouveau.

Les jugements moraux sont à éviter au maximum comme l'utilisation des phrases : « il ne faut pas » « ce n'est pas bien »... On rencontre des patients mal observants et plus difficiles dans toutes les pathologies : diabète, tension... pourquoi faudrait-il faire une différence ?

Au niveau de notre langage, il faut particulièrement être vigilant, ne pas parler de produits mais de médicaments ou traitement, remplacer la dose par la posologie, il faut vraiment garder le langage de professionnel de santé qui nous différencie du dealer auparavant côtoyé par le patient. [100]

4.2 Désamorcer les tensions , les conflits :

De nombreux officinaux ont rapporté des tensions avec les patients notamment à cause des pressions pour être servis plus vite. Le problème vient du fait qu'avec les patients toxicomanes nous sommes dans l'affect. Il va donc falloir sortir de ces échanges affectifs et toujours se replacer en tant que professionnel de santé : rester calme, ne pas élever la voix, écouter les besoins et les demandes des patients, et essayer d'apporter une solution.

L'agressivité de ces patients peut parfois avoir une signification :

- Certains patients sont souvent sous dosés, il faut donc contacter le prescripteur.
- D'autres ne prennent pas leur traitement de la bonne manière et n'obtiennent pas l'effet désiré, il va donc falloir réexpliquer le bon mode d'utilisation de ces médicaments.
- Il y a également parfois des pathologies sous-jacentes qui se révèlent sous traitement de substitution comme des dépressions, des troubles anxieux généralisés ou parfois des schizophrénies. Si l'agressivité est récurrente, il ne faut donc pas hésiter à en faire part au prescripteur.

Quand cela est plus difficile et que le temps le permet au pharmacien, il peut essayer de s'isoler avec le patient dans le local d'orthopédie (ou autre espace un peu plus privé) pour

parler un peu avec lui de son traitement et des problèmes rencontrés. Il ne faut pas hésiter à lui proposer de revenir si la pharmacie est remplie de monde.

Il y a également des gens très peu sympathiques mais comme partout et la toxicomanie n'y est pour rien...

Dans tous les cas, l'équipe officinale n'est pas là pour « se faire marcher sur les pieds ». En acceptant d'être soigné, le patient accepte les codes et conventions sociales de l'officine, il doit donc prendre la file d'attente comme tout le monde et ne pas faire preuve d'agressivité ou de vulgarité. Il ne faut pas hésiter à lui rappeler également. [95]

4.3 Savoir trouver la « bonne distance »

S'occuper des toxicomanes impose un double mouvement contradictoire : il nécessite en permanence de l'empathie pour entendre, et une capacité de distanciation pour agir. On voit ainsi bien les pièges qui nous sont tendus : Trop de distance, la peur de l'autre, un sentiment d'inaccessibilité interdisent que s'établisse la moindre relation soignante. Trop de proximité amène au malentendu. Le pharmacien doit s'interdire toute ambiguïté comme le tutoiement, la démagogie, tout ce qui ferait penser qu'il pourrait être un complice en dérive. La dyade toxicomane-soignant est donc l'une de celles sur lesquelles s'exerce la pression sociale la plus forte : pression de la loi, pression de l'entourage, pression des institutions... attribuant une multitude de tâches parfois contradictoires aux services de soins (délivrer, sauver, guérir). La nécessaire distance vis-à-vis de ces pressions est l'une des compétences que doit avoir tout professionnel, sans laquelle, comme nombre d'amis ou de parents ayant « tout fait pour lui », il va, à un moment ou à un autre, « reprocher à celui qu'il veut sauver de refuser de l'être ». Sans cette distance, il ne sera pas en capacité non plus d'évaluer correctement la situation du sujet avec sa collaboration active. Le pharmacien doit avoir l'idée de la solidarité humaine, de l'entraide, mais rien du paternalisme. Accepter l'autre tel qu'il est, il n'en faut pas plus. Or, le toxicomane, en apparence, s'acharne à détruire sa relation avec son pharmacien, alors qu'il ne fait qu'éprouver sa solidité, condition fondamentale pour qu'il puisse accepter une prise en charge. En fait, il va nous tester ; il n'en a pas forcément conscience, il pense même quelquefois le contraire, mais il est à la recherche d'un regard bienveillant, qui ne le juge pas, bref, d'un acteur de santé. Si nous répondons à cette image, une relation de vérité pourra s'établir pas à pas, un climat de

confiance aboutir à un contrat de soins. Sans illusions aucunes, il faut tenir à cette idée que nous sommes une bouée et, un repère, une possible source d'identification, et au moins un interlocuteur respecté. Le pharmacien n'est pas là pour chercher la vérité, il est là pour aider une personne à trouver sa vérité. Ceci est d'autant plus capital que la diversité des personnes et des contextes imposent d'avoir une démarche clinique et thérapeutique au cas par cas : « faire du cousu main plutôt que du prêt-à-porter ».

4.4 L'échange du « savoir »

Il est possible d'apprendre à soigner, peut être plus modestement d'apprendre à accompagner des toxicomanes dans une démarche de soins. Pour cela, il faut avoir un minimum de connaissances sur les produits et leurs usages, les différents modes de vie des toxicomanes, le travail relationnel, les pathologies somatiques... Lorsque le pharmacien décide de s'engager dans l'aide du toxicomane, il doit commencer par lui faire confiance sur les bases d'une relation contractuelle et lui livrer toutes les informations nécessaires à la prise de tel ou tel médicament : dose, heure, interaction... Et bien que la plupart des toxicomanes possèdent une connaissance certaine du Vidal, il faut savoir être pédagogue. L'objectif est d'accompagner le sujet pendant le traitement, de lui permettre de faire le point au fur et à mesure, de lui signifier de manière très claire : « si vous n'y arrivez pas, venez m'en parler, nous essaierons de comprendre ensemble ce qui se passe ». Il vaut donc mieux disposer d'un solide bon sens que de théories définitives. Et il faut aussi accepter d'apprendre des toxicomanes eux-mêmes. Car ce sont nos patients qui nous instruisent. Pour entrer en relation avec le sujet toxicomane, il importe de lui reconnaître un savoir que nous ne possédons pas, à savoir sur les phénomènes liés à la prise de produits qui constituent une expérience personnelle : « flash », « planète », « descente », « répétition du besoin » et « besoin de répétition ».

4.5 Le refus de s'occuper des toxicomanes

Contrairement à une idée largement répandue, les toxicomanes sont souvent sympathiques. A condition d'être vraie, la relation avec eux est assez facile. Cependant, il arrive que les pharmaciens se sentent abusés et bernés par une clientèle à laquelle ils sont prêts à apporter leur aide et leur soutien. Déçus par le manque de sérieux des

héroïnomanes, ils refusent de devenir des dealers légaux. Voici quelques raisons qui font que les pharmaciens ne veulent plus s'occuper des toxicomanes :

-« Un toxicomane qui vient me voir, n'a le plus souvent qu'un objectif : obtenir de moi une délivrance d'opiacés. Or, il ne faut pas délivrer d'opiacés à un toxicomane, de toutes façons, je n'ai pas le droit ».

-« Les toxicomanes sont menteurs, voleurs, pervers, paresseux, manipulateurs et de mauvaise foi. De plus, ils ne s'intéressent pas à leur santé. Il n'est pas possible d'avoir avec eux une relation de suivi ».

-« La toxicomanie est une maladie extrêmement complexe et qui suppose des compétences».

Conclusion :

Les pharmaciens doivent avoir des connaissances sur tous types de drogues et la clinique des toxicomanes s'ils veulent être efficaces dans l'aide apportée. En toutes circonstances, ils ne doivent avoir de préjugés et doivent rester indulgents et ouverts d'esprit. Car le toxicomane n'a pas eu une vie facile. Tous ses problèmes d'enfance, les abandons, les trop plein d'amour, les problèmes familiaux et psychiatriques qu'il n'a su intérioriser vont remonter à un moment où le sujet ne pourra les affronter et les dépasser. Du coup, la drogue reste la seule solution.

Cette dépendance va donc empêcher toute élaboration psychique, toute vie relationnelle nécessaire à son évolution. Là se situe le point de passage vers la souffrance et c'est à ce moment que le toxicomane va demander de l'aide et que le pharmacien devra être disponible pour lui en fournir. La sortie de la toxicomanie se fait par étapes et non brutalement, avec des périodes de crise plus ou moins profondes et plus ou moins faciles à gérer.

Le sujet toxicomane ne se réduit pas à sa toxicomanie. Envisager la réduction des risques comme unique modalité d'approche du fléau toxicomaniaque, c'est implicitement affirmer que la toxicomanie est un mode de vie parmi d'autres, C'est réduire la maladie dans toute sa complexité à un simple usage de drogues. La substitution n'a de sens qu'intégrée dans un projet thérapeutique pluridimensionnel à long terme auquel le sujet adhère. Il va donc revenir aux professionnels de santé de fournir encore de nombreux efforts pour que la substitution devienne réellement ce qu'elle ne devrait qu'être: une thérapie destinée à aider les toxicomanes à sortir de l'enfer de la drogue. Le pharmacien d'officine a à sa disposition des outils thérapeutiques et un cadre légal lui permettant de trouver sa place dans le système sanitaire et social. Il est un maillon essentiel du suivi thérapeutique: c'est lui que le toxicomane va côtoyer hebdomadairement voire quotidiennement.

Si des rapports personnels doivent s'installer, c'est avec le pharmacien qu'ils ont la plus grande chance d'aboutir. Il devient ainsi un acteur actif dans la délivrance des traitements de substitution aux usagers de drogues en démarche de soins ou non. Ces pratiques sont positives et valorisantes car elles permettent d'optimiser les relations entre tous les acteurs de soins aux toxicomanes. Le pharmacien d'officine ne doit donc pas être ignoré par les

autres professions de santé et doit faire partie intégrante de la thérapie car il est celui sans qui le traitement ambulatoire ne serait plus possible.

la prégabaline est bénéficié de prescription croissantes depuis plusieurs années dans différentes conditions pathologiques et notamment dans la douleur neuropathique, anxiété ...etc , En parallèle de cet usage plus fréquent, et bien que le potentiel d'abus semblait faible aux dosages thérapeutiques.

Cette étude a analysé les cas de dépendances et mésusages de la prégabaline, ainsi que tous les effets secondaires associées : troubles psychiques , organiques , risques infectieuxetc

La prégabaline n'est pas classé comme stupéfiant mais sa délivrance nécessitant une simple prescription médicale a été détournée par les toxicomanes de sa fonction essentielle.

Plus récemment, une augmentation du nombre d'ordonnances falsifiées, de nomadisme médical et pharmaceutique, et de demande de patients auprès des médecins pour obtenir du Lyrica® nous a alerté dans la région et à l'échelon national.

les pharmaciens se sont retrouvé ces dernières années entre le marteau et l'enclume notamment avec la vente des médicaments non inscrits dans la liste de psychotropes à l'instar du prégabaline classée par la justice comme psychotrope , et le protocole de sa dispensation doit être exactement comme celui de psychotropes.

comme il convient de rappeler que nombre d'eux tombés victimes dans ce piège, ont payés un lourd tribut et se trouvent dans l'embarras de la justice.

De cela , le pharmacien doit être vigilant et plus prudent que jamais pour déjouer toute tentative de piège et éviter tout désagrément notamment avec la justice .

Références bibliographiques

- [1] Reynaud M. Les toxicomanies : alcool, tabac, drogue, médicaments Paris : Maloine, 1982
- [2] Christophe Lançon . Conduites addictives et processus de changement
- [3] Richard D, Senon J-L, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse; 2009.
- [4] Karila L. Le dictionnaire des addictions. Paris: Phase 5; 2006.
- [5] Koob GF, Le Moal M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. Neuropsychopharmacology. févr 2001.
- [6] O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics, 10th edition. New York: McGraw-Hill, 2001; 621
- [7] http://www.drogues-dependance.fr/s_informer-dependance.html
- [8] http://www.psyvig.com/lexique.php?menu=18&car_dico=S&id_dico=149
- [9] <http://www.drogues.gouv.fr/nc/site-professionnel/lexique/mot/drogu>
- [10] Angel P., Richard D., Valleur M., Chagnard E. Toxicomanies Edition Masson 2005
- [11] Sous la direction de Reynaud M., Traité d'addictologie Edition Flammarion 2006
- [12] Petit ROBERT de la langue française
- [13] Z. Boudraa, thèse de doctorat en sciences médicales : les aspects médico-légaux de la toxicomanie chez les personnes âgées de 15-45 ans à Constantine.
- [14] Bénédicte Richez, thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en pharmacie: Le pharmacien face aux toxicomanes : État des lieux et perspectives d'améliorations
- [15] Olievenstein C., La drogue, 30ans après. Ed. Odile Jacob 2000
- [16] Angel P., Richard D., Valleur M., Chagnard E. Toxicomanies Edition Masson 2005
- [17] Adlaf et coll., 2004.
- [18] <https://fr.qwe.wiki/wiki/Pregabalin#History>
- [19] Silverman RB, Andruszkiewicz R, Nanavati SM, Taylor CP, Vartanian MG. 3-Alkyl-4-aminobutyric Acids: the first class of anticonvulsant agents that activates l-glutamic acid decarboxylase. J Med Chem 1991;34:2295-8.
- [20] Belliotti T, Ekhatov IV, Capiris T et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogs that target the $\alpha 2$ - δ protein. J Med Chem 2005.

- [21] Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel alpha-2-delta subunits - Structure and gabapentin binding. *Mol Pharmacol* 2001;59:1243-8
- [22] RCP résumé des caractéristique du produit (de la prégabaline)
- [23] Compte rendu de la commission des stupéfiants et des psychotropes du 11-05-17 [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/originalapplication/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf
- [24] OFDT Tendances n°86 [Internet]. [cité 18 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fill3DD/publications/docs/efbcact7.pdf>
- [25] D. Hurvy: Suicides et problèmes de drogues. In *Pédiatrie pratique*. Sous la direction de R. Perelman. Ed Maloine.
- [26] Organisation Mondiale de la Santé. La toxicomanie chez les enfants des rues et les autres enfants et adolescents confrontés à des situations particulièrement difficiles. Aide-mémoire N° 151,
- [27] P. Alvin: L'examen de l'adolescent. In *Le Concours Médical*.
- [28] Organisation Mondiale de la Santé. La santé des jeunes: un défi, un espoir. O.M.S Genève, 1994.
- [29] <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/toxicomanie>
- [30] Adlaf, E.M., P. Begin et E. Sawka (éditeurs). *Enquête sur la toxicomanie au Canada (ETC) : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens*, Ottawa, Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies, 2004.
- [31] « Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the epidemiologic catchment area study », *Journal of the American Medical Association*
- [32] Dubé et collab., 2007
- [33] Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens, Ottawa, Centre canadien de lutte contre l'alcoolisme et les toxicomanies, 2004. Glantz M. et R. Pickens (éditeurs).
- [34] *The Brain & Addiction*. Disponible à http://teens.drugabuse.gov/facts/facts_brain1.asp
- [35] Reiger et coll., 1990
- [36] PEARSON, C., T. JANZ et J. ALI. « Troubles mentaux et troubles liés à l'utilisation de substances au Canada », *Coup d'oeil sur la santé*, Ottawa, Statistique Canada, 2013.

[37] ANGEL P., RICHARD D., V ALLEUR M. *Toxicomanies* Ed. Masson, Coll. Abrégés, Paris, 2000

[38]. Hélène Marcaurrelle, MD Résidente en psychiatrie, Université McGill Didier Jutras-Aswad, MD, MSc, FRCPC Directeur et psychiatre, Unité de psychiatrie des toxicomanies du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et chercheur, centre de recherche du CHUM

[39] TEYSSEDOU A. Sevrage, la rechute n'est pas un échec *Impact quotidien* N°1213,

[40] fondation pierre d'Inker pour la recherche et le développement de la santé mentale

[41] P. Thomas et al. / *L'Encéphale* 42 (2016) 3S18-3S22

[42] Smith M, Barch D, Wolf T, Mamah D, Chermansky J. Elevated rates of substance use disorders in non-psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;106:294-9.

[43] Mueser K, Yarnold P, Levinson, D. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographics and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990 16: 31-54.

[44] Bence C Rolland B Cottencin O. Les comorbidités dans l'adolescence, in *Addiction et comorbidités*, Rapport du CPNLF, pp 127-150. Dunod 2014

[45] Griffith-Lending MF, Wigman JT, van Leeuwen AP, et al Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence – TRAILS study *Addiction* 2013;108:733-40.

[46] Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561-83.

[47] Häfner H, Maurer K, an der Heiden W. ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996 *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2013;48:1021-31.

[48] Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:63-76.

[49] Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.

[50] Melle I, Johannessen JO, Friis S, et al. Course and predictors of suicidality over the first two years of treatment in first-episode schizophrenia spectrum psychosis. *Arch Suicide Res* 2010;14:158-70.

[51] Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades – a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 2013;146:22-7

[52] *Le médecin et le toxicomane: guide pratique* De Vincent Fontaa

- [53] BERGERET J., LEBLANC J., ET COL *Précis des toxicomanies* Ed. Masson, Paris, 1984
- [54] L'usage de substances psychoactives chez les jeunes Québécois CONSÉQUENCES ET FACTEURS ASSOCIÉS Direction du développement des individus et des communautés Juillet 2010
- [55] Marlatt, G.A. « Taxonomy of high risk situations for alcohol relapse: Evolution and development of a cognitive-behavioral model » ,
- [56] « Thèse pour obtenir le grade DOCTEUR de l'université Lumière-lyon2 présenté par Jean François briefer 'intégration sociale et psychopathologique chez les usagers de drogues' – Directeur de thèse professeur Gérard broyer 8octobre 1998 »
- [57] Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. : Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians : a comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*, 96, 1603-1614. 2001.
- [58] <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2406/22432>
- [59] <http://www.maad-digital.fr/decryptage/quels-sont-les-liens-entre-stress-et-addiction>
- [60] <http://www.maad-digital.fr/decryptage/quels-sont-les-liens-entre-stress-et-addiction>
- [61] BOUCHEZ J. (1997), Toxicomanies et troubles de l'humeur : l'humeur vagabonde, Act. Med. Int. - Psychiatrie (14), N°199, pp. 3356-3357.
- [62] (APA, 1994; OMS, Interaction entre les troubles de la personnalité et la toxicomanie 3 1992).
- [63] VECCHIERINI M.-F. Le guide du sommeil. Paris : J. Libbey Eurotext ; 1997.
- [64] Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ; recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) ; décembre 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522637/prise-en-charge-du-patient-adulte-seplaignant-d-insomnie-en-medecine-generale?xtmc=&xtr=5 consulté le 18/02/2020.
- [65] <https://www.pfizermedicalinformation.ca>
- [66] Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, Cassano P, McGrath PJ, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Rush AJ. "Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort" *Am J Addict*, 2006
- [67] Cooper, H.L., Brady, I.E., Ciccarone, D., Tempa1ski, B., Gostnell, K., Friedman, S. R., *Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug userelated infective endocarditis*. *Clin Infect Dis*, 2007. 45(9): p. 1200-3

- [68] Tuazon, C.u., Sheagren, IN., *Staphylococcal endocarditis in parenteral drug abusers: source of the organism*. Ann Intern Med, 1975.82(6): p. 788-90.
- [69] Costes, IM., Bello, P. Y., Palle, C., [Addictions in France: current status]. Rev Prat, 2003. 53(12): p. 1299-303
- [70] O'Brien CP, Charney DS, Lewis L, Cornish JW, Post RM, Woody GE, et al. "Priority actions to improve the care of persons with co-occurring substance abuse and other mental disorders: a call to action" Biol Psychiatry, 2004 • 56: 703-13.
- [71] Tunke¹, AR., Pradhan, S. K., *Central nervous system infections in injection drug users*. Infect Dis Clin North Am, 2002. 16(3): p. 589-605.
- [72] Shekar, R., Rice, T. W., Zierdt, C. R, Kallick, C. A, *Outbreak of endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa serotype 011 among pentazocine and tripeleminamine abusers in Chicago*. J Infect Dis, 1985. 151(2): p. 203-8.
- [73] Tuazon, C.u., Hill, R., Sheagren, J. N., *Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia*. J Infect Dis, 1974. 129(3): p. 327-9.
- [74] Graves, M.K., Soto, L., *Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital*. South Med J, 1992.85(4): p. 378-80.
- [75] Chambers, H.F., Morris, D. L., Tauber, M. G., Modin, G., *Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users*. Ann Intern Med, 1987. 106(6): p. 833-6.
- [76] Manoff, S.B., Vlahov, D., Herskowitz, A., Solomon, L., Munoz, A., Cohn, S., Willoughby, S. B., Nelson, K. E., *Human immunodeficiency virus infection and injective endocarditis among injecting drug users*. Epidemiology, 1996. 7(6): p. 566-70.
- [77] Ribera, E., Miro, I. M., Cortes, E., Cruceta, A., Merce, I., Marco, F., Planes, A., Pare, I. C., Moreno, A., Ocana, L, Gatell, J. M., Pahissa, A., *Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users*. Arch Intern Med, 1998. 158(18): p. 2043-50.
- [78] Frontera, IA, Gradon, I D., *Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis*. Clin Infect Dis, 2000.30(2): p. 374-9.
- [79] Stein, M.D., *Medical complications of intravenous drug use*. J Gen Intern Med, 1990. 5(3): p. 249-57.
- [80] Frontera, IA, Gradon, I D., *Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis*. Clin Infect Dis, 2000.30(2): p. 374-9.
- [81] Tuazon, C.v., Sheagren, I. N., *Increased rate of carriage of Staphylococcus aureus*

among narcotic addicts. J Infect Dis, 1974. 129(6): p. 725-7.

[82] Mills, 1., Drew, D., *Serratia marcescens endocarditis: a regional illness associated with intravenous drug abuse*. Ann Intern Med, 1976.84(1): p. 29-35.

[83] Toxibiase 3/95 les complications somatiques de la toxicomanie

[84] Kuo et coll., 2004 ; Vallejo et coll.,2008 ; Miller et coll., 2009) que chez les usagers de drogues non injectables (Gyamathy et coll., 2002 ; Ferreira et coll., 2009).

[85] [HAS, 2007a]

[86] CALDERONLARRANAGA, POBLADOR-POLOU, GONZALEZ-RUBIO *et al.*, 2012

[87]LE MONITEUR DES PHARMACIES, 2015

[88] SFPC, 2015

[89]COMITE NATIONAL POUR L'ÉPILEPSIE, 2010

[90] REYNAUD, 2002]

[91] [ANPAA, 2010]

[92] MARIMBERT, 2007

[93] [SERVICE-PUBLIC.FR, 2014]

[94] GIBIER L. Prise en charge des usagers de drogues. Collection Conduites. Paris : Éditions Doin, 1999, 341 p.

[95]Jacques JP, Figiel C., Drogues et substitution: traitement et prise en charge du sujet

[96] (le médecin et le toxicomane guide pratique)

[97] Ministère de l'emploi et de la solidarité Direction générale de la santé Plaquette à l'intention des pharmaciens d'officine

[98]Fin des carnets à souches : Nouvelles Pharmaceutiques, 1999, 181 : 9

[99] alerte *Santé Canada* dans un communiqué publié le 17 septembre.

[100] P. Courty, Intervenir en toxicomanie, La Découverte, 2005.

Résumé

La toxicomanie est l'usage abusif de substances telles que la drogue et l'alcool qui mène à une dépendance physique mais aussi psychologique

Elle se caractérise par la rencontre entre une substance, un individu et un environnement déterminé. Le rôle du pharmacien est de retarder le plus possible cette rencontre à travers le relai des campagnes de prévention de l'Etat, les conseils aux parents et aux proches, et grâce à l'orientation vers des structures d'aide et de conseil. Il intervient aussi au niveau de la prévention secondaire, en fournissant aux usagers de drogues du matériel stérile, des conseils de prévention des risques et un accueil pouvant ouvrir un dialogue entre le pharmacien et le patient. Le but étant l'orientation vers des professionnels de santé pouvant les prendre en charge sans porter de jugement moralisateur. Le patient doit être conscient de sa dépendance pour espérer entamer un traitement de substitution orale. Le devoir du pharmacien est de l'accompagner dans cette démarche, de la phase d'initiation jusqu'à un éventuel arrêt du traitement. De nombreuses améliorations pourraient être apportées afin que le pharmacien puisse s'investir d'avantage et mieux s'intégrer dans un dispositif dans lequel il a une place légitime

ملخص

الإدمان هو إساءة استخدام مواد مثل المخدرات والكحول مما يؤدي إلى الاعتماد الجسدي والنفسي.

يتميز بالتلاقي بين مادة وفرد وبيئة محددة. ويتمثل دور الصيدلي في تأخير هذه المواجهة قدر الإمكان من خلال نقل حملات الوقاية في الدولة ، ونصح الآباء والأقارب ، وتوجيههم إلى هياكل المساعدة والمشورة. يتدخل أيضاً على مستوى الوقاية الثانوية ، من خلال تزويد متعاطي المخدرات بمواد معقمة ، وتقديم المشورة بشأن الوقاية من المخاطر والترحيب الذي يمكن أن يفتح حواراً بين الصيدلي والمريض. والهدف من ذلك هو إحالتهم إلى المهنيين الصحيين الذين يمكنهم الاعتناء بهم دون إصدار أحكام أخلاقية. يجب أن يكون المريض على دراية باعتماده على أمل أن يبدأ العلاج البديل عن طريق الفم. واجب الصيدلي هو مرافقة المريض في هذه العملية ، من مرحلة البدء إلى التوقف النهائي عن العلاج. يمكن إجراء العديد من التحسينات بحيث يمكن للصيدلي أن يستثمر أكثر وأن يندمج بشكل أفضل في نظام يكون له فيه مكان شرعي.

Abstract

Addiction is the misuse of substances such as drugs and alcohol that leads to physical and psychological dependence.

It is characterized by the encounter between a substance, an individual and a determined environment. The pharmacist's role is to delay this encounter as much as possible by relaying the State's prevention campaigns, by advising parents and relatives, and by directing them to help and advice structures. He also intervenes at the level of secondary prevention, by providing drug users with sterile material, advice on risk prevention and a welcome that can open a dialogue between the pharmacist and the patient. The aim is to refer them to health professionals who can take care of them without making moralizing judgments. The patient must be aware of his or her dependency in order to hope to begin oral substitution treatment. The pharmacist's duty is to accompany the patient in this process, from the initiation phase to the eventual cessation of treatment. Numerous improvements could be made so that the pharmacist can invest more and better integrate himself into a system in which he has a legitimate place.