

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA1-

UNIVERSITE BLIDA1
FACULTE DE MEDECINE



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

***PROFILS DE CONSOMMATION DES DROGUES DURES :
CAS DU CENTRE DE CURE ET DE DESINTOXICATION
DE CHU FRANTZ FANON***

Mémoire de fin d'études
PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Session : juin 2014

Encadré par :

-Docteur **BOUFATEH .F** Assistante en toxicologie.

Présenté par :

- AOUIZ ASSIA.
- BOUSALHIH FATMA ZOHRA.
- BOUADDA IKRAM ROUMAISSA.

Soutenu publiquement devant le jury composé de :

- Pr **GHARBI .A** Maitre de conférences classe A en chimie analytique.
- Dr **ZOUANI .A** Maitre assistante hospitalo-universitaire en Toxicologie.
- Dr **GUERFI .B** Maitre assistante hospitalo-universitaire en chimie thérapeutique.

En préambule à ce mémoire nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a aidé durant ces longues années d'étude et qui nous a donné la force, la patience et le courage d'accomplir ce Modeste travail.

On remercie très chaleureusement notre chère promotrice Madame le Docteur BOUFATAH .F qui nous a permis de bénéficier de son encadrement Les conseils qu'elle nous a prodigués, la patience, la confiance qu'elle nous a témoignés ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche. Ainsi que l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

On tient à remercier Docteur HABIBECH chef de service de centre de cure et de désintoxication de l'unité Frantz fanon de CHU Blida pour son accueil, son aide, son attention et sa gentillesse tout au long de la durée du stage.

On remercie aussi l'ensemble des personnes de l'unité de toxicomanie, pour leurs conseils avisés, leur sympathie et la bonne humeur partagée.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury .Merci d'avoir accepter d'examiner notre travail et de l'enrichir par vos propositions.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant toutes nos années d'études pour la richesse et la qualité de leur enseignement.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci

Nulla œuvre n'est exaltante que celle réalisée avec le soutien moral et financier des personnes qui nous sont proches.

J'offre les DEDICACES de ce travail à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouve ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A la mémoire de mes grands parents que Dieu aient leurs âmes.

A Mes sœurs Sara et Meriem, mon frère Mohamed, mon beau-frère Ahmed, pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour me permettre de suivre mes études dans les meilleures conditions possibles et n'avoir jamais cessé de m'encourager tout au long de mes années d'étude.

A mon petit ange Abd elwadoud, qui nous a donné un autre goût à vivre.

Spécialement à Amina Hamraoui et Amina Chenini, avec qui j'ai partagé mes plus beaux souvenirs et les sympathiques moments, Merci pour le soutien moral, Merci d'être avec moi. J'espère que notre amitié dure l'éternité.

A Tous mes Professeurs et Amis Redha belkacemi, Housseem belati Assia yamoun, Khaoula khouloughli, Sara, Dr. Samira bakhti dont la disponibilité, le savoir faire et le soutien ne m'ont jamais fait défaut.

Je le dédie d'une façon spéciale à mes binômes Zola et Ikram qui m'ont accompagné dans la réalisation de ce travail. à qui je suis très reconnaissante.

AOUIZ Assia

Je dédie du fond du cœur ce mémoire ...



A Mes chers parents

Ce mémoire est le fruit de votre amour, de votre courage et surtout des sacrifices Consentis à ma réussite Sans vous je n'en serais pas là.

Pour vos conseils, votre confiance et votre soutien tout au long de mes études et pour tout ce que vous m'apportez au quotidien.

Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fière.

Ma Chère MAMA, Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Mon Cher PAPA, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et Vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma sœur Docteur en Médecine dentaire Nassima ...

Mon ange gardien et mon fidèle accompagnante dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Pour m'avoir encouragé tous les jours je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Ma petite sœur khaoufifa, Que DIEU te garde mon bébé.

A toi frère Minou, Je t'exprime mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mon petit FouFou, Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A la mémoire de mes grands parents.

A mon âme sœur Seyfeddine :

Qui a su être tolérant devant le stress que je lui ai infligé. Pour tout son amour, sa patience et le bonheur qu'il m'apporte. Pour m'avoir épaulé moralement tous les jours, qui, je l'espère, saura être à l'écoute, m'épauler tout le restant de ma vie.

A mes copines Razika et souhir

Pour votre sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement.

A Nesrine, khadija et samia

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A toi IKO et ASSOÛ

*Je vous adore mes belles que Dieu vous protège et vous garde
Pour tous les moments qu'on a passé ensemble
Pour toutes les aventures qu'on a vécues chaque fois
Merci d'être avec moi.*

A tous mes collègues de 6^{ème} année pharmacie.

Bousalrif F/Z

Je dédie ce mémoire ...

A mes parents, pour qui aucun mot n'est assez fort pour témoigner de ma gratitude, mon amour, ma reconnaissance, pour tous ce qu'ils m'ont donné... et tous ce qu'ils représentent pour moi.

mon cher papa qui m'a accompagné tout le long de ma scolarité, m'a encouragé, et a conclu mon parcours universitaire en me guidant dans l'élaboration de mon travail.

maman, tout spécialement, pour son amour, sa douceur et sa présence dans les moments difficiles.

A mon mari Oualid, à qui j'ai causé beaucoup de désagréments à cause de mes études et qui m'a assisté, encouragé et poussé à aller toujours de l'avant. Merci à lui d'avoir supporter avec moi les périodes délicates et les péripéties de ces deux dernières années.

A mes beaux parents, pour leur gentillesse extrême ainsi que pour leurs encouragements sans cesse renouvelés.

A mes frères Islam et Yacine, à qui je formule les meilleurs souhaits.

A ma sœur Meriem l'expert comptable, qui m'a chouchouté, dorloté et m'a montré le chemin de la réussite.

A ma sœur Houda l'architecte, et Fedoua de l'école supérieure, future grande gestionnaire.

A toute ma famille, ma belle famille.

A mes amies Assou et Zola pour leur complicité et surtout leur gentillesse sans limites.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTES DES FIGURES	xiii
LISTE DES ABREVIATIONS	xv
INTRODUCTION GENERALE	1

CHAPITRE I : GENERALITES

I. 1. Définitions des drogues et leurs usages	4
I.1.1. Les drogues	4
I.1.2. L'usage simple et nocif	4
I.2. Rappel physiopathologique sur le système de récompense	5
I.2.1. Régions cérébrales et circuits neuronaux impliqués dans le système de récompense	5
I.2.2. Les neurotransmetteurs	6
I.3. Toxicomanie et pharmacodépendance	7
I.3.1. La toxicomanie	7
I.3.2. La pharmacodépendance	8
I.4. Autres terminologies	9
I.4.1. Overdose	9
I.4.2. Etat d'abstinence	9

CHAPITRE II : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ET MARCHE MONDIAL DES DROGUES

II.1. Vue d'ensemble	10
II.2. Marché mondial des drogues dures	11
II.2.1. Les opioïdes	11
II.2.2. La cocaïne	12
II.2.3. Les amphétamines	13
II.2.4. Poly consommation et usage non médical des médicaments délivrés sur ordonnance	13
II.3. Tendances de l'usage de drogues illicites en Afrique	13
II.4. Tendances de l'usage de drogues illicites en Algérie	15

CHAPITRE III : CLASSIFICATION DES DROGUES DURES

III.1. Classification selon les effets	16
III.1.1. Classification selon Lewin (1928)	16
III.1.2. Classification selon Delay et Deniker 1957	16
III.1.3. Classification selon Thuillier et Pelicier	17
III.2. Classification en fonction du pouvoir toxicomanogène	17
III.2.1. Selon L'OMS 1971	17
III.2.2. Selon le rapport PELLETIER 1978	18
III.2.3. Classification De G. Nahas Et R. Trouve 1981	19
III.3. Classifications juridiques	19
III.3.1. Droit international	19
III.3.2. Autres classifications	20
III.4. Classification drogue dure/drogue douce	21

CHAPITRE IV : DROGUES DURES

IV.1. LES STIMULANTS

IV.1.1. Etude toxicologique de la cocaïne	22
--	----

IV.1.1.1.Introduction	22
IV.1.1.2.Propriétés physicochimiques	22
IV.1.1.3.Dénominations	23
IV.1.1.4.Origine et préparation	23
IV.1.1.5.Formes et propriétés physicochimiques	24
IV.1.1.6.Modes de consommation	24
IV.1.1.7.Toxicocinétique	25
IV.1.1.8. Mécanisme d'action	26
IV.1.1.9. Effets recherchés	28
IV.1.1.10.Toxicité	28
IV.1.1.11.toxicité et polyconsommation	33
IV.1.2.Etude toxicologique des amphétamines	34
IV.1.2.1. Introduction	34
IV.1.2.2. Propriétés physicochimiques	35
IV.1.2.3.Dénominations	35
IV.1.2.4.Origine	35
IV.1.2.5.Formes	36
IV.1.2.6.Modes de consommation	36
IV.1.2.6.a) L'amphétamine	36
IV.1.2.6.b) Méthamphétamine	36
IV.1.2.6.c) L'ecstasy (MDMA)	36
IV.1.2.7. Toxicocinétique	36
IV.1.2.7.a) L'amphétamine	36
IV.1.2.7.b) Méthamphétamine	38
IV.1.2.7.c) L'ecstasy (MDMA)	39
IV.1.2.8.Mécanisme d'action des amphétamines	41
IV.1.2.8.a) L'amphétamine	41
IV.1.2.8.b) Méthamphétamine	42
IV.1.2.8.c) L'ecstasy (MDMA)	43
IV.1.2.9. Effets somatiques et psychiques des amphétamines	44
IV.1.2.10.Toxicité	45
IV.1.2.10.a) L'amphétamine	45
IV.1.2.10.b) Méthamphétamine	47
IV.1.2.10.c) L'ecstasy (MDMA)	48
IV.2.LES DEPRESSEURS	
IV.2.1.Opiacés et opioïdes	50
IV.2.1.1.Introduction	50
IV.2.1.2.Culture et récolte de l'opium	50
IV.2.1.3.Classification	51
IV.2.1.4. Récepteurs aux opiacés	53
IV.2.1.5. Mécanisme d'action des opiacés	54
IV.2.1.6. Pharmacodynamic	55
IV.2.2. Etude toxicologique de la morphine	56
IV.2.2.1. Introduction	56
IV.2.2.2. Caractéristiques physico-chimiques	56
IV.2.2.3. Origine	56
IV.2.2.4. Dénomination	56
IV.2.2.5.Formes galéniques	57
IV.2.2.6. Mésusage de la morphine	57
IV.2.2.7. Modes de consommation	58
IV.2.2.8. Toxicocinétique	58
IV.2.2.9.Mécanisme d'action	60

IV.2.2.10.Toxicité	60
IV.2.2.11. Toxicité et polyconsommation	62
IV.2.3. Etude toxicologique de l'héroïne	63
IV.2.3.1.Introduction	63
IV.2.3.2.Propriétés physicochimiques	63
IV.2.3.3.Synthèse	64
IV.2.3.4.Les Formes	64
IV.2.3.5.Modes de consommation	66
IV.2.3.6.Toxicocinétique	67
IV.2.3.7.Mécanisme d'action	68
IV.2.3.8. Effets recherchés	69
IV.2.3.9.Toxicité	69
IV.2.4. Etude toxicologique de la buprénorphine	75
IV.2.4.1.Introduction	75
IV.2.4.2.Propriétés physico-chimiques	75
IV.2.4.4.Formes galéniques	76
IV.2.4.5. BHD et traitement de substitution aux opiacés	77
IV.2.4.6.Mésusage de la BUP	77
IV.2.4.7.Modes de consommation	77
IV.2.4.8.Toxicocinétique	79
IV.2.4.9.Mécanisme d'action	81
IV.2.4.10.Toxicité	81
IV.2.4.10.a) Toxicité de la BHD utilisée dans le cadre d'un traitement substitutif	81
IV.2.4.10.b) Toxicité due à un mésusage de la BHD	82
IV.2.5.Etude toxicologique de la méthadone	85
IV.2.5.1. Introduction	85
IV.2.5.2.caractéristiques physicochimiques	85
IV.2.5.3.Origine	85
IV.2.5.4.Les Formes galéniques	86
IV.2.5.5.La méthadone et traitement de substitution aux opiacés	87
IV.2.5.6.Mésusage de la méthadone	87
IV.2.5.7.Modes de consommation en mésusage	88
IV.2.5.8.Toxicocinétique	88
IV.2.5.9.Mécanisme d'action	91
IV.2.5.10. Toxicité	91
IV.2.5.11. Toxicité et poly-consommation	94
CHAPITRE V : TRAITEMENT	
V .1. Traitement des intoxications aiguës	95
V .1.1.Les stimulants	95
V .1.1.1.La Cocaïne	95
V.1.1.1.a) Traitement évacuateur	95
V.1.1.1.b) Traitement symptomatique	95
V.1.1.2.Les Amphétamines	96
V .1.2.Les dépresseurs (opiacés)	96
V .1.2.a) Traitement évacuateur	96
V .1.2. b)Traitement symptomatique	96
V .1.2. c)Traitement antidotal (spécifique)	97
V.2.Traitement et prise en charge des toxicomanes majeurs	98
V.2.1.Traitements de substitution adoptés	98
V.2.1.1.Traitements de substitution aux opiacés (TSO)	99
V.2.1.2. Les autres traitements de substitution	100
V.2.2.Cas des stimulants	101

V.2.2.1.La cocaïne	101
CHAPITRE VI : DEPISTAGE ET DOSAGE DES DROGUES DURES	
VI.1. Milieux d'analyses	103
VI.1.1.Nature des prélèvements	103
VI.1.2.Avantages et inconvénients des principales matrices biologiques	104
VI.1.3. Procèdes de manipulation préanalytique	104
VI.1.4.Délai du prélèvement	105
VI.2. Les techniques de dépistage et de dosage des principales drogues dures	105
VI.2.1.Les stimulants	105
VI.2.1.1.Cocaïne	105
VI.2.1.1.a) Méthodes de dépistage (qualitatives)	105
VI.2.1.1.b) Méthodes de dosage (quantitatives)	106
VI.2.1.2. Les amphétamines	107
VI.2.1.2.a) Méthodes de dépistage (qualitatives)	107
VI.2.1.2.b) Méthodes de dosage (quantitatives)	107
VI.2.2.Les dépresseurs	108
VI.2.2.1.Les opiacés	108
VI.2.2.1.a) Méthodes de dépistage par immunochimie (qualitatives)	108
VI.2.2.1.b) Méthodes de dosage (quantitatives)	109
INTRODUCTION ET OBJECTIFS	111
CHAPITRE I : POPULATION ETUDIEE	112
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE	113
CHAPITRE III : RESULTAT	114
CHAPITRE IV : DISCUSSION	130
CONCLUSION DE LA PARTIE PRATIQUE	141
CONCLUSION GENERALE	
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N° 1 :	Prévalence annuelle de l'usage du cannabis, d'opioïdes, de cocaïne, d'amphétamine et d "ecstasy, par région, en Afrique	14
Tableau N° 2 :	Total général de quantité saisi en Algérie dans l'année 2012 ,2013 et en mois du janvier 2014	15
Tableau N° 3 :	Exemple de classification de quelques drogues selon l'OMS	18
Tableau N° 4 :	Exemple de classification de quelques drogues selon Pelletier	18
Tableau N° 5 :	Exemple de classification de quelques drogues selon G.Nahas et R.Trouve	19
Tableau N° 6 :	Propriétés physicochimiques des principales formes de la cocaïne	24
Tableau N° 7 :	Modes de consommation des principales formes de cocaïne	24
Tableau N° 8 :	Tableau représentant les propriétés physicochimiques des amphétamines	35
Tableau N° 9 :	Tableau regroupant les principales appellations des amphétamines	35
Tableau N°10 :	Les principales formes des amphétamines	36
Tableau N°11 :	Nomenclature des récepteurs aux opiacés	54
Tableau N°12 :	Sélectivité de l'activité des principaux opioïdes et peptides endogènes sur les différents récepteurs	54
Tableau N°13 :	Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes	55
Tableau N°14 :	Principales formes galéniques de la morphine, les spécialités commercialisées, leurs dosages ainsi que les posologies recommandées	57
Tableau N°15 :	Caractéristiques des formes les plus connues d'héroïnes	65
Tableau N°16 :	Principales formes galéniques de la Buprénorphine, les spécialités commercialisées, leurs dosages, les posologies recommandées ainsi que ses indications	76
Tableau N°17 :	Principales formes galéniques de la méthadone, leurs dosages les spécialités commercialisées, les indications recommandées ainsi que ses posologies	86
Tableau N°18 :	Concentrations thérapeutiques de méthadone et proportions des formes dextrogyre et lévogyre	89
Tableau N°19 :	Concertations toxiques et létales de méthadone	93
Tableau N°20 :	Tableau comparatif des principales caractéristiques de la méthadone et la Buprénorphine	100
Tableau N°21 :	Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des principales matrices biologiques	104
Tableau N°22 :	Procédés de manipulation préanalytique devant les prélèvements de sang, cheveux et urine	104
Tableau N°23 :	Tableau récapitulatif des demi-vies sanguines des drogues dures ainsi que leurs différents temps de détection dans les urines et les cheveux	105
Tableau N°24 :	Répartition de consommation de drogues dures au cours de la vie selon le sexe	115
Tableau N°25 :	Répartition des patients selon l'âge (moins de 18 ans et plus de 18ans)	115
Tableau N°26 :	Répartition des sujets selon leur lieu de résidence	116
Tableau N°27 :	Répartition des individus selon le parcours scolaire	116
Tableau N°28 :	Répartition des patients selon le type d'activité exercée	117
Tableau N°29 :	Répartition Des patients selon l'appartenance sociale	117
Tableau N°30 :	Répartition des sujets selon leur état civil	118

Tableau N°31 :	Répartition des sujets selon l'état civil de leurs parents	118
Tableau N°32 :	Répartition des sujets selon la présence des parents au domicile	118
Tableau N°33 :	Répartition des individus selon leurs antécédents juridiques	119
Tableau N°34 :	Répartition des toxicomanes selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus	119
Tableau N°35 :	Types et pourcentages de consommation des drogues initiales	119
Tableau N°36 :	Répartition des toxicomanes selon l'âge de début de consommation de drogues dures	120
Tableau N°37 :	Pourcentage de consommation des différentes drogues dures	120
Tableau N°38 :	Moyennes des doses journalières ainsi que la plus grande et la plus petite dose des différentes drogues dures consommées par les toxicomanes	122
Tableau N°39 :	Modes de consommation de l'héroïne par les toxicomanes	122
Tableau N°40 :	Les modes de consommation de la BUP par les toxicomanes	122
Tableau N°41 :	Les modes de consommation de la cocaïne par les toxicomanes	123
Tableau N°42 :	Le mode de consommation du crack par les toxicomanes	123
Tableau N°43 :	Les modes de consommation du crystal par les toxicomanes	124
Tableau N°44 :	Le mode de consommation de l'ecstasy par les toxicomanes	124
Tableau N°45 :	Prix moyen du gramme ou du comprimé des drogues dures et son équivalence en euro	124

LISTE DES FIGURES

Figure N°01 :	Circuit dopaminergique	6
Figure N°02 :	Représentation schématique des principales structures cérébrales et des neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance	7
Figure N°03 :	Prévalence annuelle de l'usage de drogues illicites dans la population âgée de 15 à 64 ans, 2008-2010	10
Figure N°04 :	Prévalence de l'usage d'opioïdes (héroïne, opium et usage non médical d'opioïdes synthétiques) en 2010	11
Figure N°05 :	Prix de production de l'opium en Afghanistan par rapport aux prix de détail de l'héroïne en Europe occidentale et centrale, 1998-2011	12
Figure N°06 :	Structure moléculaire de la cocaïne (Méthylbenzoylecgonine)	22
Figure N°07 :	Métabolisme de la cocaïne	26
Figure N°08 :	Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique	27
Figure N°09 :	Les différentes voies métaboliques de l'amphétamine	37
Figure N°10 :	Les différentes voies métaboliques de la méthamphétamine	39
Figure N°11 :	Schéma des deux voies majeures de métabolisation du MDMA	40
Figure N°12:	Structure de l'amphétamine et de la dopamine	41
Figure N°13:	Evénements cellulaires et moléculaires impliqués dans la dégénérescence des terminaisons dopaminergiques induite par la METH et l'apoptose neuronale dans le striatum	43
Figure N°14:	Déchaussement des dents des usagers de méthamphétamine	47
Figure N°15:	<i>Papaver somniferum</i> ; (A et B) Sommités florales, (C) Fruit (pavot)	50
Figure N°16:	Les pays producteurs de l'opium	51
Figure N°17:	Structures de base des deux principaux groupes d'opiacés naturels	52
Figure N°18:	Représentation schématique du récepteur μ et de l'interaction avec la protéineG	55
Figure N°19:	Structure moléculaire de la morphine	56
Figure N°20:	Structure moléculaire de l'héroïne	63
Figure N°21:	Procédé de synthèse de l'héroïne	64
Figure N°22:	Schéma représentatif de métabolisme de l'héroïne	67
Figure N°23:	Structure moléculaire de la buprénorphine	75
Figure N°24:	Principales voies métaboliques de la Buprénorphine	80
Figure N°25:	Livedo nécrosant unilatéral de l'avant bras et de la main secondaire à des injections répétées de BUP dans l'artère humérale	84
Figure N°26:	Structure moléculaire de la méthadone	85
Figure N°27:	Schéma métabolique de la méthadone	90
Figure N°28:	Structure chimique de la naloxone	97
Figure N°29:	Structure chimique de la Naltrexone	98
Figure N°30:	Disponibilité de traitement de substitution aux opiacés en 2010 dans le monde	99
Figure N°31:	Schéma explicatif du principe de dosage par EMIT	106
Figure N°32:	Molécules opiacées reconnues par l'anticorps non-opiacés	109
Figure N°33:	Molécules opiacés non reconnues par l'anticorps non-opiacés	109
Figure N°34:	Fiche de renseignement	114
Figure N°35:	Secteur représentatif de consommation des drogues dures au cours de la vie selon le sexe	115
Figure N°36:	Histogramme représentatif de répartition des patients selon l'âge (moins de 18 ans et plus de 18 ans)	115
Figure N°37:	Secteur représentatif de la répartition des sujets selon leur lieu de	116

	résidence	
Figure N°38:	Histogramme représentatif de la répartition des toxicomanes selon le parcours scolaire	116
Figure N°39:	Histogramme représentatif de la répartition des patients selon le type d'activité exercée	117
Figure N°40:	Histogramme représentant la répartition des patients selon l'appartenance sociale	117
Figure N°41:	Histogramme représentatif de la répartition des sujets selon leur état civil	118
Figure N°42:	Histogramme représentatif de la répartition des sujets selon l'état civil de leurs parents	118
Figure N°43:	Secteur représentatif de la répartition des sujets selon la présence des parents au domicile	118
Figure N°44:	Secteur représentatif de la répartition des individus selon leurs antécédents juridiques	119
Figure N°45:	Histogramme représentatif de la répartition des toxicomanes selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus	119
Figure N°46:	Histogramme représentatif de la répartition des toxicomanes selon l'âge de début de consommation des drogues dures	120
Figure N°47:	Histogramme représentatif de la consommation des drogues dures au cours de la vie	121
Figure N°48:	Histogramme représentatif de la consommation des drogues dures au cours du dernier mois	121
Figure N°49:	secteur représentatif des modes de consommation de l'héroïne par les toxicomanes	122
Figure N°50:	secteur représentatif des modes de consommation de la BUP par les toxicomanes	122
Figure N°51:	secteur représentatif des modes de consommation de la cocaïne par les toxicomanes	123
Figure N°52:	Secteur représentatif du mode de consommation du crack par les toxicomanes	123
Figure N°53:	Secteur représentatif des modes de consommation du crystal par les toxicomanes	124
Figure N°54:	Secteur représentatif du mode de consommation de l'ecstasy par les toxicomanes	124
Figure N°55:	Histogramme représentatif de la consommation du tabac par les toxicomanes	125
Figure N°56:	Histogramme représentatif de la consommation du tabac par les toxicomanes selon le sexe	125
Figure N°57:	Histogramme représentatif de la consommation de l'alcool par les toxicomanes	125
Figure N°58:	Histogramme représentatif de la consommation de l'alcool par les toxicomanes selon le sexe	125
Figure N°59:	Histogramme représentatif de l'association de la cocaïne avec l'alcool par les toxicomanes	126
Figure N°60:	Histogramme représentatif de la consommation de cannabis par les toxicomanes	126
Figure N°61:	Histogramme représentatif de la consommation de cannabis par les toxicomanes selon le sexe	126

Figure N°62:	Histogramme représentatif de la consommation de psychotropes par les toxicomanes	127
Figure N°63:	Histogramme représentatif de la consommation de psychotropes par les toxicomanes selon le sexe	127
Figure N°64:	Histogramme représentatif de l'association de la buprénorphine avec les benzodiazépines par les toxicomanes	127
Figure N°65:	Secteur représentatif du taux de problèmes sanitaires constatés dans notre échantillon	128
Figure N°66:	Histogramme représentatif de la répartition des principaux et problèmes sanitaires constatés	128
Figure N°67:	Secteur représentatif du taux d'injecteurs de drogues dans notre échantillon	129
Figure N°68 :	Secteur représentatif du taux de partage de seringue parmi les injecteurs	129
Figure N°69 :	Secteur représentatif du profil sérologique du HIV chez les injecteurs de drogues	129
Figure N°70 :	Secteur représentatif du profil sérologique du HBV chez les injecteurs de drogues	129
Figure N°71 :	Secteur représentatif du profil sérologique du HCV chez les injecteurs de drogues	129

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH :	Hormone antidiurétique
AEEE:	Anhydroecgonine éthylester
AEME :	Anhydroecgonine-méthylester
AEME:	Anhydroecgonine méthylester
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AMPA:	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique
ATV:	Air tégmentale ventrale
AVC :	Accidents vasculaire cérébraux
BBD :	Buprénorphine bas dosage
BDB :	Benzodioxazolylbutanamine
BE:	Benzylecgonine
BHD:	Buprénorphine haut dosage
BUP :	Buprénorphine
BUPG:	Buprénorphine- glucuronide
BZD :	Benzodiazépine
BZE:	Benzylecgonine
CCM :	Chromatographie en couche mince
CE :	Cocaéthylène
CIM :	Classification internationale des maladies
CIVD :	Coagulation intra vasculaire disséminée
CLHP /DAD :	Chromatographie liquide couplé à un détecteur à barrette diode
COMT :	Cathécol-orthométhyl transférase
CPG /MS :	Chromatographie en phase gazeuse couple à la spectrophotométrie en masse

CPG/FID :	Chromatographie en phase gazeuse couplée au détecteur à ionisation de flamme
DA:	Dopamine
DAT :	les Bloqueurs des transporteurs de la dopamine
DL50 :	Dose létale 50
DOP:	Delta Opioid Peptide
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual
EC:	Electrophorèse capillaire
EDDP :	2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
EEE:	Ecgonine éthylester
ELISA :	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMDP :	Le 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine.
EME :	Ecgonine méthylester
EME:	Ecgonine méthylester
EMIT :	Réaction immuno-enzymatique en phase homogène
ERO :	Espèces réactives de l'oxygène
FDA :	Food and Drugs Administration
FPH :	Effet du premier passage hépatique
FPIA :	Fluorescence Polarization Immunoassay
FQ (ORL1) :	le récepteur nociceptine/orphanine
GABA :	L'acide γ -aminobutyrique
GHB:	Acide gamma-hydroxybutyrique
GluR	Sous unités glutaminergiques
HHMA :	3,4-dihydroxyméthamphétamine
HMA :	4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine
HMMA :	4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine
HPLC/SM :	Chromatographie en phase liquide à haute performance couplé à la spectrophotométrie en masse.
HPLC/UV :	Chromatographie en phase liquide à haute performance couplé à l'ultra violet
5-HT	5hydroxy triptamine (sérotonine)
IMAO :	inhibiteur de la monoamine oxydase
IRA :	Insuffisance rénale aigue.
IRS :	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
IUPHAR :	International Union of Pharmacology
KOP:	Kappa Opioid Peptide
LC-MS/MS :	La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.
LSD:	Le Diéthylamide de l'acide lysergique
M3G :	Morphine-3-glucuronide
M6G :	Morphine-6-glucuronide
MA:	Monoamine
MAM :	Monoacétylmorphine
MAO :	Monoamine oxydase
MBDB :	Méthylbenzodioxazolylbutanamine
MDA :	Méthylènedioxyamphétamine
MDEA :	3,4-méthylènedioxy-N-ethylamphétamine
MDMA:	3,4-méthylènedioxyméthamphétamine

M-OH-BZE:	Méta-hydroxy-benzoylecgonine
MOP:	Mu Opioid Peptide
4MTA:	4-Methylthioamphetamine
NA :	Noradrénaline
N-BUP :	Norbuprénorphine
NBUPG:	Norbuprénorphine-glucuronide
NET :	NorEpinephrine <i>Transporter</i>
NO :	Monoxyde d'azote
norBZE:	Nor- Benzoylecgonine
OMS:	Organisation mondiale de la santé
ONOO :	Ion peroxy-nitrite
ONU:	Organisation des Nations Unies
ONUDC:	Office des nations unies contre la drogue et le crime
P-OH-BZE:	P-hydroxy-benzoylecgonine
POMC :	proopiomélanocortine
PPSI:	Potentiel postsynaptique inhibiteur
R 5-HT3	Récepteur 5hydroxy triptamine 3
RIA :	Les techniques radio-immunologiques
SERT :	Serotonin <i>transporter</i>
THC :	Tétrahydrocannabinol
TSO :	Traitement de substitution aux opiacés
UDP :	l'uridine-5'-diphosphate
UGT_{2B7} :	UDP-Glucuronosyltransferase-2B7
VIH :	Virus d'immuno déficience humain
VMAT:	les transporteurs vésiculaires membranaires

La toxicomanie est une pathologie addictive, responsable de conséquences nombreuses, tant sur le plan sanitaire que sociale, il s'agit d'un phénomène global, touchant tous les pays du monde, ainsi, en 2010, vingt sept millions d'usagers problématiques de drogues ont été recensés, ce qui représente 0,6% de la population adulte mondiale. (ONUDDC, 2012)

Les drogues consommées sont très variables, tant sur leur nature que sur leur action et plusieurs classifications ont été proposées, selon que leur fondement, soit scientifique, sanitaire ou juridique, d'autres classifications ont été le fruit du langage courant mais présentent un intérêt majeur dans l'évaluation des risques, tel que la classification (drogue dure-drogue douce), et bien que cette terminologie soit dépassée par les nouvelles connaissances (usage doux et dur des drogues, émergence de nouvelles substances...), elle est encore utilisée par de nombreux chercheurs. (Gervasoni JP, 2009)

Une drogue dure est en général définie par son potentiel toxique conduisant à de lourdes conséquences psychiques et physiques et pouvant entraîner la mort, l'héroïne et ses variantes, la cocaïne et les amphétamines en sont les principales représentantes, ces drogues bien que différentes par leur structure et leur mécanisme d'action, agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux neuronaux (système de récompense), et conduisent à une augmentation extracellulaire de dopamine, à l'origine des phénomènes de dépendances et de tolérance, elles sont également caractérisées par des toxicités variables sur l'organisme humain, et à fortes doses elles peuvent entraîner la mort.

Les connaissances médicales et analytiques actuelles permettent, dans certaines limites, le traitement avec succès des intoxications aiguës à ces substances, les résultats du traitement de la dépendance, quant à eux, restent aléatoires et dépendent en grande partie de la volonté des patients. Les traitements de substitution, bien que considérés comme une arme à double tranchant, constituent un saut majeur dans le parcours de lutte contre la drogue et la toxicomanie.

Une analyse exhaustive de la situation épidémiologique actuelle sur la consommation des drogues dures en Algérie paraît très difficile, vu le caractère limité des données récentes, or, il

est primordial, devant tout problème de santé publique de bien décrire ses différentes composantes, afin de pouvoir traiter et prévenir son expansion. Et alors que, toute l'attention des autorités est focalisée sur la consommation du cannabis, tabac et alcool, une multitude de drogues dures, aux conséquences sanitaires et sociales désastreuses est entrain d'envahir le marché noir des drogues et notre société par la même occasion, ainsi, et afin de mieux décrire ce nouveau fléau social et d'enrichir d'avantage nos banques de données, ce travail a été entrepris, dans le but de décrire les différents profils de consommation des drogues dures et de leurs usagers dans notre pays.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Avant d'aborder notre sujet, il nous semble nécessaire de donner quelques définitions et rappels fondamentaux concernant les drogues, leurs types d'usage ainsi que leurs interactions avec l'organisme vivant, interaction qui conduit souvent à une pathologie addictive de conséquences néfastes qu'est la toxicomanie.

L.1.Définitions des drogues et leurs usages :

* Selon l'OMS (1968), les drogues étaient définies, selon leurs potentialités à entraîner :

- ❖ une **tolérance** à des doses de plus en plus élevés ;
- ❖ une **accoutumance** avec une nécessité d'augmenter les doses pour retrouver les effets recherchés ;
- ❖ une **dépendance physique** avec syndrome de sevrage à l'arrêt ;
- ❖ une **dépendance psychique** avec nécessité d'en reprendre pour retrouver les effets ou calmer le malaise psychique lié à la privation. (Laqueille X, 2009).

* Depuis 1987 :

Les classifications internationales des troubles mentaux, DSM [*Diagnostic and Statistical Manual*], et CIM [Classification internationale des maladies], dénomment les substances objet d'abus «**substances psycho-actives**». Elles sont définies par leur capacité à engendrer une intoxication, un ivresse, un sevrage, un abus, un usage nocif ou une dépendance. (Laqueille X, 2009).

* Selon l'OFDT (Organisme Français des drogues et des toxicomanies) :

Une drogue est définie comme étant un produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non. (Carcel J P, 2006)

L'usage de substances psychoactives peut être soit :

Celui qui n'est ni nocif ni compulsif et regroupe les formes de consommation qui n'entraînent pas de complications somatiques et/ou psychiques.

Cette définition apparemment simple, pose néanmoins des problèmes complexes, d'une part, les consommations même occasionnelles et non abusives peuvent, sur le long terme, exposer à

des risques de dépendance. D'autre part, il existe des circonstances de consommation qui peuvent multiplier considérablement les risques (âge précoce, grossesse...ect) (Morel A, 2004).

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative.

L'abus est caractérisé par une consommation répétée qui provoque des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour l'individu lui-même ou son environnement sans tenir compte du caractère licite ou illicite. (Touzeau D, 2012)

I.2 Rappel physiopathologique sur le système de récompense :

Toutes les substances addictives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central, le système de récompense (ou système mésocorticolimbique) et conduisent à une augmentation extracellulaire de dopamine, neurotransmetteur clé de ce système.

Ce sont des structures limbiques qui sont reliées par ce que l'on appelle le faisceau de la récompense ou du plaisir (figure N°1), il comporte : (Lejoyeu M, 2009)

L'aire tegmentale ventrale (ATV) :

Un groupe de neurones dopaminergique impliqués dans la régulation des émotions, la pensée et la mémoire ainsi que la prévision et la réalisation des comportements. L'ATV reçoit des informations principalement du cortex cérébral et les transmet à son tour au noyau accumbens. (Helena M, 2004)

Le noyau accumbens :

Cette région située au sommet du tronc cérébral, impliquée dans la motivation, l'apprentissage et le signalement de la valeur motivationnelle des stimuli. (Helena M, 2004)

Le cortex préfrontal :

Intervient dans la focalisation de l'attention (Helena M, 2004)

Le septum, l'amygdale et l'hippocampe :

Impliqués respectivement dans les émotions positives, la valence hédonique et les processus de mémorisation liés à la consommation des drogues (Marty A, 2009), (Lejoyeu M, 2009)

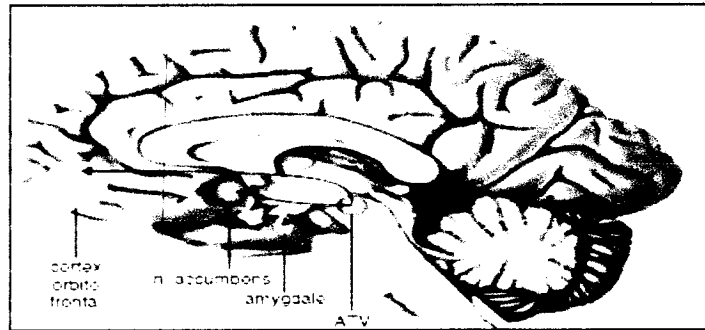


Figure N°1 : Circuit dopaminergique (lejoyeu.M, 2009).

(Laviolle B, 2012)

Les monoamines présentes dans le SNC dont : la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline jouent le rôle de neurotransmetteurs intervenant au niveau du comportement, de la motricité du sommeil et de la régulation de l'humeur.

Elles sont synthétisées dans les neurones pré synaptiques à partir d'acides aminés puis stockées dans des vésicules ou en présence du Ca^{2+} et d'influx nerveux, elles sont libérées dans la fente synaptique. Elles peuvent alors se fixer sur les récepteurs post synaptiques et transmettre l'influx nerveux. Par la suite ces neuromédiateurs sont soit :

- Détruits dans la fente par des enzymes : catéchol-orthométhyl transférases (COMT) ;
- Ou recaptées par la membrane des terminaisons pré synaptiques. Elles sont restockées et mises en attente d'un nouvel influx nerveux ou détruits par la mono amine oxydase (MAO).

Lors de l'administration aiguë d'une drogue, la dopamine est libérée en quantité supraphysiologique, ce qui a pour conséquence immédiate une modification des signaux cellulaires (Lejoyeu M ,2009)

Schématiquement, la voie dopaminergique peut être activée de deux façons :

- Une activation directe* qui:
 - soit favorisent la libération de dopamine (amphétamine, méthamphétamine) ;
 - soit inhibent sa recapture (cocaïne, méthylphénidate) au niveau des terminaisons dans le noyau accumbens. (Marie N, 2012)

-*Une activation indirecte* par levée d'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV (normalement assurée par des interneurons GABAergiques) : Cas des opioïdes et cannabis qui agissent sur leur récepteurs respectifs opioïdes et cannabinoïdes situés sur les interneurons GABAergiques et conduisent à une diminution de l'inhibition du neurone dopaminergique et

par conséquent une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens. (Marie N, 2012).

Le système dopaminergique

La dopamine est serte, une molécule centrale dans la mise en place des processus de dépendance, mais d'autres neurotransmetteurs jouent aussi un rôle, et les informations reçues sont traitées par un ensemble complexe de circuits neuronaux (figure N°2). Plusieurs neurotransmetteurs et neuromodulateurs sont impliqués, les principaux étant le GABA, le glutamate, la sérotonine, la noradrénaline et les peptides opioïdes. L'implication de ces neurotransmetteurs peut être indirecte, via les interactions qu'ils peuvent avoir avec le système dopaminergique, et/ou directe, avec des modifications spécifiques de ces systèmes dans les processus de dépendance. (Marie N, 2012)

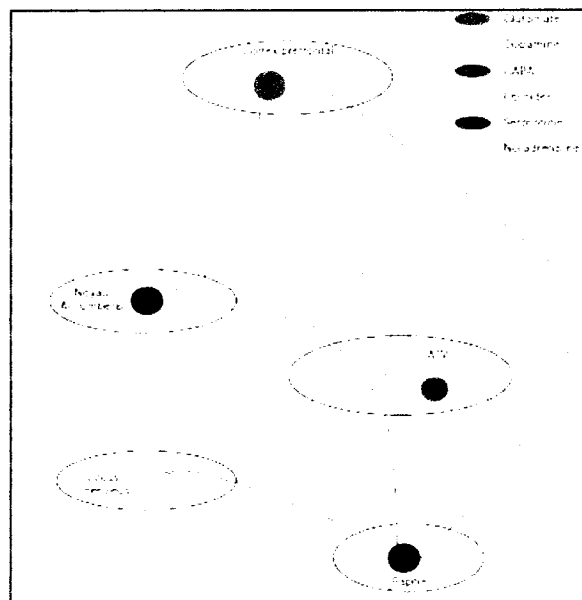


Figure N°2 : Représentation schématique des principales structures cérébrales et des neurotransmetteurs impliqués dans la dépendance. (Marie N, 2012).

I.3 Toxicomanie et pharmacodépendance :

La toxicomanie est une pathologie addictive responsable de conséquences nombreuses d'un point de vue neurophysiologique. (Laroche F, 2012)

*Du Grec la toxicomanie signifie (Toxikon : poison et Mania : folie) (Richard D, 2004)

*Selon L'OMS la toxicomanie est définit comme : « un état de dépendance physique ou psychique ou les deux, vis-à-vis d'un produit, s'établissant chez un sujet, à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci ».

*Selon l'ouvrage Larousse médical, la pharmacodépendance est l'une des formes de la toxicomanie, et les deux mots sont fréquemment employés l'un pour l'autre. Néanmoins, l'usage tend à désigner par pharmacodépendance plutôt la toxicomanie ayant trait aux substances médicamenteuses (barbituriques, benzodiazépines, etc.) que celle liée aux autres substances psychoactives (alcool, cocaïne, héroïne, etc.) (www.larousse.fr)

*En 1964, le Comité d'experts pour la pharmacodépendance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a émis la recommandation que les termes addiction aux drogues et accoutumance aux drogues soient remplacés par le terme pharmacodépendance (Twain M, 2007), qui est défini ainsi : « État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de sa privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. » (Touzeau D, 2012)

Quatre notions ont un lien direct avec la toxicomanie ou la pharmacodépendance :

C'est la recherche compulsive du produit (Laroche F, 2012) : elle est 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 les sensations désagréables et de malaise psychique (Reynaud M, 2002) par l'administration régulière ou continue de drogue (Twain M, 2007)

Elle est définie par un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (Reynaud M, 2002) et par l'apparition d'une tolérance (Reynaud M, 2002).

C'est l'ensemble des troubles somatiques consécutifs à la suppression brusque de drogue chez un sujet dépendant, se traduisant par un état de manque, sensation intense et obsédante de conduisant à une recherche impérieuse de la drogue. (Richard D, 2004)

Tolérance

Elle est définie comme un état d'adaptation de l'organisme à une substance (Ait Mohand A, 2004) dont l'usage répété entraîne une diminution des effets initiaux. L'euphorie diminuant, il

faut augmenter les doses pour atteindre l'effet désiré. Cette augmentation est souvent associée au développement d'une dépendance physique. (Richard D, 2004)

Mécanismes de la tolérance :

Les hypothèses actuelles ont abandonné la notion simple de rétrocontrôle positif du système de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) (*up regulation*) ou celle de l'internalisation des récepteurs ou de réduction de leur synthèse (*down regulation*). Actuellement, le concept de **découplage de récepteur est le plus admis** : L'usage chronique des opioïdes induit une réponse cellulaire d'adaptation, associée à une inhibition de l'adénylate cyclase, un dysfonctionnement des interactions structurales entre les récepteurs et la protéine G d'une part et les systèmes de seconds messagers et canaux ioniques d'autre part. (Hajj A, 2012)

I.4 Autres terminologies :

Overdose
L'overdose désigne tout accident majeur résultant de la consommation d'une drogue. Ce terme englobe aussi bien les décès que les accidents majeurs non létaux. (Lacroix S, 2004).

Elle représente la principale cause de morbidité chez les consommateurs, elle survient suite à des circonstances variables les plus souvent sont: (Pépin G, 2003)

- la reprise de consommation après sevrage ;
- Injections trop rapprochées ou augmentation trop rapide des doses ;
- L'association à d'autres drogues, médicaments ou toxiques ;
- Suicide volontaire (plus rarement).

Prostration prolongée

C'est un état de longue durée sans drogue se différenciant du sevrage dont la durée est limitée, quelques jours à quelques semaines selon les drogues. (Richard D, 2004)

II.1. Vue d'ensemble :

-Selon le rapport mondial sur les drogues (ONUDD, 2012), On estime qu'environ **230 millions** de personnes, soit **5 %** de la population adulte mondiale âgée de 15 à 64 ans, ont consommé une drogue illicite au moins une fois en 2010.

À l'échelle mondiale, les deux drogues illicites les plus consommées restent le cannabis et les stimulants de type amphétamine (figure N° 3), avec des prévalences annuelles comprise entre (2,6 et 5,0 %) pour le cannabis et (0,3 et 1,2 %) pour les stimulants de type amphétamine, exception faite de l'«ecstasy». (ONUDD, 2012)

-On dénombre environ **27 millions** d'usagers problématiques de drogues, ce qui représente **0,6%** de la population adulte mondiale. Ces consommateurs présentent une dépendance aux drogues et/ou des troubles liés à l'usage de drogues; la prévalence du VIH (estimée à environ 20 %), de l'hépatite C (46,7 %) et de l'hépatite B (14,6 %), de plus les usagers de drogues par injection continue d'aggraver la charge mondiale de morbidité ainsi, environ 1 décès sur 100 est attribué à la consommation illicite de drogues, l'héroïne, la cocaïne et les autres drogues tuent environ 200 000 personnes chaque année.

-La drogue restant une marchandise prohibée, son commerce est extrêmement lucratif : le marché de la drogue est celui qui connaît actuellement la plus forte expansion, et est devenu le deuxième marché économique mondial, juste derrière les armes , avec un chiffre d'affaires estimé entre 300 et 500 milliards de Dollars, Les bénéfices et les sommes en jeu sont colossaux et estimés à 200 milliards de Dollars. (ONUDD, 2012)

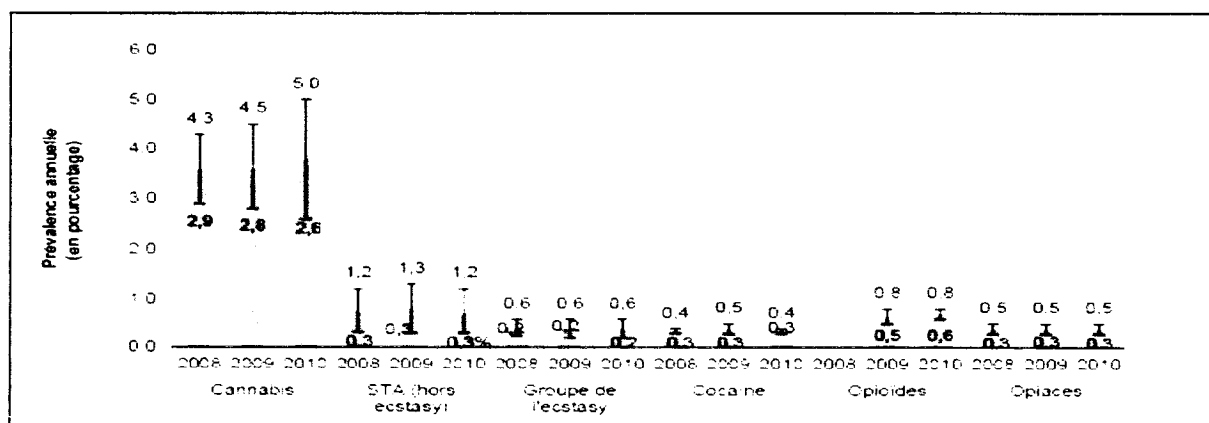


Figure N°3: Prévalence annuelle de l'usage de drogues illicites dans la population âgée de 15 à 64 ans, 2008-2010(ONUDD)

II.2. Marché mondial des drogues dures : (ONUDDC, 2012)

Selon les estimations, la production potentielle d'opium est passée de 4 700 tonnes en 2010 à 7 000 tonnes en 2011, L'Afghanistan reste le principal pays producteur, Il représente environ 63 % de cette culture.

La prévalence annuelle mondiale de la consommation d'opiacés (opium et héroïne) est comprise entre 0,3 et 0,5 % de la population âgée de 15 à 64 ans, celle de la consommation d'opioïdes (héroïne, morphine et usage non médical d'opioïdes sur ordonnance, principalement), est comprise entre 0,6 et 0,8 %.

Certains éléments laissent penser que la pénurie d'opium observée en 2010 (attaque parasite des cultures) a encouragé les consommateurs de certains pays à remplacer l'héroïne par d'autres substances telles que la désomorphine, l'opium acétylé et des opioïdes synthétiques, comme le fentanyl et la buprénorphine. (Figure N°4)



Figure N°4 : Prévalence de l'usage d'opioïdes (héroïne, opium et usage non médical d'opioïdes synthétiques) en 2010

Les prix moyens de gros et de détail ont peu évolué depuis 2009 sur les marchés d'opiacés les plus régulièrement surveillés, en Europe occidentale et centrale et aux Amériques, ce qui ne correspond pas à la situation observée dans d'importants pays producteurs d'opium comme l'Afghanistan et le Myanmar où, malgré une augmentation de la production d'opium, les prix au producteur ont continué d'augmenter en 2010 et en 2011. (Figure N°05)

En Europe occidentale: les prix moyens de gros et de détail de 2010 sont respectivement de 24 et 52 euros le gramme.

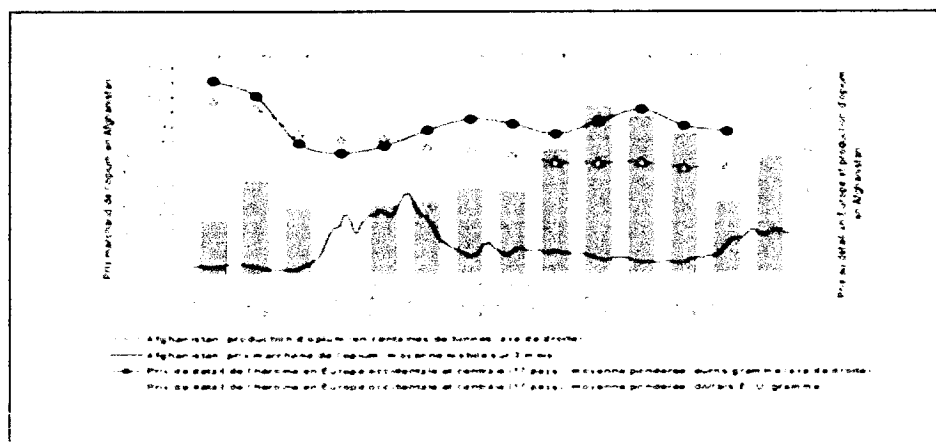


Figure N°5: Prix de production de l'opium en Afghanistan par rapport aux prix de détail de l'héroïne en Europe occidentale et centrale, 1998-2011

La production de coca et la culture du cocaïer sont globalement stables ; Les données disponibles indiquent une diminution globale de la fabrication de cocaïne, qui s'explique par la forte baisse enregistrée en Colombie entre 2006 et 2010. En revanche, un important déplacement de la culture du cocaïer et de la production de coca, ont augmenté pendant la même période dans les deux autres pays producteurs, la Bolivie et le Pérou, qui deviennent des fournisseurs de plus en plus importants.

La prévalence annuelle mondiale de la consommation de cocaïne est restée stable depuis 2009, les taux étant compris entre 0,3 et 0,4 % de la population âgée de 15 à 64 ans.

Les principaux marchés de la cocaïne se trouvent toujours en Amérique du Nord, en Europe et en Océanie.

Aux États-Unis, le recul de l'offre de cocaïne à cause de la diminution de la production péruvienne s'est traduit par une augmentation des prix depuis 2007.

En Europe, en revanche, aucune modification notable des prix n'a été observée depuis 2007. Les prix de détail varieraient selon les pays européens (de 45 à 120 euros, avec une moyenne de 50 à 80 euros. (ONU DC, 2012)

La fabrication illicite de stimulants de type amphétamine (méthamphétamine, amphétamine et "ecstasy", principalement), est difficile à mesurer étant donné qu'elle est très répandue et souvent à petite échelle, dans des laboratoires clandestins.

Selon les données de l'ONUDD, sur le territoire européen plus de 327 laboratoires ont été détectés en 2010, dont la grande majorité (307) se situent en République Tchèque.

A l'échelle mondiale, on estime que le taux de prévalence annuelle de substances du groupe de l'"ecstasy" – principalement méthylènedioxy méthamphétamine (MDMA) et ses analogues est compris entre 0,2 et 0,6 % de la population âgée de 15 à 64 ans

Le prix au gramme des amphétamines selon l'OFDT continue de diminuer (63 à 60 € en 2011 à 2012, contre 70 € en 2005) c'était probablement à cause de la perte d'intérêt pour le comprimé d'ecstasy au profit des formes poudre et dans une moindre mesure 'le crystal', une majorité de sites signalent le retour notable de l'offre et de la demande de poudre de MDMA dans les espaces festifs alternatifs et commerciaux. (Gandilhon M, 2013)

(ONUDD, 2012)

La polyconsommation de drogues, serait en hausse dans de nombreux pays. Bien que la combinaison la plus fréquente consiste à associer l'alcool à diverses drogues. Des combinaisons telles que le "speedball", un mélange de cocaïne et d'héroïne, sont également très répandues.

Des niveaux élevés de consommation à des fins non médicales de médicaments délivrés sur ordonnance sont signalés dans de nombreux pays.

Aux États-Unis, par exemple, les taux de prévalence annuelle de l'usage non médical de médicaments psychothérapeutiques (principalement des antidouleurs) par les personnes âgées de 12 ans et plus était de 6,3 en 2010.

II.3. Tendances de l'usage de drogues illicites en Afrique : (ONUDD, 2012)

Une description exacte de la situation épidémiologique en Afrique reste difficile vu le caractère limité des données récentes. En 2010, seuls 7 États africains sur 54 ont fourni des informations à l'ONUDD. Selon lesquelles, une augmentation importante de l'usage de tous les types de drogues illicites a été perçue après 2005.

La drogue la plus couramment consommée en Afrique reste le cannabis, suivi par les stimulants de type amphétamine :

Le taux de prévalence annuelle de l'usage de cannabis en Afrique est beaucoup plus élevé que la moyenne mondiale (5,2 à 13,5 % de la population âgée de 15 à 64 ans).

Le taux estimé de prévalence de l'usage de stimulants de type amphétamine dans l'ensemble des sous-régions africaines reste comparable à la moyenne mondiale; Certains indices portent à croire que l'usage de stimulants de type amphétamine s'étend à d'autres parties de l'Afrique: plusieurs pays en ont fait état, notamment le Cap-Vert, l'Égypte et le Nigéria.

Le cannabis et les opioïdes sont les deux principales substances à l'origine des demandes de traitement liées à l'usage de drogues illicites en Afrique, 64 % de l'ensemble des traitements concernant des troubles liés à l'usage du cannabis. (Tableau N°1)

Cependant, une tendance alarmante se dessine: l'augmentation de l'usage d'héroïne et de l'injection de drogues, en particulier au Kenya, en Libye, à Maurice, en République-Unie de et en Tanzanie. En Afrique subsaharienne, on estime que 1,78 million d'usagers de drogues sont des usagers de drogues par injection, et que 221 000 usagers de drogues par injection sont séropositifs au VIH.

En revanche, la consommation de cocaïne est importante en Afrique de l'Ouest, en Afrique centrale et en Afrique australe, probablement en rapport avec l'augmentation du trafic de cocaïne via les côtes ouest-Africaines.

Région ou sous- région	Cannabis		Opioïdes		Cocaïne		STA hors Ecstasy		Ecstasy	
	(meilleure estimation) Nombre en milliers	Prévalence (%)	(meilleure estimation) Nombre en milliers	Prévalence (%)	(meilleure estimation) Nombre en milliers	Prévalence (%)	(meilleure estimation) Nombre en milliers	Prévalence (%)	(meilleure estimation) Nombre en milliers	Prévalence (%)
Afrique	44960	7,8	2200	0,4	2780	0,5	4730	0,8	1160	0,2
Afrique de l'est	5840	4,2	570	0,4	-	-	-	-	-	-
Afrique du Nord	7530	5,7	330	0,3	40	0,0	-	-	-	-
Afrique Australe	4330	5,4	330	0,4	630	0,8	590	0,7	300	0,4
Afrique de l'ouest/ Afrique centrale	27260	12,4	970	0,4	1530	0,7	-	-	-	-

Tableau N°1 : Prévalence annuelle de l'usage du cannabis, d'opioïdes, de cocaïne, d'amphétamine et d'ecstasy, par région, en Afrique (ONUDD, 2012)

II.4. Tendances de l'usage de drogues illicites en Algérie :

Une analyse exhaustive de la situation actuelle de la consommation des drogues en Algérie paraît très difficile, car peu de données ont été publiées sur le sujet,

Selon une étude menée par « le centre national d'études et d'analyses pour la population et le développement » (CENEAP) faite en 2009, sur une période de deux mois, effectuée sur 9240 familles dans un ensemble de 48708 personnes partagées en 46 willaya issus principalement des zones urbaines avec 90,9% des cas, 2,15% de la population Algérienne ont consommé des drogues au moins une fois dans leurs vies, 0,83% ont consommé au dernier mois de l'étude. Les pourcentages de consommation par sexe étaient de 3,50% pour les hommes et 0,96% pour les femmes, la tranche d'âge la plus touchée était celle comprise entre 20-39 ans (2,72%).

Sans être surpris, le produit le plus consommé en Algérie était le Tabac avec une prévalence de 14,59 % suivie par l'alcool, puis les autres types de drogues avec le cannabis (1,30%), les hallucinogènes (1,026%), les médicaments psychotropes (1%), les stimulants de type amphétamines (0,087%), l'opium (0,06%), la cocaïne (0,05%), l'héroïne (0,02%), l'ecstasy (0,022%) et le crack (0,005%). La consommation simultanée de ses drogues a été estimée à (2,15%). (CENEAP, 2009)

Les quantités de substances psychoactives saisies ces dernières années sont loin d'être négligeables, les données publiées par l'Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, le prouvent : (Tableau N°2)

Catégorisation selon les types de drogue	Quantité saisie durant l'année 2012	Quantité saisie durant l'année 2013	Quantité saisie durant le mois janvier 2014
Cannabis			
Résine de Cannabis	157 382,643 Kg	211 512,773 Kg	7 585,049 Kg
Grain de Cannabis	127,4 gr	36,3 gr	-
Herbe de Cannabis	-	-	-
Plante de Cannabis	88 Plants	4 831 Plants	-
La Cocaïne	174 821,7 gr	3 790,487 gr	299,84 gr
L'héroïne	6 073,659 gr	868,299 gr	-
L'opium	15 gr	500 gr	-
	204 Plants	2 721 Plants	-
Méthamphétamine	8,035 Kg	-	-
	937 660 Comprimés	1 175 974 Comprimés	
	36 flacons	127 flacons	
Substances psychotropes	42 Boites	94 Boites	204 611 Comprimé
	09 Ampoules	225 Ampoules	

Tableau N°2: Total général des quantités de drogues saisies en Algérie dans l'année 2012, 2013 et en mois du janvier 2014

Source : Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, 2013 et 2014)

Plusieurs classifications des drogues ont été proposées à partir de 1928, elles diffèrent entre elles selon que leur fondement soit scientifique, sanitaire ou juridique.

III.1. Classification selon les effets :

Utilisé plus particulièrement par le milieu médical, et rend compte des effets sur le cerveau.

(Carcel J P, 2006)

(Richard D, 2004)

En 1928, Louis Lewin (pharmacologue allemand) décrit et classe les psychotropes, qu'il qualifiait de *poison de l'esprit*, en cinq groupes en leur donnant des noms latins selon leurs effets:

-Euphorica : Produits qui calment l'activité psychique en diminuant la perception des sensations (opiacés, coca et la cocaïne) ;

-Phantastica : Hallucinogènes d'origine végétale : peyotl, mescaline, chanvre indien, solanacées (datura, jusquiame) ;

-Inebriantia : Produits qui induisent une dépression pouvant aller jusqu'à la perte de conscience suite à une première phase d'excitation : alcool, éther, chloroforme, NO ;

-Hypnotica : Produits calmants et somnifères : barbituriques, bromures, paraldéhyde... ;

-Exitantia : Produits stimulants d'origine végétale qui induisent un état d'excitation sans altérer l'état de conscience : café, thé, khat, tabac, noix de kola.

(Cohen Y, 2008).

ou médicaments qui abaissent l'activité mentale, comprennent :

- ❖ **les nooleptiques ou hypnotiques** : qui abaissent le niveau de vigilance et entraînent le sommeil (barbituriques) ;
- ❖ **les neuroleptiques** : qui dépriment l'humeur et créent un état d'indifférence (chlorpromazine), peuvent être considérés comme des antipsychotiques ;
- ❖ **les tranquillisants** : qui diminuent l'hyperactivité et l'hyperémotivité de certaines névroses (méprobamate, benzodiazépines), peuvent être considérés comme des anti-névrotiques.

qui stimulent le psychisme, comprennent :

- ❖ **les antidépresseurs** : qui suppriment la dépression psychique sans altérer le psychisme de l'individu normal et qui sont classés en deux catégories:

-les thymoanaleptiques : stimulants de l'humeur déprimée: amines tricycliques de type imipramine) ;

-thyméretiques : excitants de l'humeur: inhibiteurs de la mono-aminoxidase de type iproniazide.

❖ les nooanaleptiques : qui augmentent la vigilance (amphétamines).

❖ divers psychostimulants : dont l'action est légère et non spécifique (caféine).

qui devient l'activité mentale et donnent des hallucinations.

tels que les sels de lithium.

(Carcel J P, 2006)

La classification élaborée en 1991. Les produits sont classés en trois grandes catégories :

III.1.3.1. Les stimulants :

-Substances stimulant le fonctionnement du système nerveux tel que : tabac, cocaïne, crack, amphétamines, médicaments stimulants, ecstasy, GHB, produits dopants.

-Ces produits favorisent temporairement un état d'éveil et d'excitation et masquent la fatigue. Ils induisent un sentiment fallacieux d'assurance et de contrôle de soi. L'effet est généralement suivi d'un état d'épuisement et de dépression.

-Ils conduisent fréquemment à la dépendance psychique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences psychiques graves.

III.1.3.2. Les hallucinogènes ou perturbateurs :

-Substances perturbant le fonctionnement du système nerveux : cannabis et produits dérivés, produits volatils (colles et solvants, anesthésiques volatils), Kétamine, LSD.

-Ces produits provoquent une perturbation de la perception de l'environnement et de la réalité. À long terme, ils peuvent modifier durablement la personnalité du consommateur qui ne peut plus composer avec les éléments de la réalité.

III.1.3.3. Les dépresseurs :

-Qui ralentissent le fonctionnement du système nerveux : alcool, médicaments tranquillisants et somnifères (barbituriques, benzodiazépines...), opiacés.

-Ces produits entraînent une sensation de détente et de rêve ainsi qu'une perte d'inhibition. Ils conduisent fréquemment à la dépendance physique et peuvent induire, à forte dose, des conséquences psychiques et physiques graves (arrêt cardiaque ou respiratoire).

III.2. Classification en fonction du pouvoir toxicomanogène :

Elle rend compte du pouvoir " toxicomanogène" caractérisé par la capacité d'engendrer une dépendance physique ou psychique ainsi qu'une tolérance à la prise du toxique. (Tableau N°3)

DROGUE	DEPENDANCE PSYCHIQUE	DEPENDANCE PHYSIQUE	TOLERANCE
Alcool	Moyenne à marquée	Moyenne à marquée	Certaine
Opiacés	Moyenne à marquée	Marquée	Marquée
Cocaïne	Moyenne à marquée	Aucune	Aucune
Amphétamine	Moyenne à marquée	Minime	Aucune
Hallucinogènes (LSD)	Moyenne à modérée	Aucune	Peut-être marquée avec certains agents
Cannabis	Moyenne à modérée	Minime	Possible aux fortes doses

Tableau N°3 : Exemples de classification de quelques drogues selon l'OMS
(Rapport du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé sur les toxicomanies, 1994).

Cette classification s'applique à toutes les drogues qu'elles soient licites ou illicites. Elle reprend les notions de dépendance psychique et physique ainsi que de tolérance. Elle distingue trois catégories : les stupéfiants, les médicaments détournés et les autres substances comprenant : l'alcool, le tabac, les solvants volatils. (Tableau N°4) :

SUBSTANCE	DEPENDANCE PSYCHIQUE	DEPENDANCE PHYSIQUE	TOLERANCE
STUPEFIANTS			
OPIACES			
Opium	++++	++++	++++
Morphine	++++	++++	++++
Héroïne	++++	++++	++++
STIMULANTS			
Coca	+++	0	++
Cocaïne	++++	0	++++
HALLUCINOGENES			
LSD 25	+	0	0
Cannabis	+	0	0
MEDICAMENTS DETOURNES			
STIMULANTS			
Amphétamines	++++	+	++++
Métamphétamines	++++	+	++++

Tableau N°4 : Exemples de classification de quelques drogues selon Pelletier (Rapport du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé sur les toxicomanies, 1994).

(NAHAS G, 1988)
 Dans cette classification, le pouvoir toxicomanogène est caractérisé par l'effet de plaisir procuré par la drogue, le caractère de renforcement (tendance à s'autoadministrer le produit pour retrouver la sensation de plaisir), le sevrage, la tolérance et la neuropsychotoxicité.

Drogues	Plaisir Récompense	Sevrage	Psycho- toxicité réversible	Tolérance	Renforcement Homme	Renforcement Signe
Opiacés						
Opium	+	+	+	+	+	+
Morphine	+	+	+	+	+	+
Héroïne	+	+	+	+	+	+
Antagonistes synthétiques	+	+	+	+	+	+
Psychostimulants majeurs						
Cocaïne	+	+	+	+	+	+
Amphétamine	+	+	+	+	+	+
Psychodépresseurs						
Alcool éthylique	+	+	+	+	+	+
Cannabis	+	+	+	+	+	?
Hallucinogènes						
LSD	+	0	+	+	+	0
Psychostimulants Mineurs **						
Tabac(nicotine)	+	+	0	+	+	0
Cola	+	?	0	+	+	0
caféine	+	+	0	+	+	0

Tableau N°5 : Exemples de classification de quelques drogue selon G.Nahas et R.Trouve
 (NAHAS G, 1988)

III.3. Classifications juridiques : (Carcel J P, 2006)

Ce classement est plus particulièrement utilisé à des fins juridiques.

Les classifications du droit international reposent sur une distinction entre deux catégories de substances soumises au contrôle de l'ONU :

- les stupéfiants soumis à la Convention Unique de 1961 ;
- et les psychotropes soumis à la Convention sur les substances psychotropes de 1971.

Elle a été ratifiée par 135 Etats. Les substances ont été énumérées et classées dans quatre tableaux en fonction de leur danger et de leur valeur thérapeutique :

Tableau I : comprend les substances présentant les **risques d'abus les plus importants** (ex : opiacés naturels ou semi synthétiques, la feuille de coca, la cocaïne, le cannabis) ;

Tableau II : comprend 9 substances présentant des **risques moins importants** et qui sont utilisées à des fins médicales (codéine et substances synthétiques) ;

Tableau III : **préparations pharmaceutiques** qui incluent des substances des **tableaux I et II**, mais à des **concentrations** suffisamment **faibles** pour ne pas provoquer d'effets néfastes (codéine, pholcodine...) ;

Tableau IV : il comprend 6 substances du tableau I, considérées comme particulièrement **dangereuses** et dont la **valeur thérapeutique est inexistante** (acétorphine, cannabis et résine de cannabis, désomorphine, étorphine, héroïne et cétobemidone).

Elle s'applique à une soixantaine de substances d'origine synthétique qui n'ont pas fait l'objet de classement dans la Convention Unique. Ces substances sont classées dans quatre tableaux :

Tableau I : substances susceptibles d'entraîner des abus particulièrement graves et dont la valeur thérapeutique est très faible ou inexistante (les hallucinogènes) ;

Tableau II : substances susceptibles d'entraîner des abus mais dont la valeur thérapeutique est faible ou moyenne (amphétamines et le THC) ;

Tableau III : substances susceptibles d'entraîner des abus mais dont la valeur thérapeutique est moyenne ou grande (les barbituriques) ;

Tableau IV : substances susceptibles d'entraîner des abus mais constituant un risque faible pour la santé et dont la valeur thérapeutique est faible à grande (hypnotiques, tranquillisants, analgésiques).

(Carcel J P, 2006)

L'exemple français est aussi intéressant à évoquer, la réglementation française classe les

« Substances vénéneuses », en **4 catégories** en fonction de leur toxicité et de leur dangerosité :

III.3.2.a) Les substances stupéfiantes : (morphine, cocaïne, héroïne, ...)

Sont des produits toxiques agissant sur le système nerveux et conduisant à la dépendance.

-Les stupéfiants de la convention de 1961 : coca, opium, cannabis et leurs dérivés (morphine, héroïne, méthadone, cocaïne, ...).

-Certains psychotropes de la convention de 1971 : hallucinogènes, amphétamines, l'ecstasy

-Les champignons hallucinogènes et le khat.

-Deux précurseurs chimiques : le phénylacétone et l'acide lysergique (précurseur du LSD).

-Les nouvelles drogues de synthèse : MBDB, 4MTA, kétamine...

III.3.2.b) Les substances psychotropes : (médicaments, antidépresseurs, tranquillisants ...)

III.3.2.c) Les médicaments « inscrits sur les listes I et II » :

Ce sont des médicaments délivrés seulement sur ordonnance et dont l'ordonnance est « non renouvelable » (liste I) ou « renouvelable » (liste II).

III.3.2.d) Les substances dangereuses (éther, acides...)

Sont des substances, destinées au commerce, à l'industrie ou à l'agriculture, et sont classées en huit sous-catégories : très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, cancérogènes, tératogènes ou mutagènes.

III.4. Classification drogue dure/drogue douce :

La classification drogues dures/douces est apparue durant les années 70, avec l'augmentation de la consommation de l'héroïne, à cette époque, ce terme désignait uniquement les deux drogues (héroïne et cocaïne). (Salmandjee Y, 2003).

Il n'existe pas de définition scientifique proprement dite pour définir une drogue dure, mais des hypothèses selon lesquelles la faculté d'établir un état hypersensibilisé du système dopaminergique est l'élément qui permet de caractériser les « drogues dures des drogues douces », d'une manière générale, une drogue dure est celle conduisant à de lourdes conséquences psychiques et physiques et pouvant entraîner la mort. (OFDT, 1999)

Cette classification est certes subjective et a été dépassée par l'émergence de nouvelles drogues et nouveaux modes de consommation (OFDT, 1999) mais, constitue cependant pour certains, un élément important dans l'évaluation de la gravité d'une toxicomanie et la terminologie est encore utilisée dans de nombreuses publications récentes. (Gervasoni JP, 2009)

C'est donc dans cette même optique que le terme de drogues dures a été employé dans ce mémoire afin d'attirer une attention particulière à la consommation de trois drogues majeures qui sont les opiacés, cocaïne et les amphétamines en Algérie.

Ce chapitre traitera uniquement trois catégories de drogues dures : les stimulants avec la cocaïne et les amphétamines (amphétamine, Méthamphétamine et la MDMA), et les dépresseurs de type opiacé majeur (morphine, héroïne, buprénorphine et méthadone), cette sélection est en rapport direct avec les cas étudiés dans la partie pratique de ce mémoire.

IV.1. LES STIMULANTS

La cocaïne est un psychostimulant, alcaloïde dérivé de la feuille du cocaïer (*Erythroxylon coca*) (Karch S, 1989). Sa consommation est addictive et constitue l'une des drogues les plus dangereuses qu'a connu l'humanité.

En 1859 la cocaïne a été utilisée en médecine pour ses propriétés vasoconstrictrices et anesthésique locale (Alison D, 2008), elle a même été introduite en industrie agroalimentaire, dans la boisson coca cola (Reichl F X, 2002)

Dès le début des années 1960, l'augmentation de la consommation de drogue devint préoccupante et plusieurs conventions eurent lieu sous l'égide de l'ONU (Organisation des Nations Unies). La cocaïne fut progressivement interdite dans la plupart des pays.

(kintz P, 2012)

-Nom systémique : l'ester méthylique de la benzoylecgonine connue sous le nom de benzoate d'ester méthylique de l'acide 3 β -hydroxy-1 α H,5 α -H-tropane-2 β -carboxylique.

-Formule brute : C₁₇H₂₁NO₄

-Masse Moléculaire : 303.36g. mol⁻¹

-Bien que quatre paires d'énantiomères soient théoriquement possibles, un seul énantiomère (généralement appelé *l*-cocaïne) existe à l'état naturel.

-structurellement apparentée à l'atropine (hyoscamine) et à l'hyoscine (scopolamine)

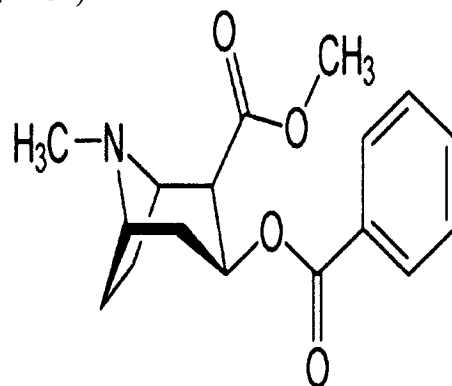


Figure N°6 : Structure moléculaire de la cocaïne (Méthylbenzoylecgonine)

(kintz P, 2012)

(OEDT, 2008)

La cocaïne est connue sous un large éventail d'appellations, adoptées par ces consommateurs selon le lieu et le contexte : Base, Bigornette, Blanche neige, C, Charlie, Coco, Coke, Corienne, Ligne, Reniflette, respirette, rocks, Scorpion, Toot.

: (Ricordel I, 2010)

Origine :

-La cocaïne est un alcaloïde naturel tropanique extrait des feuilles de quatre variétés d'un arbuste tropical (*Erythroxylum coca*). La variété *E. novogranatense* var. *truxillense* Plowman étant la plus répandue.

-Ses feuilles sont de couleur vert émeraude sur leur face extérieure et plus pâle et grisâtre en dessous, renferment de 1 à 3 % d'alcaloïdes dont environ 50 % de cocaïne.

-En dehors de l'Amérique du Sud, cette variété est cultivée à Java, aux Indes et à Taïwan.

Mode de préparation de la cocaïne

• L'extraction :

-Les feuilles fraîchement cueillies sont mélangées à une base forte comme la chaux et macérées pendant plusieurs jours.

-Les alcaloïdes sont en suite extraits par addition d'un solvant organique (gasoil ou acétone...)

-L'addition d'acide sulfurique (H_2SO_4) à la phase organique permet l'extraction des alcaloïdes les plus alcalins qui, précipités par l'ammoniaque conduisent à « **LA PASTA** » ou (bazooka)

• Le Raffinage :

-Les impuretés oxydées de la PASTA, sont éliminées par raffinage à l'éther ou l'acétone, conduisant au « **FREE BASING** » (méthylbenzoylecgonine): **cocaïne base et sulfate de cocaïne**.

• La Précipitation :

-Après dissolution dans l'acétone et addition d'acide chlorhydrique (HCl) puis d'alcool absolu, la cocaïne base est précipitée sous forme de fins cristaux blancs : **le chlorhydrate de cocaïne** (chlorure de méthylbenzoylecgonine), ou « **NEIGE** ».

-« **LE CRACK** » est le produit de la précipitation à chaud du chlorhydrate de cocaïne par une base (bicarbonate de sodium) et/ou (ammoniac).

Formes	Les feuilles de coca	La pâte de coca	Cocaïne base (Free basing)	Chlorhydrate de cocaïne : poudre de cocaïne : Neige	Le Crack : Rochers
Propriétés physico-chimiques	-Séchées et mélangées à la chaux (atténuer le goût amer).	-Sous forme de mastic de couleur crème à brun clair. -En majorité transformée en poudre	-Cristaux incolores ou poudre blanche cristalline -Volatile	-poudre blanche, floconneuse, de saveur amère, -Peu volatile, -Soluble dans l'eau, -Se décompose à la chaleur -Peut être coupée avec du lactose, la lidocaïne ou la caféine	-Cristaux blanchâtres, à jaunâtres parfois agglomérés entre eux. (Son nom vient du bruit particulier que font les cristaux en se consumant).
Taux de cocaïne	de environ 50 % de cocaïne	40 et 85 % de sulfate de cocaïne	80-100 % de cocaïne (très pure)	40%de la teneur finale de cocaïne	80-100% de cocaïne

Tableau N°6 : Propriétés physicochimiques des principales formes de la cocaïne.
(Ddomic Z, 1992), (Stein P, 1986). (Ursulet G, 1994), (Bello P Y, 2005)

Formes	COCA feuille	Pate	Cocaïne base FREE BASING	Chlorhydrate de cocaïne : NEIGE	Le Crack
Modes de consommation	chiquées	Peut être fumée.	être inhalée	-Injecté (hydrosoluble) seule ou en association avec l'héroïne. -Sniffé - Inhalé - Fumé mais difficilement (thermolabile) -Ingéré (impression d'anesthésie locale sur la langue).	-Fumé avec du tabac et/ou cannabis (tuyau de métal recouvert d'aluminium ou dans une pipe artisanale) - Injecté (rarement, solubilisation dans du jus de citron).

Tableau N°7: Modes de consommation des principales formes de cocaïne. (Ddomic Z, 1992),
(Stein P, 1986). (Ursulet G, 1994), (Bello P Y, 2005)

(Dorvault F, 1994)

IV.1.1.7.a) Absorption : (Dorvault F, 1994)

La cocaïne est absorbée quel que soit le site d'application (liposoluble), cependant son pic plasmatique et sa biodisponibilité dépendent de la voie d'administration.

-Par voie orale : la cocaïne apparaît au niveau sanguin au bout de 30 minutes et le pic est atteint en 50 à 90 minutes.

-Par voie nasale : les effets cliniques débutent 3 minutes après la prise, le pic plasmatique étant obtenu en 15 minutes environ.

Sa biodisponibilité pour les deux voies varie de 60 à 80%.

-Par inhalation : l'absorption est variable, de 20 à 60%, du fait de la vasoconstriction secondaire.

-Par voie IV : les taux sanguins les plus élevés sont obtenus en quelques minutes.

IV.1.1.7.b) Distribution : (Dorvault F, 1994)

-La demi-vie plasmatique dépend de la voie d'administration, de la dose et des sujets: elle est de l'ordre d'une heure et son volume de distribution varierait de 1 à 3 l/kg.

-La cocaïne diffuse dans tous les tissus de l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique, à doses importantes et répétées, elle est probablement accumulée dans le système nerveux et dans le tissu adipeux, du fait de sa liposolubilité.

-La cocaïne traverse la barrière placentaire par simple diffusion et peut s'accumuler chez le fœtus à la suite d'une utilisation répétée. Elle passe également dans le lait maternel.

NB : Les concentrations de cocaïne sont plus élevées en cas d'association à l'alcool

IV.1.1.7.c) Métabolisme :

-La majeure partie de la cocaïne est métabolisée dans le foie, dans les 2 h suivant sa prise.

-Le métabolisme est variable en fonction de la concentration plasmatique et les principaux métabolites sont :

- La **benzoylecgonine**, l'**ecgonine** et l'**ecgonine méthyl-ester** qui sont inactifs ;
- Et la **norcocaïne** qui est un métabolite actif (produit après une intoxication aiguë).

-En présence d'alcool, il y a formation d'un autre métabolite actif, le **cocaéthylène** (**benzoyléthylecgonine** ou **éthylcocaïne**), plus toxique que la cocaïne et possède une demi-vie trois fois plus longue.

NB: Les principaux métabolites de la cocaïne peuvent être identifiés dans le plasma jusqu'à 6 jours après la prise.

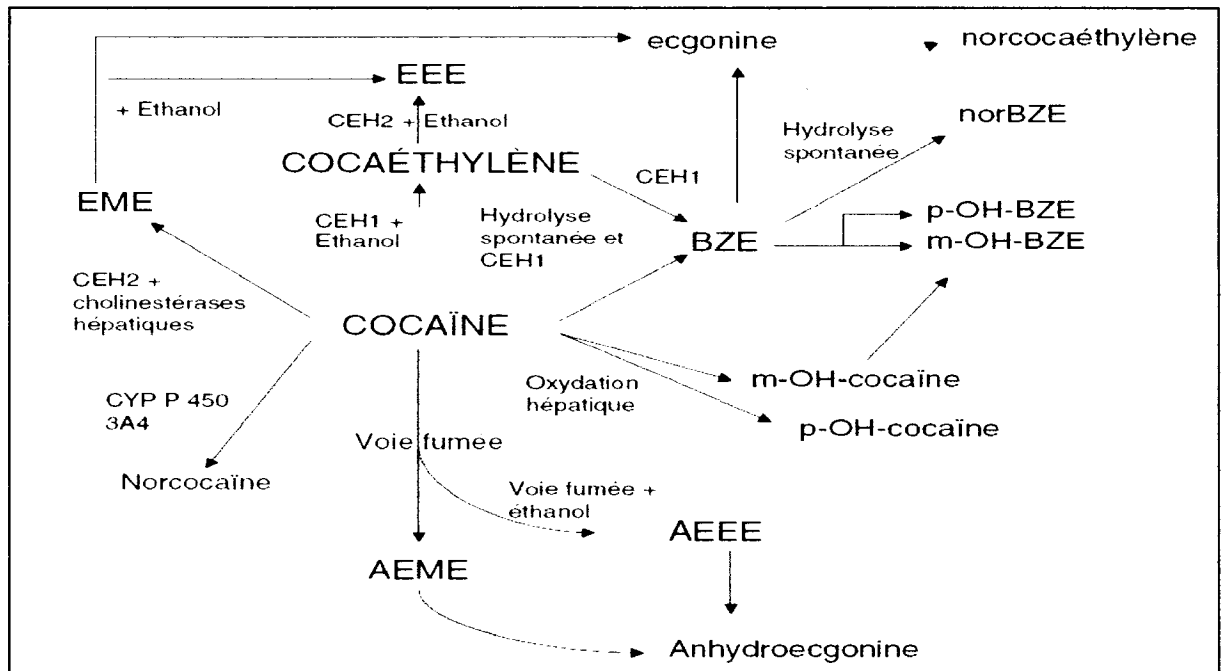


Figure N°7: Métabolisme de la cocaïne (kintz P, 2007)

BZE : Benzoylécgonine; norBZE :Nor- Benzoylécgonine; EME :Ecgonine méthylester ; EEE: Ecgonine éthylester;
 AEME: Anhydroécgonine méthylester ; AEEE: Anhydroécgonine éthylester; BZE: Benzoylécgonine ; M-OH-BZE: Méta-
 hydroxy-benzoylécgonine; P-OH-BZE: P-hydroxy-benzoylécgonine

IV.1.1.7.d) Elimination : (Dorvault F, 1994)

- 1 à 9% de la cocaïne absorbée est éliminée par voie urinaire sous forme inchangée, cette élimination est pH dépendante et augmente avec l'acidité des urines.
- les métabolites (ecgonine méthyle ester, benzoylécgonine et ecgonine) sont retrouvés en proportions variables selon la voie d'entrée.
- L'urine demeure positive pour la cocaïne et ses métabolites pendant une période de 48 à 72h.
- L'élimination se fait également dans les selles, la salive et les cheveux sous forme inchangée.

IV.1.1.8. a) Actions sur la dopamine (DA) :

- La cocaïne **bloque la recapture** de la dopamine : elle se fixe sur le transporteur de celle-ci et inhibe à la fois la liaison et le transport de la DA et du sodium dans le cytoplasme du neurone présynaptique, ce qui engendre une accumulation de DA dans la synapse et augmente sa neurotransmission. (Figure N°8) (Debi E, 1998) (Dackis D, 2001) (Domic Z ,2007)

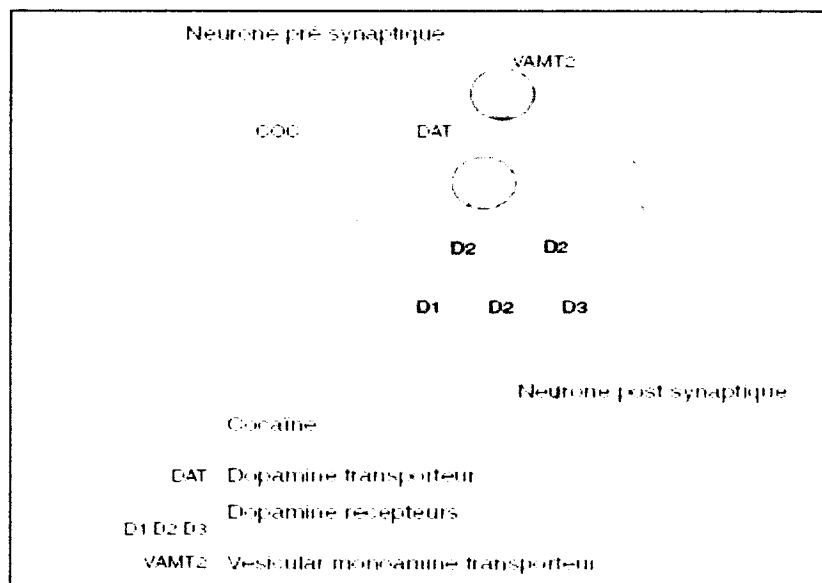


Figure N°8: Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique (Debi E, 1998)
(Dackis D, 2001) (Domic Z, 2007)

IV.1.1.8.b) Actions sur la sérotonine et la noradrénaline :

- La cocaïne bloque la recapture présynaptique de la sérotonine et à une forte affinité pour le R 5-HT3. (Muller C P, 2003)
- Elle se lie également au transporteur de la noradrénaline (NA), ce qui empêche sa recapture et entraîne l'augmentation de sa concentration dans la fente synaptique.

IV.1.1.8. c) Actions sur le système glutamatergique: (Spanagel R, 1995)

L'administration intermittente **répétée** de cocaïne entraîne des altérations dans les taux des sous-unités des R glutamatergiques (GluR1, GluR2, GluR3, GluR4), et notamment augmente les taux de la GluR1 dans l'ATV, en favorisant la formation des récepteurs glutamatergiques AMPA composés entièrement de cette sous-unité. Ces R deviennent alors perméables aux Calcium, entraînant une hausse transitoire de l'excitabilité et du fonctionnement des neurones dopaminergiques de l'ATV.

IV.1.1.8. d) Actions sur le système opioïde endogène:

L'administration **chronique** de la cocaïne **augmente** les taux de **dynorphine** (opioïde endogène à activité inhibitrice qui supprime le relargage de la DA dans le noyau accumbens afin de maintenir un taux basal), suggérant que la dynorphine pourrait être libérée afin de maintenir l'homéostasie en s'opposant aux effets renforçant de cette drogues. (Spanagel R, 1995)

IV.1.1.8. e) Actions sur le système GABAergique :

L'action de la cocaïne sur le système GABAergique est encore peu connue. (Spanagel R, 1995)

IV.1.1.8.f) Actions sur les transports ioniques:

- La cocaïne bloque les canaux sodiques membranaires neuronaux, d'où ses effets anesthésiants et l'induction d'un phénomène de kindling (embrasement cérébral).
- La cocaïne provoque également un relargage calcium dépendant de la dopamine.

;(Debie E ,1998) (Domic Z, 2007), (CEIP,2013)

L'administration de cocaïne ou de crack conduit à :

-Une phase d'excitation ou "rush": psychique brutale intense et brève directement liée à l'augmentation de la neurotransmission de la DA, elle se caractérise par :

- Plaisir, euphorie, et exaltation ;
- Modifications physiologiques avec mydriase, amélioration des capacités intellectuelles et sexuelles, diminution des sensations de fatigue et de faim ;
- Une augmentation de la confiance en soi, une diminution de l'anxiété.

- phase dépressive ou "crash" : Si les administrations se succèdent sur une période brève, la fin de l'activité du produit se traduisant par une anxiété inclinant à utiliser à nouveau la drogue.

Toxicité neurologique : (Debie E ,1998) (Domic Z, 2007), (CEIP, 2013)

-Au niveau du système limbique : euphorie, confusion, agitation et hallucinations ;

-Au niveau cortical : logorrhée, excitation, abolition de la sensation de fatigue ;

-Au niveau des centres sous-jacents : tremblements, convulsions tonico-cloniques fréquentes par abaissement du seuil épileptogène ;

-Au niveau du centre bulbaire : stimulation puis dépression des centres respiratoire, vasomoteur et du vomissement ;

-Au niveau du système nerveux périphérique: anesthésie locale, paralysie musculaire, abolition des réflexes ;

-Des cas de manifestations psychiatriques et neurologiques aiguës ont été rapportés à la suite d'une intoxication par le cocaïne-atropine (cristalline), avec confusions mentales, hallucinations, convulsions voire un coma avec dépression respiratoire.

Toxicité cardiovasculaire :

- Comme tous les anesthésiques locaux, La cocaïne induit une accélération rapide du rythme et de la contractilité cardiaque, et peut être à l'origine de :

- Un infarctus du myocarde même chez des sujets jeunes sans facteur de risque cardiovasculaire ;
- De l'angor ;
- Une dissection aortique ;
- Une hémorragie pulmonaire ;
- Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques. (Debie E, 1998) (Domic Z, 2007), (CEIP, 2013)

-En cas d'association à l'alcool, le cocaéthylène pourrait avoir une toxicité cardiaque propre, qui pourrait expliquer en partie le risque léthal accru de cette association. (Jatlow P ,1991), (McCance E F ,1995) (Farré M, 1997)

-Il a aussi été rapporté une accélération du rythme cardiaque avec le mélange (cocaïne-atropine). (Jatlow P ,1991), (McCance E F ,1995) (Farré M, 1997)

L'hyperthermie : (Aude M , 2007)

L'hyperthermie est constamment associée aux intoxications graves à la cocaïne et peut engendrer d'autres effets cliniques graves voire mortels.

Cette hyperthermie serait attribuée au statut hypermétabolique de la cocaïne provoquant une augmentation de l'activité musculaire avec production de chaleur aggravée par une diminution de sa dissipation.

Toxicité hépatique :

Des lésions nécrotiques des veines centrolobulaires ont été rapportées (Forrester J, 1990)

Toxicité rénale :

De part son action sur le transport ionique, la cocaïne peut provoquer une hyponatrémie sévère (Sharff J A ,1984)

Toxicité musculaire :

La cocaïne peut induire un effet toxique sur le muscle squelettique, se traduisant par des douleurs, des sensations de fourmillement ou une faiblesse musculaire. (Chan Y C, 2010)

Toxicité gastro-intestinale :

La rupture des sachets de cocaïne ou leur étanchéité partielle entraîne chez les « *body-packers* », individus transportant la drogue dans leur tube digestif une action toxique directe, (McCarron M M, 1983) (Powell C, 1994) se traduisant par des désordres intestinaux avec

colite, ischémie, intenses douleurs intestinales mais aussi une nécrose du tube digestif (Fishel R, 1985) (Beckley I, 2009)

La dépendance psychique et physique :

Mécanisme de la dépendance : A la suite d'un usage répété, la DA qui s'est accumulée dans la synapse finit par être évacuée et les réserves en DA ne suffisent plus à assurer l'euphorie, sans la stimulation de la cocaïne, le cerveau ne produira pas de DA en quantité suffisante, ce qui aboutit à la dépression et à un besoin irrésistible de consommation de la drogue.

-L'usage de cocaïne donne ainsi lieu à une dépendance psychique majeure et à une dépendance physique faible.

-Les états de "craving" (besoin irrésistible de cocaïne) et d'euphorie sont les premiers renforçateurs de l'addiction à la cocaïne, ils s'alternent pour former un cycle d'addiction incontrôlable. (Aude M, 2007)

Syndrome de sevrage : (Aude M, 2007)

-Il survient en quelques heures ou quelques jours après l'arrêt et peut durer plusieurs semaines.

- Les symptômes sont essentiellement d'expression psychologique et les manifestations physiques sont souvent modérées et cèdent sous anxiolytiques.

-Le syndrome de sevrage à la cocaïne se déroule en trois phases:

• Phase de crash (phase de descente ou d'effondrement):

-Elle se développe quelques heures voire quelques jours après l'arrêt de la cocaïne, et elle dure de 4 heures à 9 jours selon les cas.

-Elle est marquée, dans un premier temps, par l'agitation, la nervosité, la perte d'appétit et un craving.

-Puis surviennent la dépression, la fatigue, aucun besoin de cocaïne, et des insomnies malgré un fort besoin de dormir, ensuite, apparaissent simultanément épuisement, hypersomnie, hyperphagie et absence de craving.

• Phase de sevrage ou d'abstinence : Cette phase dure 10 à 12 semaines et se caractérise par :

-Normalisation du sommeil et une relative bonne humeur ;

-Une Anhédonie (absence de capacité à ressentir du plaisir), asthénie, l'absence de motivation, angoisse et un craving.

• **Phase d'extinction:** Elle peut durer plusieurs mois voire plusieurs années et elle se caractérise par :

Une libido normale et une relative gaîté suivies d'une abstinence permanente. Mais parfois, des épisodes de craving. (Debie E, 1998), (Domic Z, 2007), (CEIP,2013)

La tolérance :

Elle concerne seulement certains effets de la drogue notamment: l'euphorie et la sensation de bien-être, mais également la libido et l'anorexie. (Aude M, 2007)

Toxicité neurologique :

-Des épilepsies, des dystonies ainsi que des dyskinésies sont fréquemment rencontrées.

-Effets psychiques :

- Agitation psychomotrice intense ;
- Délires, paranoïa et hallucinations notamment tactiles ;
- Attaques de panique ;
- auto et hétéroagressivité et amnésie.

Ces phases alternent avec des phases de dépression majeure. (Debie E, 1998), (Domic Z, 2007), (CEIP, 2013)

Toxicité cardiovasculaire :

- cardiomyopathie dilatée, hypertension artérielle chronique et une tachycardie ;

- L'usage de la cocaïne a été reconnu comme cause principale ou facteur associé dans 20 à 37 % des décès par hypertension ;

-Des thromboses artérielles peuvent survenir sur des artères saines ou non, liées à l'effet agrégeant de la cocaïne. (Debie E, 1998), (Domic Z, 2007), (CEIP,2013)

Toxicité de la sphère ORL:

Directement liée au mode de consommation de la drogue avec :

- Perforation de la cloison nasale consécutive aux insufflations répétées ;
- Inflammation ou nécrose du pharynx et des sinus lors de la consommation de crack ;
- Gingivite après application de la cocaïne sur les gencives ;
- Altération de l'olfaction ; (Follansbee WP, 1984) (Kuriloff DB, 1989)
- Formation d'encéphalocèle intranasale (hernie cérébrale nasale). (Lu H, 2009).

Toxicité pulmonaire :

- L'inhalation ou l'insufflation de la cocaïne est responsable de pathologies pulmonaires variées :

- une irritation pulmonaire se traduisant par la toux ;
- l'exacerbation de l'asthme ;
- la dyspnée ;
- la détérioration des fonctions pulmonaires ;

- des douleurs thoraciques ;
- des pneumonies d'inhalation.
- L'administration intraveineuse ou la consommation de cocaïne sous forme fumée provoquent des perturbations hémodynamiques avec pour conséquence possible : un œdème, ou une hémorragie pulmonaire.
- La consommation de crack provoque des barotraumatismes : pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéricarde. (Laposata EA, 2010) (Albert L, 2011)
- Au plus long terme: une fibrogranulomatose pulmonaire par dépôts capillaires de certains diluants (talc, amidon, cellulose) a été observée avec la cocaïne sniffée, ou injectée. (Debie E, 1998), (Domic Z, 2007), (CEIP,2013)

Toxicité cutanée : (Bauer CR, 2005) (Alconcher L, 2008)

- Brûlures du visage liées à l'inflammation des résidus de solvants organiques chez les fumeurs de *free-basing* ;
- Cale du pouce du « *cracker* » qui se constitue avec l'usage répétitif du briquet destiné à enflammer son rocher ;(Larkin RF ,1986)
- Cicatrices d'injections intraveineuses se présentent sous la forme d'ecchymoses ou d'ulcères pas nécessairement situés aux points d'injections mais généralement nombreuses et traduisant leur fréquence ;
- Des nécroses plus ou moins étendues dont les conséquences ischémiques conduisent parfois à l'amputation ; (Jacobsen JM, 1982) (Kerr HD, 1989)
- Accumulation tissulaire de collagène qui provoque une sclérodémie pouvant toucher également d'autres organes comme le cœur ou les parois vasculaires.

Toxicité ophtalmique :

- De rares cas de complications oculaires (défaut de vision des couleurs, dégénérescence maculo-pupillaire) liées à la consommation intranasale chronique de cocaïne ont été décrites (Lu H, 2009)

Toxicité rénale et musculaire : (Aude M, 2007)

- Rhabdomyolyse à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) (particulièrement lors de l'addiction au crack) pouvant nécessiter une dialyse.

Fœtoxicité : (Jandreski M, 1989) (Karim MR, 2011)

- La cocaïne passe la barrière placentaire et affecte le développement du cerveau et entraîne un retard de croissance fœtal.
- Les nouveau-nés de mères dépendantes à la cocaïne présentent des symptômes de sevrage sévères pouvant parfois être létaux.

La cocaïne est particulièrement impliquée dans les contextes de polyconsommations et polydépendances, ainsi elle est fréquemment associée à d'autres drogues licites ou illicites, principalement l'alcool, le tabac, le cannabis, les opiacés, autres stimulants et hallucinogènes.

-L'alcool : c'est le produit le plus souvent associé, qui donne principalement une augmentation de l'euphorie, et diminution subjective du sentiment d'iversse. L'alcoolodépendance est estimée entre 50 à 90 % chez les cocaïnomanes.

-L'association cocaïne/héroïne : donne un mélange nommé « smack » ou « speed ball », une fois les effets de la cocaïne dissipés, ceux de l'héroïne sont pleinement ressentis.

-L'association cocaïne/Atropine : donne un mélange nommé « cristalline » très toxique, ce mélange présente des effets délirants et des pertes de mémoire sur les dernières 48h

-L'association cocaïne/ lidocaïne : donne un mélange nommé « rock cocaïne », ce mélange est utilisé par les fournisseurs pour diminuer la quantité de la cocaïne pure. (Jatlow P ,1991), (McCance E F ,1995) (Farré M, 1997)

Les amphétamines sont des psycho- stimulants du système nerveux central, ces substances sont inscrites au tableau des produits stupéfiants et utilisées actuellement majoritairement de manière illicite. (Ghysel M H, 2004)

La consommation d'amphétamines ne date pas d'aujourd'hui, le *ma-huang*, une plante utilisée depuis des millénaires en Chine servait pour extraire l'éphédrine, support de synthèse de la benzédrine, la première d'une longue série d'amphétamines.

Cependant, l'apparition et le développement du mouvement rave (rassemblement festif autour d'une musique électronique) au début des années 90 à travers le monde a clairement relancé le trafic de cette drogue. (Ghysel M H, 2012)

Les amphétamines et les substances qui en sont dérivées sont :

→ soit stimulantes avec :

- l'amphétamine
- et la méthamphétamine

→ soit entactogènes (dérivés 3,4 méthylènedioxy), avec :

- MDMA, 3, 4-méthylènedioxyméthamphétamine
- MDEA, 3, 4-méthylènedioxy-N-éthylamphétamine
- BDB, Benzodioxazolylbutanamine
- MBDB, Méthylbenzodioxazolylbutanamine (Shulgin A, 2000)

Amphétamine, méthamphétamine, et méthylphénidate sont encore très largement prescrits dans le monde pour le contrôle du poids, la narcolepsie et le trouble déficitaire de l'attention.

NB : Dans ce chapitre seules l'amphétamine, la méthamphétamine et la MDMA ou ecstasy seront détaillées

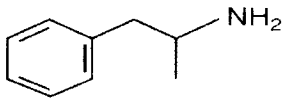
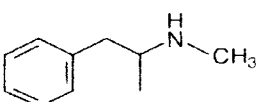
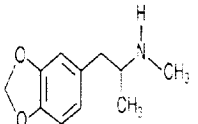
Propriétés physicochimiques	Amphétamine	Méthamphétamine	MDMA (ecstasy)
Formule brute	C ₉ H ₁₃ N	C ₁₀ H ₁₅ N	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂
Formule développée			
Isomérisation	Deux isomères dextrogyre D et lévogyre L	Molécule chirale avec deux énantiomères	Molécule chirale avec deux énantiomères
Masse molaire	135,21 g. mol ⁻¹	135,21 g. mol ⁻¹	193,25 g. mol ⁻¹
pKa	9,9	9,9	9,9
Etat physique	-Base : liquide huileux incolore légèrement volatil insoluble dans l'eau. -Forme sulfatée : poudre blanche soluble dans l'eau, se carbonate à l'air. -Forme chlorhydrate	-Forme <i>glace</i> ou <i>crystal</i> : Chlorhydrate de méthamphétamine sous forme de cristaux incolores et inodores.	-Base : huile incolore. -forme chlorhydrate

Tableau N°8 : Tableau représentant les propriétés physicochimiques des amphétamines
(Ghysel M H, 2004) (OFDT, 2008)

Nom courant	Nom chimique	Appellations
Amphétamine	Alpha-méthylphénéthylamine	Amphétamine, benzédrine, dexédrine, speed.
Méthamphétamine	N-alpha-diméthylphénéthylamine ; N-méthylamphétamine	Désoxyphédrine, ice, speed, crank, crystal, meth.
MDMA	N, Alpha-diméthyl-3-benzodioxole-5-ethanamine ; 3,4 méthylènedioxyméthamphétamine	Ecstasy, Adam, XTC, E.

Tableau N°9: Tableau regroupant les principales appellations des amphétamines
(Ghysel M H, 2000)

-les amphétamines sont des drogues de synthèse dont le chef de file a été synthétisé en 1887.
-La principale voie de synthèse utilise la 1-phényl-2-propanone ainsi que des réactifs tels que l'acide formique, le formate ou le formamide d'ammonium pour produire un mélange racémique des énantiomères *R* et *S*. Un procédé nettement moins courant mais stéréosélectif est basé sur la réduction des diastéréoisomères appropriés de la noréphédrine ou de la norpseudoéphédrine. (Iversen L, 2006)

Type d'amphétamines	Amphétamine	Méthamphétamine	MDMA
LES Formes	-Liquide -Poudre	-Comprimés, Cristaux (<i>crystal-meth</i>) -Cire -poudre	-comprimés (couleurs, formes tailles variables, ornés de motifs) dosés de 80 à 150mg. -Gélules.

Tableau N°10 : Les principales formes des amphétamines (OFSP, 2004), (OFDT, 2008) (Chiadmi F ,2009).

IV.1.2.6.a) L'amphétamine : différents modes de consommation existent :

- L'amphétamine chlorhydrate: est consommée par voie orale (VO) ou intraveineuse (IV).
- La «Speed» ou sulfate d'amphétamine peut être sniffée ou fumée (OFSP, 2004)
- Une autre pratique est l'usage en « bombe » ou « bonbonne » (poudre emballée dans une feuille de papier à cigarette et ingérée). (OFDT, 2008).

IV.1.2.6.b) Méthamphétamine : (Chiadmi F ,2009).

- Elle peut être consommée selon tous les modes d'absorption (inhalation, ingestion ou injection)
- Le crystal constitue une forme particulièrement nocive de la méthamphétamine puisqu'elle est presque pure à 80 %

IV.1.2.6.c) L'écstasy (MDMA) : (OFDT, 2008).

- La voie orale constitue de loin le mode d'administration le plus courant. Les comprimés sont « gobés » selon l'expression consacrée.
- Le sniff est également fréquemment rencontré.
- Certains usagers ont recours à l'injection de poudre ou de comprimés pilés.

IV.1.2.7.a₁) Absorption :

- L'amphétamine est rapidement absorbée après administration orale ou rectale (Ghysel M H, 1998), le pic plasmatique se situe à environ 2 heures et demie. (Ghysel M H, 2004).
- par inhalation : De nombreuses amphétamines bases sont volatiles et sont bien résorbées comme substances lipophiles par voie inhalée. (Kalant H ,2001)

IV.1.2.7.a2) Distribution : (Jouvert P, 2003) (Jenkins A, 2008).

-La liaison de l'amphétamine aux protéines plasmatiques est de 16 à 20%.

-L'amphétamine passe très facilement la barrière hémato-encéphalique et s'accumule au niveau du cerveau antérieur.

-Elle se concentre également dans le foie, les muscles squelettiques et passe dans le lait maternel.

- Des études ont montré une différence dans le volume de distribution entre utilisateurs occasionnels (3.5 à 4.6 L/kg) et les individus drogue-dépendants (6.1 L/kg) : cette différence serait due à une affinité plus élevée des tissus pour l'amphétamine des sujets drogue-dépendants.

IV.1.2.7.a3) Métabolisme :

-L'amphétamine est métabolisée par désamination, oxydation, et hydroxylation. (Figure N°9)

-Plusieurs métabolites (**noréphédrine**, son métabolite **hydroxy**, et l'**hydroxyamphétamine**) sont **pharmacologiquement actifs**. (Heuland E, 2009)

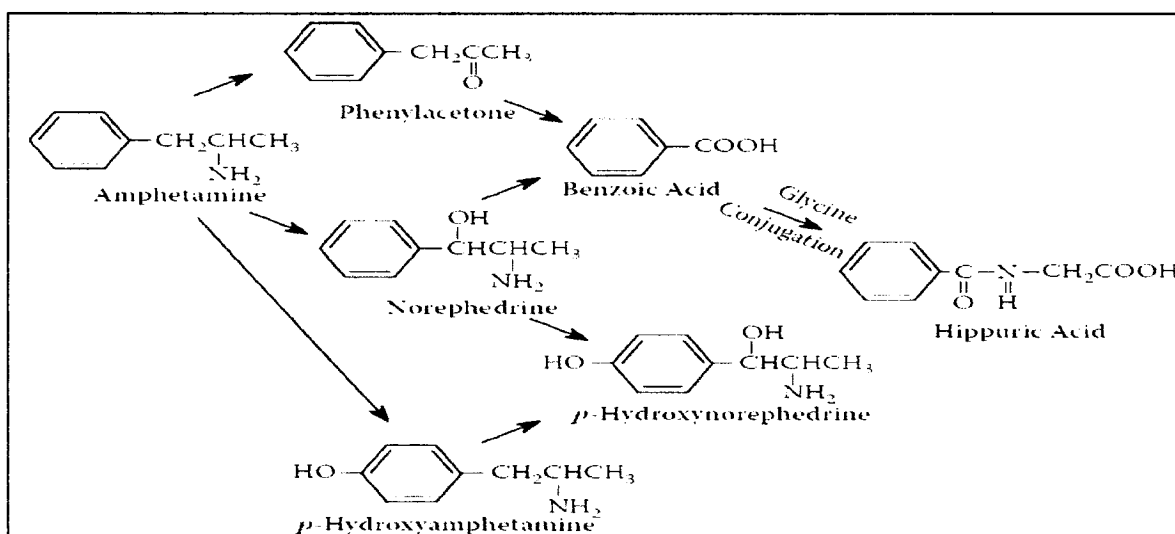


Figure N° 9: Les différentes voies métaboliques de l'amphétamine (Jenkins A, 2008)

-La L-amphétamine est moins métabolisée que l'isomère -D (Jenkins A, 2008).

-Certaines substances se métabolisent en partie en amphétamine telle que L'amphétaminil, le clobenzorex et la fencamine,

-D'autres se métabolisent d'abord en méthamphétamine puis en amphétamine : La benzphétamine, la famprofazone, et la sélégiline. (Cone EJ, 2007), (Ghysel MH, 1998)

IV.1.2.7.a4) Elimination: (Beckett A, 1969). (Sever PS, 1973) (Dally S, 1994)

-L'élimination de l'amphétamine est rénale :

*L'amphétamine sous forme inchangée commence à apparaître dans l'urine 20 minutes après administration, son élimination est pH dépendant, elle est de:

- 20 à 30 % en 24 heures, à pH physiologique.
- Peut atteindre 74 % en milieu acide (pH 5,5 - 6,0)
- 1 % En milieu alcalin (pH 7,5 - 8,0), l'élimination se faisant alors majoritairement sous forme de métabolites désaminés.

*Les métabolites : à pH physiologique, l'élimination sous forme métabolisée se fait dans les proportions suivantes :

- 16 à 27 % en acide hippurique,
- 4 % en benzoylglucuronide,
- 2 à 4 % en phydroxyamphétamine conjuguée.
- 2 % en noréphédrine,
- 0,9 % en phénylacétone,
- 0,3 % en p-hydroxynoréphédrine conjuguée.

NB : Le groupe **méthyle** dans la méthamphétamine est responsable de la potentialisation des effets, il augmente d'une part la liposolubilité, facilitant ainsi le transport à travers la barrière hémato-encéphalique, et d'autre part rend la molécule plus stable contre la dégradation enzymatique par les monoamines oxydases (Freye E, 2009).

IV.1.2.7.b₁) Absorption: (Ghysel M H, 1998), (Chiadmi F, 2009).

-Rapidement absorbée après administration orale avec une biodisponibilité de 67 %.

-Quand la méthamphétamine est fumée sa biodisponibilité est supérieure : 90 %

IV.1.2.7.b₂) Distribution :

- La méthamphétamine a une faible fixation aux protéines plasmatiques.

-Elle franchit plus facilement la barrière hémato-encéphalique et agit plus longtemps que l'amphétamine. (OFSP, 2004).

-Sa demi-vie plasmatique est de : 7 – 34 h (Freye E, 2009)

IV.1.2.7.b₃) Métabolisme : (Jenkins A, 2008)

-La méthamphétamine se métabolise en amphétamine et en 4-hydroxyméthamphétamine.

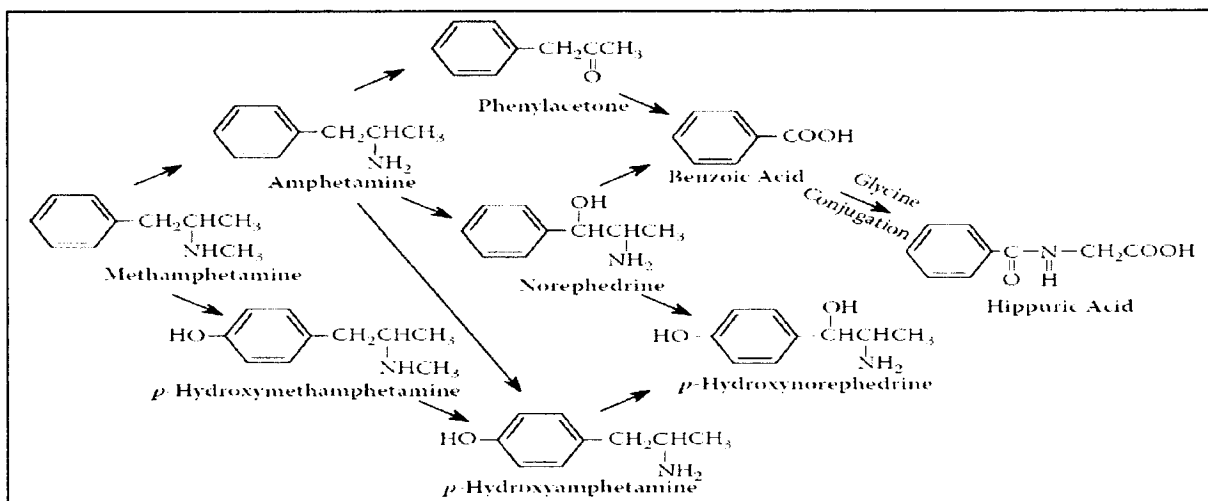


Figure N°10 : Les différentes voies métaboliques de la méthamphétamine (Jenkins A, 2008)

IV.1.2.7.b₄) Elimination :

-L'élimination de la méthamphétamine varie en fonction du pH urinaire : à pH physiologique, l'excrétion sous forme inchangée et sous forme d'amphétamine sont respectivement de 43% et 4 à 7 % en 24 h. (Beckett AH, 1965)

-Environ 10% sont excrétés sous forme de p-hydroxyméthamphétamine. (Beckett AH, 1965)

-La méthamphétamine peut être retrouvée dans l'urine pendant plus de 7 jours (Valentine JL, 1995)

-Elle est également excrétée dans le lait maternel. (Yoo D, 1994).

-De la méthamphétamine a été retrouvée dans les urines et/ou les tissus après absorption de famprofazone, benzphétamine, et sélégiline (Yoo D, 1994).

NB : La pharmacocinétique de la MDMA dépend de l'énantiomère. La « D » MDMA présente une demi-vie plus courte, des concentrations plasmatiques plus faibles et une clairance plus importante par rapport à la « L » MDMA (Heuland E, 2009).

IV.1.2.7.c₁) Absorption :

Après administration orale, la MDMA est absorbée en 20 à 60 minutes par la muqueuse intestinale. Le pic plasmatique est atteint en 2 heures. (Ghysel M H, 2004).

IV.1.2.7.c₂) Distribution :

-Les taux plasmatiques sont relativement faibles, car la MDMA comme les autres amphétamines présente une faible fixation aux protéines plasmatiques (environ 20%) (Capela, 2009)

- La MDMA est encore détectée dans le sang 8 heures après absorption. (Ghysel M H, 2004).
- La majorité du produit (80%) diffuse dans les tissus extravasculaires où il se lie à ses molécules cibles (Heuland E, 2009).

IV.1.2.7.c3) Métabolisme : (Heuland E, 2009)

-La MDMA est métabolisée majoritairement au niveau du foie, par le biais des cytochromes CYP1A2, CYP2D6 et le CYP3A4.

- De sa métabolisation résulte la formation d'au moins 14 métabolites, les principaux sont :

- le **3,4-dihydroxyméthamphétamine (HHMA)** : qui sera métabolisé en **4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine (HMMA)**.
- et le **méthylènedioxyamphétamine (MDA)** : métabolisé en **4-hydroxy-3-méthoxyamphétamine (HMA)**

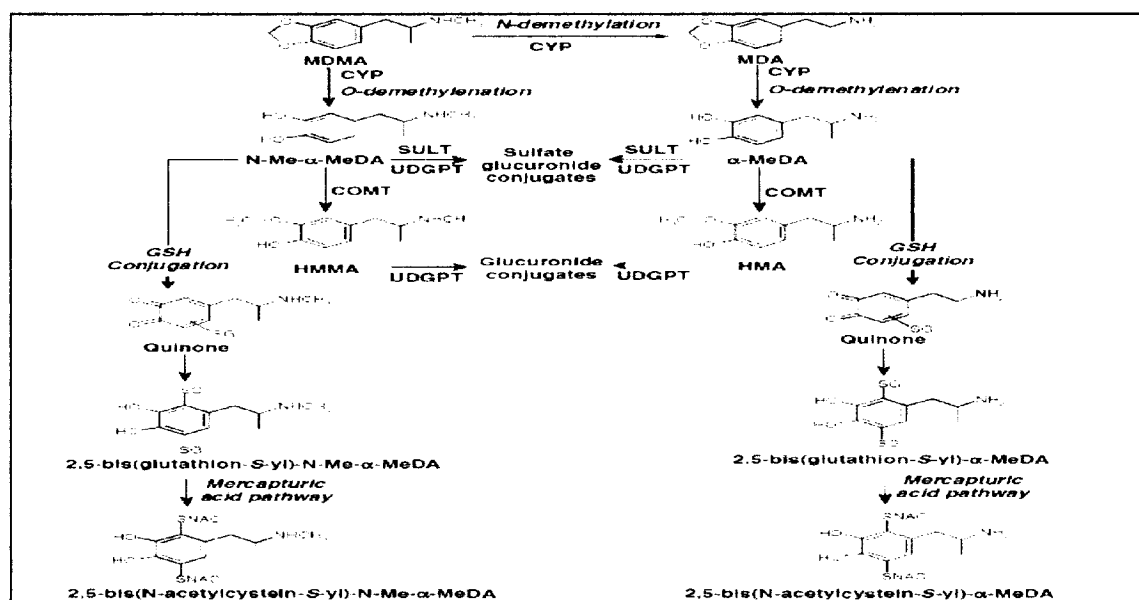


Figure N°11: Schéma des deux voies majeures de métabolisation du MDMA. (Capela, 2009).

IV.1.2.7.c4) Elimination :

-L'élimination rénale est assez lente (Heuland E, 2009) : la MDMA est détectable dans les urines jusqu'à 72 heures après absorption. 8 métabolites sont retrouvés dans les urines, les principaux sont :

- la HMMA (4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine)
- la HHMA (3,4-dihydroxyméthamphétamine)
- Et leurs dérivés conjugués

-Autres voies : les cheveux et poils, la sueur, la salive, le méconium (où on retrouve la molécule mère et son métabolite MDA) (Ghysel M H, 2004).

- **Action sur le système dopaminergique :**

Augmentation du relargage : (Schonn J, 2003), (Sulzer D, 2005)

-L'amphétamine est un analogue structural de la dopamine, son interaction avec les transporteurs de cette dernière aura, pour conséquence, une augmentation de concentration de la dopamine dans la fente synaptique des neurones dopaminergiques centraux.

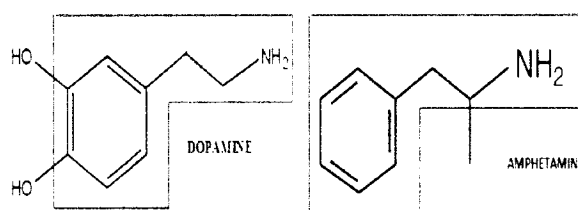


Figure N°12 : Structure de l'amphétamine et de la dopamine (Sulzer D, 2005)

-L'amphétamine agit à la fois sur les transporteurs vésiculaires (VMAT-1 et -2) et membranaires (DAT), et affecte donc le pool des monoamines tant dans les vésicules synaptiques que dans le cytosol.

-L'amphétamine serait aussi responsable d'une augmentation de la concentration de sodium intracellulaire nécessaire au co-transport de la DA hors de la cellule sous l'action du transporteur DAT.

Inhibition de la recapture : (Heuland E, 2009)

L'amphétamine induit une faible inhibition de la recapture de la dopamine.

Stimulation de la synthèse et inhibition de la dégradation :

-L'amphétamine améliore la synthèse de dopamine par augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase.

- Elle pourrait aussi remplacer la dopamine sur son site de rétro-inhibition de cette enzyme. (Jouvert P, 2003), (Sulzer D, 2005).

- **Inhibition de la monoamine oxydase (MAO) :**

L'amphétamine est un inhibiteur réversible et compétitif des monoaminoxydases avec une plus grande affinité pour la MAO A que la MAO B (Sulzer D, 2005).

- **Action sur le système noradrénergique et sérotoninèrgique :**

A forte dose, l'amphétamine augmente le taux extracellulaire de noradrénaline au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal, ainsi que de la sérotonine dans le noyau caudé. (Ghysel M H, 2004).

- **Action sur les mono-amines :**

Augmentation du relargage :

La méthamphétamine provoque une inversion du transport de la noradrénaline, dopamine et sérotonine (5HT). Cette inversion du transport conduit à la libération de ces neurotransmetteurs des vésicules dans le cytoplasme et du cytoplasme à la synapse. (Ghysel MH, 1998), (Freye E, 2009).

Inhibition de la recapture :

La méthamphétamine empêche indirectement la recapture de ces neurotransmetteurs, augmentant ainsi la durée de séjour dans la fente synaptique. (Heuland E ,2009)

Inhibition de la MAO :

A concentrations élevées, elle agit comme un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). (Sulzer D, 2005)

Dégénérescence des terminaisons nerveuses : (Jouvert P, 2003), (Krasnova I, 2009)

- Du fait de sa liposolubilité supérieure, la Méthamphétamine entraîne une augmentation considérable de la concentration de DA dans la synapse responsable de l'importante neurotoxicité à long terme,

- ***Le mécanisme neurotoxique :*** Il serait dû à une oxydation cytosolique de la DA en semi-quinone, ce qui génère des radicaux superoxydes, qui réagissent avec le monoxyde d'azote (NO) pour former l'ion péroxynitrite ONOO-. Ces réactifs oxygénés sont réputés pour perturber le fonctionnement des neurones et conduire à leur dégénérescence par apoptose.

-conséquences : importante diminution des taux de DA et de 5-HT, ainsi que de la quasi-disparition des transporteurs (sites de recapture de la DA et de la 5-HT) et des enzymes de synthèse (tyrosine et tryptophane hydroxylase).

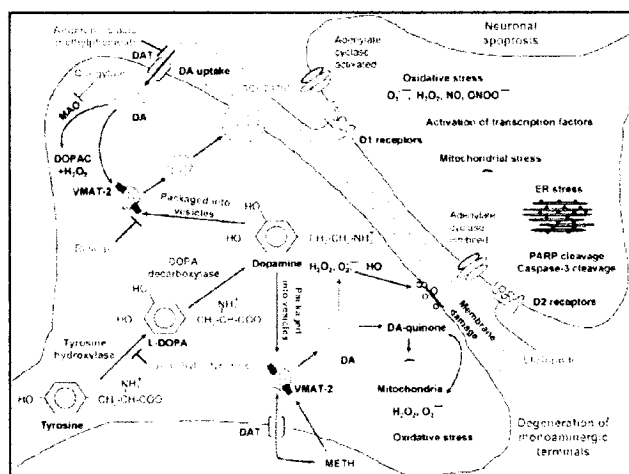


Figure N°13 : Evénements cellulaires et moléculaires impliqués dans la dégénérescence des terminaisons dopaminergiques induite par la METH et l'apoptose neuronale dans le striatum (Krasnova I, 2009)

-La MDMA a des effets majeurs sur le système sérotoninergique, mais affecte aussi deux autres voies de neurotransmission importantes : dopaminergique et noradrénergique.

• **Action sur le système sérotoninergique :**

La MDMA entraîne une libération massive de 5-HT. Plusieurs mécanismes sont impliqués:

-Blocage de la recapture de la 5-HT par inhibition de son transporteur (SERT) et entrée

De la MDMA dans la terminaison présynaptique.

-Action sur le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2) et efflux de 5-HT vésiculaire dans le cytoplasme.

-Inhibition des MAOs avec diminution de la dégradation de la 5-HT cytoplasmique.

-Libération massive de 5-HT de la terminaison synaptique vers le milieu extra neuronal via un fonctionnement en mode inverse du SERT. (Heuland E, 2009).

• **Action sur le système noradrénergique :**

La MDMA possède une affinité non négligeable pour le transporteur de la noradrénaline (NET), et a pour conséquence une libération de noradrénaline (Salzmann J, 2004).

• **Action sur le système dopaminergique:**

Son action se déroule en plusieurs étapes : (Heuland E, 2009)

-Entrée de la MDMA dans la terminaison présynaptique par un transport passif (diffusion membranaire) ou actif (via le transporteur de la DA, le DAT).

-Action de la MDMA sur le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT2) et efflux de DA vésiculaire dans le cytoplasme.

- Inhibition par la MDMA des MAOs entraînant une diminution de la dégradation de la DA.

-Libération massive de la DA de la terminaison synaptique vers le milieu extra neuronal via un fonctionnement en mode inverse du DAT.

-Activation des récepteurs 5-HT₂ qui participe à l'augmentation de la libération de la DA dans la fente synaptique.

- **Action sur le système cholinergique :**

Ces effets n'ont été étudiés que récemment, la MDMA induit une libération d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. L'action serait indirecte et impliquerait les systèmes dopaminergique et sérotoninergique. (Heuland E, 2009).

- **Action sur les autres systèmes de neurotransmission :**

La MDMA a une faible affinité pour les récepteurs histaminiques, opioïdes et aux benzodiazépines, responsable de certains effets psychotropes de la drogue.

- **Mécanismes potentiels de la neurotoxicité :**

Les causes et les mécanismes du potentiel effet neurotoxique de la MDMA chez l'homme sont loin d'être élucidés. Il semble que le dénominateur commun des différentes hypothèses soit la formation de radicaux libres. (Heuland E, 2009).

Système nerveux central : L'amphétamine a une action stimulante et l'isomère *D* (dexamphétamine) serait 3 à 4 fois plus puissant que l'isomère *L* :

-A la dose de 10 à 30 mg, l'amphétamine provoque une action stimulante avec :

- diminution de la sensation de fatigue, prolongation de l'éveil et l'endurance physique.
- accroissement de l'activité intellectuelle.
- euphorie, exaltation, augmentation de la confiance en soi et stimulation de l'humeur.

(Les effets psychiques sont fonction de la dose et de l'état mental ainsi que de la personnalité des individus). (Hoffman B, 1998)

La durée des effets ressentis dépendent de la voie d'administration : (Hoffman B, 1998)

-fumées ou injectées, elles font effet très rapidement, provoquant une forte montée de type "orgasmique" (le rush) qui ne dure que quelques minutes.

-sniffée, l'effet est ressenti au bout de quelques minutes, la montée est rapide et la durée des effets comprise entre 3 et 8 h.

-quand elles sont ingérées, les amphétamines produisent leurs premiers effets au bout de 15 à 30 mn après la prise, la montée est lente et progressive, et l'expérience dure de 4 à 6 heures.

Sur les centres respiratoires médullaires :

Les amphétamines stimulent les centres respiratoires médullaires et atténuent les effets dépresseurs respiratoires de divers médicaments. (Hoffman B, 1998)

Sur l'hypothalamus :

-L'amphétamine a été utilisée dans le traitement de l'obésité car, elle exerce un effet anorexigène en agissant au niveau du centre hypothalamique de l'appétit, ce qui entraîne un arrêt de la prise d'aliments,

-Chez l'homme, une tolérance vis-à-vis de cet effet anorexigène survient rapidement (Hoffman B, 1998)

(Hoffman B, 1998)

L'amphétamine est l'une des amines sympathomimétiques les plus puissantes.

Effets cardiovasculaires :

L'isomère *L* de l'amphétamine est légèrement plus puissant que l'isomère *D* sur le système cardiovasculaires avec :

- élévation de la pression systolique et diastolique.
- Diminution de la fréquence cardiaque par voie réflexe ;
- troubles du rythme cardiaque (à fortes doses).

Effets sur les autres muscles lisses :

-Effet constricteur sur le sphincter de la vessie, ce qui explique que l'amphétamine ait été utilisée dans le traitement de l'énurésie et de l'incontinence urinaire.

-Les effets gastro-intestinaux de l'amphétamine sont imprévisibles. En cas d'hypermotricité intestinale, l'amphétamine peut provoquer une relaxation et ralentir le transit ; si l'intestin est déjà relaxé, l'effet inverse peut s'observer.

- La réponse de l'utérus est variable mais, le plus souvent, il existe une élévation du tonus.

-La dose létale pour l'amphétamine est généralement comprise entre 20 et 25 mg/kg. La plus petite dose létale rapportée est de 1,5 mg/kg. (Kintz P, 2012)

-Les effets toxiques aigus de l'amphétamine comprennent des :

Les effets centraux : se traduisant par une stimulation centrale suivie d'une phase de dépression et le tableau associé : (kintz P, 2012)

-Agitation, tremblements, hyperréflexie et vertiges,

-logorrhée, nervosité, irritabilité, et, parfois euphorie.

-faiblesse musculaire et insomnie,

-Hyperthermie

-L'intoxication mortelle se manifestant par des convulsions avec coma, et des hémorragies cérébrales.

Les effets cardiovasculaires (kintz P ,2012)

-Une hypertension ou une hypotension

-palpitations,

-Des troubles du rythme cardiaque et des douleurs angineuses,

-Collapsus circulatoire.

Les effets gastrointestinaux sont représentés par une sécheresse buccale, un goût métallique, une anorexie accompagnée de nausées, vomissements, diarrhée et crampes abdominales.

(Kintz P ,2012)

- Les symptômes sont identiques à ceux de l'intoxication aiguë, mais les troubles psychiques sont plus courants : (kintz P ,2012)

-Une confusion mentale, anxiété et agressivité,

-Modifications de la libido,

-délire, hallucinations et attaques de paniques pouvant faire évoquer à tort une schizophrénie,

-tendances suicidaires ou homicides.

-Chez des sujets prédisposés, l'amphétamine peut constituer le facteur déclenchant d'une schizophrénie débutante.

-la perte de poids peut être importante

Tératogénicité :

Diminution du poids, de la taille et du diamètre crânien du nouveau-né, ces observations sont corroborées par le fait que l'usage chronique de faibles doses d'amphétamines peut réduire l'appétit pendant la grossesse et être associé à une incidence plus élevée de malformation chez le fœtus (Dupuis, 2006).

Dépendance et tolérance : (kintz P ,2012)

-L'utilisation chronique de l'amphétamine provoque souvent l'apparition d'une dépendance psychologique.

- Une tolérance apparaît presque toujours vis-à-vis des effets anorexigènes ainsi que des effets psychostimulants chez les malades mentaux.

Effets neurologiques : (kintz P ,2012)

- Episodes psychotiques
- Perte de mémoire et Confusion mentale

Effets cardiovasculaires :

- Tachycardie, Hypertension artérielle et Palpitations
- Infarctus du myocarde (Chiadmi F, 2009)

Effets pulmonaires : tachypnée et œdème pulmonaire (kintz, P ,2012)

Autres: Sécheresse buccale, hypersudation et mydriase (effet symathomimétique). (Kintz P ,2012)

Complications : L'ingestion de grandes quantités a des conséquences plus graves qui incluent : (Krasnova I, 2009)

- l'**hyperthermie** représentant un danger pour la vie au-dessus de 41°C :
- Insuffisance rénale et hépatique,**
- Arythmies et crises cardiaques,**
- Hémorragies cérébro-vasculaires et convulsions**

Effets centraux

- troubles cognitifs (baisse de concentration, troubles de mémoire et baisse de la vigilance),
- révélation des troubles psychologiques préexistants (hallucinations et paranoïa).
- Certains usagers présentent des convulsions épileptiformes qui sont la cause la plus probable de mort chez les usagers de méthamphétamine (Chiadmi F, 2009).

Effets sur la dentition : (Warburton L, 2008)

-l'usage répété de la méthamphétamine entraîne une coloration caractéristique gris-marron des dents au bout de quelques mois, les dents peuvent se déchausser et tomber, phénomène accentué lorsque le lithium et le phosphore entrent dans la composition du Crystal.(Fig. N°14)



Figure N° 14: Déchaussement des dents des usagers de méthamphétamine

Effets cutanés:

-Aspect de vieillissement et lésions cutanées

Térogénicité : (kintz P ,2012)

- Retards de croissance intra-utérine
- Prématurité ou Mort in utero
- Malformations fœtales (Anomalies cardiaques)

Dépendance et tolérance :

-Comme tout dérivé amphétaminique, l'usage chronique de la méthamphétamine amène à une dépendance. La dépendance créée par la méthamphétamine ressemble beaucoup à la dépendance à la cocaïne (Chiadmi F, 2009).

La consommation d'ecstasy est essentiellement occasionnelle et souvent liée à des épisodes festifs mais il existe quelques consommateurs à usage intensif, en dehors de tout contexte festif (Salzmann J, 2004).

(Salzmann J, 2004).

Il existe 4 grands types de toxicité aiguë sévère due à la MDMA : syndrome d'hyperthermie, toxicité hépatique, cardiovasculaire et cérébrale. Ces complications ne sont pas mutuellement exclusives et il peut y avoir chez certains patients association de plusieurs types de toxicité :

Syndrome d'hyperthermie :

- l'hyperthermie apparaît 4 à 5 heures après la prise, et la température corporelle peut rapidement atteindre les 42°C. Si elle dépasse ce seuil, le pronostic est fortement compromis.
- ce syndrome associe également une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une défaillance viscérale multiple.

Toxicité hépatique :

- plusieurs cas d'hépatites dues à la MDMA ont été décrits dans la littérature.
- la symptomatologie clinique est variée (ictère et augmentation des transaminases).
- l'origine de cette hépatotoxicité pourrait résulter d'une réaction allergique à la drogue ou à un de ses contaminants, néanmoins, l'explication privilégiée réside dans le voie métabolique de la MDMA impliquant les cytochromes p450 et qui conduirait à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), à l'origine d'un stress oxydant et de la mort cellulaire.
- l'hyperthermie provoquée par la MDMA, serait un facteur aggravant en favorisant le stress oxydant.

Toxicité cardiovasculaire :

-plusieurs cas d'accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique ou hémorragique et des troubles cardiaques ont été décrits. Ces complications sont probablement dues aux effets de la MDMA sur le système noradrénergique.

Toxicité cérébrale :

-la MDMA provoque une toxicité cérébrale, avec encéphalopathie et œdème cérébral, convulsions de type épileptique voire un arrêt respiratoire par compression cérébrale.

-le mécanisme de cette toxicité peut s'expliquer par une hyponatrémie majeure provoquée par l'hypersudation due à l'action pharmacologique de la drogue elle-même mais aussi associée à une activité physique intense (milieu festif dansant et les raves party).

(Salzmann J, 2004)

Neurotoxicité :

-des modifications à long terme des systèmes sérotoninergiques, et dans une moindre mesure, des systèmes dopaminergiques, ont été mises en évidence dans certaines études chez l'homme. Cependant, ces résultats étant controversés, des études supplémentaires semblent nécessaires, pour mieux évaluer ces conséquences à long terme (Heuland. E, 2009).

Complications neuropsychiatriques

Les hallucinations et troubles paranoïaques, qui peuvent faire partie des effets aigus de la drogue, peuvent également persister plusieurs jours ou semaines après la consommation.

-des cas de psychose chronique ont également été décrits chez les consommateurs réguliers.

- troubles cognitifs et altération de la mémoire, aussi bien verbale que visuelle.

Dépendance et tolérance :

-chez l'homme, la MDMA semble être une drogue à faible potentiel toxicomanogène, mais, même s'il est rare, un risque de développement d'une dépendance psychique existe.

NB : La composition des comprimés d'amphétamines est souvent incertaine. La molécule MDMA peut être mélangée à d'autres substances : amphétamines, analgésiques, hallucinogènes, anabolisants ou des produits de coupe : caféine, amidon, détergents, ... Ce qui peut aggraver la toxicité. (Heuland E, 2009)

IV.2.LES DEPRESSEURS

Les opiacés peuvent être d'origine humaine ou animale (les endorphines), végétale (les opiacés naturels), semi-synthétique ou synthétique (opioïdes) (Staub C, 2012).

L'opium, produit dérivé des capsules de graines du pavot somnifère (*Papaver somniferum*), (John C, 2007) a été le premier opiacé connu par l'humanité, depuis la nuit des temps, il a été utilisé pour soulager les maux des hommes, il se révélait efficace contre les maux de tête et les douleurs d'oreille. (Staub C, 2012)

Au XIXe siècle, l'opium était utilisé dans un cercle restreint d'initiés chez les artistes occidentaux, mais la légalisation du commerce de l'opium, a donné lieu en chine à une toxicomanie de masse. (Pépin G, 2000)

En 1912, une convention internationale de l'opium en a prohibé l'usage dans les pays signataires. (Touzeau D, 2012)

L'opium est dérivé des capsules de graines du pavot *Papaver somniferum* (Figure N°15), indigène du moyen Orient et du sud-est de l'Afrique (John C, 2007)



Figure N° 15: *Papaver somniferum* ; (A et B) Sommités florales, (C) Fruit (pavot).
(Hajj A, 2012)

Le pavot est cultivé dans les pays chauds en saison sèche, surtout en Asie du Sud-est, dans le Triangle d'Or, et dans le Croissant d'Or entre le Pakistan et l'Afghanistan. (Figure N° 16)

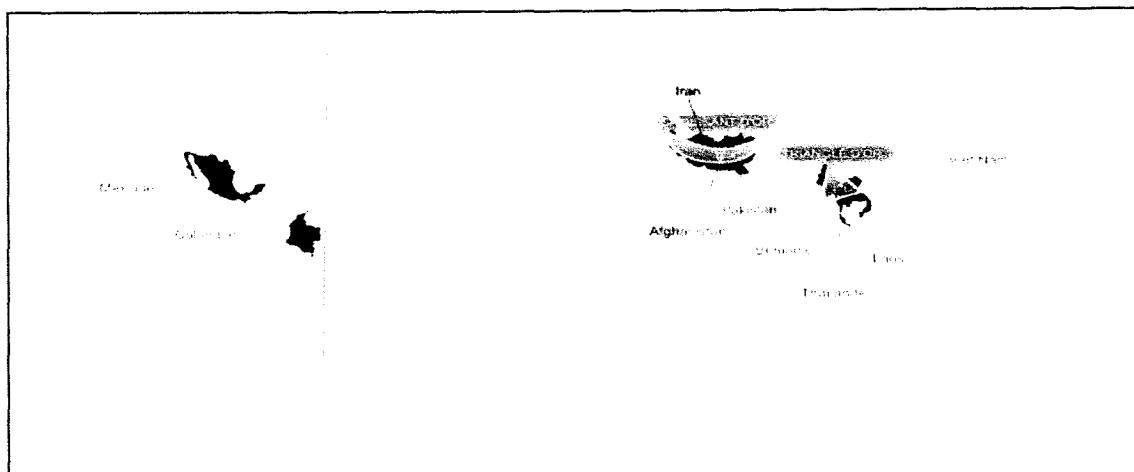


Figure N°16 : Les pays producteurs de l'opium. (Wikibis, 2007)

La fabrication commence par l'extraction de l'opium, le latex du pavot, que l'on recueille en incisant les capsules juste après la floraison. On laisse sécher ce liquide laiteux et on le récupère par grattage. Le latex se présente alors sous la forme d'une gomme brunâtre qui est agglomérée pour donner des pains d'opium pur. (Pépin G, 2000)

Afin d'obtenir la forme inhalable de l'opium (chandoo), la drogue brute est mélangée à de l'eau chaude puis filtrée. Cet opium purifié subit différents traitements chimiques pour isoler la morphine base. (Pépin G, 2000)

4.2.1.3.b) Opiacées de synthèse

Toutes ces molécules opiacées, naturelles ou de synthèse, ont la particularité d'interagir avec les récepteurs opioïdes mu, kappa et/ou delta, avec des affinités et des résultantes pharmacodynamiques différentes. (Pépin G, 2000)

IV.2.1.3.a) Peptides opioïdes endogènes :

Trois grandes familles d'opioïdes endogènes ont été identifiées à ce jour, dérivant chacune d'un précurseur (Hajj A, 2012), on en distingue trois groupes : (Roche Xavier L, 2013)

- Les enképhalines ;
- Les dérivés de la prodynorphine ;
- Les dérivés de la proopiomélanocortine (POMC).

Les différences structurales entre ces peptides confèrent à ces molécules des affinités différentes pour les trois sous-types de récepteurs opioïdiques. Ces peptides endogènes et leurs précurseurs sont retrouvés à différents niveaux du SNC et ont été impliqués dans la modulation de la douleur. (Hajj A, 2012)

IV.2.1.3.b) Les opiacés naturels:

Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du Pavot, soit environ une quarantaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes principaux dans l'opium brut : (Pépin G, 2000).

→ les dérivés du phénanthrène (Staub C, 2012)

- morphine (5–20 % de l'opium brut) ;
- codéine (0,3 %–3 %) ;
- thébaine (0,2 %–0,5 %) .

→ les dérivés de l'isoquinoléine (Staub C, 2012)

- narcotine ou noscapine (4 %–10 %) ;
- papavérine (1 %) ;
- narcéine (0,2 %).

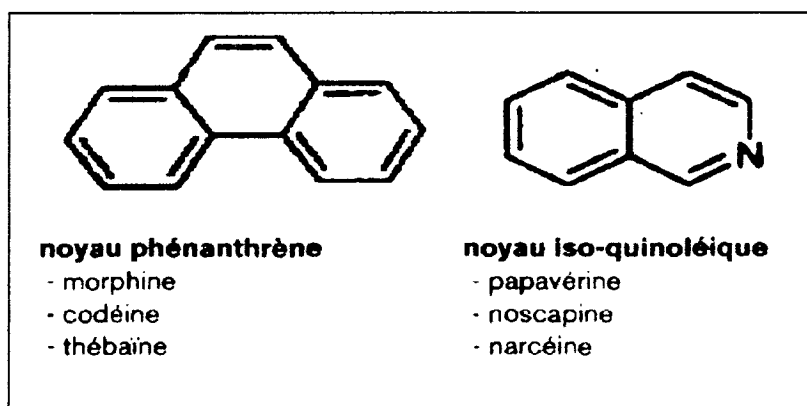


Figure N°17: Structures de base des deux principaux groupes d'opiacés naturels. (Pépin G, 2000)

IV.2.1.3.c) Les dérivés hémi synthétiques : (Staub C, 2012)

Dans le but de réduire la dépendance physique tout en conservant les propriétés pharmacologiques de la morphine, des modifications de la structure des dérivés du phénanthrène ont été effectuées. Elles ont permis la synthèse de différents dérivés tels que l'héroïne, l'éthylmorphine, la buprénorphine, le nalaxone, et la nalorphine.

IV.2.1.3.d) Dérivés synthétiques : (Staub C, 2012)

Ce sont des composés d'intérêt pharmacologique issus entièrement de la synthèse chimique :

- Les morphinanes, tels que le lévorphanol, le dextrométhorphan ;
- Les benzomorphanes, tels que la phénazocine, la pentazocine ;
- Les phénylpipéridines, tels que la péthidine, le fentanyl ;
- Dérivés acycliques, tels que la méthadone et le le propoxyphène.

On en distingue principalement trois types de récepteurs opioïdes : mu, delta et kappa.

IV.2.1.4.a) Les récepteurs opioïdes mu :

Ces récepteurs modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siégeant essentiellement au niveau supra-spinal. (Hajj A, 2012)

Il y aurait deux sous-types de récepteurs μ_1 et μ_2 , Le récepteur μ_1 a une haute affinité par la morphine et semble médier ses effets analgésiques. Par contre le sous-type μ_2 a une plus faible affinité pour la morphine et semble être le responsable de la dépression respiratoire induite par la morphine. Certaines données suggèrent que l'héroïne, le fentanyl et l'un des métabolites de la morphine, le 6 β -glucuronide (M6G) agissent via un sous-type de récepteur μ distinct de ceux par l'intermédiaire desquels la morphine exerce ses effets. (Ferrer alcón M, 2002)

IV.2.1.4.b) Les récepteurs delta et kappa :

Ces récepteurs modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs δ et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs κ). (Hajj A, 2012)

-Les récepteurs delta :

Une seule protéine présentant le profil pharmacologique d'un récepteur δ a été clonée. Toutefois de nombreuses données suggèrent l'existence de récepteurs δ_1 et δ_2 (Ferrer alcón M, 2002)

-Les récepteurs kappa :

L'existence de sous-types des récepteurs κ est moins bien établie, mais ils sont actuellement séparés en trois sous-types : κ_1 , κ_2 et κ_3 en fonction de leurs affinités respectives pour différents opiacés. (Ferrer alcón M, 2002)

IV.2.1.4.c) Le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) :

Un quatrième membre de la famille des récepteurs opioïdes, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) a été cloné en 1994. Ce récepteur montre une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes mais n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs comme la naloxone. (Maldonado R, 2010)

NB₁ : plusieurs chercheurs ont montré que le récepteur du type sigma σ n'était pas un récepteur aux opiacés, et la classification des récepteurs opioïdes se maintient essentiellement aux trois sous-types, μ , δ , et κ (Ferrer alcón M, 2002)

NB₂: Le comité sur les récepteurs aux opiacés de l'IUPHAR (International Union of Pharmacology) a proposé une autre terminologie pour différencier les récepteurs aux opiacés : récepteurs MOP, DOP et KOP (pour Mu Opioid Peptide, Delta Opioid Peptide et Kappa Opioid Peptide). D'autres nomenclatures ont aussi été proposées (Tableau N° 11) (Ferrer alcón M, 2002)

Nomenclature classique	Recommandation de L'IUPHAR	Autres nomenclatures
μ	MOP	OP3, MOR
δ	DOP	OP1, DOR
κ	KOP	OP2, KOP

Tableau N°11 : Nomenclature des récepteurs aux opiacés (Ferrer alcón M, 2002)

Toutes les molécules opioïdes quelles soient naturelles ou de synthèse ont la particularité d'interagir avec les récepteurs opioïdes mu, kappa et/ou delta, avec des affinités et des résultantes pharmacodynamiques différentes. On distingue ainsi : (Mégarbane B, 2011)

- les agonistes purs : héroïne, morphine, méthadone, codéine ;
- les agonistes faibles : dextropropoxyphène, tramadol ;
- les agonistes partiels : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine ;
- les antagonistes purs : naloxone.

Produit	Activité	Récepteurs		
		Mu	Delta	Kappa
Morphine	Agoniste	+++		+
Méthadone	Agoniste	+++		
Buprénorphine	Agoniste/antagoniste	P	?	--
Naloxone	Antagoniste	---	-	--
Naltrexone	Antagoniste	---	-	---
Peptides endogènes				
Enképhalines	Agoniste	++	+++	
B- endorphines	Agoniste	+++	+++	
Dénorphines α	Agoniste	++		+++
Dénorphine β	Agoniste	+	+	+++
A -néoendorphines	Agoniste	+	+	+++

Tableau N°12 : Sélectivité de l'activité des principaux opioïdes et peptides endogènes sur les différents récepteurs (Mégarbane B, 2011)

+ : agoniste ; - : antagoniste ; P : agoniste partiel ; ? : indéterminé. ** Les enképhalines et endorphines sont considérées comme les ligands endogènes des récepteurs mu et delta, la dynorphine A comme celui des récepteur kappa.

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille de récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G, à 7 domaines transmembranaires, interagissant avec les protéines G hétérotrimériques (Gi/Go). Ces protéines présentant une activité GTPasique intrinsèque et sont composées de 3 sous unités (α , β , γ) (Mague S, 2010) (figure N° 18).

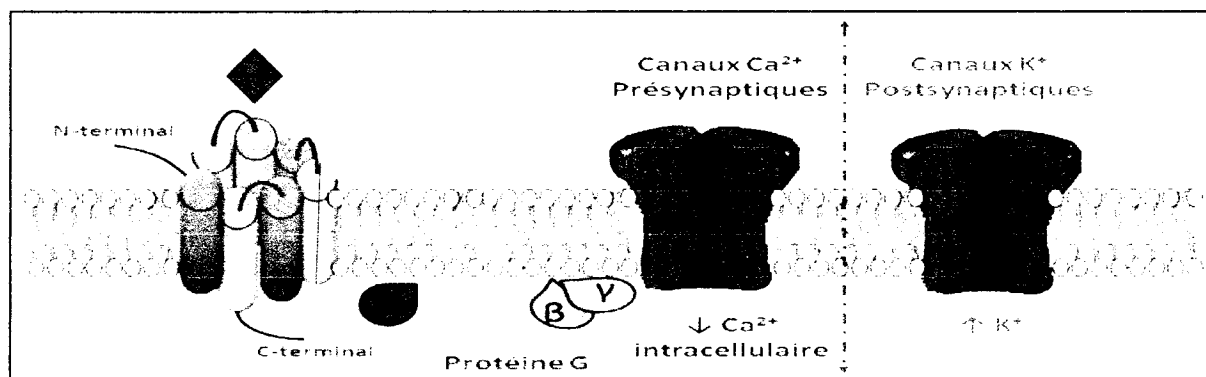


Figure N°18: Représentation schématique du récepteur μ et de l'interaction avec la protéine G. (Mague S, 2010)

L'activation de ces récepteurs induit une dissociation de la sous-unité α des sous-unités β - γ puis inhibition des canaux calciques voltage-dépendant (et donc réduction du taux de Ca^{2+} intracellulaire), stimulation de l'ouverture des canaux potassiques (K^+) et réduction du taux d'adénylate cyclase (figure N°18). (Mague S, 2010)

Tous ces mécanismes aboutissent à une réduction de la libération de neuromédiateurs excitateurs tel que l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine par les neurones pré-synaptiques, une réduction de la transmission synaptique et une hyperpolarisation de la membrane neuronale post-synaptique (PPSI). (Katzung B, 2009).

Sous type de récepteur	Fonction	Affinité des peptides opioïdes endogènes
Mu (μ) Pré et postsynaptique	<ul style="list-style-type: none"> *Analgésie au niveau spinal et supra-spinal *Sédation *Propriétés euphorisantes *Propriétés dépressives respiratoires *Induction de la dépendance physique 	β -endorphine > enképhalines > dynorphines
Delta (δ) présynaptique	<ul style="list-style-type: none"> *Analgésie au niveau spinal et supra-spinal 	Enképhalines >> β -endorphine et dynorphines
Kappa (κ) présynaptique	<ul style="list-style-type: none"> *Analgésie au niveau spinal et supra-spinal *Activité hallucinogène **Sédation/ Myosis 	Dynorphines >> β -endorphine et enképhalines

Tableau N°13 : Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes (Hajj A, 2012)

La morphine, principal alcaloïde de l'opium, est considérée comme la référence des antidouleurs de forte intensité, et ce bien qu'elle ne soit pas forcément la plus puissante. Son utilisation est adaptée aux douleurs persistantes, intenses ou rebelles (particulièrement en cancérologie). (Vuillet-A-Ciles H, 2013)

Sujette à des multiples usages détournés, la morphine attire malheureusement les convoitises toxicomaniaques au plus haut degré, et est de ce fait inscrite sur la liste des stupéfiants. (Vuillet-A-Ciles H, 2013)

-Nom systématique : 7,8-didéhydro- 4,5-époxy-17-méthyl-(5 α , 6 α)-morphinane-3,6-diol. (Gach K, 2011)

-Formule brute: C₁₇H₁₉NO₃

-Masse molaire : 285,338 g. mol⁻¹

-Point de fusion : 255 °C

-Point d'ébullition : Subit une sublimation à 190°C

-pK_a= 8,21

-Solubilité : (Gomez G, 2013)

La morphine est insoluble dans l'eau, l'éther, l'acétone, elle est peu soluble dans l'éthanol, Soluble dans le méthanol et la pyridine

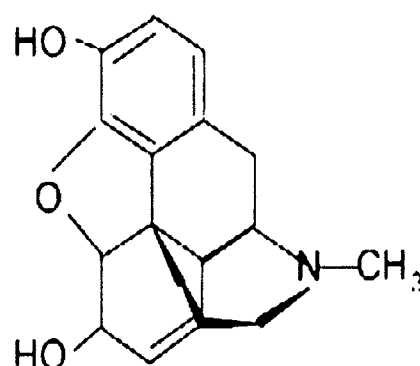


Figure N° 19 : Structure moléculaire de la morphine.

(Quan Sang K-H, 2005)

La morphine, est un alcaloïde naturel isoquinoléique de l'opium.

L'opium purifié subit différents traitements chimiques pour isoler la morphine base, le procédé d'extraction à été mise au point à la fin du XIXe siècle. Selon les trafiquants et leur savoir-faire, le degré de pureté de la morphine base varie de 30 à 70%. (Pépin G, 2000)

-La morphine de la « rue » porte diverses appellations : Big M, Dreamer, First Live, God's drug, Miss Emma, Mister blue, Morf... etc. (Viala A, 2005)

-Son mélange avec l'héroïne est connu sous l'appellation de « New Jack Swing » ou « Sweet Jesus » (Viala A, 2005)

Les différentes formes	Formes galéniques	Noms commerciaux	Présentation	Posologie
Formes orales à libération immédiate	-gélule	- Actiskenan®	5, 10, 20 et 30 mg	- <u>Enfant</u> : 1 mg/kg/jour - <u>Adulte</u> : 10 mg, toutes les 4 heures, soit 60 mg/jour
	-solution buvable	- Oramorph®	10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml 100 mg/5 ml	
	-comprimé pelliculé	- Sevredol®	10-20 mg	
Formes orales à libération prolongée	- comprimé enrobé	- Moscontin LP®	10, 30, 60, 100 et 200 mg	- <u>Enfant</u> : 1 mg/kg/jour - <u>Adulte</u> : 60mg/jour initialement
	-gélule	- Skenan LP®		
Formes injectables		Morphine Aguetant®	Solution injectable à 0,1, 1, 10, et 40 mg/1 ml, par voies sous-cutanée (SC), intraveineuse (IV), péridurale et intrathecale	- <u>Enfant</u> : dose initiale 0,025 a 0,1 mg/kg IV, puis relais en perfusion. 0,01 a 0,02 mg/kg/heure <u>Adulte</u> : – titration, 1 a 3 mg IV toutes les 10 min. jusqu'à antalgie suffisante; – Relais : 5 a 10 mg SC toutes les 4 a 6 heures

Tableau N° 14: Principales formes galéniques de la morphine, les spécialités commercialisées, leurs dosages ainsi que les posologies recommandées.

(Faure S, 2009), (Vuillet-A-Ciles H, 2013), (Vidal, 2013)

Utilisée dans les conditions thérapeutiques, la morphine n'entraîne ni délire, ni dépendance (Vuillet-A-Ciles H, 2013), Cependant, l'usage détourné et le mésusage de ce médicament sont très fréquents : les formes galéniques d'action prolongée de la morphine sont parfois utilisées comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés et ce bien que

ne disposant pas d'AMM pour cette indication, favorisant par conséquent, leur mésusage (Lebeau B, 2012). Ainsi, la morphine est souvent utilisée pour pallier à l'absence de l'héroïne, car beaucoup moins chère. De plus, le produit est conditionné et est donc considéré par les toxicomanes comme fiable, ne risquant pas de contenir des impuretés toxiques. Les effets recherchés par les usagers sont très proches de ceux de l'héroïne, avec une sensation de plaisir éphémère (Flash) mais très intense, la morphine procure relaxation, apaisement, et euphorie, elle lutte aussi contre la douleur physique et psychique. (Bello P Y, 2005)

→ **En thérapeutiques :**

Selon ses formes galéniques, la morphine est administrée soit, par voie orale (libération immédiate ou retardée) soit, par voie injectable (IV ou SC).(Tableau N°14).

→ **En pratique toxicomaniaque :**

Les sulfates de morphine sont soit injectés, soit sniffés :

Selon les données de l'OFDT (Organisation Française des drogues et des toxicomanies), la forme galénique (gélule) du Skenan® (forme à libération prolongée), est celle qui se prête le plus à cette pratique car, soluble dans l'eau, ce qui rend relativement facile son injection. (Lebeau B, 2012).

Les usagers écrasent les microbilles, se trouvant à l'intérieur de la gélule, en font une poudre, qui sera diluée, chauffée et filtré avant injection. (Lebeau B, 2012)

Les doses consommées sont variables, certains injecteurs utiliseraient deux à trois gélules de 100 mg soit 300mg par "shoot" répartis en trois injections successives (à défaut de seringue de grande taille), ce qui constituerait autant de prise que de risques. Des consommations de 400-600 mg et même parfois 1000-1400 mg par jour ont aussi été rapportées dans la littérature. (Bello P.Y, 2005)

L'effet ressenti est proche de celui de l'héroïne, mais un peu plus court (environ 3 heures), conduisant certains usagers à rapprocher les prises ce qui majore les risques sanitaires et les surdoses liés à l'injection. (Lebeau B, 2012)

C'est une pratique peu fréquente. (Bello P Y, 2005)

IV.2.2.8.a) Absorption :

-L'absorption de la morphine par voie orale est relativement faible en raison d'un effet du premier passage hépatique, sa biodisponibilité orale est de 30%. (Viaila A, 2005)

-Le Tmax de la morphine est de : (Vialla A, 2005)

- 15 minutes par voie intraveineuse ;
- 30 minutes par voie intramusculaire ;
- une heure à une heure et demie peros ;
- et atteint 2 à 5 heures avec les formes orales à libération prolongée.

IV.2.2.8.b) Distribution: (Vialla A, 2005) (Eysseric H, 2012).

-La fixation de la morphine sur les protéines plasmatiques est faible de l'ordre de 35%.

-Sa demi-vie d'élimination plasmatique par voie orale est de 1 h et demie à 6 heures.

-Sa distribution est en général assez rapide : La morphine se fixe dans le foie, le rein, le poumon et la rate, cette fixation peut être en rapport avec une durée d'action prolongée.

-La liposolubilité de cette molécule conditionne le passage à travers la barrière hémato-encéphalique et la fixation au niveau cérébral, l'action étant alors obtenue plus rapidement.

-La morphine traverse la barrière placentaire et peut passer dans le lait maternel ce qui peut être à l'origine d'un phénomène de dépendance fœtale.

-Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la morphine sont situées entre 0.01 et 0.5 mg/l, des taux sanguins à partir de 0.5 mg/l peuvent être toxiques ou mortels.

IV.2.2.8.c) Métabolisme : (De Gregori S, 2012)

La morphine est principalement métabolisé dans le foie par l'uridine-5'-diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase, avec une affinité spécifique pour l'isoenzyme UGT2B7. Cette isoenzyme est responsable de la formation des deux métabolites :

-Un métabolite majeur : la morphine-3-glucuronide (M3G) qui n'a aucun effet analgésique (Inactif).

-Un métabolite secondaire : la morphine-6-glucuronide (M6G), est beaucoup plus analgésique que la morphine (Actif).

IV.2.2.8.d) Elimination: (Staub C, 2012)

Plus de 90 % de la dose administrée de la morphine est excrétée dans les urines sous différentes formes :

- 70 % de morphine-3-glucuronide ;
- 10 % de morphine libre ;
- 10 % de morphine-3-sulfate ;
- 1 % de morphine-6-glucuronide ;

- 3 % de normorphine glucuronide ;
- 1 % de normorphine.

Dans le sang seules la morphine, la M3G et la M6G sont détectées.

La morphine exerce son action grâce à des récepteurs opioïdes (μ , δ et κ) localisée dans le cerveau. Cependant, la morphine se lie au récepteur μ avec près de deux ordres de grandeur d'affinité par rapport aux récepteurs δ et κ . (Gach K, 2011)

Bien que la morphine agisse directement sur le système nerveux central (SNC) pour soulager la douleur, son activité sur les tissus périphériques est responsable de la plupart de ses complications secondaires. (Gach K, 2011)

Certaines données publiées suggèrent que chez un sujet sain novice à la morphine, la dose orale mortelle serait supérieure à 120 mg. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets centraux :

-Effets psychomoteurs avec étourdissement, confusions mentales et hallucinations et somnolence extrême. (Faure S, 2009)

-dans les cas les plus graves, la morphine provoque un état de stupeur et coma. (Vialla A, 2005)

Effets respiratoires :

A forte dose et comme tous les opiacés, la morphine entraîne une dépression respiratoire d'origine centrale avec bronchoconstriction, pouvant se compliquer d'un œdème aigue de poumon et d'un arrêt respiratoire. (Vialla A, 2005), (Cohen Y, 2008)

Effets cardiovasculaires :

La morphine provoque une bradycardie et une hypotension (Vialla A, 2005) dans les cas les plus graves, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets digestifs :

Constipation, nausées et vomissement. (Faure S, 2009)

Autres :

- Un myosis : La morphine entraîne un myosis très prononcé, « pupille en tête d'épingle », caractéristique des toxicomanes. (Cohen Y, 2008), cependant une mydriase marquée peut accompagner l'hypoxie cérébrale. (Monographie sulfate de morphine, 2012)
- Des Myoclonies Chez les sujets âgés ou insuffisants rénaux. (Vuillet-A-Ciles H, 2013)
- Une rhabdomyolyse évoluant en insuffisance rénale (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets centraux :

-Des troubles psychiques : comprennent principalement : caractère replié, apathie, diminution de l'attention, troubles de la mémoire. (Violla A, 2005)

-La dépendance :

La dépendance psychique : Peut s'installer assez rapidement après une consommation régulière de quelques jours à quelques semaines, se manifestant par des pulsions irrésistibles poussant à la consommation. (Violla A, 2005)

Dépendance physique et syndrome de sevrage :

Le syndrome de sevrage apparaît 8 à 16 heures après la dernière prise. (Morel A. 2003)

Il est caractérisé par les symptômes suivants (Cohen Y, 2008) (Faure S, 2009):

- Anxiété, irritabilité ;
- Frissons, bouffées de chaleur ;
- Sudation, larmoiement, rhinorrhée ;
- Mydriase ;
- tachycardie, hypertension ;
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ;
- Arthralgies et faiblesse musculaire ;

-Tolérance :

Une tolérance a tendance à se développer à la suite de l'administration répétée de la morphine (Monographie sulfate de morphine, 2012). Certaines études ont indiqué que des patients recevant un traitement chronique avec la morphine administrée par voie orale ont absorbé plus de 3000 mg/jour sans toxicité apparente. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets Endocriniens : un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) caractérisé par une hyponatrémie secondaire à la réduction de l'excrétion d'eau libre, peut être dominant (la surveillance des électrolytes peut être nécessaire) (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets Gastro-intestinaux : anorexie, douleurs abdominales, dyspepsie, perversion du goût, sécheresse de la bouche, troubles digestifs. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets Génito-urinaires : miction difficile ou rétention urinaire. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets Hépatiques, biliaires et pancréatiques : spasme des voies biliaires, augmentation des enzymes hépatiques. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets sur le Système Immunitaires : réaction allergique, réaction anaphylactique. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets sur la Fonction sexuelle/reproduction : aménorrhée, baisse de la libido ou de la vigueur sexuelle, dysfonction érectile. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Effets Cutanés : œdème, prurit, urticaire, et autres éruptions cutanées. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

Foetotoxicité :

-Des doses élevées, juste avant ou pendant l'accouchement, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par ailleurs, en fin de grossesse, la prise chronique de morphine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. (Vidal, 2013)

-Alcool :

Une administration concomitante avec l'alcool entraîne une majoration de l'effet sédatif de la morphine. (Faure S, 2009)

-Benzodiazépines :

La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent en résulter lorsqu'il y a une association de la morphine avec les benzodiazépines. (Monographie sulfate de morphine, 2012)

L'héroïne est un opiacé semi synthétique, produit par acétylation de la morphine base sur les deux groupes hydroxyles, carbones 3 et 6, cette double estérification justifie sa désignation chimique de **diacétylmorphine** ou **diamorphine** ou **acétomorphine** (Alan W, 2008).

Il est à noter que le procédé d'estérification est relativement aisé, car, basé sur une simple cuisson de la morphine avec de l'anhydride acétique et ne nécessite que peu de moyens, c'est ainsi que sa synthèse peut être facilement mise en œuvre dans des laboratoires clandestins. (www .analgésique.wikibis.com)

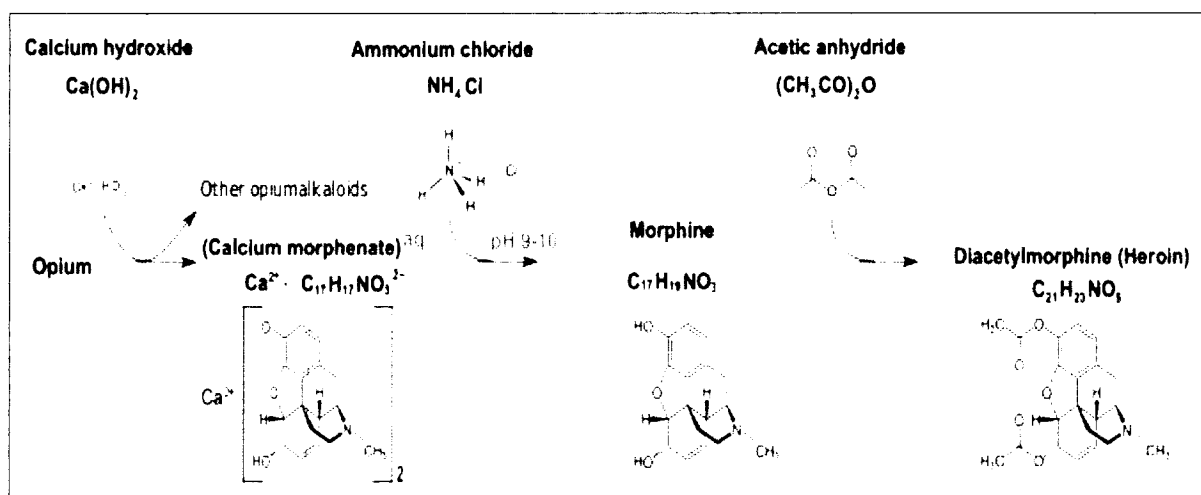


Figure N°21: Procédé de synthèse de l'héroïne (Richard-59, 2012).

L'héroïne peut prendre différentes formes (granulés, pâte, cailloux ou poudre plus fine) et différentes couleurs (blanche, brune, beige, rosâtre, grise ou noire), sa consistance et sa couleur varient selon les procédés de fabrication et les produits de coupe ajoutés. Les formes les plus connues et les plus utilisées sont : l'héroïne brune, l'héroïne blanche et l'héroïne noire. (Interpol "Drug Sub-Directorate - Heroin"), (www .analgésique.wikibis.com) (Tableau N°15).

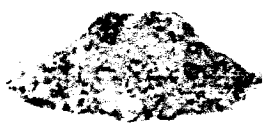

Types d'héroïne	L'héroïne blanche	L'héroïne brune « <i>brown sugar</i> »	L'héroïne Noire « <i>Black Tar</i> » (goudron noir)
Caractéristiques			
Origine	Asie du Sud-est	Asie du Sud-ouest	Ouest Américain (Mexique)
Fréquence	Moins courante.	la plus abondante	Forme Récente, mais d'extension rapide
Synthèse	Acétylation de la morphine base	Acétylation de la poudre d'opium ou de la morphine non purifiée.	Transformation directe de la poudre d'opium en héroïne base.
Rendement	Très élevé contenant plus de 90% d'alcaloïdes	médiocre : 20 -30 % d'héroïne et des d'impuretés opiacique plus ou moins acétylée codéine, noscapine, papavérine.	Médiocre : moins de 20 % d'héroïne, Très riche en impureté provenant surtout du mauvais procédé de synthèse.
Produits de coupe	lactose, mannitol, du talc et du bicarbonate.	caféine, paracétamol ou sucres ou psychotropes.	l'amidon, le lait en poudre, la quinine, la strychnine. Son association avec le Tylenol®(Paracétamol) donne un mélange appelée « le fromage d'héroïne »
Etat physique	Poudre blanche	Poudre parfois grains beige marron	Pate plus ou moins solide noire ou brunâtre
Solubilité	Ses sels chlorhydrate sont Solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants organiques.	Insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques.	insoluble dans l'eau, l'ajout d'un acide est alors nécessaire.
Modes de consommation	Injectée ou ingérée	Fumée, injecté ou sniffé	Fumée, injectée en IV SC et IM

Tableau N°15 : Caractéristiques des formes les plus connues d'héroïnes

(Cooper D A, 1989), (Richard D, 1997), (Kintz P, 2012),

(Le magazine nopanda, 2014)

Suivant ses formes l'héroïne peut être injectée, fumée, sniffée ou avalée :

-Injection intraveineuse (IV) :

L'héroïne blanche est injectée après sa dilution dans un peu d'eau et chauffée. (Richard D, 1997)

L'héroïne brune ou noire sont solubilisées dans de l'acide citrique ou de l'acide ascorbique avant injection. (Pepin G.2003)

Il est à noter que cette voie expose à des risques importants :

- action pharmacologique immédiate et puissante ;
- toxicité potentielle des agents de coupe ;
- risque infectieux.

-Injection intramusculaire (IM) et sous cutanée (SC) :

Les toxicomanes ont recours à ces voie en cas de difficulté d'injection intraveineuse, notamment avec l'héroïne pate afin d'éviter les risques veineux engendrés par l'insolubilité des particules. (Le magazine nopanda ,2009-2014)

-La voie(IM) se pratique sur le muscle de la cuisse ou le muscle deltoïde. L'injection est douloureuse, l'euphorie est faible et d'apparition tardive. (Bertolini M, 2011)

-La voie (SC) donne un effet plus puissant avec de faibles doses car l'héroïne est plus soluble dans les graisses. (Bertolini M, 2011).

La « **Chasse Au Dragon** » : consiste à inhaler les vapeurs produites par le chauffage (à l'aide d'un briquet) de l'héroïne déposée au préalable sur une feuille d'aluminium. Le passage du principe actif dans le sang à lieu au niveau des alvéoles pulmonaires, extrêmement perméables aux gaz, et non au niveau de la muqueuse nasale, comme le sniff, ce qui accroît à la fois la rapidité et l'intensité des effets. Ce mode d'administration serait apparu en Chine dans les années 1920 pour se répandre ensuite aux États-Unis et en Europe. (Cadet-Tairou A, 2012) .L'héroïne peut aussi être fumée dans des pipes en verre. (Chavagnat D L, 2010)

L'héroïne est écrasée en une poudre fine, puis inhalée à l'aide d'une paille ou un roulé de billets de banque. (Pepin G, 2003)

Ce mode est moins fréquent, car l'héroïne est détruite par le suc digestif, et subit un effet de premier passage hépatique, ce qui donnerai peu ou pas de flash. (Uusküla A ,2005)

IV.2.3.6.a) Absorption :

-Les voies injectable et inhalée sont les préférées de l'absorption. (Pepin G, 2003)

-L'effet est très rapide avec la voie (IV) et est obtenu en 20 secondes, suivie de l'inhalation dont l'effet est obtenu en 1 à 2 minutes. La prise nasale donne un effet au bout de 5 minutes et la voie (IM) en 9 minutes. (Huyck V. 2012).

-Le pic plasmatique est atteint en 5 min par voie injectables (Pepin G.2003) Mais quel que soit ses modalités de consommation, la durée des effets est la même (4 à 6h). (Huyck V. 2012)

IV.2.3.6.b) Distribution :

-La liaison de l'héroïne aux protéines plasmatiques est de 40 % et sa demi vie plasmatique est extrêmement courte de l'ordre de 3 à 10 minutes. (Kintz P ,2012)

-Le volume de distribution est élevé $V_d=25$ L/kg du fait de sa grande liposolubilité, elle diffuse ainsi rapidement dans les organes :

- Elle passe à travers la barrière hémato-méningée et atteint facilement le cerveau ;
- Elle traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel ;
- Elle atteint d'autres organes tels que le foie, le rein et les poumons. (Kintz P ,2012)

IV.2.3.6.c) Métabolisme: (Kintz P ,2012)

L'héroïne subit un métabolisme hépatique sous l'action conjuguée des **cholinestérases** et de l'hydrolyse spontanée.

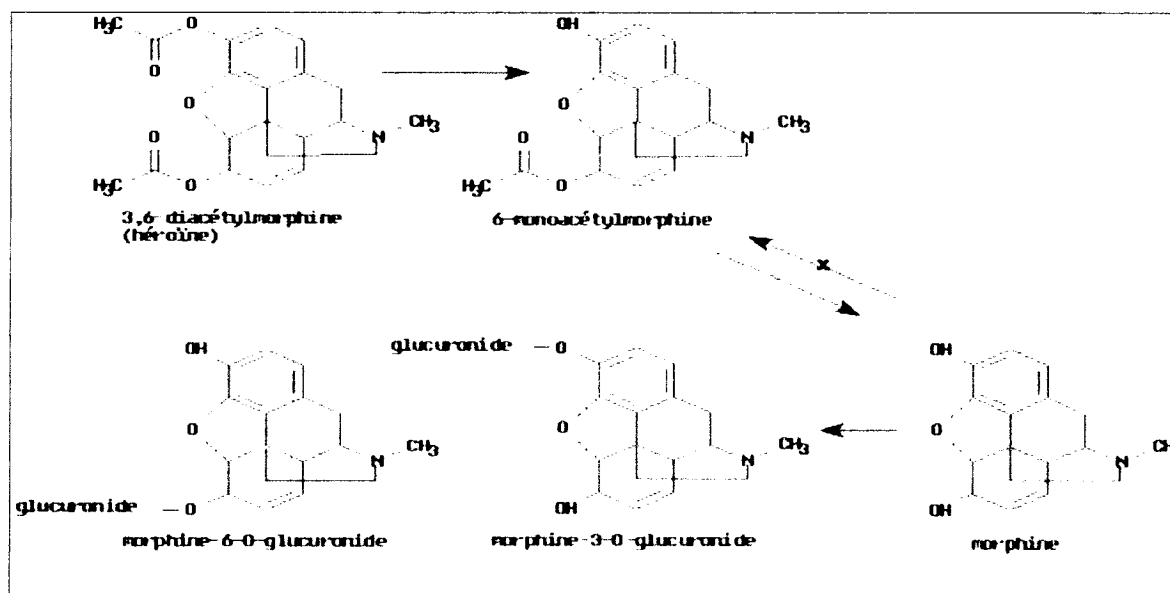


Figure N°22 : Schéma représentatif de métabolisme de l'héroïne

- Le premier métabolite de l'héroïne est la **6-monoacétylmorphine(MAM)**, une fois formé, il sera rapidement distribué dans les tissus. Parvenue au foie la **MAM** est convertie en **morphine**, qui est partiellement conjuguée à l'**acide glucuronique** pour donner (Figure N° 22): (Kintz P ,2012)
 - La Morphine 3-glucuronide (54-74%) qui est peu actif
 - La Morphine 6-glucuronide (<1%) qui est lui un puissant agoniste mu.
- Leurs demi-vies plasmatiques sont de :
 - 3 à 6 minutes pour l'héroïne ;
 - 6 à 25 minutes pour la MAM ;
 - 60 à 180 minutes pour la morphine. (Baselt RC. 2008)
- La **normorphine** est aussi produite en quantités limitées par la N- déméthylation de la **morphine** . (Kintz P ,2012)
- D'autres métabolites mineurs ont été détectés, tel que la **morphine 3,6- diglucuronides**, **Morphine 3 sulfate**. (Kintz P ,2012)
- Pour la **codéine**, il a été démontré que la morphine, administrée seule, n'est pas du tout métabolisée en codéine. Selon toute probabilité, elle proviendrait de la présence de **6-acétylcodéine** qui est presque toujours présente dans les échantillons d'héroïne que l'on trouve sur le marché noir. (Kintz P ,2012)

IV.2.3.6.d) Elimination :

L'héroïne est excrétée à 80 % dans les urines sous forme de : (Kintz P ,2012)

- dérivés 3 glucuronide (60 % de la dose d'héroïne consommée) ;
- dérivés 6-glucuronide (0,3 % de la dose) ;
- 6-monoacétylmorphine (moins de 1 % de la dose d'héroïne consommée).

Ces métabolites restent mesurables dans l'urine jusqu'à 48 heures après une absorption aiguë et jusqu'à plusieurs jours en cas de prise chronique.

L'héroïne est également excrétée dans la salive, les ongles et les cheveux (Kintz P, 2012) (Huyck V, 2012)

L'héroïne se fixe essentiellement sur les récepteurs μ , très faiblement sur les récepteurs δ . En revanche, la stimulation des récepteurs κ à des effets aversifs. (Kieffer B L, 2002)

Cette fixation va entraîner une inhibition du fonctionnement des interneurons GABAergiques (qui reçoivent naturellement les endorphines) et conduit à une désinhibition

de la voie dopaminergique mésolimbique (l'inhibition de libération de GABA active la libération de dopamine). (Marie N, 2012)

L'héroïne a une action 3 fois plus forte que la morphine et elle entraîne : (Touzeau D, 2012)

- Diminution de la douleur par élévation du seuil de perception ;
- Contrôle de la respiration avec action dépressive dose-dépendante ;
- Une initiation du sommeil, euphorie et diminution du stress ;
- Action antitussive ;
- Propriétés émétiques lors des premiers usages ;
- Ralentissement de la vidange gastrique responsable d'une constipation chronique ;
- Augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) ;
- contraction pupillaire (myosis).

Les effets ressentis lors de la consommation de l'héroïne peuvent se diviser en Trois phases distinctes rapportées par les usagers : (Touzeau D, 2012)

-Le flash: montée très rapide et brève d'effets physique et psychique de type orgasmique, cette phase se caractérise par une sensation de puissance, d'euphorie et de bien être.

Ce plaisir intense ne dure que quelques semaines et l'usage répété, conduit à un besoin inévitable d'augmenter la quantité du produit et la fréquence des prises.

-Le plateau : cette phase peut durer 3 à 4 heures, elle se caractérise par une sensation de relaxation, de stupeur rêveuse, d'apaisement, d'indifférence aux sollicitations extérieures et une diminution des sentiments d'angoisse et d'anxiété.

-La descente: C'est la disparition progressive des effets de l'héroïne et retour à la réalité avec dépression, anxiété et agitation.

L'overdose : C'est la principale cause de morbidité chez les consommateurs, elle survient suite à des circonstances variable les plus souvent sont:

- la reprise de consommation après sevrage.
- Injections trop rapprochées ou augmentation trop rapide des doses.
- l'association à d'autres drogues, médicaments ou toxiques.
- Suicide volontaire (plus rarement).

Sa gravité dépend de :

- la dose d'héroïne injectée, plutôt que fumée ;
- et de la tolérance individuelle à cette drogue.

-La dose létale minimale d'héroïne pure est estimée à 10 mg, sachant que la dose moyenne est de 200 mg et que des toxicomanes tolérants peuvent consommer jusqu'à dix fois cette dose. (Pepin G, 2003).

-Signes et symptômes : l'overdose se caractérise : (Côté F, 2005)

- Diminution de l'état de conscience et somnolence ;
- Rétrécissement important de la pupille (myosis extrême) ;
- Bradycardie et hypotension ;
- Hypothermie ;
- Dépression respiratoire (lèvres bleutées) ;
- Coma ;
- Œdème pulmonaire non cardiogénique pouvant être mortel ;
- Chez les asthmatiques, l'action antitussive induit une broncho-constriction sévère.

-Complications :

En cas de surdosage important, on note hypotension, syncope, arythmie puis arrêt cardiaque, la mort survient généralement dans un intervalle de 1 à 3 heures suivant l'injection. (Côté F, 2005).

Toxicité par organe

Les effets respiratoires :

- **La dépression respiratoire :**

C'est le symptôme le plus redoutable de l'intoxication aiguë, elle est d'origine centrale et serait due à une diminution de la sensibilité des centres respiratoires aux stimuli sanguins surtout la P_{CO_2} . Elle se manifeste par une hypoventilation, bradypnée (voire une apnée) à l'origine de la cyanose, de l'hypoxie cérébrale et de l'œdème pulmonaire. (Pillon F, 2009)

- **L'œdème pulmonaire non cardiogénique :**

Il est rare (1 à 2,4 % des cas) mais d'une extrême gravité, de mécanisme inconnu, probablement en rapport avec un effet veino-constricteur d'histamine. Il survient dans la moitié des cas dans le cadre d'une co-intoxication à l'alcool ou à la cocaïne. (Castelain V, 2005)

Les effets centraux :

L'héroïne provoque une intoxication psychotrope puissante :

-induction d'une action thymoleptique (dépressive) sur l'activité du cervelet ;

- dépression des centres de régulation thermique, avec hypothermie ;
- perturbation des capacités de réflexion, de mémorisation et d'attention ;
- Altération de l'acuité sensorielle et la réponse aux stimuli, de même que le jugement ;
- un ralentissement psychomoteur et une modification de la vigilance donnant une tendance d'endormissement. (Richard D ,1998)

Les effets cardiovasculaires :

L'héroïne stimule le système parasympathique et diminue l'activité du système sympathique, cela a pour conséquence (Castelain V, 2005) :

- Une bradycardie ;
- Une hypotension (effet vasodilatateur) ;
- Des arrêts cardiaques précédés d'une arythmie ont été aussi observés.

Autres : (Reichel F X, 2002)

- **Rhabdomyolyse** : Complication rare pouvant se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë, sa physiopathologie est discutée, elle pourrait associer une origine mécanique par compression directe lors des troubles de conscience, une toxicité cellulaire de l'héroïne ou de ses excipients ou un mécanisme immuno-allergique. (Fournier J P ,1992)
- **Néphrites** : l'intoxication à l'héroïne peut provoquer une lésion élémentaire du glomérule appelé la « hyalinose segmentaire et focale ». (Dussol B, 2005)
- **Allergies** : L'héroïne peut provoquer chez certains sujets des manifestations allergiques, liées à une histamino-libération des mastocytes, de type prurit et urticaire.
- **Crises épileptiques et lésions cérébrales hypoxiques.**

Les effets centraux :

-La dépendance :

L'héroïne est l'opiacés le plus susceptible d'entraîner une dépendance, à la fois physique et psychique, survenant très rapidement (80 % des sujets ayant consommé plus de 6 fois le produit ont eu une dépendance moyenne ou forte). (Touzeau D, 2012)

La dépendance psychique :

C'est le besoin irrésistible ressenti de renouveler la prise périodique ou continue de l'héroïne pour avoir ses effets ou bien pour éviter l'état dépressif. (Richard D, 1997)

La dépendance physique est inévitable avec l'héroïne et son arrêt conduit forcément à un syndrome de sevrage. (Touzeau D, 2012)

-La Tolérance :

Une tolérance rapide lors d'un usage régulier d'héroïne s'installe, l'usager ressent une nécessité d'augmenter les doses, d'abord en quantité, puis en fréquence pour retrouver les effets du produit. (Richard D, 1997)

Le sujet devient tolérant aux effets agréables, à la sédation, à l'analgésie, à l'effet émétique et à la dépression respiratoire. Il développe, cependant, peu de tolérance à l'effet constipant et au myosis. (Strang J, 2003)

-Le syndrome de sevrage: (Touzeau D, 2012)

Le syndrome de sevrage à l'héroïne débute en général 4 à 6 heures après la dernière utilisation pour atteindre une acmé entre 24 et 48 heures puis disparaît en 7 à 14 jours. Ce sevrage est lié à une hyperréactivité noradrénergique du locus coeruleus secondaire à une levée du frein opiacé, il se manifeste par :

- un syndrome algique aigu : crampes musculaires, hyperreflexie, douleurs profondes ;
- Des manifestations cardiovasculaires de type tachycardie et hypertension ;
- un syndrome neurovégétatif : mydriase larmoiements, rhinorrhées, troubles digestifs;
- un syndrome anxieux et des manifestations comportementales.

-Une leucoencéphalopathie sévère : peut être induite par une consommation d'héroïne inhalée ou par voie intraveineuse. Le tableau clinique est dominé par des troubles cognitifs et comportementaux. (Castelain V, 2005) (Havé L, 2011).

Les effets sur le système cardiovasculaires :

Sur le système veineux : (Demaret A, 2013)

La pratique de l'injection abîme le système veineux et peut occasionner des abcès, de la septicémie et des nécroses, ces problèmes peuvent être aggravés par le site d'injection choisi.

Sur le cœur :(Castelain V, 2005)

- Anomalies de l'ECG avec accroissement de l'activité automatique qui précipite l'apparition de foyers d'activités ectopiques ;
- Des remaniements valvulaires mitraux et tricuspidiens peuvent être détectés par échocardiographie ;
- Un risque d'endocardite existe également suite à des injections non stériles.

Les infections bactériennes et virales :

Le partage du matériel (aiguille, coton, filtre, cuillère, eau) peut véhiculer des maladies telles que le HIV, l'hépatite C, l'hépatite B, le tétanos ou la tuberculose. (Demaret A, 2013)

Les effets sur le tube digestif :

-l'héroïne comme tous les opiacés diminuent la salivation ce qui augmente, les problèmes de caries et les risques de déchaussement par atteinte des gencives. (Huyck V, 2012).

-Une malnutrition est généralement observée, elle serait due à un relâchement des muscles lisses entraînant un retard à la vidange gastrique et une constipation chronique avec perte d'appétit. (Benso V, 2010), (Huyck V, 2012)

Les perturbations endocriniennes :

A long terme des perturbations menstruelles de type aménorrhée ont été rapportés, résultant d'une diminution de la sécrétion des gonadotrophines par action suprahypophysaire ou par hyperprolactinémie. (Richrad D, 1998)

La consommation simultanée ou successive de différents produits (légaux ou illégaux) augmente les risques de toxicité. De plus, la composition incertaine des produits illégaux rend l'effet d'un mélange imprévisible.

Association aux stimulants (cocaïne): Association appelée :

- **Speedball** : lorsque ce mélange est injecté ;

-Et **Moonrocks** : lorsque le mélange est fumé.

Les stimulants agissent dans un sens opposé aux effets de l'héroïne. L'effet stimulant peut masquer les signes d'overdose de l'héroïne. La durée d'action de la cocaïne étant beaucoup plus brève que celle de l'héroïne, un arrêt respiratoire peut survenir lorsque l'effet de la cocaïne prend fin. (Huyck V, 2012).

Association aux médicaments psychotropes :

-Benzodiazépines :

Ce mélange est parfois pratiqué avant la prise d'héroïne pour augmenter les effets du flash, ou pour prolonger les effets de l'héroïne en descente tout en diminuant les aspects négatifs. Mais les benzodiazépines augmentent le risque de somnolence profonde, de dépression respiratoire et de coma. (Huyck V, 2012).

-Dérivés synthétiques de l'opium (Codéine) :

Mélange à éviter particulièrement en raison du risque de convulsions voire de crises d'épilepsie. (Huyck V, 2012).

-Méthadone :

La prise régulière de méthadone diminue les effets plaisants de l'héroïne, une augmentation des doses pour obtenir les mêmes effets, expose l'usager au risque d'overdose, et ce durant la

période où les produits sont actifs : 24h pour la méthadone et 6h pour l'héroïne. (Huyck V, 2012).

Association avec l'alcool :

-A petite dose, l'alcool atténue les effets ressentis de l'héroïne, d'où le risque d'augmenter les doses de cette dernière.

-A forte dose, l'alcool accentue l'effet sédatif de l'héroïne.

Dans les 2 cas, ce mélange augmente fortement les risques d'overdose. (Huyck V, 2012).

Association au cannabis (et dérivés) :

Pour certains consommateurs, ce mélange atténue le stress de la descente ; pour d'autres, il accentue les réactions paranoïaques, l'effet euphorisant et analgésique. Ce mélange n'augmente pas le risque d'overdose. (Huyck V, 2012).

La buprénorphine (BUP) est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, alcaloïde naturel du pavot à opium, (Eysseric H ,2012). Elle fut synthétisée en 1967. (Welsh C, 2005) D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) elle appartient à la famille des **opioïdes puissants**. (Welsh C, 2005)

A la fin des années 1970, la BUP a été utilisée, pour la première fois, à faibles doses comme analgésique dans les maladies cancéreuses et pour les patients en postopératoire, quelques années plus tard, la BUP haut dosage (BHD) trouve une nouvelle indication dans le traitement de substitution aux opiacés. (Gowing L, 2009)

Cependant le détournement et l'usage illicite de la BUP sont aussitôt apparus, et son abus par injection a été enregistré la première fois, en Europe, au milieu des années 1980. (Dif C, 2005)

-Nom systémique : Chlorhydrate de 21-cyclopropyl-7 α -[(S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,14-endo-éthano-6,7,8,14-tétrahydrooripavine

(Monographie Suboxone®, 2007)

-Formule moléculaire : C₂₉H₄₁NO₄

Masse moléculaire : 467,6401 g. Mol⁻¹

-Point de fusion : 209° C

- PKa : PK₁: 8/ PK₂: 10 (Staub C, 2012)

-Solubilité : soluble dans l'acétone et le méthanol, insoluble dans l'eau. (Gomez G, 2013)

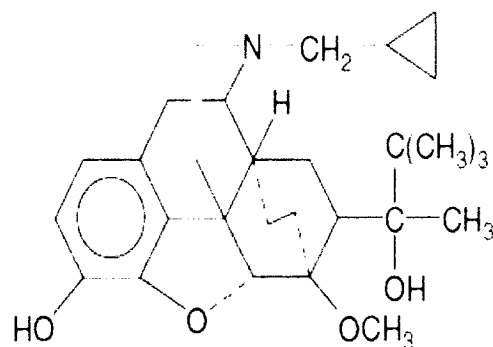


Figure N° 23: Structure moléculaire de la buprénorphine

(Staub C ,2012)

La forme	Nom commercial	Forme galénique	Dosage	Posologie	Indication
Buprénorphine bas dosage (BBD)	Temgésic®	Comprimé sublingual	0,2mg	- <u>Adulte</u> : 1 à 2 comprimé/prise, 3 fois/jour. - <u>sujet âgé >65 ans et >80 ans</u> : moitié de posologie - <u>Enfant de 7 à 15 ans</u> : 6 µgr /kg/24 h	-Analgésique -Traitement de substitution <u>avant</u> les autorisations de mise sur le marché de la méthadone et du subutex.
		Forme injectable	0,3mg/ml	- 0,3 mg toutes les 6 à 8 h. (douleurs aiguës) -0.3 mg toutes les 12 h (douleurs chroniques)	
Buprénorphine haut dosage (BHD)	Le princeps : Subutex® (plusieurs): *Buprenorphine Arrow *Buprenorphine Biogaran *Buprenorphine Mylan *Buprenorphine Sandoz *Buprenorphine Teva *Buprenorphine EG	Comprimés sublinguaux	0,4, 1, 2, 4,6 et 8mg	4 à 16 mg en une prise Quotidienne	-Traitement de substitution aux opiacés.
Association de buprénorphine et la naloxone dans un rapport de 4/1	Suboxone®	Comprimés sublinguaux	2mg/0.5mg 8mg/2mg	4 mg/j peut être augmenté mais elle ne doit pas dépasser 24 mg	-Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes avec réduction des risques d'abus et le risque de détournement de la buprénorphine

Tableau N°16 : Principales formes galéniques de la Buprénorphine, les spécialités commercialisées, leurs dosages, les posologies recommandées ainsi que ses indications. (Welsh C, 2005), (monographie suboxone 2007), (Gaudillière B, 2007), (AFSSAPS, 2011) (Eysseric H, 2012), (Vidal 2013), (www.santé-az.com)

La BHD a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans plusieurs pays tels que la France, les Etats-Unis, le Royaume-Uni, l'Australie et le Canada. Son efficacité pour arrêter la consommation de l'héroïne a été clairement démontrée (voir chapitre traitement). (Gowing L, 2009).

Son activité dans le traitement de substitution est attribuée principalement à sa liaison lente et réversible aux récepteurs μ , ainsi, prise régulièrement, la BUP minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants et préviendrait les symptômes de manque, de plus son potentiel d'usage abusif est moins grand que les autres opioïdes et produit moins d'effets euphorisants. L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère aussi une plus grande sécurité d'emploi et explique qu'il est peu probable que la buprénorphine prise isolement entraîne des symptômes de surdosage (une overdose). (Ordre des Pharmaciens du Québec, 2009)

L'utilisation thérapeutique de ce médicament est réglementée, la BUP haut dosage est soumise à des règles renforcées de prescription avec ordonnance sécurisée, limitée à 28 jours et une délivrance du produit fractionnée à 7 jours. (Dif C, 2005)

Malgré les mesures d'encadrement des prescriptions, le trafic, de la BHD persiste largement sur le marché parallèle et concerne exclusivement la spécialité commerciale Subutex®, les génériques, décrits comme moins faciles à injecter, ne semblant pas faire l'objet de trafic. (Cadet- Taïrou A, 2012)

-Mode d'obtention de la spécialité : Dans la plupart des cas, le deal est artisanal et prend la forme de revente de comprimés par des usagers (pseudo-héroïnomanes) qui mettent de côté une partie de leur prescription. Cependant, des formes plus professionnelles et plus structurées peuvent exister. (Cadet- Taïrou A, 2012)

Les usagers ont rarement recours à un seul et unique mode d'administration. En règle générale, pour une période de consommation donnée dans la vie de l'utilisateur, il existe un mode principal d'administration et des recours à des modalités secondaires et ponctuelles selon les circonstances (usage festif, malaise à l'usage injectable...). (Escots S, 2004) :

(Escots S, 2004)

Surtout utilisée pour sa facilité d'emploi mais n'occupe pas, en général, une place prépondérante comme modalité préférentielle ; le goût du Subutex®, est considéré comme très désagréable, de plus, les effets ressentis sont moindres par rapport aux autres voies.

Le shoot n'apporte rien sinon le geste qui ramène à la consommation d'héroïne car à dose efficace et régulière, il n'y a pas d'état de manque. Le problème du shoot réside dans le fait que par voie intraveineuse, un tiers du produit est détruit par le foie, il faut donc des doses plus élevées que par voie sublinguale. (Centre de Conseil et de Documentation, 2009).

L'absorption par voie nasale du Subutex® est souvent méconnue. Elle est le fait d'anciens "sniffeurs d'héroïne". Il n'y a pas, à priori, de pathologie liée à cet usage : le subutex® n'est pas un vasoconstricteur comme la cocaïne. (Centre de Conseil et de Documentation, 2009).

La fumette de Subutex® ou l'inhalation à chaud est une pratique atypique utilisée soit en milieu de prostitution dans le cadre de pratiques sexuelles, ou plus fréquemment dans les contextes festifs (soirée techno, établissement de nuit commercial, fête privée en appartement). (Escots S, 2004)

Doses consommées :

Selon une étude réalisée en Géorgie, 44,7 % du nombre total des usagers ayants participé à l'enquête, se disent injecter à chaque occasion une dose moyenne de 1 mg (soit 1/8 d'une tablette de 8 mg), 46 % 2 mg et seuls 9 % 4 mg, une tablette entière étant utilisée dans la grande majorité des cas par un groupe de 4 à 8 usagers. (Otiashvili D, 2010)

Dans les pays développés comme la France par exemple, les usagers peuvent injecter par occasion des doses beaucoup plus fortes entre 6 et 10 mg de BHD. (Otiashvili D, 2010).

Les associations :

Souvent, la consommation de la BHD se fait en association avec d'autres drogues, tel que l'alcool et les benzodiazépines à fortes doses qui majorent l'effet sédatif et augmentent la sensation de plaisir. (Otiashvili D, 2010)

IV.2.4.8.a) Absorption: (Eysseric H, 2012)

-La voie orale :

Administrée par voie orale, la BUP est largement inactivée par un important effet de premier passage hépatique (FPH) ainsi que par une désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle. Seule une faible fraction, inférieure à 20 %, passe dans la circulation systémique, ce pourquoi, son administration par voie orale est inappropriée.

-La voie sublinguale :

L'administration sublinguale offre une meilleure biodisponibilité de 30 à 55 %. Le pic plasmatique est obtenu en 90 minutes, avec une relation (dose-concentration) linéaire entre [2-16] mg.

-La voie nasale

L'effet de premier passage hépatique est évité, de plus du fait de la forte vascularisation de la paroi nasale, la biodisponibilité de la BUP, fortement lipophile, est augmentée par rapport à la voie sublinguale, ce qui conduit à un risque de surdosage.

IV.2.4.8.b) Distribution: (Vialla A, 2005), (Eysseric H, 2012)

-Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 96 %.

-Le volume de distribution de la buprénorphine est de $2,5 \text{ L.Kg}^{-1}$, elle diffuse rapidement dans les tissus pulmonaire, cardiaque, rénal et hépatique, elle traverse facilement la barrière hémato-encéphalique où les concentrations tissulaires cérébrales sont beaucoup plus élevées que les concentrations sanguines.

-La buprénorphine passe à travers la barrière placentaire et est retrouvée avec ses métabolites dans le lait maternel.

-Sa demi-vie d'élimination plasmatique est entre 18 et 49 heures (voie sublinguale).

-Pour la voie intraveineuse la demi-vie d'élimination sanguine est raccourcie entre 2 et 4 heures.

-Les concentrations plasmatiques thérapeutiques de la buprénorphine sont situées entre 0.0001 et 0.005 mg/l, des taux sanguins entre 0.005 et 0.03 mg/l peuvent être toxiques.

IV.2.4.8.c) Métabolisme : (Eysseric H, 2012)

La buprénorphine est métabolisée au niveau hépatique où elle subit :

- Une N-déalkylation via le CYP3A4 (65%) et le CYP2C8 (30 %) conduisant à la norbuprénorphine « active » (agoniste opioïde puissant) ;

- Une glucuroconjugaison pour donner des métabolites « inactifs » buprénorphine-glucuronide (BUPG) et norbuprénorphine-glucuronide (NBUPG).

La mise en évidence in vitro d'une nouvelle voie métabolique par **hydroxylation** a été confirmée par identification dans les urines des deux métabolites : **hydroxy-buprénorphine** sous forme conjuguée et **d'hydroxy-norbuprénorphine** non conjuguée. (Figure N° 24)

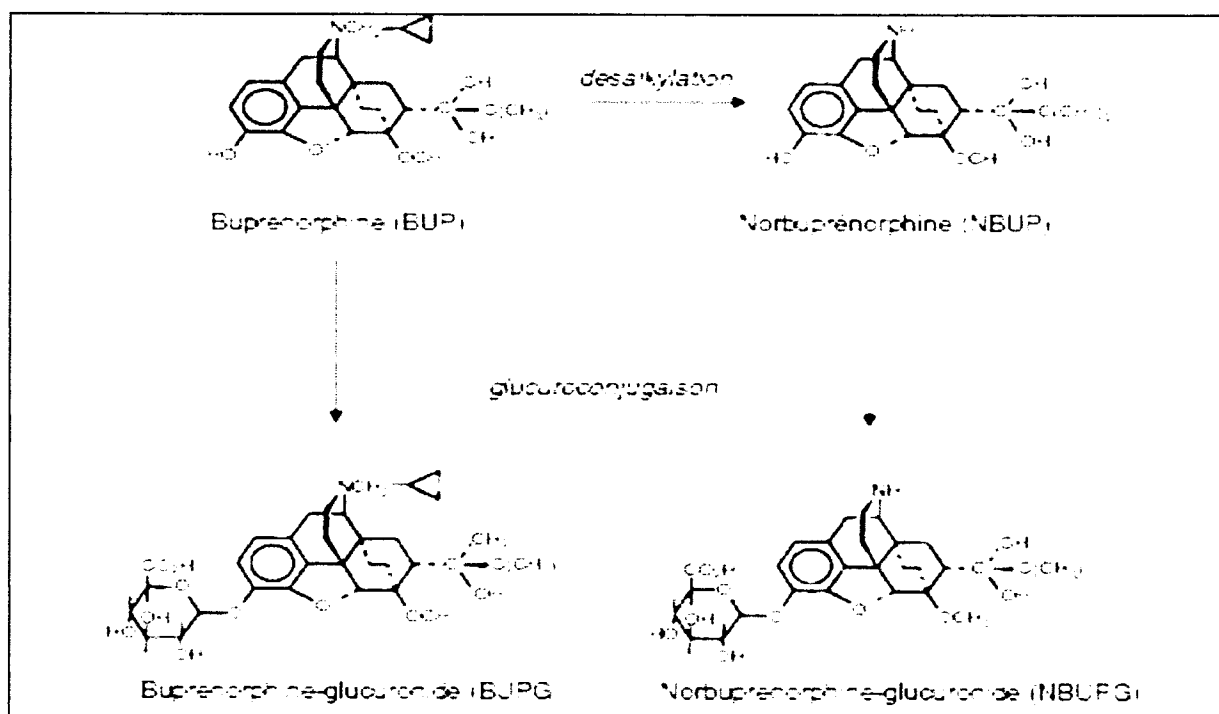


Figure N°24 : Principales voies métaboliques de la Buprénorphine (Eysseric H, 2012)

IV.2.4.8.d) Elimination :

-L'élimination de la BUP est bi- ou tri-exponentielle (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007), avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures due, pour partie, à une réabsorption de la BUP après hydrolyse intestinale des dérivés conjugués et pour une autre partie au caractère lipophile de la molécule. (Vialla A, 2005), (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

-La voie digestive est la principale voie d'élimination : La BUP est éliminée à 80 % dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués. (Eysseric H, 2012)

-La voie urinaire ne représente que 20%. (Eysseric H, 2012)

(Eysseric.H, 2012)

-La buprénorphine est un agoniste morphinique mixte :

Agoniste partiel des récepteurs μ : avec une affinité élevée-par rapport à la plupart des opioïdes couramment utilisés ou consommés- et une activité intrinsèque faible ;

Antagoniste des récepteurs κ : avec une faible affinité. (Activité intrinsèque nulle) ;

Agoniste des récepteurs δ : avec une affinité 10 fois moindre (par rapport aux récepteurs μ).

- A faible dose : La buprénorphine a un effet analgésique 25 à 40 fois plus puissant que la morphine.

-A forte dose : l'effet analgésique atteint un plateau de telle sorte que, malgré une augmentation de la dose, l'effet produit ne sera pas plus grand, mais durera plus longtemps.

En raison de l'ambiguïté de l'usage de la BHD, il convient de distinguer la toxicité du produit utilisé en suivant un protocole « thérapeutique de substitution » du mésusage du produit :

Utilisée conformément aux protocoles établis, les véritables intoxications à la buprénorphine sont plutôt rares. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

La dépendance :

L'administration répétée de la BHD produit ou maintient une dépendance physique aux opioïdes, mais du fait de son agonisme partiel, ce degré de dépendance semble être inférieur à celui produit par les agonistes complets. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

Syndrome de sevrage :

Comparé aux opioïdes majeurs, l'arrêt brusque de la BUP semble entraîner un syndrome de sevrage plus doux en intensité, apparaissant dans les 48 à 72 heures et durera de quelques jours à 1 mois, l'apparition lente des symptômes de retrait n'est pas complètement élucidé, mais est probablement liée à la dissociation lente de la BUP du récepteur μ . (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

La dépression respiratoire :

La BUP est dotée d'effet dépresseur respiratoire plafonné lui conférant une large sécurité d'emploi et un certain degré de protection contre d'éventuels effets respiratoires délétères en surdosage (Yassen A, 2007). Les études cliniques avaient démontré que l'administration de BUP seule chez des volontaires par voie sublinguale entraînait une diminution modérée de la fréquence respiratoire plafonnée pour les doses les plus élevées. (Walsh S, 1995)

L'atteinte hépatique :

L'utilisation à long cours de la BHD peut entraîner une légère élévation des transaminases chez les personnes atteintes d'hépatite virale, ce risque peut augmenter avec l'utilisation concomitante de médicaments hépatotoxiques. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

Effets sur la fertilité :

Aucun effet secondaire sur la fertilité n'a été rapporté, cependant, une mortalité péri et post-natale élevée a été observée chez le rat après administration orale et IM, liée à une difficulté à mettre bas et à une lactation insuffisante. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

Génotoxicité et cancérogénèse :

Aucune preuve d'un potentiel génotoxique ou cancérogène n'a été mise en évidence sur une batterie standard de tests. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

Embryotoxicité, foetotoxicité :

Les études de tératogénèse réalisées chez le rat et le lapin permettent de conclure que la buprénorphine n'est ni embryotoxique ni foetotoxique. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

L'usage détourné de la BHD (obtention hors prescription médicale, administration en dehors de la voie sublinguale (injection, sniff, inhalation), ou utilisation comme opiacé hors traitement de substitution peut avoir des conséquences sanitaires grave chez les consommateurs.

Toxicité aigue :

Une intoxication aigue sévère est le plus souvent le fait d'une association BHD/psychotropes, en particulier les benzodiazépines, et et/ou l'utilisation du produit par voie veineuse, le fort dosage du Subutex® est un élément de gravité supplémentaire évident. (Tracqui A, 1998)

Overdose et dépression respiratoire :

Plusieurs cas de décès asphyxique impliquant la BUP ont été rapportés. L'étude des circonstances de ces décès retrouvait le plus souvent un mésusage de la BUP (injection IV de comprimés pillés) et/ou une consommation concomitante de sédatifs au premier rang desquels figurent les benzodiazépines (BZD) et l'alcool. (Tacqui A, 1998)

Le mécanisme d'interaction entre BUP et BZD n'est pas très clairement établi mais il pourrait résulter d'une interaction pharmacodynamique par combinaison d'effets des deux substances (Pirnay S, 2008), les BZD provoquent une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures et l'opioïde bloque la réponse ventilatoire à cette charge résistive inspiratoire (Mégarbane B, 2010). L'utilisation de naloxone dans ce cas n'entraînerait pas comme attendu, une réversion des effets respiratoire (forte affinité de la buprénorphine pour les récepteurs).

En revanche, ces effets sont reversés par le flumazénil, antagoniste des récepteurs GABA-A, qui reverse les effets sédatifs des BZD. (Mégarbane B, 2010).

Le rôle de la norbuprénorphine (N-BUP), principal métabolite actif de la BUP, est également intéressant à connaître. La DL50 de la N-BUP, déterminé à 10 mg/kg chez le rat, en fait l'opioïde le plus toxique (Mégarbane B, 2006). Cependant, *in vivo*, la BUP protège et reverse les effets respiratoires induits par la N-BUP : la BUP empêche la fixation ou chasse la N-BUP fixés sur récepteurs opioïdes.

Il est à noter que la distribution intracérébrale de la N-BUP est tributaire d'un efflux actif de celle-ci sous l'action des P-glycoprotéine, ce ci pourrait expliquer la toxicité observée dans certaines circonstances et **chez certains sujets** déficients en cette protéine (polymorphisme génétique). (Mégarbane B, 2011).

Toxicité hépatique :

Des cas d'hépatite aiguë grave ont été rapportés lors du mésusage de BHD, notamment par voie intraveineuse. Ces atteintes hépatiques ont surtout été observées à fortes doses, et pourraient être dues à une toxicité mitochondriale. Une altération mitochondriale préexistante ou acquise (maladie génétique, infection virale en particulier hépatite C chronique, éthylisme, anorexie, certains médicaments associés toxiques pour la mitochondrie (aspirine, isoniazide, antirétroviraux analogues nucléosidiques...) peut favoriser la survenue de telles atteintes hépatiques. (Monographie Buprénorphine MERCK, 2007)

Complications infectieuses

Elles sont la conséquence du mésusage de la BUP par voie intraveineuses et l'usage collectif des seringues d'injection (Cazorla C, 2005) :

- Infections cutanéomuqueuses ;
- Endocardites infectieuses ;
- Infections ostéoarticulaires ;
- Candidoses oculaires.

Complications dermatologiques :

Dermite livedoïde : lésions cutanées avec évolution nécrotique, dues à une injection intra-artérielle accidentelle d'un produit insoluble (excipients insolubles : talc, silice et stéarate de magnésium) retrouvés principalement dans les médicaments génériques de la BUP (Figure N° 25°) (Authier N, 2013), (ANSM, 2013)



Figure N° 25: Livedo nécrosant unilatéral de l'avant bras et de la main secondaire à des injections répétées de BUP dans l'artère humérale (Bessis D, 2012)

Complications vasculaires :

Il a été rapporté l'augmentation du nombre de cas de gonflement des mains et des avant-bras « gant de boxe » ou « **syndrome de Popeye** ». Ses signes surviennent suite à des injections répétées de BHD. Une des explications de ces manifestations serait que l'amidon de maïs, présent dans les comprimés, provoquerait un blocage des petits réseaux veineux et entraînerait une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique et expose aux embolies pulmonaires. Ces manifestations sont généralement bilatérales puisque les usagers s'injectent des deux côtés. Les œdèmes seraient extrêmement longs à se résorber. (Centre de Conseil et de Documentation, 2009).

La méthadone est le plus ancien dérivé de synthèse d'opium, développé en 1937, dans le but de résoudre le problème de pénurie d'opium. (Pepin G, 2003).

En 1947 cette molécule a été introduite sur le marché américain utilisée surtout comme analgésique, seize ans plus tard, la méthadone a été étudiée comme traitement de substitution potentiel de sevrage aux opiacés. (Gaudillière B, 2007)

Les indications actuelles de la méthadone à travers le monde sont, principalement le traitement de la dépendance aux opiacés (héroïne et morphine) et à degré moindre, les syndromes douloureux notamment en cancérologie et autres états de douleur chronique mal contrôlée ou lorsque les effets secondaires d'autres opioïdes limitent la dose d'escalade, elle est également utilisée en pathologies psychiatriques associées à la toxicomanie et aux polyconsommations (alcool, benzodiazépines, etc.) (Gaudillière B, 2007)

-Nom systématique : 6 diméthylamino -4, 4 diphényl-3 heptanone (Brattoli M, 2013)

-Formule brute : $C_{21}H_{27}NO$

-Masse molaire : $309,455g \cdot mol^{-1}$

-Point de fusion : $99,5^{\circ}C$

-Solubilité : très soluble dans l'éthanol.

-Molécule basique : très lipophile.

-Aspect : poudre cristalline blanche ou incolore, très amère (raison pour la quelle elle est souvent diluée dans un sirop très sucré). (Biarentl D, 2000).

-molécule chirale, se présentant sous un mélange racémique de deux énantiomères la forme lévogyre (L) et la forme dextrogyre (D) douées d'activités pharmacologiques différentes. (Kintz P, 2012).

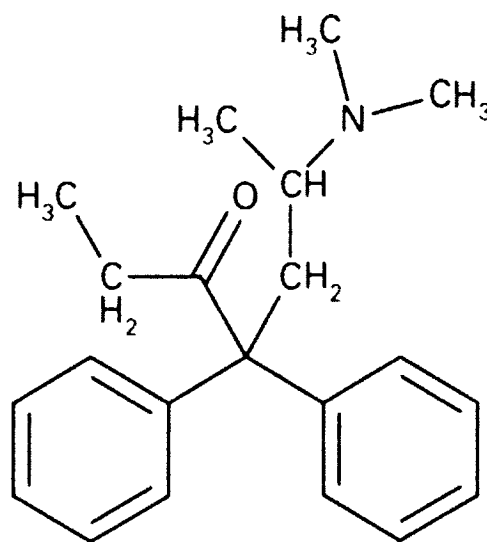


Figure N° 26 : Structure moléculaire de la méthadone

(Dictionary of Chemistry.2008)

La méthadone est une dérivée opioïde entièrement synthétique, elle est obtenue par la synthèse chimique de Kolbe à partir du nitrile et la difénylacétonitrile. (Brattoli M, 2013)

Destinée à un usage thérapeutique la méthadone est administrée, principalement par voie orale (sirops, gélules et comprimés), la forme galénique en sirop est la plus ancienne(1995) et la plus utilisée en traitement de substitution, grâce à sa prévention de détournement d'administration par ajout d'une substance gélifiante empêchant l'injection IV. La voie injectable (IM, IV et épidurale) est d'introduction plus récente, elle est utilisée comme traitement de relais de la forme sirop chez des patients traités par cette forme depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives. (Ward , 1998) (Monographie METHADONE AP-HP, 2008).

Formes galéniques de la méthadone	Dosage	Noms commerciaux	Indications	posologies
Sirop	(1, 5,10, 20, 40 et 60) mg/ml	Adanon®	Substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés notamment chez les injecteurs compulsifs	<u>-Dose initiale :</u> 10-40 mg/j <u>-Dose d'entretien :</u> 60-100 mg/j.
Gélule	(1, 5, 10, 20 et 40) mg	Amidone®, Dolophine®		
Comprimé	(1 ,5 ,10 ,25) mg	Mephenon®		
Formes Injectables (IM, IV et épidurale)	10 mg/ml.	Méthadone®		
		Methadose®		
		Méthadone chlorhydrate APHP®	-Traitement des douleurs chroniques en dernier recours après absence d'effet par les autres formes	- posologie adaptées à chaque patient.

Tableau N°17 : Principales formes galéniques de la méthadone, leurs dosages les spécialités commercialisées, les indications recommandées ainsi que ses posologies.

(Gerlach R, 2004), (Gaudillière B, 2007), (Monographie METHADONE AP-HP, 2008), (AFSSAPS, 2010)

La méthadone reste le traitement de substitution le plus couramment prescrit en Europe, en Australie, aux États-Unis d'Amérique et au Canada. (Olivet F, 2007) Elle est aussi utilisée, depuis quelques temps, au Maroc et en Tunisie. (Brunner N. 2013)

C'est une molécule opiacée qui possède les mêmes propriétés et la même puissance analgésique que la morphine. Son faible pouvoir euphorisant et sa longue durée d'action en font d'elle un produit un peu à part et expliquent son utilisation comme traitement de substitution à l'héroïne : La méthadone contrôle le syndrome de manque aux opiacés, les dépressions du sevrage et les pathologies amotivationnelles. L'appétence aux opiacés disparaît si les posologies sont correctement adaptées.

Les mauvaises utilisations de la méthadone sont moins fréquentes que la BHD du fait de sa forme galénique empêchant surtout son injection, et de son cadre de prescription et de dispensation stricte, la méthadone appartient à la liste des stupéfiants, prescrite seulement par les établissements de santé, (Laqueille X, 2010) sur une durée maximale de 14 jours avec une délivrance tous les 7 jours pour une prise quotidienne unique. (Danel V, 1998)

Dans le cadre d'un mésusage du produit, la méthadone peut être utilisée soit pour ses propriétés euphorisantes quoique modestes, soit pour apaiser un sevrage à l'héroïne ou la phase de « descente » après consommation de cocaïne. L'usage toxicomaniaque de la méthadone semble progresser malgré les mesures d'encadrement des prescriptions, (Florence RI, 2008) et plusieurs pays ont commencé à signaler des dépassements :

Aux Etats unies on s'inquiète de l'abus d'opioïdes prescrits pour la douleur notamment en milieu rural (*Wang, 2012*). La quantité de méthadone servie sous forme de comprimés pour le traitement de la douleur excède celle de la méthadone sous forme liquide pour le traitement de la dépendance (*Wang, 2012*). Les doses prescrites ont également eu tendance à être plus élevées en 2008 comparativement à 2001.

En France et selon l'organisme français des drogues et des toxicomanies (OFDT), La méthadone vendue sur le marché des drogues, provient presque exclusivement de stocks et de surplus accumulés par les patients substitués qui ne consomment pas la totalité des doses prescrites et délivrées. (Florence RI, 2008). Une diffusion croissante de la méthadone a été observée notamment chez les usagers encore immergés dans un parcours toxicomaniaque, cependant elle reste très minoritaire quand on la rapporte à l'ensemble des patients traités. (Florence R, 2008).

Les formes galéniques per os peuvent être détournées à un usage par injection :

La forme sirop buvable : techniquement assez difficile, de détourner le produit pour l'injecter, car, il s'agit d'un produit liposoluble et contenant une substance gélifiante empêchant l'injection IV, néanmoins certains usagers peuvent diluer le sirop dans un peu d'eau pour l'injecter (Gaudillière B, 2007)

La forme comprimé : des cas de comprimés pilés et injectés ont été rapportés en Belgique. (Jean-Pierre J, 2005)

La forme gélule : cette forme par contre, devrait être à l'abri de tels détournements, grâce à ses excipient gélifiant (hydroxypropylcellulose et carboxyméthylcellulose) qui entrave l'injection du produit. En cas d'essai un filament gélatineux sort de la seringue rend impossible son injection. (Jean-Pierre J .2005)

La forme injectable : des cas d'usage de La forme injectable (Méphenon®) ont été rapportés. (Jean-Pierre J , 2005)

Cette pratique est moins courante, la méthadone sniffée est moins efficace et est irritante pour les narines. (Benslimane M, 2010).

IV.2.5.8.a) Absorption : (Vinson RK, 2012)

La voie orale :

- Bonne résorption par le tube digestif, grâce à sa forte liposolubilité.
- La méthadone subit un effet de premier passage hépatique et sa biodisponibilité est de l'ordre de 75 %.

La voie nasale :

- Le rendement est médiocre avec une diminution de 30 à 40% de la solubilité et donc de l'effet, même à doses élevées.

La voie injectable :

- La biodisponibilité est complète par voie injectable.

IV.2.5.8.b) Distribution :

-Par voie orale le pic plasmatique est de 4 heures, la liaison aux protéines plasmatique est de 60-90 % et la demi-vie plasmatique de 10 à 25 heures, le volume de distribution est de 4 à 7 L/kg. (Kintz P, 2012)

-Par voie injectable, la demi-vie plasmatique est relativement courte, elle varie entre 88 et 91 min suite à une injection intraveineuse, son volume de distribution est plus grand 6.1- 8,4 L/kg. (Vinson RK, 2012).

-Bonne diffusion tissulaires (poumon, foie, rein) ; où Les concentrations sont supérieures à la concentration plasmatique. (Monographie METHADONE AP-HP, 2008)

-La méthadone diffuse à travers la barrière hémato encéphaliques et le placenta. (Kintz P, 2012)

-Sa forte fixation aux protéines plasmatiques et tissulaire expliquerait ses effets cumulatifs, sa longue durée d'action (36 à 48h) et sa lente vitesse d'élimination. (Monographie METHADONE AP-HP, 2008).

	D+L	lévogyre	dextrogyre
Concentrations thérapeutiques de méthadone	50-1000ng/ml	40-300 ng/ml	50-750 ng/ml

Tableau N°18: Concentrations thérapeutiques de méthadone et proportions des formes dextrogyre et lévogyre. (Aymard I, 2009)

IV.2.5.8.c) Métabolisation :

-La méthadone est métabolisée dans le **foie** principalement par une **Ndéméthylation** et une **cyclisation**. Voir figure n° 27. (Kintz P, 2012)

-Deux métabolites **inactifs** principaux sont ainsi générés (Kintz P, 2012)

- **Le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP)**
- **Le 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine. (EMDP)**

-Ces métabolites peuvent par la suite subir une **parahydroxylation** d'un des cycles suivie d'une **glucuroconjugaison**. (Kintz P, 2012)

-La méthadone subit aussi une **faible** métabolisation en **dérivés actifs** avec une forte activité analgésique : (Kintz P, 2012)

- Le **méthadol** ;
- Et son dérivé *N*-déméthylé : le **norméthadol**.

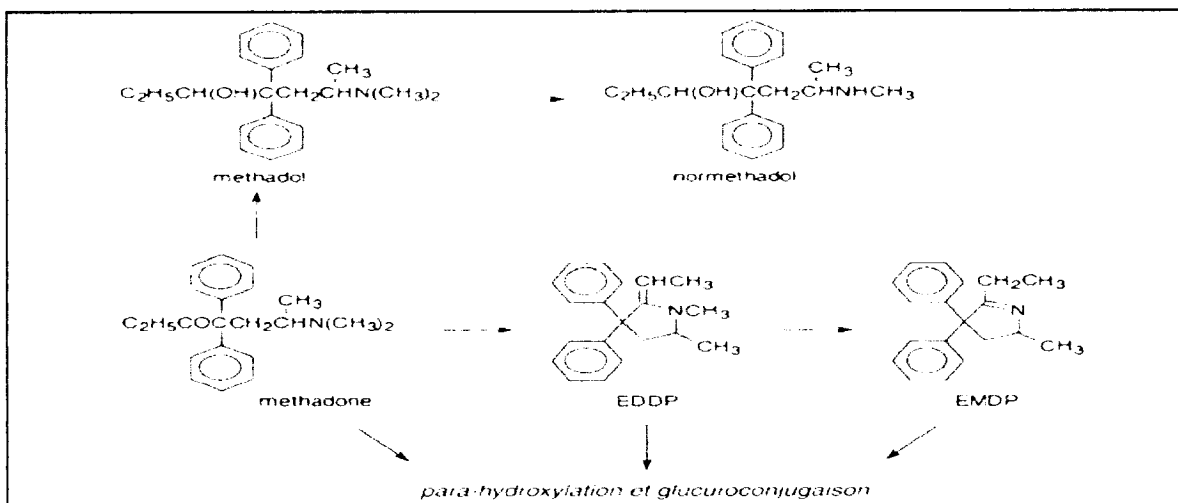


Figure N°27 : Schéma métabolique de la méthadone (Kintz P, 2012)

-Il existe une variabilité interindividuelle dans le métabolisme de la méthadone expliquée par sa forte interaction avec les différentes isoformes des cytochromes P450 (CYP3A4, CYP2B6 et CYP2D6) : (Touzeau D, 2012).

- le CYP2B6 métabolise préférentiellement la forme D par rapport à la forme L.
- Le CYP3A4 :

-Son induction enzymatique par les anticonvulsivants (Phénobarbital), la Rifampicine, et certains antirétroviraux (Efavirenz) entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

-Son inhibition enzymatique par certains Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine(IRS) (fluvoxamine) et la Cimétidine entraîne des risques de surdosage (Touzeau D, 2012).

- Le CYP2D6 participe de façon minoritaire dans la métabolisation.

IV.2.5.8.d) Elimination: (Kintz P, 2012)

La voie d'élimination de la méthadone est dose dépendante :

-chez les patients substitués (forte doses), l'élimination est principalement urinaire :

- 33 % sous forme inchangée (pH dépendante diminuant à un pH alcalin) ;
- 43 % d'EDDP ;
- et 5 à 10 % d'EMDP.

-En revanche, dans le cadre du traitement de la douleur (doses plus faibles) l'élimination dans les fèces est décrite comme majoritaire.

-La méthadone est également excrétée dans le lait maternel, et peut être trouvée dans la sueur et la salive.

Le mode d'action dépend de l'énantiomère : (Brattoli M, 2013)

- La (L)-méthadone est un agoniste des récepteurs Mu et Kappa à l'origine de son activité analgésique et substitutive des molécules opioïdes.
- Tandis que la (D)-méthadone ne présente pas des propriétés analgésique (faible conversion en métabolites analgésique : méthadol et norméthadol), néanmoins elle agit principalement comme antagoniste compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ce qui réduit le flux ionique et l'excitabilité neuronale, elle provoque aussi une inhibition de la recapture des monoamines.

-La méthadone présente aussi une activité inhibitrice, dose dépendante, du canal ionique myocardique potassique Herg: la forme D a une activité (3 à 5) fois plus élevée que celle de la forme L. (Kintz P, 2012).

-La méthadone modifie les performances sexuelles chez l'homme en diminuant fortement la concentration plasmatique en testostérone.

-Elle agit également sur le système endocrinien en diminuant la production d'adrénaline. (Kintz P, 2012), (Fredheim OM, 2008).

Les intoxications aiguës les plus sévères à la méthadone sont le plus souvent liées à un surdosage toxique qui peut être fatal. Les décès surviennent soit par dépression respiratoire, soit par arythmies et/ou torsades de pointe (Laqueille X, 2010)

A la différence d'une overdose à l'héroïne où les signes cliniques d'intoxication surviennent rapidement, un surdosage en méthadone débute progressivement et dure plus longtemps, ce qui constitue la particularité de cet opiacé (Hantson Ph, 1995)

Les doses toxiques chez des adultes non toxicomanes sont généralement supérieures à 50 mg et sont associées à des concentrations plasmatiques supérieures à 0,5 ug/ml. (Biarentl D, 2000).

Effets sur l'appareil respiratoire :

-La dépression respiratoire : elle est parfois retardée et prolongée, sa durée peut être supérieure à 48h, se manifestant par une bradypnée (évoluant vers une apnée), une diminution du volume respiratoire (hypoventilation et cyanose). (Aymard I, 2009).

-Pneumopathies d'inhalations : Elles sont fréquentes, et précoces, elles ont été identifiées histologiquement dans plusieurs cas mortels par la méthadone sans que le taux de celle-ci ne soit élevé (0,06 mg/L). (Aymard I, 2009)

-Lésion pulmonaire aiguë et œdème pulmonaire :

Ils sont la conséquence d'une hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire ou d'une défaillance ventriculaire gauche (Aymard I, 2009).

Effets neurologiques : (Aymard I, 2009)

- Troubles neuro-psychiatriques : avec hallucinations, confusions, étourdissements, et déficits cognitifs ;
- Dépression du Système nerveux central (SNC) : Somnolence, stupeur voire un coma prolongé (plus de 24h) ;
- Convulsions et encéphalopathie toxique.

Effets cardiovasculaires :

Le surdosage peut entraîner une dépression circulatoire comprenant : (Aymard I, 2009)

- une bradycardie et une hypotension artérielle ;
- Arythmies, torsades de pointes Anomalies de l'ECG avec présence d'ondes T diffuses, et des allongements du QT. (la forme D- méthadone) ;
- complications : collapsus et arrêt cardiaque.

Myosis : (Aymard I, 2009).

La méthadone provoque un myosis en tête d'épingle qui peut durer jusqu'à 72h.

Ce symptôme n'est pas systématique et peut manquer en cas d'anoxie cérébrale prolongée, les lésions cérébrales hypoxiques peuvent entraîner une dilatation symétrique ou asymétrique des pupilles masquant ce signe.

Effets gastro-intestinaux

Comprenant : (Aymard I, 2009)

- Nausées, vomissements et douleur abdominale conséquence d'une diminution de la mobilité gastrique ;
- Sécheresse Buccale et anorexie ;
- Diarrhées possibles pour une quantité de glycérol (excipient) dépassant 3g/24h .

Hépatotoxicité : (Aymard I, 2009).

De rares cas d'hépatotoxicité avec élévation d'enzymes hépatiques ont été rapportés, cette intoxication est potentialisée par l'absorption d'éthanol, de benzodiazépines, et d'opiacés.

Effets musculaires : (Aymard I, 2009).

La méthadone, comme d'autres opioïdes, peut entraîner une rhabdomyolyse

Effets dermatologiques :(Aymard I, 2009).

- Un prurit peut apparaître à la suite d'intoxication à la méthadone. ;
- Des patients réalisant des injections sous-cutanées de méthadone ont présenté des réactions aux sites d'injection comprenant érythème et induration.

Effets endocriniens :

Une hyperglycémie non cétonique a été observée chez des patients admis avec coma apyrétique à la suite d'intoxications par méthadone, elle est souvent due à une insulino-résistance ou l'absorption du sirop trop sucré (Aymard I, 2009).

	Méthadone		
	D+ L	Lévogyre	Dextrogyre
Concentrations toxiques	1000-2000 ng/ml	> 500 ng/ml	> 1000 ng/ml
Concentrations Létales	Moyenne 1400 ng/ml	> 1000 ng/ml	> 4000 ng/ml

Tableau N°19 : Concentrations toxiques et létales de méthadone (Aymard I, 2009)

Les principaux effets toxiques caractérisant une intoxication chronique à la méthadone sont :

Effets neurologique : (Aymard I, 2009)

- La méthadone provoque des troubles neuro-psychiatriques à long terme ;
- Euphorie, dysphorie, irritabilité, insomnie, agitation, désorientation, et somnolence ;
- Des déficits cognitifs ont été rapportés.

La dépendance :

L'utilisation chronique de méthadone conduit, à une dépendance très longue de type morphinique. (Pépin G, 2000)

La tolérance :

La tolérance à la méthadone est croisée avec celle des autres opiacés, ce qui explique qu'un héroïnomanes auquel on administre des doses suffisantes de ce médicament, ne puisse plus ressentir les effets euphorisants de l'héroïne. La tolérance étant moindre qu'avec les autres

opiacés, son activité clinique se maintient sans nécessité d'augmenter les doses. (Gaudillière B, 2007)

Le syndrome de sevrage :

Le tableau clinique du syndrome de sevrage à l'arrêt de méthadone détournée peut être composé des symptômes suivant : (Aymard I, 2009).

- Agitation, irritabilité et anxiété ;
- Mydriase, larmoiement, rhinorrhée, sueur, fièvre et frissons ;
- Palpitations, tachycardie, mouvements involontaires et fasciculations.
- Troubles digestifs, faiblesse, anorexie et amaigrissement ;

Effets génito-urinaires :

-A doses toxique la méthadone peut provoquer : (Aymard I, 2009)

- Diminution de la libido ;
- Très rares cas de gynécomastie.

Effets digestifs : (Aymard I, 2009)

Diminution du péristaltisme du grêle et du colon à l'origine d'un iléus et d'une constipation.

Foetotoxicité :

Diminution du poids de naissance. (Aymard I, 2009)

(Pons D, 2004), (Touzeau D, 2012)

La consommation de méthadone en association avec des psychotropes, l'alcool ou les drogues peut avoir des effets nocifs, voire mettre la vie de l'utilisateur en danger, ainsi :

-L'association avec l'alcool :

-En ingestion aigue, l'alcool peut conduire à une augmentation de concentrations plasmatiques de la méthadone, avec un risque accru de surdosage.

-En ingestion chronique, peut être à l'origine d'une diminution de l'efficacité du traitement.

Association avec les benzodiazépines :

Cette association potentialise les effets sédatifs centraux et/ou déprimeurs respiratoires pouvant entraîner la mort.

-Association avec les Anxiolytique et les antidépresseurs :

Médicaments pouvant augmenter la méthadonémie avec majoration des effets sédatifs.

-Association avec les Agoniste –Antagoniste morphinique : (nalbuphine, pentazocine, buprénorphine)

Diminuent l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Ce chapitre comportera deux volets, le premier sera consacré au traitement de l'intoxication aiguë aux drogues dures, et le second traitera, d'une manière globale, la prise en charge des toxicomanies majeures, avec un intérêt particulier aux traitements de substitution adoptés.

V.1. Traitement des intoxications aiguës:

La toxicité de la cocaïne et du crack est essentiellement psychiatrique, neurologique et cardiovasculaire. La plupart des symptômes, y compris les plus graves relèvent d'un traitement symptomatique. (Lapostolle F, 2006)

V.1.1.1.a) Traitement évacuateur :

consiste en l'administration du charbon activé (50g chez l'adulte et 1g /kg chez l'enfant) pour tout patient pris en charge dans l'heure suivant l'intoxication. (Alison J, 2008)

V.1.1.1.b) Traitement symptomatique :

Traitement de l'hyperthermie:

Il relève de l'extrême urgence, basé sur des techniques physiques usuelles de refroidissement. Les benzodiazépines participent à réduire la température (La sédation induit une réduction de l'activité motrice, principale source de thermogénèse). (Alison J, 2008)

Traitement des manifestations cardiovasculaires

-Les poussées hypertensives :

Le traitement de première intention est le diazépam (0,1 à 0,2 mg /kg) (Alison J, 2008)

En absence d'efficacité le recours aux α -bloquants ou à des vasodilatateurs comme les dérivés nitrés est indispensable (Les β -bloquants exclusifs sont à éviter.) (Reichl F X, 2002)

-Les syndromes coronaires aigus :

Les dérivés nitrés constituent le traitement de choix, ils réduisent la douleur thoracique en diminuant la pression artérielle. (Alison J, 2008)

-Les troubles du rythme :

Ils sont le plus souvent contrôlés par le traitement de l'agitation, de la température, la réhydratation et le contrôle des troubles hydro électrolytiques. Dans le cas contraire, ils sont traités, selon leur nature (inhibiteurs calciques pour les troubles du rythme supraventriculaires ou solutés hypertoniques pour les troubles de l'ECG), les tachycardies ventriculaires sont traitées par Amiodarone ou Lidocaïne. (Lapostolle F, 2006)

Traitement des convulsions:

Elles sont traitées en première intention par les benzodiazépines et contrôle de la température. En cas d'échec, les neuroleptiques peuvent être utilisés avec précaution en raison du risque d'hyperthermie. (Lapostolle F, 2006)

Traitement des accidents vasculaire cérébraux (AVC):

Ces accidents peuvent être ischémiques ou hémorragiques. Ils favorisent les convulsions. le maintien de la stabilité des paramètres hémodynamique est indispensable afin d'assurer une perfusion cérébrale suffisante. (Haute Autorité de santé, 2009)

Le traitement est symptomatique : (Alison J, 2008)

- Expansion volumique pour palier à l'importante déperdition hydrique consécutive à l'activité physique intense.
- Traitement de l'hypertension avec des β -bloquants, ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- En cas d'hyperthermie maligne, on doit procéder à une administration rapide de (Dantroléne).
- Contre l'hypertonie, on administre une benzodiazépine (Diazépam).

L'arrêt ventilatoire, l'hypotension systémique, l'œdème aigu pulmonaire non cardiogénique sont des signes de gravité d'une intoxication opiacée faisant demande à un traitement symptomatique en ambulatoire. (Alison J, 2008)

V.1.2.a) Traitement évacuateur :

Administration du charbon activé (50g chez l'adulte et 1g/kg de poids corporel chez l'enfant) si le patient est pris en charge dans l'heure qui suit l'ingestion. (Alison J, 2008)

V.1.2. b) Traitement symptomatique : (Alison J, 2008)

la dépression respiratoire :

C'est la manifestation la plus grave, son traitement consiste en :

- Une intubation et ventilation assistée afin de libérer et/ou de maintenir la perméabilité des voies aériennes.
- Oxygénothérapie en cas de besoin.

Le coma :

Des intubations et ventilation assisté sont à recommander.

Les convulsions :

Le Diazépam intraveineux est le médicament de première intention, si les convulsions sont persistantes ou récurrentes, en dépit de doses adéquates de benzodiazépines, un traitement par phénytoïne ou par phénobarbital est recommandé.

L'hypotension

La meilleure approche thérapeutique consiste à optimiser la volémie, à traiter les troubles du rythme cardiaque et, si besoin, à utiliser un médicament inotrope ou vasoconstricteur.

L'œdème pulmonaire non cardiogénique

en cas de résistance aux traitements symptomatiques classiques (diurétique) une ventilation non invasive est requise.

NB : en raison de leurs grand volume de distribution, un traitement épurateur augmentant l'élimination des opiacés n'est pas envisageable.

V.1.2. c) Traitement antidotal (spécifique) :

La Naloxone :

C'est un opioïde agoniste inverse des récepteurs opioïdes qui agit seulement en présence d'opiacés exogènes en reversant rapidement leur toxicité, (figure n° 28)

Son injection à posologie croissante entraîne d'un autre côté une augmentation du taux d'adrénaline et de noradrénaline plasmatiques. Ces modifications corrigent les effets toxiques des opiacés en élevant la fréquence et le débit cardiaque, la pression artérielle systolique, les résistances vasculaires systémiques et la consommation d'oxygène. (Sirohi S, 2009)

-Posologie : injection intraveineuse de 0,8 à 2 mg /kg Chez l'adulte et de 0,01 mg/kg chez l'enfant répétée toutes les 2 min (effet rapide), jusqu'à l'augmentation de la fréquence respiratoire, une administration continue de relai est ensuite nécessaire, compte tenu de la courte demi-vie de la Naloxone (Lapostolle F, 2006)

-Note : des dosages plus élevés de naloxone sont nécessaires pour une inhibition compétitive lors d'une intoxication à la buprénorphine qui présente une plus forte affinité pour les récepteurs opiacés. (Lee Ch Y, 2013).

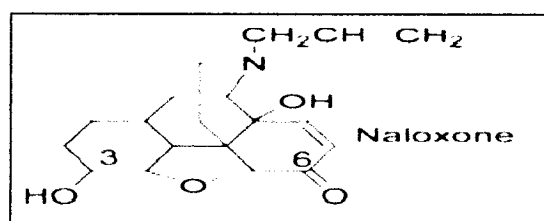


Figure N°28 : Structure chimique de la naloxone (Monassier L, 2005/2006)

La Naltrexone :

C'est un antagoniste non sélectif, administrable par voie orale, possède une demi-vie d'élimination longue (4 h pour la molécule mère mais 12 heures pour son métabolite actif).

Son effet dure au moins 24 heures après la prise d'un comprimé à 50 mg. (Figure n°29)

Elle est essentiellement utilisée dans le traitement de la dépendance aux opioïde mais aussi préconisé dans le sevrage alcoolique. (Oxford Dictionary, 2008) (Minozzi S ,2011)

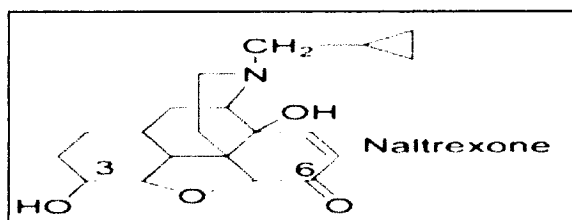


Figure N° 29: Structure chimique de la Naltrexone (Monassier L, 2005/2006)

V.2.Traitement et prise en charge des toxicomanes majeurs :

-Faire face à la toxicomanie nécessite une prise en charge à long terme avec, l'adoption de toute une panoplie de stratégies qui traitent à la fois les causes et les effets nocifs liés à la drogue.

-Les stratégies thérapeutiques dépendent de la nature de la drogue ainsi que, de ses modalités de consommation, elles reposent sur l'arrêt de consommation de la substance addictogène, une thérapie comportementale, un apport nutritionnel adapté et l'administration d'anxiolytiques, neuroleptiques et antidépresseurs sédatifs. (Munos A, 2007)

-Une autre possibilité de traitement pharmacologique consiste à utiliser des substances qui miment certains des effets des substances psychoactives sans en avoir les effets dommageables. C'est ce qui est appelé « *traitement de substitution ou traitement substitutif d'entretien* » (Laqueille X, 2009).

Les Critères des médicaments de substitution sont : (Montas truc, 2003)

- Avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;
- Avoir une durée d'action longue (minimum de 24 heures), pour éviter les fluctuations d'effets et les symptômes de manque ;
- S'administrer par voie orale ou sublinguale jamais en intraveineux ;
- N'entraînant pas d'effet renforçant par la voie préconisée ;
- Avoir une AMM dans cette indication ;

- Etre compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

-Il consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets de manque lors de l'arrêt de la consommation des opiacés illicites. (Morel A ,2006)

Ce traitement peut prendre deux formes différentes: (Centre de conseil et de doc, 2009)

- La maintenance qui consiste à procurer au sujet une dose suffisante de la substance pour réduire tout comportement ou risque dangereux ;
- La désintoxication qui consiste à réduire progressivement la quantité jusqu'à suppression complète de la consommation.

-Le traitement peut être assorti d'un soutien psychosocial.

L'impact positif des traitements de substitution a été clairement démontré, les TSO ont contribué à favoriser l'accès aux soins et à réduire mortalité, morbidités et dommages sociaux. En France, par exemple, ont été constatés, entre 1994 et 2002 : 5 fois moins de décès par surdoses à l'héroïne, 3 fois moins de prématurité et 6 fois moins de patients "injecteurs" et entre 1995 et 2003 près de 3 500 vies ont été sauvées.

La situation sociale des patients s'est améliorée de 50%, les bénéfices en terme de couts ont été spectaculaires avec 595 millions d'euros économisés en 1997. (Conférence de consensus, 2004)



Figure N°30 : Disponibilité de traitement de substitution aux opiacés en 2010 dans le monde
(Cook C ,2010)

La substitution par la Méthadone et la Buprénorphine :

Les deux principaux traitements de substitution aux opiacés sont la méthadone et la buprénorphine. (Laprevote V, 2013) Il s'agit de deux opiacés de synthèse ayant pour indication le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Ces deux morphiniques ont un profil spécifique (figure n°20), caractérisé par une longue durée d'action : ils sont peu euphorisants. Ces caractéristiques facilitent la stabilisation des posologies avec un certain confort pour le patient. Ces médicaments améliorent la situation du patient d'un

point de vue social, affectif, somatique et concourent à la réduction des risques infectieux. (Centre de Conseil et de Documentation, 2009)

T S O	Buprénorphine haute dosage	Méthadone
Liste	Liste 1	Stupéfiant
Mode d'action	Agoniste/Antagoniste	Agoniste
Indication	Etat de dépendance majeure aux opiacés	Surtout patient « injecteurs » compulsifs- grossesse Si échec à la Buprénorphine
Première prescription	Autorisé aux médecins généralistes	Centre spécialisé et médecin hospitaliers depuis janvier 2002
Posologie de stabilisation	8 à 16 mg	60 à 100 mg
Nombre de prise	Prise quotidienne unique	Prise quotidienne unique (sauf métaboliseur lent)
Durée maximale de prescription	28 jours délivrés tous les 7 jours (14 à 28 jours à titre dérogatoire)	14 jours délivrance tous les 7 jours (14 jours à titre dérogatoire)
Co prescription	Hypnotique : à proscrire : utilisés Anxiolytique : Eviter les BZD (risque de dépendance)	sauf Atarax® (hydroxizine)
Satisfaction	Pas d'effet « opiacés »	Climat « opiacés »
Association dangereuses	BZD ¹ – Alcool – THC ²	Agoniste/antagoniste morphinique (BZD – Alcool – THC) Précaution avec les IRS ³
Surdosage	Moindre de risque (effet plateau)	
Arrêt des TSO	Ne peut (sauf exception) venir que du patient lui même ,Il n y a pas de durée optimale.la diminution de posologie est lente sans pronostic de duré .Il n y a pas de critère fiable de succès d'un arrêt mais une bonne insertion sociale et un long sevrage de tout opioïde constitue un Bon signe.	

Tableau N°20 : Tableau comparatif des principales caractéristiques de la méthadone et la Buprénorphine (Centre de Conseil et de Documentation, 2009)

1 :BZD : Benzodiazépines 2 :THC :tétrahydrocannabinol 3 :IRS :inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

L'association Buprénorphine-Naloxone (Suboxone®):

Cette association a pour objectif la prévention du mésusage de la BHD par voie injectable : En prenant le Suboxone® par voie sublinguale, seule la Buprénorphine agit car la Naloxone a une faible biodisponibilité par cette voie. En revanche, en cas de mésusage de cette préparation par voie parentérale, la naloxone est suffisamment biodisponible pour exercer son effet antagoniste des récepteurs opioïdes. (Laprevote V, 2013).

Le Levo-Alpha-Acetyl-Methadol (LAAM):

Opioïde de synthèse à longue durée d'action, ne nécessitant que 3 à 4 prise par semaine, cependant il présente un risque élevé d'overdose et des difficultés de sevrage, il n'est de ce fait plus disponible en Europe. (Lee J W, 2004)

Sulfate de morphine :

Bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, les formes à libération prolongée sont parfois utilisées comme traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. (Les observations générales de TREND, 2002)

En se basant sur le modèle de la substitution aux opiacés, de nombreuses molécules favorisant directement l'augmentation synaptique de la dopamine ont été proposés comme traitement de substitution. (Lacoste J, 2012)

Les agonistes dopaminergiques : tel que l'amantadine, la bromocriptine et le Méthylphénidate. (Nicolas M ,2012)

Les modulateurs des systèmes glutamatergique et/ou GABAergique :

Diminuant les comportements de recherche compulsive de la drogue tel que le baclofène, tiagabine, vigabatrin et topiramate. (Nicolas M ,2012)

Les Bloqueurs des transporteurs de la dopamine(DAT) : tel que : (Nicolas M, 2012)

- Le méthylphénidate qui est une amphétamine utilisée principalement pour traiter les troubles déficitaires de l'attention et hyperactivité chez l'enfant ;
- Le bupropion qui est un antidépresseur atypique inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

D'autres nouvelles molécules de synthèse : sont au cours d'essais cliniques, elles inversent la toxicité de la cocaïne: (Lacoste J ,2012)

-**Le GBR 12909 :** Inhibiteur de la recapture de la dopamine qui antagonise les effets de la cocaïne sur les neurones dopaminergiques mésolimbiques et bloque son auto-administration.

-**La N-Acétylcystéine** (mucolytique bronchopulmonaire) a été proposée comme traitement du sevrage à la cocaïne, ayant montré chez l'homme sa capacité à diminuer la dépendance à la cocaïne dans les premiers jours après l'arrêt de l'intoxication.

-**La vaccination :** un modèle de vaccin capable de stimuler une réponse immune avec formation d'anticorps spécifiques anti-cocaïne a été développé : Au contact ultérieur de la

cocaïne prise par le patient, les anticorps se fixent sur celle-ci et créent des complexes immuns incapables de franchir la barrière hémato-encéphalique, et qui seront détruits par des cholinestérases sanguines, en transformant la cocaïne en métabolites inactifs. (Lacoste J, 2012)

NB : ce vaccin n'a pas encore été approuvé par la FDA (Food and Drugs Administration)

En raison des conséquences du résultat de l'analyse, la recherche d'une toxicomanie, ou même un simple suivi épidémiologique, nécessite la mise en œuvre de deux techniques analytiques : (Ragoucy S, 1998)

- ❖ Une technique de dépistage préliminaire (peu spécifique) :
 - tests de dépistage rapide (EMIT) : méthodes immunoenzymatiques, sans préparation de phase;
 - chromatographie en couche mince (CCM) ;
 - réaction colorimétrique pour l'identification des drogues.
- ❖ Une technique de confirmation (techniques chromatographiques, spécifique) :
 - Après extraction des drogues ;
 - Analyse qualitative et quantitative : CPG /MS, CPG/FID, HPLC/UV, HPLC/SM,

VI.1. Milieux d'analyses :

(Widmer N ,2008)

-Les drogues sont recherchées le plus souvent dans le sang, les urines, les cheveux et la salive, la molécule parente étant d'avantage présente dans les cheveux ou la salive et les métabolites polaires dans l'urine.

-Quelques autres milieux ont été étudiés : sueur, ongles, lait maternel, la bile et le liquide de lavage gastrique.

- Le choix de l'échantillon à réaliser est fonction de la demi-vie de la molécule consommée, connue ou suspectée et des circonstances de la recherche.

Le sang : (Widmer N ,2008)

Le sang est le milieu qui offre la meilleure corrélation entre les concentrations mesurées et les effets pharmacologiques, Cependant la demi-vie sanguine des drogues est relativement courte, et son analyse demande plus de temps, en raison notamment de la purification préalable de l'échantillon (Extraction).

L'urine: (Widmer N ,2008)

Elle demeure le milieu de prédilection pour les tests de dépistage de drogues. Elle offre l'avantage de fournir un grand volume d'échantillons, les substances présentes dans l'urine sont plus stables lors de la congélation, l'analyse sur site est possible notamment dans les services d'urgences.

-Le sang et l'urine sont les milieux les plus utilisés pour la détection de la cocaïne, les amphétamines, et les opiacés.

La salive : (Widmer N ,2008)

-Les concentrations salivaires mesurées sont nettement mieux corrélées aux concentrations sanguines qu'aux concentrations urinaires. Les liquides oraux ont cependant l'inconvénient majeur de ne fournir que de petits volumes d'échantillons. (Widmer N, 2008)

Les cheveux : (Widmer N ,2008)

-Une très grande variété de substances et de leurs métabolites ont été mis en évidence dans les cheveux. Ces derniers croissent de 1cm par mois et leur analyse permet d'obtenir un profil historique de la consommation de drogue.

-On peut également prélever des poils ou des cheveux de nouveau nés pour mesurer des expositions prénatales.

MATRICE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Sang	Quantification et donc possibilité d'interprétation des résultats. Permet l'évaluation d'une exposition aigue.	L'analyse est difficile car il s'agit d'un milieu complexe. Conservation délicate. Fenêtre de détection courte (24h).
Urines	Analyse facile. Fenêtre de détection plus longue	Information essentiellement qualitative.
Cheveux	Meilleure conservation (Non putréfiable). Permettent l'évaluation d'une exposition chronique.	Analyse difficile.

Tableau N° 21: Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des principales matrices biologiques (Laboratoires Ketterthill, 2012)

	Quantité du prélèvement	Nature de contenant	Mode de conservation
Sang	Au minimum 5 ml	Flacon en verre ou en plastique	Conservation entre (0° à 8°C) si, le délai entre le prélèvement et l'analyse est ≤ 48 h, pour des délais supérieurs le prélèvement doit être conservé à (-20°C).
Urine	5 ml	Flacon en verre ou en plastique	Acidifier les urines
Cheveux	100 mg (la même quantité pour les poils et les ongles)	Enveloppe	Conservation à température ambiante et au sec.

Renseignements utiles :

- Date et heure du prélèvement
- Date et heure de réception des échantillons au laboratoire
- Date et heure des analyses

Tableau N° 22 : Procédés de manipulation préanalytique devant les prélèvements de sang, cheveux et urine (Ragoucy S, 1998)

Adultération des prélèvements : (Ragoucy S ,1998)

L'adultération est une pratique frauduleuse consistant en :

In vitro :

- Substituer l'urine par celle d'une autre personne.
- Ajouter dans l'urine émise de l'eau ou des produits chimiques comme les bases faibles, les oxydants ou les savons liquides.

In vivo :

- Dilution par absorption de liquide en grande quantité ou prise de diurétiques.
- Prise de médicaments modificateurs du pH urinaire.

Ainsi, l'échantillon doit être produit dans le service demandeur, dans un flacon fourni sur place. Il est nécessaire de ne pas laisser à portée de main du patient, toute substance pouvant être frauduleusement rajoutée à l'échantillon.

Drogue	Demi-vie dans le sang	Temps de détection dans les urines	Temps de détection dans les cheveux
Cocaïne	0.5 à 1.5 h	Entre 1 a plus de 5 jours	Plusieurs mois
Amphétamine	10 A 30h	Entre 1et 3 Jours	Plusieurs Mois
Morphine, Héroïne, Opiacés	3a20min (Diacetylmorphine) 9 A 40 Min (6-Monoacetylmorphine)	Entre 1 Et 3jours (DAM Témoinne D Une Consommation Récente)	Plusieurs Mois
Buprénorphine	8 à 15 h	Entre 2 et 6 jours	Plusieurs mois
Méthadone	15 à 55 h	Entre 2 et 5 jours	Plusieurs mois

Tableau N°23 : Tableau récapitulatif des demi-vies sanguines des drogues dures ainsi que leurs différents temps de détection dans les urines et les cheveux. (www.ketterthill.lu)

VI.2. Les techniques de dépistage et de dosage des principales drogues dures :

(Ragoucy S, 1996), (Ragoucy S, 1998)

Les techniques de dépistage sont de type immunologique, plusieurs sont utilisées :

❖ **EMIT(Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)**: (Ragoucy S,1998)

C'est une méthode en phase homogène qui ne nécessite pas une étape de lavage, L'antigène à doser entre en compétition avec l'haptène marqué pour la fixation sur l'anticorps (figure n°31) (Fischer ,2001)

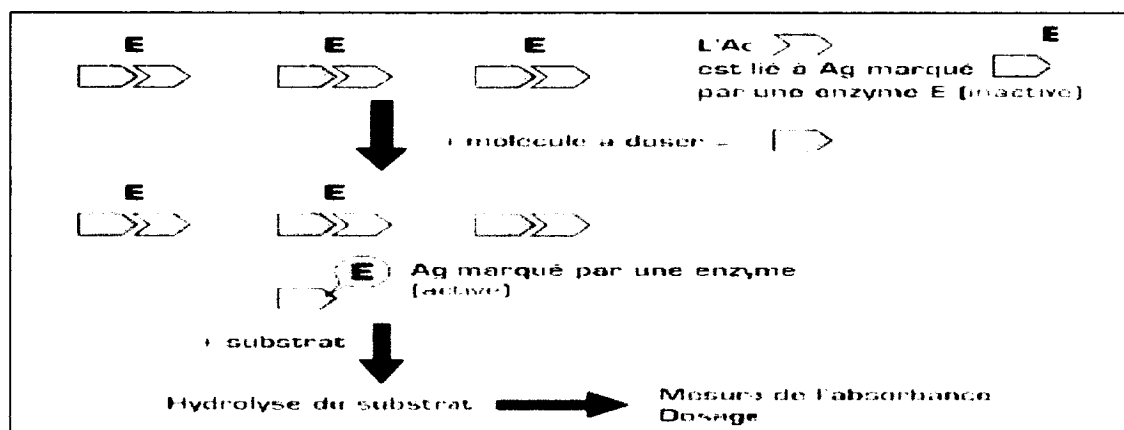


Figure N°31 : Schéma explicatif du principe de dosage par EMIT (Ragoucy S, 1998)

❖ **FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay)** :

Ces techniques immunochimiques mettent en jeu la formation de complexes antigène anticorps ; les anticorps sont dirigés contre le métabolite principal de la cocaïne c'est-à-dire la benzoylecgonine. Ces techniques sont adaptées au dépistage urinaire ; mais des auteurs proposent leur adaptation à d'autres milieux biologiques. (Ragoucy S, 1998)

❖ **ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)** : (José M, 2013)

Ces techniques immunochimiques en phase solide mettent en jeu un anticorps anti-cocaïne ou anti-métabolites et sont adaptées au sérum, plasma, sang total, salive et cheveux.

Il s'agit de méthodes spécifiques de confirmation, les techniques analytiques doivent permettre l'identification et/ou la quantification de la cocaïne , de ses métabolites : benzoylecgonine (BE), ecgonine méthylester (EME), cocaéthylène (CE), ou de ses produits de dégradation : anhydroecgonine-méthylester (AEME).

Ces techniques sont exclusivement chromatographique, utilisant différents systèmes de détection :

- ❖ Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse : CPG-SM, CPG-SM/SM ;
- ❖ Chromatographie liquide couplé à un détecteur à barrette diode ou à la spectrométrie de masse : HPLC /DAD, HPLC/MS.

→ **Pièges à éviter :**(Ragoucy S, 1996)

- La (BE) est un zwitterion, le pH et la molarité du tampon sont deux paramètres à surveiller tout particulièrement lors de l'étape de préparation de l'échantillon.
- Lors de la mise en route d'un nouveau système analytique il faudra vérifier l'absence de production de (AEME) à partir de la cocaïne présente dans l'échantillon.
- Pour l'interprétation du résultat il faut garder à l'esprit :
 - la dégradation possible de la cocaïne en (BE), puis en ecgonine lors de la conservation.
 - l'inhibition des processus naturels de dégradation par certains produits ; en effet il a été observé une inhibition de l'activité plasmatique de la butyrylcholinestérase par l'Amitriptyline et la Procainamide ; cette enzyme joue un rôle prépondérant dans la dégradation métabolique de la cocaïne et du cocaéthylène en ecgonine méthylester. Ces deux substances médicamenteuses sont relativement souvent prescrites dans les cas d'intoxication chronique et d'abus à la cocaïne avec pour conséquence une augmentation des temps de demi-vie de la cocaïne et du cocaéthylène dans le sang.
 - l'AEME doit systématiquement être recherchée dans un milieu différent du sang.

Les méthodes de dépistage de l'amphétamine se basent sur des techniques immunologiques, différenciées par la nature de l'anticorps et le processus de révélation de la réaction antigène-anticorps. Parmi celles-ci : (Ghysel M H ,1998) (Ghysel M H, 2000)

- ❖ les techniques radio-immunologiques (RIA) ;
- ❖ les techniques immunoenzymatiques en phase homogène (EMIT) ;
- ❖ l'immunopolarisation de fluorescence (FPIA).

Ces méthodes doivent toujours être confirmées par une méthode spécifique.

- L'étude de la spécificité des tests d'immunoanalyse a montré l'existence de faux positifs, notamment avec des amines sympathomimétiques, des anorexigènes, des produits de putréfaction, ainsi que des médicaments : labétalol, ranitidine, cafédrine, tranylcypromine.

-Les substances utilisées pour falsifier les urines peuvent provoquer des faux négatifs et plus rarement des faux positifs. (Ghysel M H, 1998) (Ghysel M H, 2000)

(Ghysel M H ,1998) (Ghysel M H, 2000)

- ❖ **HPLC (chromatographie liquide haute performance)**

La détection est réalisée, dans la plupart des cas, sous UV (HPLC/UV, HPLC /DAD) mais aussi par spectrométrie de masse (HPLC-MS)

❖ **CPG (chromatographie en phase gazeuse)**

❖ **ELECTROPHORESE CAPILLAIRE (EC) :**

Ce type d'analyse a permis la séparation chirale de l'amphétamine, la méthamphétamine, la MDA, la MDMA, la MDEA avec la phényléthylamine comme étalon interne. L'analyse de l'urine et des cheveux de consommateurs d'amphétamine et d'ecstasy a également été réalisée par ces méthodes.

❖ **SPECTROMETRIE RAMAN :**

L'analyse de l'amphétamine dans l'urine a été décrite par cette méthode.

❖ **DIFFERENCIATION DES ENANTIOMERES :**

Différentes techniques analytiques sont décrites par HPLC ; CPG-FID ; CPG/SM.

(Gaillard Y, 1996)

Le dépistage immunochimique des opiacés correspond à celui du noyau morphinane (figure N° 32) Ou toutes les molécules présentant cette structure sont reconnues par l'anticorps utilisé comme réactif, et conduisent à un résultat positif. Les différents kits commercialisés sont basés sur ce principe et se différencient uniquement par le système de révélation de la réaction immunologique :

- Polarisation de fluorescence (FPIA) ;
- Réaction immuno-enzymatique en phase homogène (EMIT) ;
- Techniques en phase hétérogène : ELISA et RIA.

En revanche, la buprénorphine n'est pas reconnue, car son noyau morphinane est modifié et elle ne se métabolise pas en morphine. De même, la méthadone n'entraîne pas de réactivité croisée supérieure à la sensibilité du dosage.

Cependant, il existe des kits spécifiques à la méthadone et la buprénorphine. Ces kits de dépistage immunochimiques sont destinés à des échantillons urinaires et le seuil de positivité pour la méthadone est d'environ 300 ng/ml. (Pépin G ,2000)

-Tout résultat positif doit obligatoirement faire l'objet d'une confirmation par une méthode analytique appropriée, permettant d'identifier et de quantifier les opiacés présents dans l'échantillon.

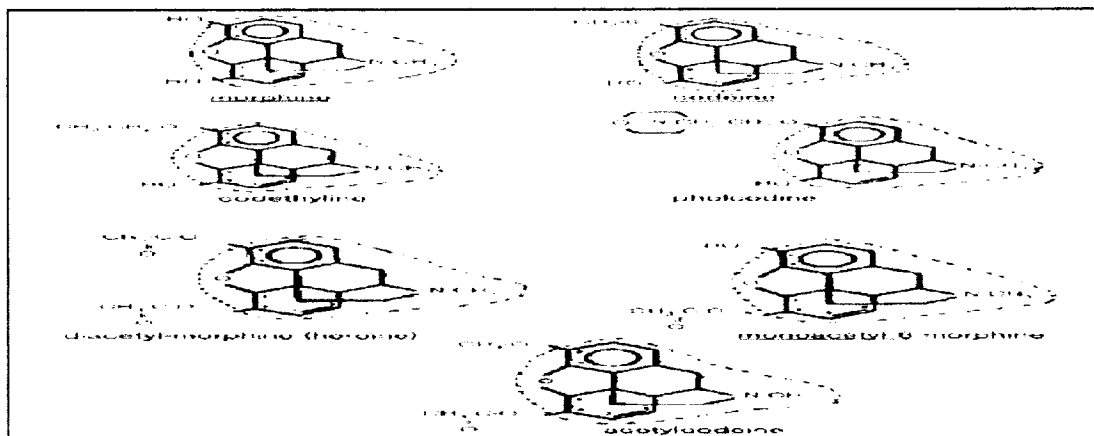


Figure N°32: Molécules opiacées reconnues par l'anticorps non-opiacés
(Pépin G, 2000)

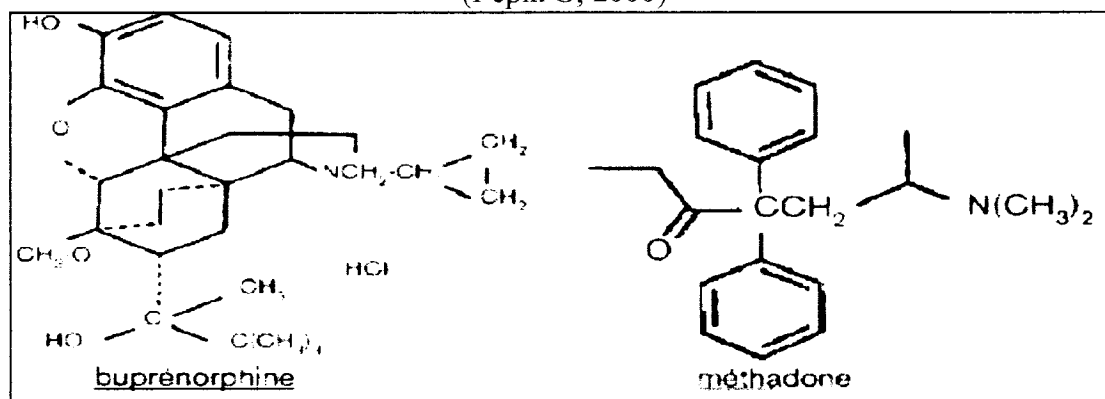


Figure N° 33: Molécules opiacées non reconnues par l'anticorps non-opiacés
(Pépin G, 2000)

(Hand C, 2004)

-Deux techniques sont essentiellement utilisées aujourd'hui.

- ❖ La chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) ;
- ❖ La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. (LC-MS/MS).

-La chromatographie gazeuse est la technique standard depuis une vingtaine d'années ; c'est une technique spécifique et sensible qui permet le dosage de tous les opiacés.

Elle est relativement longue car elle nécessite une extraction ainsi qu'une dérivation des différents analytes afin de les rendre plus volatils.

-Au cours des dix dernières années, avec l'émergence de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse beaucoup de laboratoires ont évolué vers cette nouvelle technique, plus souple, qui permet avec plus de facilité le dosage simultané de différentes classes de drogues (opiacés, amphétamines, cocaïniques, cannabinoïdes). Elle est amenée à devenir la technique de référence pour le dosage des stupéfiants.

PARTIE PRATIQUE

Une analyse exhaustive de la situation épidémiologique actuelle sur la consommation des drogues en Algérie paraît très difficile, vu le caractère limité des données récentes, or, il est primordial, devant tout problème de santé publique de bien décrire ses différentes composantes, afin de pouvoir traiter et prévenir son expansion. Et alors que, toute l'attention des autorités est focalisée sur la consommation du cannabis, tabac et alcool, une multitude de drogues dures, aux conséquences sanitaires et sociales désastreuses est entrain d'envahir le marché noir des drogues et notre société par la même occasion, ainsi, et afin de mieux décrire ce nouveau fléau social et d'enrichir d'avantage nos banques de données, ce travail a été entrepris.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une durée de trois mois (du mois de Janvier au mois de Mars 2014), elle vise à décrire et à analyser les différents profils de consommations des drogues dures (sociodémographique, toxicologique et sanitaire), chez un échantillon particulier d'usagers suivant des cures de sevrage au centre de cure et de désintoxication (CCD, EHS Frantz Fanon), situé au sein même du centre hospitalo-universitaire Frantz Fanon de la wilaya de Blida, ce centre est l'un des plus importants et des plus anciens sur le territoire national (annexe I).

Le choix de ce centre est purement stratégique, car a permis une réduction des dimensions temporo-spatiale de l'étude. Une sélection préalable des principales drogues dures étudiées, a été également entreprise dans cette même optique. La stratégie de réduction de l'échantillon final à consister à ne retenir que les usagers ayant consommés au moins une fois au cours de leur vie une des drogues dures suivantes : opiacés et opioïdes (morphine, héroïne, buprénorphine et méthadone), cocaïne et amphétamines, ont été ainsi retenus, tous les patients ayant consommés, ou étaient en cours de consommation de ces drogues pendant l'étude.

Le principal objectif de cette étude est de décrire les différents profils de consommation des drogues dures et des usagers dans notre pays, et l'analyse à porter sur trois volets distincts :

- Le profil sociodémographique et économique (lié aux usagers) ;
- Le profil toxicologique (lié aux drogues consommées) ;
- Le profil sanitaire (lié aux conséquences de la drogue sur ses usagers).

Notre échantillon final a compté 120 usagers algériens, sélectionnés à partir d'un échantillon plus large d'individus demandeurs de traitement au près de l'institution sanitaire « EHS Frantz Fanon ». La stratégie de réduction de l'échantillon à consister à ne retenir que les usagers ayant consommés, ou étaient en cours de consommation d'une ou plusieurs drogues dures sélectionnées par notre étude (opiacés et opioïdes, cocaïne et amphétamines) et ayant pu s'exprimer sur toutes les dimensions de l'enquête.

Parmi les 120 patients retenus 24 étaient hospitalisés (en cours d'une cure de désintoxication) et 96 étaient suivi en ambulatoire, les consultations ont eu lieu trois fois par semaine (Dimanche, Mardi et Mercredi)

Les 120 patients étaient sous psychothérapie associant en fonction des cas, neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs et anticonvulsivants, leurs âge moyen est de 28 ans (14-70 ans) avec une prédominance masculine (le sexe ratio est de 6,05).

11.1. Procédure d'échantillonnage :

Le critère d'éligibilité adopté pour l'échantillonnage est le suivant : avoir consommé au moins une fois au cours de la vie, une ou plusieurs drogues dures visées par notre étude (héroïne, morphine, méthadone, buprénorphine, cocaïne et amphétamines). Les usagers présentant des comportements ou tenant des propos susceptible de rendre difficile la conduite des entretiens ont été exclus.

11.2. Méthodes de recueil des données :

Une fiche de renseignement (figure N°34) a été élaborée pour recueillir un maximum d'informations nécessaires à notre étude. Pour chaque patient, cette fiche a été, en partie, remplie au moment de la consultation et complétée par l'examen de son dossier médical.

La récolte de données recueillies manuellement a eu lieu au sein de l'établissement, principalement durant les consultations en externe qui se déroulaient trois fois par semaine (Dimanche, Mardi et Mercredi) mais également au près des sujets hospitalisés.

Nous avons-nous même réalisé les entretiens en face-à-face, et ce, en assistance des médecins neuropsychiatres chargés des consultations.

Le temps moyen des questionnaires par sujet était en moyenne de 25 à 30 minutes.

Le questionnaire utilisé fournit des indications sur :

- les caractéristiques sociodémographiques des usagers (sexe, âge, état civil, niveau scolaire, profession) ;
- l'insertion sociale (classe sociale, rapport familiaux, antécédents juridiques) ;
- la consommation de substances au cours de la vie et au cours du dernier mois (produits consommés, âge de début, durée et mode principal de consommation, association aux autres drogues.) ;
- la pratique de la voie injectable et le partage du matériel servant à l'injection ;
- l'état de santé (perçu) et le statut sérologique pour le VIH, le VHC et le VHB.

UNIVERSITE SAAD DAHOU-REDDA
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
2011/2012

Date

FICHE DE RENSEIGNEMENT

I. Renseignements anthropologiques :

- Identifiant
- Nom Prénom
- Age
- Sexe M F
- Lieu de naissance Urbain Rural
- Niveau scolaire Primaire Moyen Secondaire Universitaire
- Activité professionnelle
- Classe sociale Défavorisée Moyenne Privilegiée
- Lieu(s) Constant Migrateur Défavorisé Veuf
- Présence des parents au domicile
- État civil des parents
- Antécédents médicaux

II. Renseignement concernant la toxicomanie :

Axe de la première prise de drogue :

- Type de Drogue consommée Tabac Alcool Cannabis
- Psychotrope consommé (avec prescription médicale) Oui Non
- Nom(s) de psychotrope
- Chronologie de début de consommation de ces substances
- Age de début de prise des drogues dures

Type de drogue	Voie d'administration	Quantité consommée par jour	Prix unitaire	Forme	Consommation	
					Au cours de la vie	Dernier mois
Cocaine						
Crack						
Crystal						
Ecstasy						
Héroïne						
BHD						
Métadone						

• Comportements liés à la consommation de drogues

- Échange de seringue Oui Non
- Tentative de suicide Oui Non
- Poly toxicomanie Oui Non
- Quel type de cocktail utilisé

III. Conséquences éventuelles de la prise de drogue :

- Syndromes veineux S² de Popeye Sclérose veineuse Adénopathie
- Psychose
- Crise épileptiques Oui Non
- Overdose Oui Non
- Avec quel produit
- Statut sérologique VIH HBV HCV

Figure N°34 : Fiche de renseignement

4.3. Traitement des données et analyse statistique :

Une synthèse de ces données a permis de créer un tableau respectant l'anonymat des patients. Les données ont été saisies avec le logiciel Excel (annexe III). Quelques tests statistiques ont été appliqués, les intervalles de confiance (IC) ont été calculés avec un risque α fixé à 5 %.

Les tests statistiques (Test de Student) de comparaison entre deux moyennes sur des séries appariées ou non appariées ont été réalisés, le degré de significativité était fixé au seuil de 5 %.

Le test de X^2 (khi deux) de comparaison des pourcentages n'a pu être réalisé, car les conditions de sa réalisation n'ont pas été acceptables (taille échantillonnale féminine faible).

III.1. Résultats des données sociodémographiques

<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sexe</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hommes</td> <td>103</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>Femmes</td> <td>17</td> <td>14%</td> </tr> </tbody> </table>	Sexe	Nombre	Pourcentage	Hommes	103	86%	Femmes	17	14%	<p>14,17%</p> <p>85,83%</p> <p>Femmes Hommes</p>
Sexe	Nombre	Pourcentage								
Hommes	103	86%								
Femmes	17	14%								
Tableau N°24: Répartition de consommation de drogues dures au cours de la vie selon le sexe (n=120)	Figure N°35 : Secteur représentatif de consommation des drogues dures au cours de la vie selon le sexe (n=120)									

Commentaire :

Nos résultats montrent que la consommation de drogues dures, dans notre échantillon, a une prédominance masculine avec un sexe ratio de 6.05.

<table border="1"> <thead> <tr> <th>L'âge</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adolescent [11-19[</td> <td>7</td> <td>5.83%</td> </tr> <tr> <td>Adulte (≥19 ans)</td> <td>113</td> <td>94.17%</td> </tr> </tbody> </table>	L'âge	Nombre	Pourcentage	Adolescent [11-19[7	5.83%	Adulte (≥19 ans)	113	94.17%	<p>100,00%</p> <p>80,00%</p> <p>60,00%</p> <p>40,00%</p> <p>20,00%</p> <p>0,00%</p> <p>5,83%</p> <p>94,17%</p> <p>Adolescent Adulte</p>
L'âge	Nombre	Pourcentage								
Adolescent [11-19[7	5.83%								
Adulte (≥19 ans)	113	94.17%								
Tableau N°25 : Répartition des patients selon l'âge (moins de 18 ans et plus de 18ans) (n=120)	Figure N°36 : Histogramme représentatif de répartition des patients selon l'âge (moins de 18 ans et plus de 18 ans) (n=120)									

Commentaire :

La moyenne d'âge dans notre population est de 28,07 ans (intervalle de confiance IC : [26,53 ; 29,61]).

L'âge minimum est de 11 ans pour les hommes et 16 ans pour les femmes.

L'âge maximum est de 70 ans pour les hommes et 40 ans pour les femmes.

La grande majorité de notre population soit environ (94%) appartient à la classe adulte.

Types de régions	Centre	Est	Ouest	Sud	<p>9,16% 0,83% 0,83% 89,16%</p> <p>Régions du centre(Alger,Blida,Tipaza) # Régions de l'Est Régions de l'Ouest Régions du Sud</p>
Patients	107	11	1	1	
Pourcent	89.16	9.16	0,83	0,83	
age %	%	%	%	%	
Tableau N°26: Répartition des sujets selon leur lieu de résidence (n=120)					Figure N°37: Secteur représentatif de la répartition des sujets selon leur lieu de résidence (n=120)

Commentaire :

La majorité de nos patients (89 %) résident principalement au niveau des régions du centre, (Alger, Blida et Tipaza), (9.16%) proviennent de l'est du pays, les pourcentages des régions ouest et sud sont minoritaires (moins de 1% pour chacun), ce ci s'explique par le simple fait que l'on compte sur le territoire national deux centres de cure de désintoxication (CCD), celui où notre étude a été réalisée et un autre dans la région ouest du pays à l' EHS de SIDI CHAHMI de la wilaya d'Oran.

Il est également à noter que la majorité des individus résident en zone urbaine avec un taux de 94,16%.

III.1.4.a) Parcours scolaire :

Niveau d'étude atteint	Nombre	Pourcentage	<p>70,00% 60,00% 50,00% 40,00% 30,00% 20,00% 10,00% 0,00%</p> <p>12,50% 63,33% 20,83% 3,33%</p> <p>primaire moyen secondaire universitaire</p>
Primaire	15	12,50%	
Moyen	76	63,33%	
Secondaire	25	20,83%	
Universitaire	4	3,33%	
Tableau N° 27: Répartition des individus selon leur parcours scolaire (n=120)			Figure N° 38: Histogramme représentatif de la répartition des individus selon leur parcours scolaire (n=120)

III.1.4.b) Vie active et types de professions exercées:

Type de travail	nombre	pourcentage
Sans emploi	38	31,66%
Travail manuel	47	39,17%
Travail intellectuel	29	24,17%
En formation scolaire pendant l'étude	6	5%

Tableau N°28: Répartition des patients selon le type d'activité exercée (n=120)	Figure N°39 : Histogramme représentatif de la répartition des patients selon le type d'activité exercée (n=120)
---	---

Commentaire :

Le niveau de formation est assez bas : (12%) ont quitté la scolarité au niveau primaire, et (63%) au niveau moyen, seuls (21%) ont accédé à l'enseignement secondaire et (3%) uniquement ont pu terminer leurs études universitaires.

Au moment de l'étude environ 2/3 des sujets (soit 63,33%) affirment exercer une activité professionnelle et cela essentiellement dans des travaux de type manuel ($\approx 39\%$) des cas, 24% exercent une activité de type intellectuel. Le taux de chômage est de 31,66%. 6 personnes sur les 120 sont toujours en formation scolaire.

Selon les estimations personnelles des sujets interrogés on a noté :

Classe sociale	Nombre	Pourcentage
Défavorisée	12	10,00%
Moyenne	81	67,50%
Privilegiée	27	22,50%

Tableau N°29: Répartition Des patients selon l'appartenance sociale. (n=120)	Figure N°40: Histogramme représentant la répartition patients selon l'appartenance sociale. (n=120)
--	---

Commentaire :

67,5% des sujets interrogés s'estiment appartenir à la classe moyenne, 10% jugent leur état défavorisé et 22,50% estiment avoir un niveau de vie élevé.

III.1.6.a) Etat civile :

Etat civil	Nombre	Pourcentage
Célibataire	94	78,33%
Divorcé(é)	8	6,67%
Marié (é)	17	14,17%
Veuf	1	0,83%

Etat civil	Nombre	Pourcentage
Célibataire	94	78,33%
Divorcé(é)	8	6,67%
Marié (é)	17	14,17%
Veuf	1	0,83%

III.1.6.b) Etat civil des parents :

Etat civil	Nombre	Pourcentage
Marié	78	73,58%
Divorcé(e)	2	1,89%
Séparé	3	2,83%
Décédé (s)	23	21,70%

Etat civil	Nombre	Pourcentage
Marié	78	73,58%
Divorcé(e)	2	1,89%
Séparé	3	2,83%
Décédé (s)	23	21,70%

III.1.6.c) Présence des parents au domicile

Présence	Pourcentage	Nombre
Oui	87,29%	103
Non	12,71%	15

Présence	Pourcentage	Nombre
Oui	87,29%	103
Non	12,71%	15

Commentaire :

La grande majorité des personnes est célibataire (78%). Parmi leurs parents, 73% sont mariés, 2% sont divorcés, 3% ont des parents séparés et 22 % ont un parent décédé. Une importante proportion a habité la plupart du temps chez leurs parents (88%).

<table border="1"> <thead> <tr> <th>Antécédents</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oui</td> <td>48</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Non</td> <td>72</td> <td>60%</td> </tr> </tbody> </table>	Antécédents	Nombre	Pourcentage	Oui	48	40%	Non	72	60%	
Antécédents	Nombre	Pourcentage								
Oui	48	40%								
Non	72	60%								
Tableau N°33 : Répartition des individus selon leurs antécédents juridiques (n=120)	Figure N° 44: Secteur représentatif de la répartition des individus selon leurs antécédents juridiques (n=120)									

Commentaire :

Presque la moitié (40%) de notre échantillon a déjà séjourné au moins une fois en prison, les délits commis sont variables (usage ou vente de substances addictogènes, vols, violence... etc.).

III.2. Résultats des données relatives à la consommation des drogues :

<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tranches d'âge</th> <th>Nombre</th> <th>pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[11-20[</td> <td>71</td> <td>59,66%</td> </tr> <tr> <td>[20-29[</td> <td>47</td> <td>39,50%</td> </tr> <tr> <td>≥29</td> <td>1</td> <td>0,84%</td> </tr> </tbody> </table>	Tranches d'âge	Nombre	pourcentage	[11-20[71	59,66%	[20-29[47	39,50%	≥29	1	0,84%	
Tranches d'âge	Nombre	pourcentage											
[11-20[71	59,66%											
[20-29[47	39,50%											
≥29	1	0,84%											
Tableau N° 34: Répartition des sujets selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus (n=119)	Figure N°45 : Histogramme représentatif de la répartition des sujets selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus (n=119)												

Type de drogue	Nombre	Pourcentage
Tabac	115	95,83%
Alcool	115	95,83%
Psychotropes détournés	115	95,83%
Cannabis	91	75,83%
Drogues dures	5	4,16%

Tableau N°35 : Types et pourcentages de consommation des drogues initiales (n=120)

Commentaire :

L'âge moyen de la première consommation de drogue dans notre population est de 18,44 ans avec un intervalle de confiance IC : [18,16 ; 18,71].

L'âge le plus précoce est de 11 ans et le plus tardif est de 34 ans.

La grande majorité des sujets de notre population (environ 60%) ont commencé la consommation des drogues à l'adolescence (entre 11 et 19 ans), 40% ont débuté à l'âge adulte avec 39,5% entre l'âge de 20 et 29 ans et moins de 1% ont eu recours aux drogues à un âge plus tardif.

La majorité des sujets de notre étude ont débuté leur parcours toxicomaniaque par l'usage des drogues licites (à savoir Tabac et Alcool), et le mésusage des psychotropes, 76% des usagers consommaient du Cannabis et moins de 5% ont eu recours d'emblée aux drogues dures.

<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tranches d'âge</th> <th>Nombre</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[11-20[</td> <td>34</td> <td>28.33%</td> </tr> <tr> <td>[20-29[</td> <td>74</td> <td>61.67%</td> </tr> <tr> <td>≥34</td> <td>12</td> <td>10.00%</td> </tr> </tbody> </table>	Tranches d'âge	Nombre	Pourcentage	[11-20[34	28.33%	[20-29[74	61.67%	≥34	12	10.00%	
Tranches d'âge	Nombre	Pourcentage											
[11-20[34	28.33%											
[20-29[74	61.67%											
≥34	12	10.00%											
<p>Tableau N°36: Répartition des sujets selon l'âge de début de consommation des drogues dures (n=120)</p>	<p>Figure N°46: Histogramme représentatif de la répartition des sujets selon l'âge de début de consommation des drogues dures (n=120)</p>												

Commentaire :

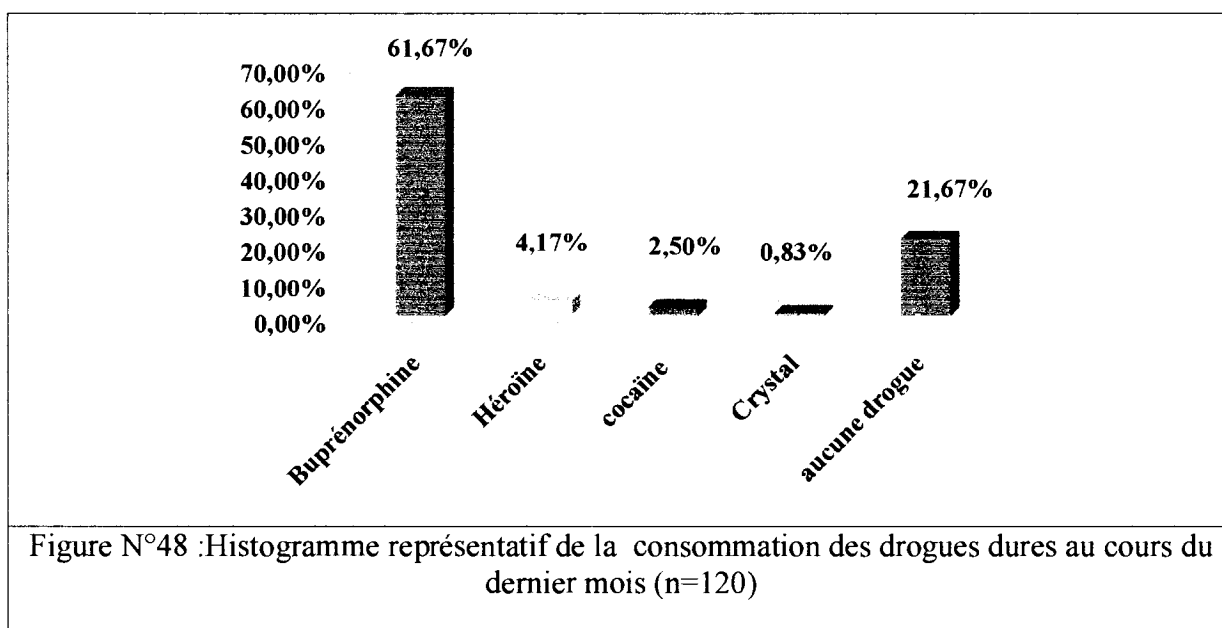
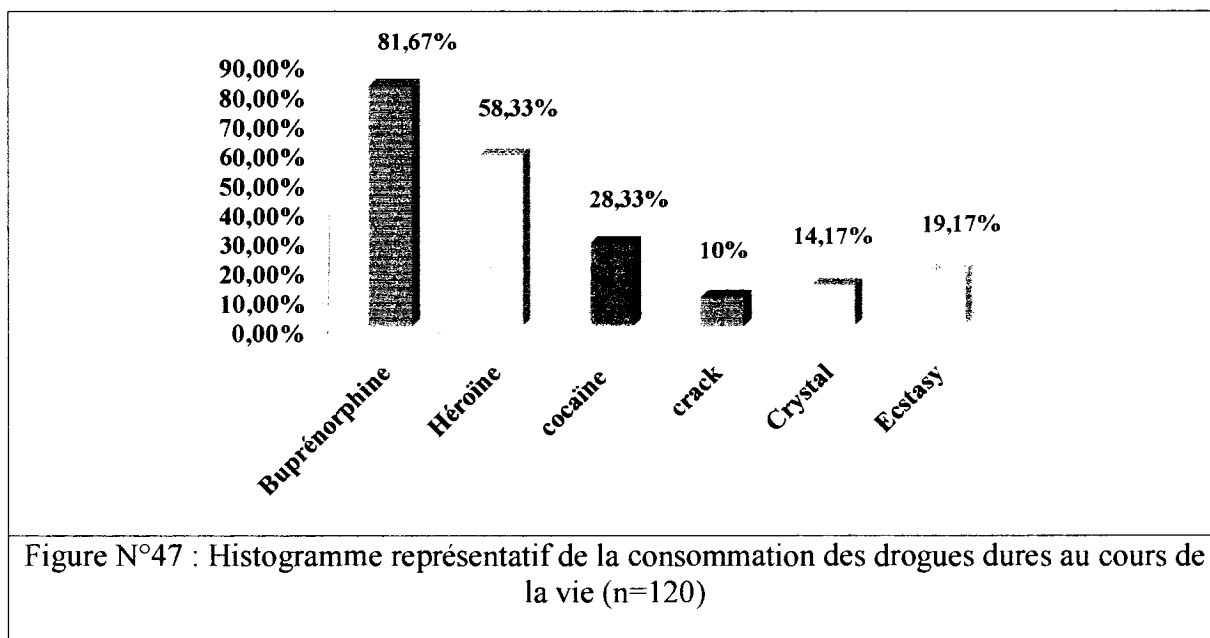
L'âge moyen de début de consommation des drogues dures, dans notre population, est de 22,15 ans (IC : [21,29 ; 23,00]),

L'âge le plus précoce est de 11 ans et le plus tardif est de 38 ans.

La grande majorité des sujets de notre population (environ 72%) ont commencé la consommation des drogues dures à l'âge adulte (entre 20 et 34 ans), et seulement 28% ont débuté à l'adolescence.

Type de drogue	Au cours de la vie	Au cours du dernier mois
Héroïne	58,33%	4,17%
Buprénorphine	81,67%	61,67%
Cocaïne	Cocaïne	28,33%
	Crack	10%
Amphétamines	Crystal	14,17%
	Ecstasy	19,17%
Aucune drogue	/	21,67%

Tableau N° 37: Pourcentages de consommation des différentes drogues dures.



Commentaire

-Toutes les personnes interrogées ont consommé une ou plusieurs drogues dures au cours de leur vie, ainsi environ 82 % de notre population a déjà consommé de la buprénorphine, 58% de l'héroïne, 38% de la cocaïne (28,33% de la cocaïne base ou chlorhydrate et 10% du crack), 33% des amphétamines (14% du crystal et 17% de l'ecstasy).

En termes de consommation actuelle (dernier mois de l'étude), environ 62 % ont consommé de la buprénorphine, 4,17% de l'héroïne, 2,50% de la cocaïne et 0,83% des amphétamines.

Environ 22% des sujets n'ont consommé aucune drogue dure au cours du dernier mois de notre étude.

NB :

Au cours de l'étude aucun cas de mésusage de morphine n'a été noté.

3 cas ont déjà consommé de la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution entrepris à l'étranger (pas de mésusage noté pour cette substance également) et ont tout de même continué à consommer d'autres drogues dures illicites.

En termes de prise journalière de ces drogues dures on a noté :

Type de drogue	Moyenne de prise journalière	Plus faible et plus grande dose consommée
Héroïne	0,83 g	[0,25 - 7] g
Subutex ¹	6 mg	[1 - 32] mg
Cocaïne	1,84 g	[0,5 - 7] g
Crack	1,27 g	[0,5 - 3] g
Crystal	1,56 g	[0,5 - 3] g
Ecstasy	1,5 comprimé	[1/2 - 4] comprimés

Tableau N°38: Moyennes des doses journalières ainsi que la plus grande et la plus petite doses des différentes drogues dures consommées par les toxicomanes.

1 : le comprimé de Subutex® est dosé à 8 mg.

II.2.5.a) Héroïne

Héroïne	Nombre	Pourcentage %	
Fumée	1	1,43%	
Injectée	21	30,00%	
Sniffée	35	50,00%	
Sniff/inj	13	18,57%	
Tableau N°39: Modes de consommation de l'héroïne par les toxicomanes (n=70)			Figure N°49: Secteur représentatif des modes de consommation de l'héroïne par les toxicomanes (n=70)

Commentaire :

Parmi les consommateurs d'héroïne, 51,43% l'inhalent (50% la sniff et 1,43% la fume), 30% l'injecte et 18,57% des sujets utilisent les deux modes de consommation.

II.2.5.b) Buprénorphine :

Subutex®	Nombre	Pourcentage	
Injection	57	58,16%	
Injection sublinguale	5	5,10%	
Sniff	19	19,39%	
Sniff/inj	17	17,35%	
Tableau N°40: Les modes de consommation de la BUP par les toxicomanes (n=98)			Figure N°50 : Secteur représentatif des modes de consommation de la BUP par les toxicomanes (n=98)

Commentaire :

Parmi les consommateurs de buprénorphine (Subutex®), plus de la moitié (58,16 %) utilisent la voie injectable, et 19 % la voie inhalée (sniff), 17,35% utilisent les deux modes et seulement, 5% des usagers la consomment par voie sublinguale.

II.2.5.c) Cocaïne :

❖ **Cocaïne base ou chlorhydrate**

<table><thead><tr><th>Cocaïne</th><th>Nombre</th><th>Pourcentage</th></tr></thead><tbody><tr><td>Injection</td><td>12</td><td>35.29%</td></tr><tr><td>Sniff</td><td>19</td><td>55.88%</td></tr><tr><td>Sniff/inj</td><td>3</td><td>8.82%</td></tr></tbody></table>	Cocaïne	Nombre	Pourcentage	Injection	12	35.29%	Sniff	19	55.88%	Sniff/inj	3	8.82%	<p>Figure N°51: Secteur représentatif des modes de consommation de la cocaïne par les toxicomanes (n=34)</p>
Cocaïne	Nombre	Pourcentage											
Injection	12	35.29%											
Sniff	19	55.88%											
Sniff/inj	3	8.82%											
Tableau N°41: Les modes de consommation de la cocaïne par les toxicomanes (n=34)	Figure N°51: Secteur représentatif des modes de consommation de la cocaïne par les toxicomanes (n=34)												

Commentaire :

Dans notre échantillon la cocaïne (base ou chlorhydrates de cocaïne) est essentiellement sniffée avec un taux avoisinant les 56%, 35% des sujets l'injectent et environ 9% des usagers utilisent les deux modes.

❖ **Le crack :**

<table><thead><tr><th>Crack</th><th>Nombre</th><th>Pourcentage</th></tr></thead><tbody><tr><td>Fumé</td><td>12</td><td>100%</td></tr></tbody></table>	Crack	Nombre	Pourcentage	Fumé	12	100%	<p>Figure N°52: Secteur représentatif du mode de consommation du crack par les toxicomanes (n=12)</p>
Crack	Nombre	Pourcentage					
Fumé	12	100%					
Tableau N°42: Le mode de consommation du crack par les toxicomanes (n=12)	Figure N°52: Secteur représentatif du mode de consommation du crack par les toxicomanes (n=12)						

Commentaire :

La totalité des sujets consommateurs de crack (produit de précipitation à chaud de la cocaïne par une base « bicarbonate de soude ou ammoniac ») le fument.

II.2.5.d) Amphétamines

❖ **Le crystal (Méthamphétamine) :**

<table> <tr> <td>Crystal</td> <td>Nombre</td> <td>Pourcentage</td> </tr> <tr> <td>Injection</td> <td>1</td> <td>7.69%</td> </tr> <tr> <td>Sniff</td> <td>12</td> <td>92.31%</td> </tr> </table>	Crystal	Nombre	Pourcentage	Injection	1	7.69%	Sniff	12	92.31%	
Crystal	Nombre	Pourcentage								
Injection	1	7.69%								
Sniff	12	92.31%								
Tableau N°43: Les modes de consommation du crystal par les toxicomanes (n=13)	Figure N°53 : Secteur représentatif des modes de consommation du crystal par les toxicomanes (n=13)									

Commentaire :

Dans notre population, le crystal (Méthamphétamine) est essentiellement inhalé (92%), seul un seul usager affirme le consommer par injection.

❖ **L'ecstasy (MDMA) :**

<table> <tr> <td>Ecstasy</td> <td>Nombre</td> <td>Pourcentage</td> </tr> <tr> <td>Peros</td> <td>23</td> <td>100%</td> </tr> </table>	Ecstasy	Nombre	Pourcentage	Peros	23	100%	
Ecstasy	Nombre	Pourcentage					
Peros	23	100%					
Tableau N°44: Le mode de consommation de l'ecstasy par les toxicomanes (n=23)	Figure N°54: Secteur représentatif du mode de consommation de l'ecstasy par les toxicomanes (n=23)						

Commentaire :

L'Ecstasy (MDMA) est exclusivement consommée par voie orale dans notre échantillon.

Type de drogue dure	Prix moyen en Dinar Algérien (DA) et intervalle de confiance	Marge de des prix (Limite inférieure et supérieure) en Dinars Algérien (DA)	Equivalence en Euro (€) de la moyenne des prix	Marge des prix en Europe (euro) (ONU DC, 2012)
Héroïne	7104 DA/g ¹	[1000-16000]	65 €	24 -52€
Subutex®	3883 DA/cp ²	[1500-6500]	36 €	/
Cocaïne	13063 DA/g	[3000-27000]	112 €	45-120€
Crack	8555 DA/g	[1000-16000]	79 €	/
Ecstasy (MDMA)	2120 DA/cp	[1000-3500]	19 €	8- 21 €
Crystal (Méthamphétamine)	13111 DA /g	[4000-16000]	120 €	/

Tableau N°45 : Prix moyen du gramme ou du comprimé des drogues dures et son équivalence en euro

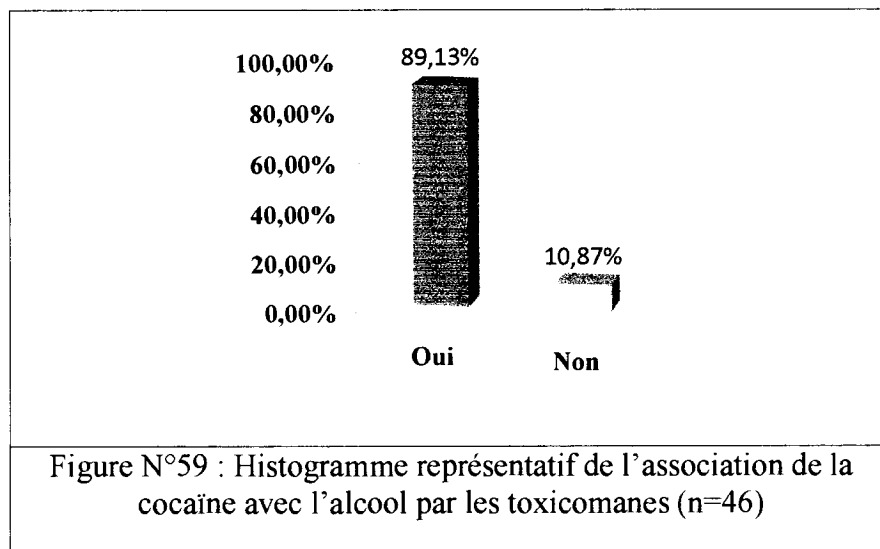
1: gramme 2: comprimé

(Pour la BUP le comprimé est dose à 8 mg, aucune information sur le dosage du comprimé d'Ecstasy)

1 € = 108, 8920 da (prix bancaire)

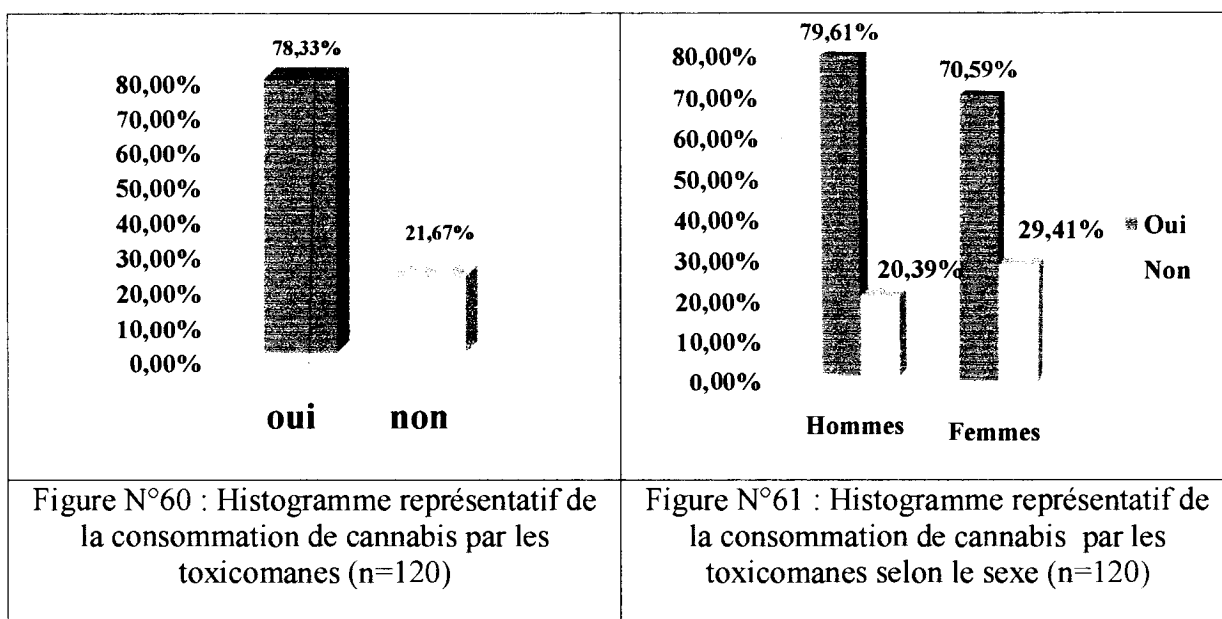
Commentaire :

Près de 79 % de nos patients (soit 95 sujets) consomment régulièrement de l'alcool, en terme de répartition par sexe 80.58% des hommes et 70.59% des femmes consomment de l'alcool.



Commentaire :

L'association alcool-Cocaïne est très fréquente dans notre échantillon car 90% des cocaïnomanes consomment de l'alcool et ce d'une façon régulière.



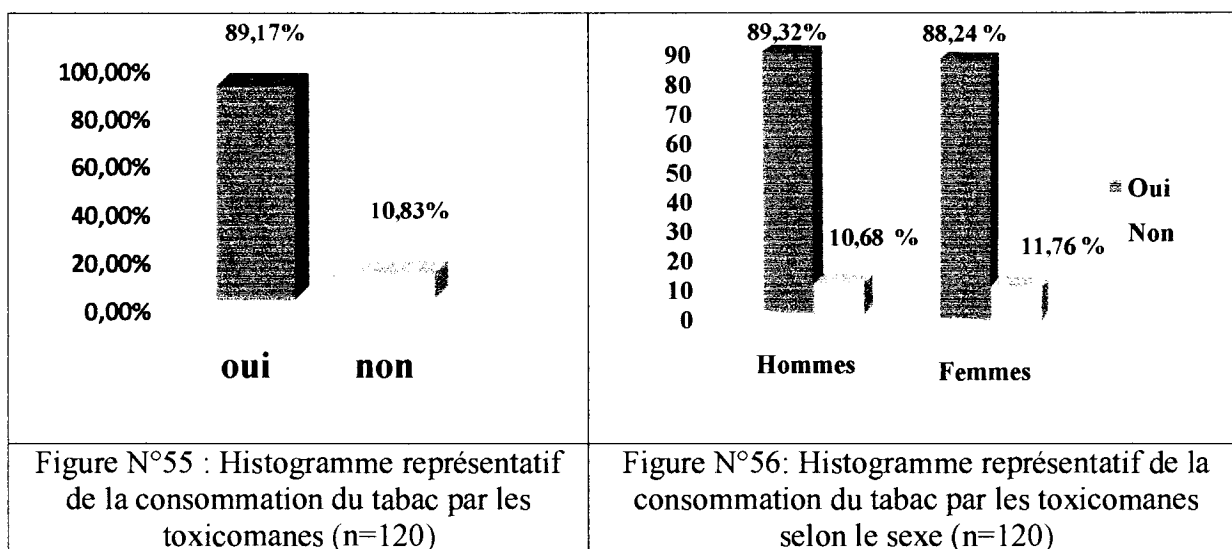
Commentaire :

78 % des toxicomanes interrogés (soit 94 usagers) affirment consommer régulièrement du cannabis, en terme de répartition par sexe 79,61% des hommes et 70,59% des femmes consomment du cannabis.

Commentaire:

La drogue la plus chère sur le marché Algérien est la crystal (Méthamphétamine) suivie de la cocaïne et sa variante le crack puis l'héroïne, le Subutex® et enfin l'ecstasy (MDMA). La marge des prix est très large pour la plupart des drogues, ce ci est en rapport direct avec la pureté de ces dernières, caractéristique estimée souvent par les usagers en se référant à la forme de la drogue (exemple l'héroïne blanche est plus chère que la brune ou la noire... etc)

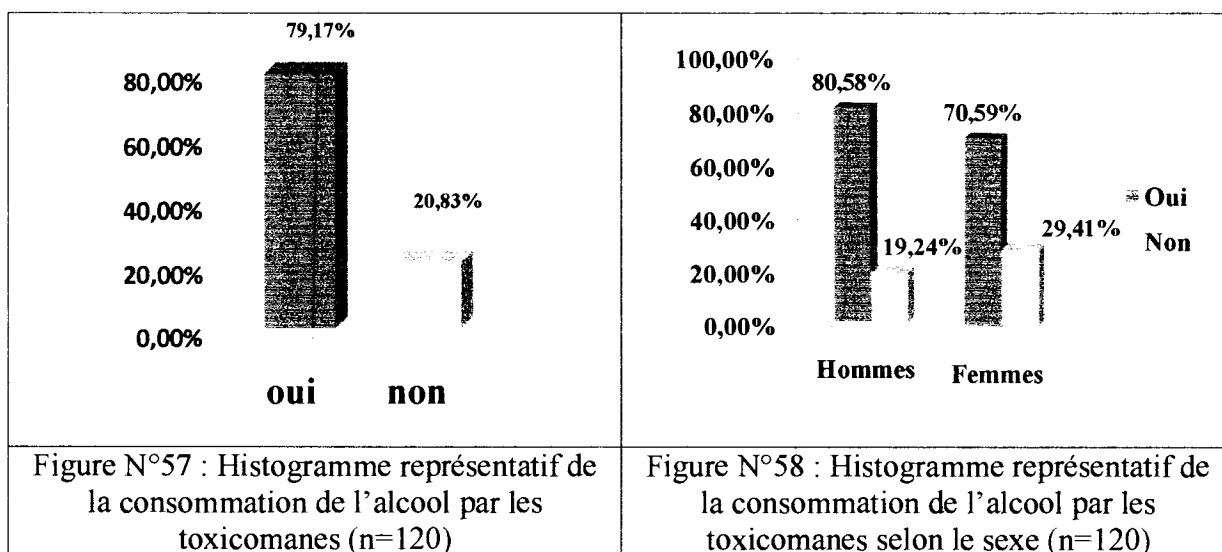
❖ **Tabac :**

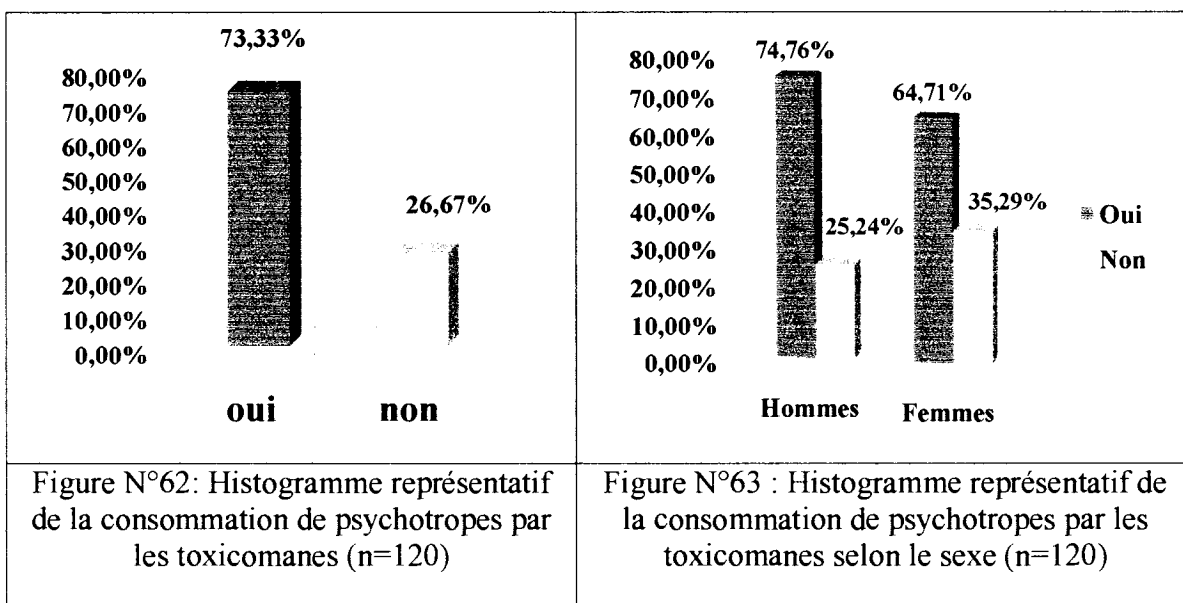


Commentaire :

Dans notre population de toxicomanes étudiée comptant 120 patients, près de 90 % d'entre eux sont tabagiques, en terme de répartition par sexe 89.32% des hommes et 88.24% des femmes consomment du tabac.

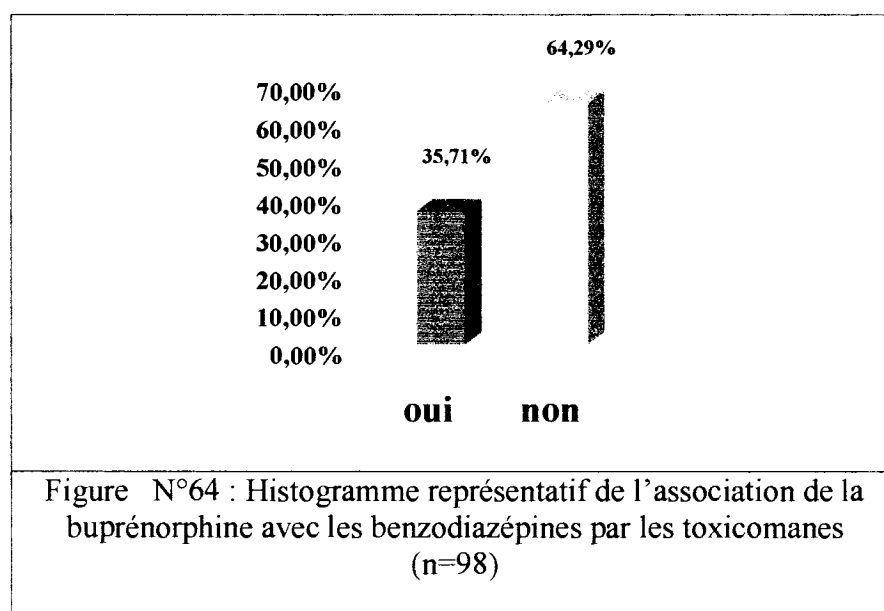
❖ **Alcool :**





Commentaire :

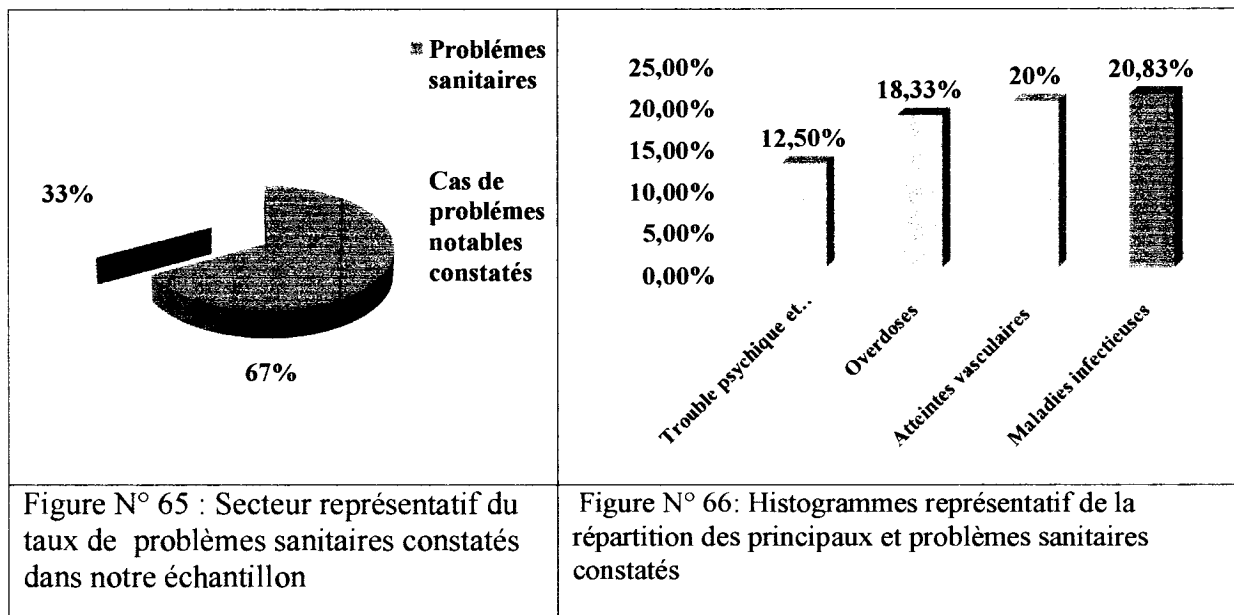
Les 3 /4 des sujets de notre échantillons associent la consommation des drogues dures avec celle des psychotropes, en terme de répartition par sexe 74,76% des hommes et 64,71% des femmes consomment des psychotropes.



Commentaire : Parmi les consommateurs de BUP, 36% l'associe au BZD avec en tête de fil du Clonazépam (71,43% des cas) et à degré moindre le Bromazépam et le Diazépam avec des pourcentages respectifs de 17 et 11%.

III.3. Conséquences sanitaires (Etat de santé perçue) et comportements à risques :

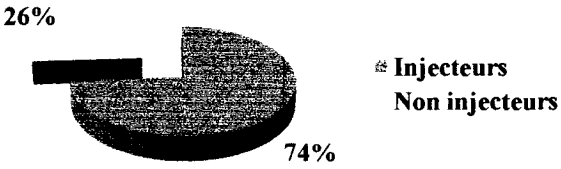

III.3.1. Conséquences sanitaires



Commentaire :

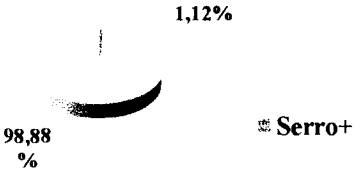
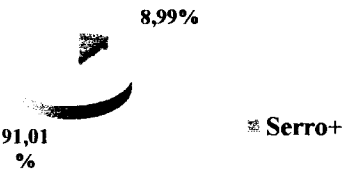
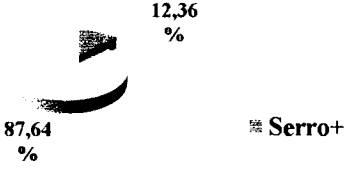
Un taux important de nos patients (soit 67,5 %) ont déjà présenté des problèmes de santé variés. Les principaux rapportés sont :

- ❖ **18,33%** de notre échantillon ont déjà étaient victimes d'une overdose (22 sujets). Les produits en causes étaient la cocaïne dans 8 cas, l'héroïne dans 7 cas, la BUP dans 4 cas, les amphétamines dans 2 cas et 1 seul cas à la suite de la consommation d'un cocktail de drogues dures.
- ❖ **12,5%** de notre population ont eu des conséquences fâcheuses sur leur santé mentale et neurologique (15 individus), Et on a pu noter : 4 sujets ont développé des crises épileptiques, 6 ont déjà tenté de se suicider, et 5 consommateurs souffrent de psychoses, le premier groupe consommait essentiellement (Héroïne, Subutex et Amphétamines), le second groupe utilisait (héroïne, Subutex et tous les types de stimulants étudiés), le 3eme groupe consommait (héroïne, BUP, cocaïne, ecstasy et Cannabis).
- ❖ **20%** de notre population ont eu des atteintes vasculaires en rapport direct avec la pratique de l'injection et on a noté sur 24 cas, dont
 - Une sclérose veineuse chez 20 sujets injecteurs d'héroïne et de BUP;
 - Un syndrome de Popeye chez 3 sujets consommant de la BUP par injection ;
 - Une adénopathie vasculaire chez un sujet qui s'injecter assez fréquemment subutex®, héroïne et cocaïne.
- ❖ **20,83%** de notre population sont atteints d'infections virales chroniques (25 sujets), parmi eux : 2cas de HIV, 9 cas de HBV et 14 cas de HCV.

 <p>26% 74% Injecteurs Non injecteurs</p>	 <p>55,06% 44,94% Oui Non</p>
<p>Figure N°67 : Secteur représentatif du taux d'injecteurs de drogues dans notre échantillon</p>	<p>Figure N° 68 : Secteur représentatif du taux de partage de seringue parmi les injecteurs</p>

Commentaire :

Le taux d'injection est important dans notre échantillon, ainsi 89 sujets (74,16 %) ont déjà pratiqué l'injection parmi eux 40 personnes ont déjà échangé des seringues utilisées (taux de partage élevé).

 <p>1,12% 98,88 % Serro+ Serro-</p>	 <p>8,99% 91,01 % Serro+ Serro-</p>	 <p>12,36 % 87,64 % Serro+ Serro-</p>
<p>Figure N°69:secteur représentatif du profil sérologique du HIV chez les injecteurs de drogues</p>	<p>Figure N°70:secteur représentatif du profil sérologique du HBV chez les injecteurs de drogues</p>	<p>Figure N°71:secteur représentatif du profil sérologique du HCV chez les injecteurs de drogues</p>

Commentaire :

On a noté parmi les injecteurs :des taux relativement élevés d'hépatites virales avec 11 cas d'hépatite C (12,36%) et 8 cas d'hépatite B (9%), par contre le taux d' infection VIH est moins important : 1seul cas (1,12%)

IV.1. Le profil sociodémographique et économique (lié aux usagers) :

NB : Il est essentiel de préciser qu'il s'agit d'une description des caractéristiques sociodémographiques et économiques d'une population spécifique d'usagers de drogues, demandeurs de traitement au près d'une institution sanitaire, cet effet de sélection ne doit jamais être perdu de vue lorsqu'on analyse telle ou telle caractéristique.

On observe un écart prononcé entre les sexes en ce qui concerne la consommation de drogues dures, cette consommation étant nettement plus grande chez les hommes (**86%**) que chez les femmes (**14 %**) avec un sexe ratio de 6,05. Cependant, il est à souligner qu'il existe un risque de sous-estimation de la consommation féminine (La position sociale de la femme au sein de la famille et souvent le sous-rôle qu'elle exerce dans les milieux défavorisés représentent des contraintes majeures quant à sa déclaration ouverte d'un tel type de comportement).

Il est à noter que les résultats de notre étude concordent avec ceux de l'enquête épidémiologique nationale globale sur la prévalence de consommation des drogues en ALGERIE réalisé par le centre national d'étude et d'analyses pour la population et le développement CENEAPD en 2009, en effet, l'enquête a révélé une prédominance masculine dans la consommation des drogues, représentant 3,5%, de la population étudiée contre 0,96 % pour les femmes (CENEAPD,2009)

La grande majorité de notre population (**94%**) appartient à la classe adulte avec une moyenne d'âge de **28 ans**.

Cet indicateur représente l'âge moyen de la population toxicomane fréquentant les structures de soin et constituée souvent de personnes ayant un parcours relativement long avec les drogues (de l'adolescence à l'âge adulte), ainsi à cet âge les conséquences sanitaires se font ressentir, obligeant les usagers de se rapprocher de ce type d'institutions sanitaires à la demande d'un traitement.

La majorité de nos patients (**89 %**) résident principalement au niveau des régions centre, (Alger, Blida et Tipaza), ce paramètre ne constitue pas, bien évidemment, une approche géographique de la consommation des drogues dures par région, mais représente plutôt, le taux de fréquentation du centre de cure et de désintoxication de l'EHS Frantz Fanon par les régions situées à proximité.

Il est important aussi de noter que la grande majorité des sujets (94%) habitent en zones urbaines, ce qui peut s'expliquer par deux éléments :

- La proportion majoritaire des villes dans les régions centre ;
- Les villes constituent souvent le milieu adéquat du deal et de la toxicomanie.

La relation entre urbanisation et consommation plus importante de drogues à souvent été mise en évidence dans de nombreuses études (Hartnoll R, 2004).

Le niveau de formation scolaire est assez bas, avec une prédominance du niveau moyen représenté par un pourcentage de 63% des effectifs. Deux points pouvant expliquer ces résultats sont à relever :

- A ce niveau scolaire, les individus entrent en phase d'adolescence, période critique du développement où les dérives se multiplient.
- Contracter le milieu de la drogue et du deal en cette période augmente la probabilité d'échec scolaire.

Au moment de l'étude environ 2/3 des sujets (soit 63,33%) affirment exercer une activité professionnelle et cela essentiellement dans des travaux de type manuel (≈39%) des cas. La population toxicomane inoccupée (chômeurs et étudiants) représente un taux avoisinant les (37%).

Ces chiffres peuvent être expliqués par le fait que l'usage des substances psycho-actives est en lien direct avec la situation financière, car cette catégorie d'individu doit travailler afin de subvenir à ses besoins addictifs, ce qui dit le taux des personnes inoccupées est loin d'être négligeable ce qui suggère la présence d'autres sources de revenus souvent illégales afin d'assurer l'alimentation en substances toxicomanogènes.

Le taux d'activité manuelle plus élevé est la conséquence directe du niveau scolaire de cette tranche de société.

Nos observations sont en accord avec les résultats des études de Beck et collaborateurs (Beck F, 2006) qui ont révélé que la fréquence d'usage régulier de substances psycho-actives était fortement liée à la situation scolaire ou professionnelle.

Une grande proportion des usagers interrogés (67,5%) affirment appartenir à la classe moyenne, cette classe est majoritaire dans notre pays, cependant, il est à noter qu'il s'agit là, d'une estimation subjective sujette à des risques de sous ou surestimation.

La grande majorité des personnes est célibataire (78%), une importante proportion a habité la plupart du temps chez leurs parents (88%). ce résultat concorde avec les données de nombreuses enquêtes ayant montré qu'il existe d'importantes différences entre les groupes sociaux en terme de consommation des drogues, le taux est plus élevé chez les célibataires sans enfants que chez les couples mariés (Hartnoll R, 2004)

Une instabilité familiale est observée dans 27% des cas (5% ont des parents séparés ou divorcés et 22 % ont l'un ou les deux parents décédés), constituant probablement des facteurs aggravant ou même déclencheurs de la toxicomanie chez les enfants.

Presque la moitié (40%) de notre échantillon a déjà séjourné au moins une fois en prison, les délits commis sont variables (usage ou vente de substances addictogènes, vol, violence,... etc). Il est à noter que cette frange de toxicomanes est assez jeune (73 % sont âgés entre 17 et 33 ans). Ce taux de délinquance constitue un indicateur de gravité de la consommation, ainsi sur une étude canadienne au près de jeunes consommateurs de substances psycho-actives a révélé que 17,5 % ont commis un geste délinquant relative à cette consommation, (Plourde C, 2007).

IV.2 Le profil toxicologique (lié à la drogue) :

-L'âge moyen de la première consommation de drogue tout types confondus dans notre population est de **18 ans** (moyenne $m_1 = 18$, intervalle de confiance IC : [18,16 ; 18,71]),

-Cette moyenne est identique pour les deux sexes (18 ans), Les différences de consommation observées selon le sexe ne sont pas statistiquement significatives (Test de Student).

-La majorité des sujets de notre étude (96%) ont débuté leur parcours toxicomaniaque par l'usage des autres types de drogues (à savoir Tabac et Alcool, psychotropes et Cannabis) et 4% des usagers ont eu recours d'emblée aux drogues dures.

-L'âge moyen de début de consommation des drogues dures, dans notre population, est de **22 ans** ($m_2=22,15$ ans IC : [21,294 ; 23,00]).

-La moyenne d'âge de début de consommation par sexe est de 21ans pour les hommes et 22 ans pour les femmes, Les différences de consommation observées selon le sexe ne sont pas statistiquement significatives (Test de Student).

-La comparaison des deux moyennes : moyenne d'âge de début de consommation des drogues tout type confondus et moyenne d'âge de début de consommation des drogues dures montre qu'il existe une différence significative entre les deux moyennes ($p<0,001$), ce qui signifie que le recours aux drogues dures dans notre échantillon ne s'est fait que tardivement, et ce après avoir consommé d'autres types de drogues . L'observation de la répartition (adulte-adolescent) consolide cette conclusion, ainsi :

-La grande majorité des sujets de notre population ($\approx 60\%$) ont commencé la consommation des drogues à l'adolescence (entre 11 et 19 ans), (**40%**) ont débuté à l'âge adulte, ces résultats sont pratiquement inversés en ce qui concerne la consommation des drogues dures car la majorité dans ce cas ($\approx 72\%$) a commencé la consommation des drogues dures à l'âge adulte (entre 20 et 34 ans), et seulement (**28%**) ont débuté à l'adolescence.

- L'interprétation de ces résultats, nous oriente vers la nature des drogues consommées pour les deux variantes:

- Les premiers types de drogues consommées par notre population d'étude sont les drogues licites (tabac et alcool), psychotropes et cannabis, caractérisés par leur disponibilité, leur cout assez bas et sont de plus considérés souvent comme moins nocifs par les **jeunes consommateurs**.
- A **un âge plus tardif**, les usagers expérimentés deviennent plus indépendant financièrement et tentent de rechercher des sensations plus fortes procurées par l'usage des drogues dures.

Dans cette enquête, la consommation des drogues dures a été évaluée sur deux périodes :

- ❖ « **La consommation sur la vie** », où on a dénombré les personnes ayant déjà consommé au moins une fois une drogue dure au cours de leur vie ($n=120$) et
- ❖ « **La consommation actuelle** » où on a déterminé le nombre de personnes ayant consommé au moins une fois une drogue dure au cours des 30 derniers jours ($n=94$).

Une synthèse des données collectées a permis de dresser un profil spécifique de consommation de chaque drogue dans notre échantillon :

- Le taux de consommation d'héroïne au cours de la vie est de **(58,33%)**, son taux de consommation actuel à été estimé à **(4,17%)**.
 - La consommation d'héroïne est plus importante chez le sexe masculin (**63% des hommes**) contre **29,41% des femmes**
 - La dose moyenne journalière avoisine les **0,8g /j** avec une marge comprise entre 0,25 et 7 g/j,
 - En terme de mode de consommation, le **sniff** constitue le principale voie avec **(50%)** des usagers, cependant il est à noter que **(30%)** consomment l'héroïne par **injection**.
 - Les prix du gramme d'héroïne rapportés varient suivant le degré de pureté et vont de 1000 à 16000 DA. Le prix moyen a été estimé à **7000 DA/g (65€)**
 - Deux types d'association avec d'autres drogues dures ont été signalés : 6% d'association au Subutex® et 16% à la cocaïne (mélange speed ball)
-
- Le taux de consommation de la BHD au cours de la vie est de **(81,67%)**, son taux de consommation actuel à été estimé à **(61,67%)**.
 - La consommation de BHD est pratiquement identique chez les deux sexes, ainsi **81,55% des hommes** et **82,35% des femmes** consomment le Subutex®
 - la dose moyenne journalière avoisine les **6 mg /jr** avec une marge comprise entre 1 et 32 mg /jour,
 - En terme de mode de consommation, l'**injection** constitue le principal mode avec **58,16%** des usagers.
 - Les prix du comprimé (dosé à 8 mg) de subutex® rapportés vont de 1500 à 6500 DA. Le prix moyen a été estimé à **4000 DA/Cp (36€)**
 - Parmi les consommateurs de BUP, une proportion assez large (36%) l'associe au BZD, le Clonazépam est en tête de file (71,43% des cas) et à degré moindre le Bromazépam et le Diazépam avec des pourcentages respectifs de 17 et 11%. Selon les données de la littérature ce type d'association est fréquent car augmente la sensation de plaisir (Otiashvili D, 2010).
 - Il est à noter que l'injection de BUP et son association avec les BZD constituent deux facteurs de risque aggravant la toxicité de cette substance. (Tacqui A,1998)

- Au cours de l'étude aucun cas de mésusage de morphine n'a été noté.
- 3 cas ont déjà consommé de la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution entrepris à l'étranger (pas de mésusage noté pour cette substance également).

NB: Deux termes ont été utilisés par les usagers pour décrire les formes de consommation de cocaïne: le « crack » et la « cocaïne », il nous a été difficile de déterminer la nature de cette dernière (cocaïne base ou cocaïne chlorhydrate) par conséquent, nous avons utilisé le formule cocaïne* pour la différencier de la consommation totale de cocaïne.

- Le taux de consommation au cours de la vie est de **(38,33%)** (20,33% pour la cocaïne* et 10% pour sa variante le crack), son taux de consommation actuel a été estimé à **(2,50%)**.
- La consommation de cocaïne est plus importante chez le sexe masculin (**41,73% des hommes**) contre **17,64% des femmes**.
- la dose moyenne journalière avoisine les **1,84 g/j** pour la **cocaïne*** avec une marge comprise entre 0,5 et 7 g/j et **1,27g/j** pour sa variante le **crack** avec une marge comprise entre 0,5 et 3g/j,
- En terme de mode de consommation, La cocaïne* est essentiellement **sniffée (56%)** des usagers, cependant **35% l'injectent**, le crack est **exclusivement fumé**.
- le prix moyen de la cocaïne* avoisine les **13000DA/g** (3000-27000)DA ce qui est équivalent à 112 euro /g. Le prix moyen du crack est un peu moins chère et avoisine les **8500 DA/g** (1000-16000)DA ce qui est équivalent à 79 euro.
- L'association Cocaïne-alcool est très fréquente dans notre échantillon car 98% des cocaïnomanes consomment de l'alcool et ce d'une façon régulière, ces résultats sont en accord avec les données de la littérature : L'alcool est le produit psychotrope le plus souvent associé à la cocaïne et le taux d'alcool-dépendance chez les cocaïnomanes est estimée entre 50 à 90 % (Jatlow p,1991),
- Il est à noter que ces individus ont un risque de toxicité plus élevée par formation du métabolite toxique coca-éthylène (McCance EF,1995)
- Le taux de consommation au cours de la vie est de **(33,34%)** (14,17% pour le crystal (méthamphétamine) et 19,17% pour l'ecstasy (MDMA), son taux de consommation actuel a été estimé à **(0,83%)** (crystal uniquement),

- La consommation d'amphétamines est plus importante chez le sexe féminin (**41,17%** des femmes contre **28,15%** des hommes. Selon une étude québécoise réalisée chez des élèves des écoles secondaires, la proportion d'élèves ayant consommé des amphétamines s'élevait à 9,4 % en 2006 avec une proportion différentielle selon le sexe : les filles étant plus nombreuses que les garçons à rapporter en avoir consommé (11,1 % vs 7,6 %). Il semblerait que cela soit en rapport avec l'effet coupe-faim des amphétamines qui aident les femmes à perdre du poids. (Laventure M, 2008)
- la dose moyenne journalière avoisine les **1,56 g /jr** pour le crystal avec une marge comprise entre 0,5 et 3 g/j et **1 comprimé et demi** pour l'ecstasy avec une marge comprise entre un demi comprimé et 4 comprimés /jour,
- En terme de mode de consommation, le **sniff** constitue le principal mode de consommation du crystal avec 92% des usagers, Pour la MDMA elle est **exclusivement** consommée par **voie orale**.
- Le prix moyen du gramme de crystal avoisine les **13000 DA/g** ($\approx 120\text{€}$) (4000-16000) DA ce qui est équivalent à 120 euro, celui de l'ecstasy est de **2000DA** le comprimé (1000-3500)DA ce qui est équivalent à 19 euro.

Les drogues dures les plus consommées dans notre échantillon sont par ordre décroissant la BHD, l'héroïne, cocaïne puis amphétamines, Ces résultats sont pratiquement en accord avec le prix des drogues sur le marché noir, la drogue la plus chère est souvent la moins consommée.

Il est à noter que le classement de notre groupe d'étude (toxicomanes demandeurs de traitement) est différent de celui donné par le centre national d'étude et d'analyses pour la population et le développement CENEAPD qui a été réalisé sur une population plus homogène (9240 famille comptant 48708 personnes partagé en 46 wilayas) (CENEAPD,2009), où les psychotropes (toutes classes confondues) sont en tête de liste, suivies des amphétamines, la cocaïne et l'héroïne.

En terme de prix, et selon nos données, le Crystal (Méthamphétamine) est la drogue la plus chère sur le marché des drogues, suivie de la cocaïne et sa variante le crack puis l'héroïne, le Subutex® et enfin l'ecstasy (MDMA). La marge des prix est très large pour la plupart des drogues, ce ci est en rapport direct avec la pureté de ces dernières, caractéristique estimée souvent par les usagers en se référant à la forme de la drogue (exemple l'héroïne blanche est plus chère que la brune ou la noire) ou en tenant compte des propos de leurs dealers.

Ce classement général est en harmonie avec celui du marché européen (ONU DC, 2012), cependant il semblerait que le coût moyen de ces substances est plus cher dans notre pays probablement du fait de la faible disponibilité de ce type de drogues sur notre territoire par rapport aux drogues douces (Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie, 2013)

Il est important de noter que si les indicateurs de consommation au cours de la vie de ces drogues étaient relativement élevés, ceux de la consommation au cours du dernier mois étaient faibles et ne dépassés pas les 5% sauf pour la BUP (sera traité plus loin). Ce ci s'explique par la faible fréquence de consommation de ces substances par les sujets de notre échantillon qu'on classe ainsi dans les catégories de, consommateurs occasionnel, primo-consommateurs ou expérimentateurs.

La méthadone ne semble pas faire l'objet de trafic illicite dans notre pays probablement en raison de sa non disponibilité légale (pas d'AMM) et de sa forme galénique contraignante à l'injection.

D'après nos données la drogue dure la plus largement consommée dans notre échantillon est la buprénorphine et bien que cette substance soit utilisée dans de nombreux pays comme traitement substitutif aux opiacés, son usage en Algérie est illicite car la BHD n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM), cependant et selon les propos des toxicomanes interrogés, le trafic du subutex® sur le marché parallèle est très important, La BUP fait office d'opiacé du pauvre, car c'est la drogue dure la moins chère et la plus disponible et par conséquent la plus consommée parmi le panel des opiacés en particulier et des drogues dures en général. Ainsi les indicateurs de consommation au cours de la vie et au cours du dernier mois sont élevés, la consommation paraît régulière et est de ce fait considérée comme problématique.

IV.2.5. Association aux autres drogues :

Les consommations d'alcool et de tabac sont de loin celles qui induisent la somme de dommages la plus importante, que ce soit sur le plan sanitaire (alcool et tabac), social (alcool) ou en matière de potentiel de dépendance (alcool et tabac).

Près de 90 % des individus de notre échantillon sont tabagiques, la consommation selon le sexe semble similaire (89% des hommes vs 88% des femmes)

Près de 79 % de nos patients consomment régulièrement de l'alcool, (80,5% des hommes et 70,5% des femmes).

Les 3 /4 des toxicomanes de notre échantillons associent la consommation des drogues dures avec celle des psychotropes, cette consommation semble similaire chez les deux sexes (74,75% des hommes vs 64,70 % de femmes).

Les consommations de médicaments psychoactifs correspondent en partie à des usages thérapeutiques et en partie à une consommation semblable à celle des autres drogues. La frontière entre ces deux types de consommation est difficile à établir. En l'absence de critères permettant de les délimiter, on ne peut se référer qu'aux seuls chiffres existants relatifs à l'ensemble des consommations. Ce sont donc les évolutions de ces chiffres qui doivent être prises en considération dans des études ultérieures.

78 % des toxicomanes interrogés affirment consommer régulièrement du cannabis, les consommations entre les sexes se rapprochent avec 80% des hommes contre 70% des femmes qui affirment s'adonner au cannabis.

La consommation de tabac, alcool, psychotropes et cannabis sont en globalité majoritaire dans notre échantillon, les proportions paraissent équivalentes entre les deux sexes.

Il est essentiel de rappeler aussi que selon nos données, la majorité des usagers, ont commencé leur parcours toxicomaniaque par l'usage de l'alcool, le tabac et les psychotropes et 76% d'entre eux ont consommé du cannabis, cette consommation semble régulière dans le temps. La « théorie de l'escalade » Selon laquelle, la consommation d'une drogue considérée à moindre risque comme le cannabis entraînerait l'usage de produits bien plus dangereux pour la santé peut être évoquée dans ce cas, et il serait intéressant de réaliser des études ultérieures sur un échantillon plus large et plus homogène à fin de rechercher d'éventuel lien entre la consommation de ces drogues et l'accoutumance ultérieure à des drogues dures.

IV.3. Le profil sanitaire (conséquence de la drogue sur les usagers) :

Pratiquement les $\frac{3}{4}$ de notre échantillon soit 74,16% des usagers se sont injectés au cours de leur vie, la répartition par sexe semble similaire ainsi 74% des hommes et 76% des femmes utilisent la voie injectable.

Le taux de partage de seringues est loin d'être négligeable, ainsi 45% des injecteurs affirment avoir déjà échangé des seringues utilisés.

Les associations dangereuses (BZD-BUP), (cocaïne-alcool) sont à des taux importants avec 36% pour la première et 98% pour la seconde.

Un taux important de nos patients (soit 67,5 %) ont présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec l'usage des drogues. Les principaux rapportés sont :

18% des usagers ont déjà été victimes d'une overdose

Les produits en causes étaient la cocaïne dans 8 cas, l'héroïne dans 7 cas, la BUP dans 4 cas, les amphétamines dans 2 cas et 1 seul cas à la suite de la consommation d'un cocktail de drogues dures.

Il est à souligner que dans les 4 cas d'overdose à la BUP, on retrouve la notion de prise du produit par voie intraveineuse et l'association aux BZD, ce qui est parfaitement concordant avec les données de la littérature, par exemple dans l'étude de Pirnay et collaborateurs, des cas de décès asphyxique impliquant la BUP ont été rapportés, avec plus d'une centaine en France dès sa mise sur le marché (Pirnay S,2004). L'étude des circonstances de ces décès retrouvait le plus souvent un mésusage de la BUP (injection IV de comprimés pillés) et/ou une consommation concomitante de sédatifs au premier rang desquels figurent les benzodiazépines (BZD).

Le statut sérologique paraît être connu pour certains, d'autres n'ont soit jamais fait de dépistage soit ne font pas de tests sérologiques régulièrement.

La prévalence du VIH déclarée par l'ensemble des usagers de notre étude est de 1,66 %, celle du VHB est 7,5% et du VHC est de 11,66%, tous sont de sexe masculin excepté un seul cas d'HBV chez une femme.

Chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, la prévalence du VIH est de 1,17%, celle du VHB (9,41%) et celle du VHC est de 12,94%

La méconnaissance des maladies virales hépatiques et leurs modes de transmission, l'absence de vaccination contre l'hépatite C constituent des arguments importants explicatifs de nos résultats. Plus encore La phase aiguë de la maladie qui reste peu apparente est probablement à l'origine d'une sous-estimation de cette catégorie, ainsi, Dans une enquête menée à Toulouse en 1996, la prévalence du VHC mesurée par un test biologique (test salivaire) s'est établit à 67 % et confirme une sous-estimation de la séropositivité car, 35 % des personnes déclarant être séronégatives se sont révélées positives au test salivaire.(OFDT,1999)

12,5% des usagers ont eu des conséquences fâcheuses sur leur santé mentale et neurologique, les principaux problèmes rapportés sont les crises d'épilepsie, psychoses et quelques cas de tentatives de suicide

Des atteintes cardiovasculaires ont été observée chez 20% des usagers, et on a noté : 20 cas de scléroses veineuses, 3 cas de syndrome de popeye (BHD), et 1 cas d'adénopathie vasculaire, Ces affections paraissent comme des conséquence directe de la pratique de l'injection, ce qui a été consolidé par d'autres enquêtes, ainsi sur une étude prospective menée en 1996 auprès de 21 médecins recevant des patients usagers de drogues en cabinet de ville, en centre de santé ou en centre spécialisé dans la banlieue parisienne sur une durée de trois mois, a révélée un taux d'atteintes veineuses dans 14 % des cas (OFDT,1999).

Il est important de signaler également que la plupart des usagers présentés des états de maigreur avancée et des problèmes dentaires variés.

L'ensemble des investigations menées, les diverses statistiques et données recueillies auprès de la population étudiée (toxicomanes demandeurs de traitement au près du CCD de Blida), ont permis de dresser les différents profils de la consommation des drogues dures dans notre groupe de patients et il en ressort :

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, appartenant à la classe moyenne et résidant dans les régions urbaines du centre du pays, leur niveau scolaire est assez médiocre, exerçant des activités essentiellement de type manuel, et une grande proportion d'entre eux ont déjà eu des problèmes avec les instances judiciaires.

L'âge moyen de début de consommation des drogues est de 18 ans dont les principales sont tabac, alcool, psychotropes et cannabis, le recours aux drogues dures s'est fait un peu plus tardivement (à 22 ans).

La drogue dure la plus consommée reste de loin la buprénorphine avec un niveau de consommation actuel de 61,67%, La BHD est injectée dans 58% des cas et la répartition selon le sexe retrouve des pourcentages similaires ainsi 81,55% des hommes et 82,35% des femmes consomment le Subutex®, L'association BUP-Benzodiazépines est de 36%, la BUP reste la drogue dure la moins couteuse sur le marché noir, ce qui justifie ses taux de consommation élevés. Les consommateurs de BUP sont qualifiés d'usagers réguliers et par conséquent, nous pouvons considérer l'usage de BHD comme problématique.

La consommation des autres drogues dures paraît minoritaire, car les taux de consommation actuels ne dépassaient jamais les 5%.

Les prix des drogues dures sont relativement élevés pour toutes ces drogues, le degré de pureté constitue un facteur limitant.

Un taux important de nos patients (soit 67,5 %) ont présenté, ou ont déjà présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec l'usage des drogues. Les principaux rapportés sont :

Les antécédents d'overdose dans 18% des cas, où les notions d'injection intraveineuse et ou l'association à des substances majorant la toxicité sont souvent présentes

Une prévalence alarmante d'hépatite virale B et C avec des taux respectifs de (7,5 et 11,66 %), contre un taux d'infection VIH moins effrayant (1,66%),

Il est à noter que les $\frac{3}{4}$ de notre échantillon soit 74,16% des usagers se sont injectés au cours de leur vie, le taux de partage de seringues est de 45% parmi les injecteurs.

Les prévalences de d'hépatite C et de l'hépatite B, parmi les injecteurs sont respectivement de (12,36%) et (9%), celle de l'infection VIH est de (1,12%).

D'autres problèmes de santé ont été signalés avec 20% d'atteinte vasculaires et 12,5% de troubles neurologiques variés. Il est important de signaler également que la plupart des usagers présentés des états de maigreur avancée et des problèmes dentaires variés.

En conclusion, nous tenons à signaler que malgré les limites de notre travail, tant par la taille que la nature de notre population, les limites spatiales et temporelles de cette étude qui ne peut par conséquent être représentatif d'une situation globale, nationale, constitue néanmoins une approche initiale encourageante, ouvrant des champs d'expertises et d'investigation plus poussées dans le futur.

A travers ce mémoire, nous avons présenté une revue actualisée, sur les différentes données épidémiologiques et toxicologiques concernant les drogues dures.

La consommation de ces substances est caractérisée par une toxicité majeure conduisant à des conséquences sanitaires complexes à court et à long terme et constitue un problème de santé publique, ainsi, tous les moyens doivent être entrepris afin de gérer cette anomalie et de limiter son expansion.

Nous avons voulu, à travers cette étude, attirer l'attention sur ce phénomène émergent dans notre pays et assurer une description détaillée de ces différents acteurs (la drogue et son usager). L'ensemble des investigations menées, auprès de la population étudiée (toxicomanes demandeurs de traitement au près du CCD de Blida), ont permis de dresser les différents profils de consommation des drogues dures dans notre groupe de patients et il en ressort :

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, appartenant à la classe moyenne et résidant dans les régions urbaines du centre du pays, leur niveau scolaire est assez médiocre, exerçant des activités essentiellement de type manuel, et une grande proportion d'entre eux ont déjà eu des problèmes avec les instances judiciaires.

Le début de consommation des drogues dures se fait en général à l'âge adulte, la drogue dure la plus consommée, aussi bien chez les hommes que chez les femmes reste de loin la buprénorphine qui est essentiellement injectée et associée, dans plus du tiers des cas aux benzodiazépines. Nous pouvons qualifier les consommateurs de BUP d'usagers réguliers et problématiques. La consommation des autres drogues dures paraît moins importante.

Un taux important de nos patients ont présenté, ou ont déjà présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec les drogues et leur mode d'usage. Les principaux rapportés sont les antécédents d'overdose, les infections virales, les atteintes vasculaires et les troubles psychiques et neurologiques. La prise de risque est considérable avec des taux d'injection et de partage de seringues élevés.

A ce titre, nous estimons que le phénomène de consommation des drogues dures doit être pris en charge à travers une approche multicentrique ainsi:

Une réduction de l'offre de ces drogues, par une meilleure surveillance frontalière, s'avère une priorité, la réduction de la demande doit être préventive et assurée par la multiplication des campagnes de sensibilisation à travers une politique éducative et informative, dans laquelle les professionnels de la santé doivent participer.

Le toxicologue doit contribuer à cerner ce problème par une identification rapide aussi bien des drogues classiques que les nouvelles drogues émergentes, ainsi qu'une surveillance des degrés de pureté des drogues dures circulantes.

En terme de traitement, une disponibilité du traitement antidotal est primordial afin de réduire le risque de mortalité. Le nombre de centre de cure de désintoxication doit se multiplier dans le but d'assurer un accès au soin équitable sur le territoire national, et les efforts de suivi et de prise en charge auprès des jeunes consommateurs doivent se renforcer. L'impact positif des traitements de substitution a été clairement démontré dans les pays développés (Conférence de consensus, 2004), mais est-il judicieux d'appliquer cette politique en Algérie? La situation nationale s'avère très complexe, car la Buprénorphine l'un des principaux TSO n'a pas eu encore d'AMM, mais fait cependant, l'objet de trafic et de mésusage majeurs, l'autorisation ultérieure de cette molécule doit faire l'objet d'une étude approfondie, afin de comparer bénéfices et risques encourus.

De nombreux usagers de drogues continuent d'être contaminés par le VIH, le VHC et le VHB, infections qui restent le problème de santé primordial de cette catégorie de la population. Les données de prévalence proviennent le plus souvent d'enquêtes basées sur les déclarations des personnes interrogées or, que la majorité des usagers méconnaissent le plus souvent leur véritable statut, des enquêtes, fournissant des résultats à partir de tests biologiques doivent se multiplier, et des tests sérologiques gratuits doivent être proposés à cette tranche de société afin d'assurer un contrôle régulier de l'évolution de ces épidémies. Dans cette même optique, la cohabitation, au niveau des centres de soins, de personnes qui inhalent des drogues avec celles qui s'injectent doit être interdite.

La « théorie de l'escalade » Selon laquelle, la consommation des drogues douces conduit à la consommation des drogues dures peut être évoquée dans notre enquête, et il serait intéressant de réaliser des études ultérieures sur un échantillon plus large et plus homogène afin de rechercher d'éventuel lien entre la consommation de drogues à moindre risque tel que le cannabis et l'accoutumance ultérieure à des drogues plus fortes.

En conclusion, nous tenons à signaler que malgré les limites de notre travail, tant par la taille que la nature de notre population, les limites spatiales et temporelles de cette étude qui ne peut par conséquent être représentatif d'une situation globale, nationale, constitue néanmoins une approche initiale encourageante, ouvrant des champs d'expertises et d'investigation plus poussées dans le futur.

Articles et revues :

- *Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de santé AFSSAPS. (2010). *Recommandation de bonne pratique : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte.*
- *Agence nationale française de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM. (2013). Compte rendu de la séance N°1 : commission des stupéfiants et psychotropes.
- *Ait Mohand A, Terranti I. (2004). *la consommation de drogues chez l'adolescent : évaluation et orientations.* Actes : toxicomanie, sida 23p.
- *Albert L, De Mattia J-A et al. (2011). *Cocaine-induced encephalocèle : case report and literature review.* Neurosurgery, N° 68: E 263–6.
- *Alconcher L, Meneguzzi MB, Rudolf G. (2008). *Rhabdomyolysis associated with alcohol and cocaine intake.* Arch Argent Pediatr. N° 106: 454–7.
- *Authier N. (2013). *Bon usage-mésusage de la buprénorphine haut dosage.* Séminaire Addictions.DCEM3.
- *Aymard I, Luc de haro.(2009). *Methadone AP-HP Gellule et sirop Rapport après une année de commercilaistaion de la forme gélule.* Comité de coordination de toxicovigilance . Rapport fait à la demande de AFSSAPS. 81 pages
- * Baselt RC. (2008). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals.*, Biomedical Publications,8th edition .ISBN 978-0-9626523-7-0.
- *Batertrand B .Patrick M. (2010) .*Dépistage ou dosage des opiacés : en pratique au laboratoire .* Revue n°444
- *Bauer CR, Langer JC, Shankaran S et al. (2005). *Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy.* Arch Pediatr Adolesc Med .N° 159: 824–34.
- *Beck F, Spilka S, Legleye S. (2006). *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psycho-actives en population adulte.* Tendances; 48:1-6.
- *Beckett AH, Rowland M. (1965).*Urinary excretion of methylamphetamine in man.* Nature 206: 1260–1.
- *Beckley I, Ansari N-A, Khwaja H-A et al. (2009).*Clinical management of cocaine body packers : the Hillingdon experience.* Can J Surg. N° 52: 417–21.
- *Bello P-Y, Abdalla T, Gandilhon M, et al. (2005). *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004.* Sixième rapport du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Paris:176 pages.
- *Bello P-Y, Abdalla T, Gandilhon M, et al. (2004). *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2003.*Cinquième rapport du dispositif TREND (Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues). Paris : 277 pages.
- *Benslimane M, Dona. (2010). Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et structures de soins auprès des usagers de drogues. N° 40
- *Benso V, Bajon J B, et al. (2010). 16 repense sur l'héroïne. État des connaissances. Réf. 240-78510-B.
- *Bertolini M. (2011). *Dépistage, par l'observation clinique, des signes et symptômes d'une addiction à l'usage du somaticien .*la Revue Med Suisse.7:1789-1793
- *Bessis D, Francès C, Guillot B et al. (2012). *Manifestations dermatologiques des maladies d'organes.* Dermatologie et médecine, Vol. 4XLIII, 319 p.
- *Biarenti D, Macs V. (2000). Intoxication à la méthadone chez l'enfant . Réanimation d' Urgences .Article 9 : 508-11
- *Brattoli M,Occadoro F .(2013). *Méthadone Drogue.* Détail de produit flipper et e nuvola .Pubmed

- *Brunner N, Amey L. (2013). *Traitement de substitution à la dépendance aux opioïdes Etude de la réglementation de quelques pays francophones*. Troisième colloque international francophone sur le traitement de la dépendance aux opioïdes.
- *Cadet-Taïrou A, Gandilhon M et al. (2013). *Marchés subsatance usagers:les tendance récentes (2011-2012)*. Observatoire français de drogue et de toxicomane. OFDT.
- *Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Lahaic E. (2012). *Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites(2010-2011)*. Le point sur la recherche en cours. Observatoire français des drogues et de la toxicomanie. Tendances N°78.
- *Carcel J P. (2006). *Quelques définitions*. Drogues et toxicomanie : S'informer, comprendre, agir. 9-16p
- *Castelain V, Lavigne T, et al. (2005). *Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis*. Réanimation, Article 14 : 186-195
- *Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schumacher H. (2005). *Complications infectieuses et mésusage de la buprénorphine à haut dosage. Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine*. La presse médicale LA PRESSE MEDICALE, vol. 34. N° 10.719-724p. 27 réf.
- *Centre de Conseil et de Documentation. (2009) *Traitement de substitution*. Centre hospitalier régional, université de lille.
- *Chan Y, Campodron R, Kane P et al. (2010). *Abdominal complications from crack cocaine*. Gastroenterol Hepatol (NY) .N° 6: 733-5.
- *Chavagnat D L. (2010). *L'usage d'héroïne, une problématique renouvelée*. Actualité pharmaceutique .Revue N°501
- *Chiadmi F, Schlatter J. (2009). *Crystal meth : une forme de méthamphétamine*. Presse Med, Vol. 38, 1, 63-67.
- *Cone EJ, Huestis MA. (2007). *Interpretation of oral fluid tests for drugs of abuse*. Ann N Y Acad Sci .Article N°1098 : 51-103.
- *Conférence de consensus. (2004). *Stratégies thérapeutiques pour Les personnes dépendantes des opiacés : Place des traitements de substitution*. .Presse medicale, (suppl.):41-7 tome 33 • n°18 • supplément médecine des addictions .
- *Cook C. (2010). *Global state of Harm Reduction at a glance:International Harm Reduction*. Association,Londres, Grande-Bretagne
- *Cooper D-A. (1989).*Clandestine production processes for cocaine and heroin*.Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies OEDT .
- *Côté F, Têtu I et al. (2005). *Les overdoses de cocaïne et d'opiacés :les connaître, les reconnaître, les gérer*. Guide pratique de Bureau de transfet et d'échange de connaissances. Université Laval (Québec).29page
- *Dackis D-A., O'Brien C-P. (2001).*Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers*. J Subst Abuse Treat. N° 21-3, page III-117.
- *Danel V. (1998). *Intoxications médicamenteuses : nouveautés en toxicologie*. Conférences d'actualisation SFAR, unité de toxicologie clinique, centre hospitalier universitaire, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9
- *De Bie E., Meerten V-R. (1998). *Cracked by coke: la cocaïne, les effets, les problèmes et le traitement*. Revue Interventions N°063, page 28- 41.
- *De Gregori S, De Gregori M, Ranzani G N et all. (2012). *metabolic brain disease of morphine*.N°27 (1). 1-5p.
- *De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ et al. (2011). *(4-methylmethcathinone)-related deaths*. J Anal Toxicol. N°35: 188-91

- *Demaret ,Lemaître A, Anseau M. (2013). *L'héroïne*. La Revue Med Liège. N° 68 : 5-6 : 287-293
- *Dif C, Winter G. (2005). *Buprénorphine haut dosage : suivi de 285 patients pendant trois ans High-dose buprenorphine: three-year follow-up of 285 patients*. Revue Médicale de l'Assurance Maladie .volume 36 n° 2
- *Domic Z, Richard D, Senon J-L. (1996). *Dossier de La cocaïne*. La Revue Toxibase, Les Dossiers Thématiques. N° 2
- Dupuis C. (2006). *Les amphétamines*. Contenu de formation.
- *Dussol B. (2005). *Maladies et Grands Syndromes : Néphropathies glomérulaires*. Faculté de médecine de Marseille.
- *Escots S, Fahet G. (2004). *Usages Non Substitutifs De La Buprénorphine Haut Dosage*. Investigation menée en France, en 2002-2003.Observatoire français des drogues et des toxicomanies. TREND tendances récentes et nouvelles drogues.
- *Eysseric H ,Allibe N. (2012). *Médicaments de substitution aux opiacés*. Traité de toxicologie médicojudiciaire. (SAS). 411-441p.
- *Farré M, De LaTorre R, Gonzalez M-L,et al. (1997). *Cocaine and alcohol interactions in humans: neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism*. J Pharmacol Exp Ther, N° 283:164-76.
- *Faure S. (2009). *Analgésiques morphiniques*. Actualités pharmaceutiques N° 491. 51-55p
- *Fedotov Y. (2012). *Rapport mondial sur les drogues*. Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
- *Fishel R, Hamamoto G, Barbul A et al. (1985). *Cocaïne colitis - Is this a new syndrome ?* Dis Colon Rectum. N° 28 : 264-6.
- *Florence R. (2008). *La substitution, un stupéfiant progrès à poursuivre*. Transversal n ° 37
- *Follansbee W-P, Curtiss E-I, Medsger T-A, et al. (1984). *Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma*. Article: N Engl J Med N° 310 : 142-8.
- *Forrester J, Steele A, Waldron J, et al. (1990). *Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings*. Am Rev Respir Dis .N° 142: 462-7.
- Fournier J.P, Ducoeur S, et al. (1992). *Rhabdomyolyses non traumatiques des héroïnomanes : Sept observations*. Volume 1, Issue 2, Pages 295-299
- *Fredheim OM, Moksnes K, et al. (2008). *Pharmacologie clinique de méthadone pour la douleur*.
- *Freye E. (2009). *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*. Springer, Allemagne, 300 p. ISBN 978-90-481-2447-3.
- *Gach K, Wyrębska A, Fichna J, et al. (2011). *Le rôle de la morphine dans la régulation de la croissance des cellules cancéreuses*. N°384 (3). 221-230p.
- *Gerlach R. (2004). Méthadone: de la découverte à la résolution de traitement de conservation de certains «mythes historiques». dans: Schneider.Drogen leben. Editeur de la science et de l'éducation. Berlin, 29-53
- *Gervasoni JP, Gadiant N. (2009). *Etude des jeunes consommateurs de drogues dures a BIENNE ET BERNE*. Raisons de santé. 151-a - Lausanne Hospices / CHUV - DUMSCISSN 1660-7104
- *Ghysel M-H. (1998). *Amphétamines et dérivés*. In : Kintz P, editor. Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Paris .
- *Ghysel M-H. (2000). *Amphétamine et ses dérivés*. Revue française des laboratoires N° 322, page 6
- *Ghysel M-H. (2004). *Amphétamines et dérivés*. EMC-Toxicologie Pathologie, 1, 13-20 p.

- *Gowing L, Ali R, White JM. (2009). *Buprenorphine for the management of opioid withdrawal*. Cochrane Database Syst Rev. N° 3.
- *Hand C, Baldwin D. (2004). *Immunoassays: In analysis of drugs and poisons*. London, Pharmaceutical Press, 3rd ed : 301-12.
- *Hantson Ph, Baud F. (1995). *Intoxications aiguës médicamenteuses*. Toxicologie-Pathologie professionnelle. Encyclopédie Médicale Chirurgie (Elsevier, Paris).16-001-G-10. 28 p
- *Hartnoll R.(2004).Drogues et dépendances aux drogues : comment rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain ?Aquis et perspectives.Editions du conseil de l'Europe.120p
- *Haute Autorité de santé. (2009) *Accident vasculaire cérébral prise en charge précoce (alerte, phase pré hospitalière ,phase hospitalière initiale, indication de la thrombolyse)*.Recommandation de bonne pratique.France.
- Havé L, Drouet A, et al. (2011). *Leucoencéphalopathie toxique après consommation d'héroïne prise « sniff », une forme méconnue d'évolution favorable* .Revue neurologique. Volume 168, Issue 1 ; Pages 57–64.
- *Helena M, Barros T, Carter L, et al. (2004). *Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance*.OMS Organisation mondiale de la Santé .Genève. Pages 20-21.
- *Huyck V, Vivendi-Asbl M. (2012). Héroïne. Fédération Wallonie-Bruxelles.
- *Iversen L. (2006). *Speed, Ecstasy, Ritalin: the Science of Amphetamines*. Oxford University Press, Oxford.
- *Jacobsen JM, Hirsman SZ. (1982). *Necrotizing fasciitis complicating intravenous drug abuse*. Article : Arch Intern Med, 142 : 634–5.
- *Jandreski M, Bermes E, Leischner R, et al. (1989). *Rhabdomyolysis in a case of free base cocaine (crack) overdose*. Clin Chem .N° 35: 1547–9.
- *Jatlow P, Elsworth J-D, Bradberry C W, et al. (1991). *Cocaethylene: A neuropharmacologically active metabolite associated with concurrent cocaine-ethanol ingestion*. Life Sci, N° 48:1787-94.
- *Jean-Pierre J. (2005). *Les pratiques d'injection de méthadone en Belgique* .Revue n° 31
- *Jenkins A. (2008). *In Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs*. Taylor et Francis Group, USA, 189 p. ISBN-13: 978-1-4200-5458-3.
- *John C , Brust M .(2007). *Les opioïdes*. Aspect neurologiques de l'addiction (SAS). 53-127p
- *Jones S, Fileccia E-L, Murphy M, et al. (2014). *Cathinone increases body temperature, enhances locomotor activity, and induces striatal c-fos expression in the Siberian hamster*. Neuroscience Letters 559 .Page 34– 38
- *Kalant H. (2001). *The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs*. Cmaj; 165: 917-28.
- *Karch S, Pathol H, Byck R, et al. (1989). *The history of cocaine toxicity*. Pharmacology and therapeutic application of cocaine. Anesthesiology.
- *Karim M-R, Jawairia M, Rahman S, et al. (2011). *Cocaine - associated acute severe hyponatremia*. Clin Nephrol .N° 75(Suppl. 1).11–5.
- *Katzung B, Trevor A, Masters S. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology Eleventh ed: McGraw-Hill Medical*.
- *Kerr HD. (1989). *Cocaine and scleroderma* . South Med J. N° 82: 1275–6.
- *Kieffer B L, Gaveriaux-Ruff C. (2002). *Exploring the opioid system by gene knockout*. Prog Neurobiol .Article 66: 285-306.

- *Krasnova I, Cadet J L. (2009). *Methamphetamine toxicity and messengers of death*. *Brain Research Reviews*, Vol. 60, 379 – 407.
- *Kuriloff DB. (1989). *Nasal septal perforations and nasal obstruction*. *Otolaryngol Clin North Am*. N° 22: 333-50.
- *Lacoste J, Héloïse D, Aimé C N, et al. (2012). *Addiction à la cocaïne et aux psychostimulants*. Article 41: 1209–1220
- *Lacroix S. (2004). *Drogues licites et illicites : descriptions, usages et risques*. Définitions.6p
- *Laposata E-A, Mayo G-L. (2010). *A review of pulmonary pathology and mechanisms associated with inhalation of freebase cocaine (crack)*. *Am J Forensic Pathol*. N° 31: 98–9.
- *Lapostolle F, Flesch F. (2006). *Particularités des nouvelles drogues*. Distinctive features of illicit drugs. Article Réanimation 15 :412–417
- *Laprevote V, Geoffroy P A, et al. (2013). *Gestion des traitements de substitution aux opiacés lorsqu'un antalgique est indiqué*. *Presse Med*.42: 1085–1090
- *Laqueille X, Léo H, et al. (2010). *Toxicomanies aux médicaments opiacés*. EMC - Psychiatrie:1-8 .Article 37-396-A-15.
- *Laqueille X. (2009). *Substance addiction and pharmacological treatment*. Service d'addictologie, centre hospitalier Sainte-Anne, France. *Annales Médico-Psychologiques (SAS)*. N°167.508–512p
- *Larkin R-F. (1986). *The callus of crack cocaine (Letter)*. Article: *N Engl J Med* N° 314: 1324.
- *Laroche F, Rostaing S , Aubrund F , et al. (2012). *Prise en charge de la douleur chez le toxicomane aux drogues dures (héroïne et cocaïne)*. *Revue du rhumatisme* n° 79 : 306–311p
- *Laventure, M. & Boisvert, K. (2008). *Initiation précoce aux psychotropes chez les préadolescents du Québec*. Université de Sherbrooke, Département de psychoéducation.
- *Laviolle B. (2012). *pharmacologie des systèmes ortho et parasympathique*. Inserm (institut national de la santé et de la recherche scientifique).
- *Le magazine Nopanda. (2009-2014). *Drug Rehab Can Save Black Tar Heroin Addicts*,
- *Lebeau B. (2012). *Sulfates de morphine :la boîte de Pandore* . Détournement des sulfates de morphine. N°64. 1-5p
- *Lee Ch-Y, Hämmig R, et all. (2013). *Dépendance aux opioïdes traitement basé sur la substitution*. Département fédéral de l'intérieur DFI et l'office fédéral de la santé publique OFSP(France).
- *Lee J-w. (2004). *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. World Health Organization Geneva. Printed in Switzerland
- *Lejoyeu M ,Lamy S, Thibaut F. (2009). *Neurobiologie et addictions*. *Addictologie (SAS)*. 27-32p
- *Dispositif TREND. (2002). *Les sulfates de morphines*. Phénomènes émergents liés aux drogues.France.
- *Lu H, Lim B, Poo M. (2009). *Cocaine exposure in utero alters synaptic plasticity in the medial prefrontal cortex of postnatal rats*. *Neuroscience* . N° 29: 12664–74.
- *Mague S, Blendy J. (2010). *OPRM1 SNP: involvement in disease development, treatment response, and animal models*. *Drug Alcohol Depend*.N°108(3).172-82p.
- *Maldonado R. (2010). *Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues1*. N° 68(1)3–11p

- *McCance E-F, Price L-H, Kosten T-R, et al. (1995). *Cocaine: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans*. *J Pharmacol Exp Ther*, N° 274:215-23.
- *McCarron M-M, Wood J-D. (1983). *The cocaine "body packer" syndrome-diagnosis and treatment*. Article JAMA .N° 250: 1417-20.
- *Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, et al. (2010). *Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: clinical characteristics and response to antidotal treatment*. *J Subst Abuse Treat*. N° 38 : 403-7p.
- *Mégarbane B, Marie N, Pirnay S, et al. (2006). *Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation*. *Toxicol Appl Pharmacol* . N° 212 .256-67p
- *Mégarbane B. (2011). *Opioides : toxicité et implications cliniques. Conférences toxicologie : SFMU/STC accidents thérapeutiques et conduites toxicomaniaques. chapitre 19*. Urgences 2011
- *Minozzi S, Amato L, et al. (2011). *Traitement d'entretien à la naltrexone orale pour la dépendance aux opiacés*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Article N° CD001333.pub4
- *Monassier L. (2005/2006). *Les analgésiques centraux*. Faculté de Médecine de Strasbourg. Module de Pharmacologie Clinique DCEM3.
- *Monographie Buprenorphine MERCK. (2007)
- *Monographie du Suboxone. (2007). p1-33
- *Monographie METHADONE AP-HP. (2008).
- *Muller C-P, Carey R-J, Huston J-P. (2003). *Serotonin as an important mediator of cocaine's behavioural effects*. *Drugs Today (Barc)*.N°39-7, page 497-511
- *Nahas G, Trouve R. (1988). *Toxicomanie et pharmacodépendance*. Ed. Masson, p. 32
- *Nicolas M, Florence Noble. (2012). *Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques*. Article 41: 1259-1270
- *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies OFDT. (1999). *DROGUES ET TOXICOMANIE Indicateurs et tendances*. Edition 1999.
- *Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies OFDT. (2008). *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006*. Huitième rapport national du dispositif Trend (Tendances récentes et nouvelles drogues).
- *Olivet F, Laurent M, et al. (2007). *Manuel des droits des usagers de traitement de substitution aux opiacés*. AutoSupport des Usagers de Drogues (ASUD)
- *Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie. (2013). *Bilan annuel de saisies des stupéfiants et des substances psychotropes par les services de lutte, année 2013*. Ministère de la justice.
- *Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie. (2014). *Activité de lutte contre la drogue et la toxicomanie, Bilan statistique du mois de Janvier 2014*. Ministère de la justice
- *Otiashvili D, Zabransky T, Kirtadze I, et al. (2010). *Why do the clients of georgian needle exchange programmes inject Buprenorphine?* *European Addiction Research*.N° 16. 1-8p.
- *Ordre des Pharmaciens du Québec. (2009) *La buprénorphine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes*. Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des pharmaciens du Québec.
- *Pathak R, Gabor A. (1991). *Scleroderma and central nervous system vasculitis*. *Stroke* N° 22 : 410-3.

- *Pépin G, Cheze M. (2003). *Opiacés et produits de substitution*. EMC - Biologie médicale . Article 90-50-0125.
- *Pépin G, Dubourvieux N, Chéze M. (2000). *Opiacés et opioïdes : Usages, effets, dépistage, dosage*. Revue française des laboratoires n°322. 41-45p
- *Pillon F. (2009). *Les opiacés* .Revu d'actualités pharmaceutique n°483
- *Pirnay S, Megarbane B, Declèves X, et al. (2008). *Buprenorphine alters desmethylflunitrazepam disposition and flunitrazepam toxicity in rats*. Toxicol Sci .N°106.64-73p.
- *Pirnay S., Borron S.W., Giudicelli C.P. et al. (2004). *A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: Analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths*. Addiction 2004 ; 99 : 978-88.
- *Plourde, C., Brunelle, N. et al. (2007). *Consommation de substances psychoactives chez les jeunes du Nunavik: résultats de l'enquête. Rapport synthèse no 1 présenté à l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC) et Régie Régionale de la Santé et des Services Sociaux du Nunavik*. Département de psychoéducation, Université du Québec à Trois-Rivières.
- *Pons D, Fremaux D. (2004). *Initialisation hospitalière d'un traitement substitutif par méthadone, recommandations de prescription* . Presse Med ,33: 858-61
- *Powell C, Charles S, Mullervy J. (1994). *Cocaine hepatotoxicity: a study of the pathogenesis of periportal necrosis*. Int J Exp Path. N° 75: 415-24.
- *Quan Sang K H , Levacher M,Thalabard J C.(2005). *Liens métaboliques entre la codéine et la morphine, Codeine-morphine metabolic pathways*. Science et Sports N°20. 218-221p
- *Ragoucy S-C, Kintz P. (1998). *Cocaïne: Toxicologie et Pharmacologie médicolégales*. Elsevier Option Bio. Paris. Page 431-463.
- *Ragoucy S-C. (1996). *Modified immunoassay for cocaïne metabolites determination in urine of crack cocaïne smokers*. XVI International Congress of Clinican Chemistry. Londres England. N° 7-12
- *Rapport du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé sur les toxicomanies. (1994).N°43
- *Reynaud M. (2002). *la dépendance* .Usage nocif de substances psychoactives Identification des usages à risque Outils de repérage : L'usage nocif et les usages à risque. Rapport au Directeur Général de la Santé , La Documentation française.26p
- *Richard D, Senon J.L, Hautefeuille M, et al. (1998). *Dossier de l'héroïne* .La Revue Toxibase ,Les Dossiers Thématique. N° 1
- *Richard D. (2012). *la fabrication d'héroïne, les information de 100 composés chimique les plus important*. Travail publié sous la licence de Creative commons Attributin-Share Alike 3 Unported
- *Roche X L , Barreau M , Chatti I et al. (2013). *Pharmacogénétique, addiction et opioïdes*. Douleur analg (springer-verlag).N°26.226-233p
- *Salmandjee Y. (2003). *Les drogues : Tout savoir sur leurs effets, leurs risques et la législation*. Groupe Fyrolles, ISBN 2-7081-3532-5.
- *Salzmann J, Marie-Claire C, Noble F et al. (2004). *Effets aigus et à long terme de l'ecstasy*. Presse Med, Vol. 33, 18 (Suppl.), 24-32.
- *Sharff JA. (1984). *Renal infarction associated with intravenous cocaïne use*. Ann Emerg Med N° 87: 1145-7.
- *Shulgin A. (2000). « PIHKAL » se lit "*Phenethylamines I Have Known And Loved*" (Deveaux).

- *Sirohi, S, Dighe SV et al. (2009). La puissance relative des agonistes opioïdes inverses et un antagoniste opioïde neutre en retrait précipité et l'antagonisme de l'analgésie et la toxicité. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 330 (2): 513-9.
- *Spanagel R. (1995). *Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid systems*. *Behav Brain Res* .N° 70-1, page 37-49.
- *Stein P. (1986). *Tout savoir sur la cocaïne: l'histoire, le trafic, le dossier médical, etc*. Lausanne: Favre, 127 pages.
- *Strang J, McCambridge J, Best D, et al. (2003). *Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification : follow up study*. *BMJ*. Article 326:959- 960.
- *Sulzer D, Sonders M S, Poulsen N W, et al. (2005). *Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review*. *Progress in Neurobiology*, 75, 406–433.
- *Tacqui A, Tournoud C, Flesch F et all. (1998). *Intoxications aiguës par traitement substitutif à base de buprénorphine haut dosage: 29 observations cliniques - 20 cas mortels = Buprenorphine poisoning in drug abusers on substitution therapy : 29 non-fatal and 20 fatal cases*. *La presse médicale*. Vol. 27, n°12.557-561p.
- *Touzeau D, Courty P. (2012). *Opiacés, réduction des risques et polyconsommation*. *Addictions Dossier thématique (SAS)*. Article 41: 1192–1200
- *Twain M, Dite N, Reagan N. (2007) . *Quelques définitions*. *Aspect neurologique de l'addiction (SAS)*.1-21p.
- *Ursulet G. (1994). *Une drogue nouvelle: le crack*. *Revue Soins* .Article N° 587-588. Page 25-26
- *Uusküla A, et al. (2005). *The prevalence of injecting drug use in Estonia* .*Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies OEDT*.
- *Vinson RK. (2012). *Pharmacocinétique d'une nouvelle libération immédiate de méthadone formulation de comprimé à une diminution de la solubilité in vitro*. Article PMID : 22621465.
- *Vuillet-A-Ciles H, Buxeraud J, Nouaille Y. (2013). *Les médicaments de la douleur : les antalgiques de palier III*. *Actualités pharmaceutiques (SAS)*. N° 527. 31-34p
- *Walsh S L, Preston K L, Bigelow G-E, et al. (1995). *Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects*. *J Pharmacol Exp Ther*. 274. 361-72p.
- *Walsh SL, Cunningham KA. (1997). *Serotonergic mechanisms involved in the discriminative stimulus, reinforcing and subjective effects of cocaine*. *Psychopharmacology (Berl)*.N°130-1, page A1-58.
- *Wang et al. (2012). *Mésusage de la Méthadone supérieur en milieu rural aux USA*. *Drug and Alcohol Dependence*.
- *Ward J, Mattick R, Hall W. (1998). *Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies*. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands
- *Welsh C, Valadez-Meltzer A. (2005). *Nouveau traitement pour la dépendance aux opiacés*. N°2 (12). 29-39 p.
- *Widmer N. (2008). *Dépistage des substances d'abus*. *Division de pharmacologie et toxicologie clinique* .du page pages 2-3 .36p .
- *Yassen A., Olofsen E., Romberg R. et all. (2007). *Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers*. *Clin Pharmacol Ther* . N° 81 .50-8p.
- *Yoo Y, Chung H, Choi H. (1994). *Urinary methamphetamine concentration following famprofazone administration*. *J Anal Toxicol*. Article N°18: 265–8.

وزارة العدل الديوان الوطني لمكافحة المخدرات والادمان عليها. 2009. الدراسة الوبائية الشاملة لتفشي المخدرات في الجزائر مسح وطني شامل حول انتشار وباء الادمان على المخدرات في الجزائر المركز الوطني للدراسات والتحليل في مجال السكان و التنمية.

Livres et thèses :

- *Alan W. Cuthbert. (2008). *Oxford dictionary of chemistry a dictionary of chemistry*. Sixth édition.
- *Alison J, Dargan P I. (2008). *Toxicologie d'urgence* .Edition française : maison Elsevier.139 page .
- *Alison L, Dargan J-P. (2008). *l'histoire de la cocaïne*. Traité de toxicologie .330.pp766
- *Cohen Y, Jacquot C. (2008). *Analgsiques narcotiques*. Abrégé de pharmacologie .6ème édition. 122-137 P
- *Cohen Y,jacquot C. (2008). *psychotropes généralités*. Abrégé de pharmacologie. 6ème édition 158-159p
- *Domic Z. (1992). *L'Etat cocaïne: science et politique de la feuille à la poudre*. Paris: PUF, page 298.
- *Dorvault F. (1994). *L'officine*. 23e Ed. Paris: Vigot.2089 p.
- *Fisher J, Arnold J-R. (2001). *L'essentiel en Chimie pour Biologistes*. Editions Berti. Paris.
- *Gaillard Y, Kintz P. (1996). *Methodes analytiques*. Livre : Toxicologie et pharmacologie medicolegales, Elsevier, Paris. Page 67-1 10.
- *Ghysel M-H, Kintz P. (1998). *Les amphetamines et dérivés*. Livre Toxicologic and pharmacologic. Elsevier, Paris. Pages 485-54
- *Ghysel-Laporte M-H, Sibille P, N. Milan. (2012).*Chapitre amphétamine, traité de toxicologie médicaux judiciaire,p462. 766pages*
- *Groupe liaisons santé. (2001). *Le Moniteur Internat Toxicologie*. Tome 1. Deuxième Edition. Paris: 470 pages.
- *Hallouët P. (2010). *Conduite addictive: toxicomanie*. Mémo-guide infirmier (2ème édition). 236–238p.
- *Kintz P. (2012). *Traité de toxicologie medicu judiciaire* .Elsevier Masson . Livre de 766p
- *Morel A, Hervé F, Fontaine B.(2003). *Toxicomanie et complication médicales*. Soigner les toxicomanies. 320 pages ,2 éme édition DUNOND.
- *Morel A, Hervé F, Fontaine B. (2006). *Soigner les toxicomanes* . Edition DUNOND.
- *Morel A, Hervé F ,Tonnel G, et al .(2004). *les risqué liées au mode d'usage* . Prévenir les toxicomanie. (Dunod) .319p
- *Reichel X-F. (2002).*Guide pratique de toxicologie*. Traduction de la deuxième édition allemande par Rbert perraud et Eduaard Krahe .De boeck 368page
- *Richard D, Senon J L, Valleur M. (2004). *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Paris : Larousse Larousse médiacle./SEGER
- *Ricordel I, Ragoucy-Sengler C. (2010). *Cocaïne, traité de toxicologie médico-judiciaire* (2eme édition), du page 330.livre de 766 p.
- *Senon J-L, Richard D, Valleur M. (2004). *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Larousse médiacle.
- *Staub C, Augsburg M. (2012). *Les opiacés*. Traité de toxicologie medico judiciaire. (SAS). 385-405p.
- *Viala A, Botta A. (2005). *les toxicomanies,morphine ,dérivés et morphinomimétiques*.Toxicologie. plus de 1000 p

*Aude M. (2007). *Cocaïnomanie et traitement de sevrage "nouvelles avancées thérapeutiques"*. Thèse pour l'obtention de diplôme docteur en pharmacie : université de HENRI POINCARÉ .122 Pages.

*Céline Simon. (2010). *Role de pharmacien d'officine dans la gestion des stupéfiants de la législation française à la délivrance*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : Université de Nantes faculté de pharmacie .131 pages

*Ferrer Alcon M. (2002). *Modulation et mécanismes régulateurs du récepteur μ -opioïde, des voies de signalisation associées et des neurofilaments dans l'addiction aux opiacés*. Thèse pour obtention du grade de docteur en sciences, mention biochimique. Département de biochimie faculté des sciences, département de psychiatrie : faculté de médecine. Université de Genève. 14-18p

*Gaudillière B. (2007). *Les représentations de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage chez les patients toxicomanes : Du médicament à la relation thérapeutique*. Thèse doctorat en médecine Université pierre et marie curie: faculté de médecine.217 pages

*Hajj A. (2012). *Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de La douleur et les traitements de Substitution*. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur : pharmacologie-biologie cellulaire. Université Paris descartes -paris- france, Université saint-joseph -beyrouth-liban, 16-25p

*Heuland E. (2009). *Effets de l'exposition prénatale au MDMA (« ecstasy ») ou au méthylphénidate sur les systèmes dopaminergiques chez le rat adulte*. Thèse: Université François - Rabelais de Tours.

*Jouvert P. (2003). *Régulations de l'expression du gène egr-1 en réponse à des traitements aigus ou répétés de cocaïne dans le cerveau de rat*. Thèse: Université Louis Pasteur de Strasbourg

*Munos A . (2007). *Cocaïnomanie et traitement de sevrage « nouvelles avancées thérapeutiques »*. Thèse de docteur d'état en pharmacie : Université Henri poincare - nancy .122 pages

*Schonn J-S. (2003). *Mécanismes de la sécrétion régulée des hormones et des neurotransmetteurs ,rôle des GTPases Rab3 et Rab27*. Thèse : Université Pierre et Marie Curie (Paris VI).

Sites internet :

*Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). *Neurobiologie* (2013):
[http : //www.centrespharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.ht](http://www.centrespharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.ht)

*<http://www.justice.gov/dea/programs/forensicsci/microgram>.

*[http : //www.centrespharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.ht](http://www.centrespharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Neurobio/Neurobio.ht)

*[http : //www.educ.necker.fr/cours/medecinegenerale/toxicologie](http://www.educ.necker.fr/cours/medecinegenerale/toxicologie).

*Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. (2011). www.afssaps.sante.fr

*Larousse médicale : www.Larousse.fr

*Vidal, Le Dictionnaire, édition 2013, Paris : www.vidal.fr

*<http://www.Interpol.int/public/drug.asp>.

*[http ://schwann.free.fr/to xico.html](http://schwann.free.fr/toxico.html)

*www.santé-az.com

*www.wikibis.analgesique.com 2007

*www.ofdt.fr

Centre de cure et de désintoxication

Le centre de cure et de désintoxication de l'EHS Frantz Fanon de Blida a été créé le 23 août 1996. Il est situé à l'enceinte même du CHU de Blida et est totalement indépendant des services de psychiatrie

I. DESCRIPTION DU CENTRE

❖ Deux unités fonctionnelles :

- Une unité de consultation
- Une unité d'hospitalisation constituée de :
 - Service hommes (40 lits)
 - Service femmes (10 lits)

Le personnel est formé d'une équipe multidisciplinaire exerçant sous l'autorité du DOCTEUR HABIBACH. L'équipe est composée de:

- 07 psychiatres
- 01 médecin généraliste
- 04 psychologues
- 02 sociologues
- 09 T.S.S
- 01 T.S
- 27 agents de service

❖ Activités du centre :

L'accueil se fait dans un bureau conçu à cet effet, où l'on procède à un tri au cas par cas

- Ils reçoivent des toxicomanes venus seuls ou accompagnés, qui se présentent de leur propre initiative ou adressés par des hôpitaux généraux ou psychiatriques, par les médecins du système libéral ou par des associations, des centres d'écoute ou des instances juridiques, ...
- A l'issue de ce tri, la sélection étant faite, certains seront aussitôt présentés au psychiatre, d'autres bénéficieront d'un RDV d'hospitalisation ou de consultation.

❖ L'hospitalisation :

La motivation du patient est primordiale à la réussite de la cure, mais aussi l'acceptation de se soumettre à un règlement qu'il est appelé à respecter avant et durant son séjour.

- C'est un règlement qui a valeur d'un contrat moral, passé entre patient et médecin. Sur ce contrat, sont précisés les modalités d'entrée, de sortie, les horaires fixant les différentes activités du service, les jours de visites familiales ainsi que l'interdiction absolue d'introduire des drogues, d'armes blanches à l'intérieur du service
- Selon les cas des examens complémentaires seront prescrits, soit en milieu hospitalier, soit demandés à titre ambulatoire.
- Il peut s'agir :
 - d'un bilan radiologique (télé thorax, échographie par exp.)
 - d'un bilan biologique général ou spécifique d'un organe. On citera HIV, HBS, HBC et Bilan syphilitique

❖ Entretiens et Activités ergothérapeutiques ou occupationnelles

- Des entretiens avec les psychologues et les sociologues sont tenus régulièrement et se font à titre individuel ou en groupe parfois même avec la participation de la famille. En cas de besoins le médecin généraliste interviendra à son tour en temps opportun

- Une riche activité à visée occupationnelle est assurée par une équipe d'encadreurs: il peut s'agir de sorties, de randonnées, de jeu ou d'activités sportives
- Le soir, les sorties étant interdites, une salle de télévision est conçue pour le regroupement de tous les pensionnaires
- Enfin, l'équipe soignante en dehors de ses activités quotidiennes, organise des réunions bi hebdomadaires, qui sont consacrées à l'étude de cas et à l'exposition de problèmes rencontrés. Chaque soignant interviendra selon sa spécificité

II. PRISE EN CHARGE :

❖ La cure :

- Le sevrage à côté de l'objectif visant la diminution de la consommation, doit s'accompagner d'un ensemble de réponses à des difficultés objectives des patients
- L'arrêt du produit n'arrête pas la souffrance ; d'où la nécessité d'un accompagnement après l'arrêt d'un toxique
- Cet accompagnement doit se faire de préférence en milieu institutionnel, d'où l'importance de l'hospitalisation. Ce dernier vise à aider les sujets en difficultés à dépasser la phase de l'abstinence ou de la décroche.
- La cure est indiquée à toute personne désireuse de subir une désintoxication et suffisamment motivée.
- La durée de la cure est de 21 jours en moyenne, elle peut être écourtée à la demande du patient ou suite à la violation du règlement intérieur (sortie prématurée)

Le traitement comporte 2 volets

- Volet médicamenteux : neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs, anticonvulsivants et autres (antispasmodiques, antalgiques) ...
- Volet psycho et sociothérapique : séances de psychothérapie et de sociothérapie en groupe ou individualisées. La participation de la famille peut s'avérer indispensable

❖ La post-cure :

- Après une cure de 21 jours et une consultation psychiatrique en conciliation avec toute l'équipe de soins, la sortie du patient est décidée.
- La poursuite du traitement se fera en ambulatoire et un suivi régulier sera assuré pendant quelques mois
- En cas de rechute le patient peut être repris en ambulatoire ou peut bénéficier d'une autre cure de désintoxication selon sa volonté et son degré de motivation

Quelques statistiques

Année	Nombre de consultants	Nombre d'hospitalisés
2001	3035	767
2004	3721	993
2007	3942	1287

Fiche de renseignement

UNIVERSITE SAAD DAHLEB- BLIDA-
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
2013-2014

Date :

I. Renseignements sociologiques :

- Identifiant :
- Nom : _____ Prénom : _____
- Age :
- Sexe : H. F.
- Lieu de Résidence: Urbaine. Rurale.
- Niveau scolaire: Primaire Moyen. Secondaire. Universitaire.
- Activité professionnelle :
- Classe sociale : Défavorisée Moyenne Privilégiée.
- Etat civil : Célibataire Marié(e). Divorcé(e). Veuf.
- Présence des parents au domicile :
- Etat civil des parents
- Antécédents juridiques :

II. Renseignement concernant la toxicomanie :

- Age de la première prise de drogue :
- Type de Drogue consommé :
 Tabac Alcool Cannabis
- Psychotrope consommé hors prescription médicale : Oui Non
 Nature de psychotropes :
- Chronologie de début de consommation de ces substances :
- Age de début de prise des drogues dures:

Type de drogue	Voie d'administration	Quantité consommée /jour	Prix unitaire/g	Forme	Consommation	
					Au cours de la vie	Dernier mois
Cocaïne						
Crack						
Crystal						
Ecstasy						
Héroïne						
BHD						
Méthadone						

- Comportements liés à la consommation de drogues :

- Echange de seringue : Oui. Non.
- Tentative de suicide : Oui. Non.
- Poly toxicomanie : Oui. Non.
- Quel type de cocktail utilisé :
- Conséquences éventuelles de la prise de drogue :
- Syndromes veineux :
 S^d de Popeye Sclérose veineuse Adénopathie
- Psychose :
- Crise épileptiques : Oui Non
- Overdose : Oui Non.
- Avec quel produit :
- Statut sérologique : VIH. HBV. HCV.

❖ **Tableau récapitulatif des données sociodémographiques et économiques des usagers :**

1	sexe	âge	DG	DD	résidence	n scolaire	travail	niveau socioéconomique	situation familiale	Présence des parents	Antécédent juridique
1	H	28	20	27	Bejaia	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
2	H	20	13	18	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
3	H	26	23	23	Alger	moyen	fonctionnaire	bas	célibataire	oui	non
4	H	20	15	17	Alger	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
5	H	66	21	22	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	divorcé	----	non
6	F	26	21	24	Tizi ousou	moyen	ouvrier	moyen	divorcée	oui	non
7	H	26	21	24	Alger	moyen	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	oui
8	H	28	13	25	Blida	moyen	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	non
9	H	28	19	24	Alger	secondaire	fonctionnaire	moyen	divorcé	oui	oui
10	H	23	15	18	Blida	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	oui
11	H	28	17	22	Alger	moyen	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	oui
12	H	26	16	21	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
13	F	19	18	18	Alger	moyen	éducation	moyen	célibataire	oui	non
14	F	22	21	22	Blida	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
15	H	26	24	24	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
16	H	30	24	24	Alger	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
17	H	20	15	17	Alger	université	éducation	élevé	célibataire	oui	non
18	H	22	14	18	Alger	moyen	chômeur	bas	célibataire	oui	non
19	F	16	11	11	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
20	H	24	21	22	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
21	F	19	13	17	Alger	moyen	chômeur	moyen	marié	non	non
22	H	25	17	22	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
23	H	46	17	25	Alger	moyen	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
24	H	23	20	22	Blida	secondaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
25	H	27	22	24	Alger	moyen	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
26	H	23	20	22	Blida	secondaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
27	H	19	14	17	Alger	secondaire	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	non
28	H	35	27	30	Blida	secondaire	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
29	F	29	24	27	Alger	moyen	chômeur	moyen	divorcée	oui	non
30	H	31	21	23	Alger	moyen	commerçant	moyen	marié	oui	oui
31	H	46	17	22	Alger	moyen	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
32	H	25	17	18	Alger	secondaire	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	oui
33	H	29	21	22	Blida	moyen	ouvrier	moyen	marié	oui	non
34	H	34	18	27	Blida	moyen	commerçant	élevé	marié	oui	oui
35	H	40	20	22	Alger	secondaire	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	oui
36	H	40	16	21	Alger	secondaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
37	H	34	18	27	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	divorcé	oui	non
38	H	39	34	34	Alger	moyen	commerçant	élevé	marié	oui	oui
39	H	30	16	25	Alger	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
40	H	24	18	22	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
41	H	20	12	15	Chlef	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	oui

42	H	21	15	17	Alger	secondaire	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
43	H	30	25	29	Blida	primaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
44	H	30	24	24	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
45	H	30	15	27	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
46	H	33	18	22	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	non	non
47	H	25	18	24	Sétif	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
48	H	29	17	23	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
49	H	23	17	21	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
50	F	23	20	20	Alger	moyen	fonctionnaire	élevé	marié	oui	non
51	H	35	20	26	Alger	secondaire	fonctionnaire	élevé	marié	non	non
52	H	20	14	17	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
53	H	33	20	20	Alger	université	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
54	H	33	13	15	Alger	universitaire	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
55	F	35	18	25	Alger	secondaire	fonctionnaire	moyen	divorcé	non	non
56	H	31	14	21	Alger	moyen	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	non
57	H	26	20	23	Alger	université	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
58	H	31	19	25	Tiaret	moyen	ouvrier	moyen	marié	non	non
59	F	32	17	30	Alger	moyen	fonctionnaire	bas	divorcée	oui	oui
60	H	24	16	18	Alger	moyen	chômeur	élevé	célibataire	oui	oui
61	H	36	13	36	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
62	H	27	20	25	Alger	secondaire	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
63	H	22	15	18	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
64	F	36	27	30	Annaba	moyen	chômeur	moyen	marié	oui	non
65	H	28	26	27	Blida	secondaire	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
66	H	25	18	25	Alger	moyen	chômeur	élevé	célibataire	oui	non
67	H	14	12	12	Blida	moyen	éducation	moyen	célibataire	oui	non
68	H	14	12	13	Blida	moyen	éducation	moyen	célibataire	oui	non
69	H	25	18	19	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
70	H	25	11	20	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
71	H	41	26	27	Alger	moyen	ouvrier	élevé	marié	oui	non
72	H	32	13	25	Alger	moyen	commerçant	élevé	marié	non	oui
73	F	32	19	19	Blida	primaire	chômeur	moyen	veuf	oui	non
74	H	28	18	21	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
75	H	17	6	15	Alger	primaire	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
76	H	25	12	17	Bainem	secondaire	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	oui
77	H	25	23	24	Ghardaïa	primaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
78	H	23	18	20	Alger	secondaire	commerçant	élevé	célibataire	oui	non
79	H	25	17	21	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui
80	H	30	15	17	Blida	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
81	H	29	19	24	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	oui
82	H	30	15	17	Blida	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
83	H	29	15	22	Alger	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
84	H	25	21	21	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	oui
85	H	22	16	19	Blida	moyen	fonctionnaire	élevé	célibataire	non	oui
86	H	40	15	19	Skikda	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	non	oui
87	H	24	24	24	Alger	moyen	commerçant	moyen	célibataire	oui	oui

88	H	43	15	20	Alger	moyen	fonctionnaire	moyen	marié		oui
89	H	26	21	21	Alger	secondaire	fonctionnaire	élevé	marié	non	non
90	H	23	20	20	Blida	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
91	H	23	21	21	Alger	secondaire	commerçant	moyen	célibataire	oui	non
92	H	22	12	17	Alger	moyen	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	non
93	H	34	28	30	Alger	primaire	fonctionnaire	bas	marié	non	oui
94	F	19	17	18	Alger	secondaire	chômeur	élevé	divorcée	oui	non
95	H	29	20	20	Alger	primaire	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
96	H	23	16	20	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
97	H	21	18	18	Alger	primaire	chômeur	moyen	célibataire	oui	oui
98	H	23	16	22	Alger	primaire	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
99	F	19	17	17	Blida	moyen	chômeur	moyen	marié	oui	non
100	H	17	14	17	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
101	H	23	21	22	Alger	secondaire	commerçant	moyen	marié	oui	oui
102	H	70	25	30	Constantine	primaire	chômeur	élevé	célibataire	non	oui
103	H	35	20	35	Annaba	secondaire	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
104	H	35	20	24	Tizi ousou	moyen	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
105	H	48	24	25	Alger	primaire	chômeur	moyen	célibataire	non	oui
106	F	40	25	32	Alger	secondaire	commerçant	élevé	marié	non	non
107	H	27	19	26	Blida	secondaire	fonctionnaire	élevé	célibataire	oui	non
108	H	28	20	24	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	oui
109	F	17	16	17	Ziralda	moyen	chômeur	bas	célibataire	non	oui
110	H	21	16	16	Alger	primaire	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
111	F	23	14	20	Alger	primaire	chômeur	moyen	célibataire	non	non
112	H	26	23	24	Blida	secondaire	fonctionnaire	moyen	célibataire	oui	non
113	H	23	19	20	Alger	secondaire	éducation	élevé	célibataire	oui	non
114	F	18	14	16	Ain defla	secondaire	éducation	moyen	célibataire	oui	non
115	H	23	20	21	Blida	primaire	ouvrier	moyen	célibataire	oui	non
116	H	31	23	30	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non
117	H	44	23	38	Alger	moyen	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
118	H	26	16	20	Alger	primaire	ouvrier	moyen	célibataire	oui	oui
119	H	26	16	25	Alger	primaire	chômeur	bas	célibataire	oui	oui
120	H	28	23	23	Alger	moyen	chômeur	moyen	célibataire	oui	non

DG : début de consommation des drogues initiales

DD : début de consommation des drogues dures

I : identifiant

❖ **Tableaux récapitulatif des caractéristiques de consommation des drogues dures :**

→ **Héroïne :**

I	VD	Prise/j	Prix/unité	formes	I	VD	prise/j	Prix/unité	formes
1	sniff	1g	12000	poudre blanche	63	sniff/inj	1/2g/semaine	3500	/
2	sniff/inj	occasionnel	gratuit	patte	65	sniff	1g	8000	poudre marron
4	inj	1/2g	/	poudre	67	sniff	1g	3000	Poudre marron
5	inj	occasionnel	/	/	68	sniff	1/2g	4000	/
7	sniff	1/2Cigarette	6000	poudre marron	72	inj	4-5g	10000	Poudre marron
8	sniff/inj	800mg	7000	poudre marron	73	sniff	1g/vie	gratuit	poudre
9	sniff/inj	1g/2j	8000	poudre marron	74	inj	1g	4000	poudre marron

11	inj	2g	4000	poudre	76	sniff/inj	1.5g	7500	Poudre marron /patte
12	sniff	1/2g	8000	/	78	inj	2g	12000	poudre blanche
15	inj	1g/mois	12000	poudre blanche	79	inj	1/2g	10000	poudre marron
16	sniff	1g	3000	poudre	80	inj	1/2g	8000	poudre marron
17	sniff	1g	8000	/	82	inj	1g	gratuit	Poudre marron
18	sniff	1g	8000	patte	83	inj	2g	3000	poudre
19	sniff	1/2g	gratuit	/	84	sniff	1g	1000	poudre rose
20	sniff	1/2g	6000	poudre marron	85	sniff	7g	gratuit	poudre marron
23	inj	1g		poudre marron	86	sniff	1g	/	/
25	sniff	1/2g	gratuit	poudre	88	inj	1/2g	4000	poudre
28	sniff/inj	1/4g	10000	Patte	89	sniff/inj	5g	9000	pate
30	sniff	1/2g	4000	/	90	sniff	1/2g	5000	poudre marron
31	inj	1g	8000	Poudre marron	92	sniff/inj	1-2g	8000	poudre marron
32	sniff/inj	1.5g	6000	poudre	93	sniff	1g	6000	patte
33	sniff	1.5g	8000	poudre	96	sniff	1g	/	poudre marron
34	sniff	1g	10000	poudre beige	97	inj	1g	7000	poudre marron
35	sniff	1g	4000	poudre marron	99	sniff	occasionnel	/	/
36	sniff	1g	2000	poudre marron	102	sniff	2g	12000	poudre
37	sniff	1g	1000	poudre beige	105	fumé	3g	3000	/
38	sniff	1/8g	gratuit	poudre blanche	106	sniff/inj	5g	7000	poudre marron
40	sniff	1/2g	/	/	107	sniff	2g occasionnel	6000	poudre
41	sniff	1g	7000	poudre blanche et marron	110	sniff/inj	1/2g	4000	poudre marron
42	sniff/inj	1g	7000	poudre	111	inj	2g	12000	Patte
44	sniff	1.5g	14000	poudre marron	112	sniff/inj	1/2g	3500	pate
46	sniff	2g	16000	Poudre blanche	113	sniff	2g	14000	poudre blanche
52	sniff	1matin, 2 soir	/	poudre blanche	117	inj	1g		poudre
58	inj	800mg	9000	poudre blanche	119	inj	occasionnel	7000	poudre marron
60	inj	1g	7000	poudre noir	120	inj	occasionnel	/	/

I: identifiant

VD: voie d'administration

→ **Subutex :**

I	VD	prise/j	Prix/unité	I	VD	prise/j	Prix /unité
2	inj	1/4cp	4000	60	inj	1-1/4cp	4000
3	sniff	1cp	3500	61	inj	/	/
4	inj	1/2 cp	4000	62	sniff/inj	1/2 cp	4000
6	inj	1/2 cp	4500	63	sniff	1 cp	4000
7	sniff	2 cp	3000	64	inj	1/2 cp	4000
8	inj	1cp et 1/4	4000	65	peros	1/2cp	3000
9	sniff	1/4 cp	4000	66	inj	1/2 cp	4000
10	sniff	1/4 cp	5000	67	Sniff	1cp	3000
12	sniff/inj	1/2 cp	3000	68	sniff	4 cp /vie	gratuit
13	inj	1/4 cp	4000	69	inj	1/2 cp	4000
14	inj	1/4 cp	4000	70	inj	1/2 cp	4000
15	sniff/inj	1/2 cp	4000	72	inj	1-2cp	4000
18	inj	1/4cp	4000	74	Sniff	1 cp	4000

19	inj	1 cp /occas	gratuit	75	inj	1 cp	5000
20	inj	1/4 cp	4000	76	inj	2 cp	4000
21	inj	1/2cp	3000	77	inj	1/2 cp	4500
22	inj	1/2 cp	/	78	inj	2 cp	4000
23	inj	1/4 cp	4000	79	inj	1/2 cp	4000
24	sniff/inj	1/4 cp	4000	80	sniff/inj	3/4cp	4000
26	inj	1/2 cp	4000	82	inj	3/4cp	4000
27	sniff/inj	1/4 cp	4000	84	peros	1/4 cp	4000
28	inj	1cp	4000	85	inj	1cp	4500
29	sniff/inj	1/4 cp	4000	86	sniff/inj	1/4 cp	/
31	sniff	1/4cp	4000	87	sniff	1/2 cp	3600
32	per os	1 cp	4000	89	inj	1 cp	4000
34	inj	1/2cp	4500	90	sniff/inj	1/4 cp	4000
36	sniff/inj	1/4 cp	4000	91	per os	1/4 cp	/
37	inj	1 cp	6500	93	inj	1cp	4000
38	inj	1/2 cp	4000	94	sniff/inj	1/4 cp	4000
39	inj	1/4 cp	3000	95	inj	1/2 cp	4000
40	inj	1/8 cp	/	98	sniff/inj	1/4 cp	4000
41	inj	2 cp	3000	99	inj	1/2 cp	/
42	inj	1/2 cp	3000	100	inj	1/2 cp	4000
43	inj	1 cp	3500	101	sniff	1/4 cp	3000
44	inj	1 cp	4000	103	inj	/	/
45	sniff/inj	/	/	104	sniff	1/4cp	4000
46	inj	3cp	4000	105	inj	1 cp	4000
47	inj	1 cp	3200	106	sniff/inj	1/4 cp	4000
49	inj	1/2-1/4 cp	4000	107	sniff	1/2 cp	1500
50	sniff	1 cp	4000	108	peros	1/4 cp	4000
51	sniff/inj	1/2 cp	4000	110	inj	1 cp	4000
52	sniff/inj	1/4 cp	/	111	sniff	1 cp	4000
53	inj	1/4 cp /semaine	gratuit	112	inj	1 cp et 1/4	4000
54	inj	1/4cp	gratuit	113	sniff	1cp	4000
55	inj	1/4 cp	5000	115	sniff/inj	1/2 cp	/
56	inj	1cp	2500	116	inj	1/4 cp	2000
57	sniff	1 cp	4000	118	sniff	1 cp	4000
58	sniff	1/2 cp	4000	119	inj	1cp	4000
59	inj	1 cp	4000	120	inj	/	/

I: identifiant

VD: voie d'administration

→ **Cocaine***

identifiant	voie	Prise/j	Prix de l'unité	forme
1	sniff	2g	27000	poudre blanche
2	injectable	occasionnel	gratuite	poudre blanche
12	injectable	1/8g/semaine	/	poudre
16	sniff	1g	3000	poudre blanche
17	sniff	3g	18000	/
25	sniff	1g	15000	poudre

33	sniff	1/2g/occasion	/	poudre
34	sniff	3g	18000	poudre marron
35	sniff	1g	6000	poudre blanche
36	sniff	1g	6000	/
37	sniff	3g	18000	poudre blanche
44	injectable	2g	18000	poudre blanche
46	sniff	2g	18000	poudre blanche
47	injectable	2g/semaine	14000	poudre
51	sniff/injectable	1g	16000	poudre blanche
52	injectable	1gmatin,2soir	10 euro	poudre blanche
60	injectable	occasionnel	14000	Poudre en écaille de poisson
62	injectable	1g	16000	poudre blanche
63	sniff/inj	1g/j occasion	4500	poudre
71	inj	2g/8g	/	/
72	injectable	6-7g	12000	poudre blanche
74	sniff	1g/2	10000	poudre blanche
75	sniff	1g	4000	poudre blanche
79	sniff/injectable	3g	16000	poudre blanche
82	sniff	1-3g	/	poudre blanche
86	sniff	3g	18000	poudre blanche
87	sniff	1g	/	/
90	inj	1g	4000	poudre blanche
101	sniff	occasionnel	/	/
104	sniff	1g	10000	poudre blanche
106	sniff	1/2g	10000	poudre blanche
115	injectable	2g	18000	poudre blanche
116	sniff	1g	/	poudre blanche
120	injectable	1g	/	/

→ **Crack :**

identifiant	voie	Prise/j	Prix unité	forme
6	fumé	occasionnel	gratuite	caillot
15	fumé	1g	12000	caillot
23	fumé	occasionnel	/	poudre blanche
28	fumé	1g	12000	poudre blanche
31	fumé	occasionnel	15000	caillot
42	fumé	occasionnel	/	/
89	fumé	2g	1000	caillot
92	fumé	1/2g	16000	Poudre blanche
93	fumé	1g	7000	poudre blanche
105	fumé	3g	4000	/
110	fumé	1.5g	4000	caillot
112	fumé	1g	6000	Poudre cristallisé

→ **Ecstasy (MDMA) :**

identifiant	voie	Prise/j	Prix unité	identifiant	voie	Prise/j	Prix unité
1	peros	2cp	gratuit	70	peros	occasionnel	gratuit
2	peros	1cp	2000DA	74	peros	occasionnel	2000
6	peros	occasionnel	gratuite	76	peros	1 cp	2000da
19	peros	1cp	gratuit	78	peros	1cp	2000da
32	peros	occasionnel	/	85	peros	2cp	gratuite
42	peros	occasionnel	/	89	peros	occasionnel	
45	peros	1/2cp /vie	2000	92	peros	1cp	3500
46	peros	occasionnel	gratuit	107	peros	2cp	1000
52	peros	soirée	/	109	peros	4cp	gratuit
53	peros	2cp	gratuit	110	peros	1cp/occasion	2200
54	peros	2cp	2000	113	peros	1cp	2500
60	peros	1cp	gratuit				

→ **Crystal (methamphetamine) :**

identifiant	voic	Prise /j	Prix unité	forme	identifiant	voie	Prise/j	Prix unité	forme
19	sniff	occasion	gratuit	poudre	89	injectable	1g	16000	poudre
25	sniff	1g	15000	poudre blanche	99	sniff	occasionnel	/	
32	sniff	occasion	/	cristaux	107	sniff	occasion	15000	cristaux
38	sniff	1/8g	gratuit	poudre	109	sniff	1g	15000	poudre blanche
41	sniff	1g	7000	cuisson de cocaïne	110	sniff	3g/vie	/	
78	sniff	2g	16000	poudre	114	sniff	1/2g/occasion	gratuit	poudre blanche
84	sniff	occasionnel	/	cristaux					

RESUME

Les drogues dures sont des produits psychoactifs susceptibles d'induire un état d'hypersensibilité du système dopaminergique, à l'origine d'une toxicité majeure à court et à long terme.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une durée de trois mois (du mois de Janvier au mois de Mars 2014), elle vise à décrire et à analyser les différents profils de consommations des drogues dures (sociodémographique, toxicologique et sanitaire), chez un échantillon de 120 usagers suivant des cures de sevrage au centre de cure et de désintoxication de l'EHS Frantz Fonon de Blida.

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, consommant avec une grande majorité de la buprénorphine avec 81 % d'adeptes, la consommation des autres drogues dures paraît moins importante (moins de 5%), Un taux important de nos patients ont présenté, ou ont déjà présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec les drogues et leur mode d'usage. Les principaux rapportés sont les antécédents d'overdose avec 18% des cas, les infections virales avec un taux de 16 %, des atteintes vasculaires avec 20% des usagers et des troubles psychiques et neurologiques dans 12,5% des cas. La prise de risque est considérable avec des taux d'injection (74%) et de partage de seringues élevés (45%).

Mots clés :

Drogue dure, Profils, Taux de consommation, Analyse, Toxicité

ABSTRACT

Hard drugs are psychoactive substances that may induce a state of hypersensitivity of the dopaminergic system, causing major toxicity in the short and long term.

This is a prospective study over a period of three months (of January to March 2014), it aims to describe and analyze the different profiles of consumption of hard drugs (demographic, toxicological and health) among a sample of 120 users following weaning programs in treatment center and detox EHS Frantz Fonon of Blida.

The majority of our population is adult, single, male, consuming a large majority of buprenorphin with 81% fan, consumption of other hard drugs seems less important (less than 5%), a high rate of our patients have, or have had previous health problems varied, likely related to drugs and their mode of use. The main reported are the history of overdose with 18% of cases, viral infections with a rate of 16%, vascular damage with 20% of users and mental and neurological disorders in 12.5% of cases. Taking risk is considerable with injection rate (74%) and sharing high syringes (45%).

Keywords:

Hard drug, Profiles, Rate of consumption, Analysis, Toxicity