

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA**  
**RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB- BLIDA1



Faculté de médecine  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice

*Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie*

Thème

***ETUDE SUR LA CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES CHEZ LES***  
***TOXICOMANES AU NIVEAU DE CENTRE DE DESINTOXICATION DE***  
***BLIDA***

*Présentée par :*

- **SEDDOUR Djamila**
- **MAMOU Hadjira**

Devant le jury :

<b>Dr. BENHAMIDA.S</b>	<b>M. Assistante en pharmacologie CHU Blida</b>	<i>Présidente</i>
<b>Dr. ZOUANLA</b>	<b>M. Assistante en toxicologie CHU Blida</b>	<i>Examinatrice</i>
<b>Dr. DJELOULI.</b>	<b>M. Assistant en pharmacologie CHU Blida</b>	<i>Examineur</i>
<b>Dr. MAMMRI. Kh</b>	<b>M. Assistant en toxicologie USD Blida</b>	<i>Promoteur</i>

**Session : juillet 2017**

## LISTE DES TABLAUX

### Partie bibliographique

#### *Chapitre I :*

*Tableau I. 1 : classification des psychotropes selon les effets.....*

*Tableau I. 2 classification des psychotropes selon delay et deniker (1957).....*

#### **Chapitre II**

*Tableau II. 1 : Effets du trihexyphéndice dans le cadre du mésusage.....*

### *Partie pratique*

*Tableau II. 1 : les différents seuils de détection des bandelettes.....*

*Tableau III. 1 : répartition des patients selon le sexe.....*

*Tableau III. 2 : répartition des patients selon l'âge.....*

*Tableau III. 3 : répartition des patients selon l'âge de début de consommation.....*

*Tableau III. 4 : répartition des patients selon le niveau scolaire.....*

*Tableau III. 5 : répartition des patients selon le type d'activité exercée.....*

*Tableau III. 6 : répartition des patients selon l'âge.....*

*Tableau III. 7 : répartition des patients selon la profession exercée.....*

*Tableau III. 8 : répartition des patients selon leur statut juridique.....*

*Tableau III. 9 : répartition selon les drogues avouées.....*

*Tableau III. 10 : répartition des patients selon les drogues consommées.....*

*Tableau III. 11: répartition des patients selon le mode de consommation des drogues.....*

*Tableau III. 12 : répartition des patients selon la première drogue consommée.....*

*Tableau III. 13 : répartition des patients selon la reprise de la consommation.....*

*Tableau III. 14 : répartition des consommateurs de subutex selon leur classe sociale.....*

*Tableau III. 15 : répartition des consommateurs de subutex selon le mode d'obtention.....*

*Tableau III. 16: répartition des consommateurs de subutex selon la voie d'administration.....*

*Tableau III. 17 : répartition des consommateurs de subutex selon leur première drogue consommée.....*

*Tableau III. 18: répartition des patients selon leur classe sociale.....*

*Tableau III. 19: répartition des patients selon la première drogue consommée.....*

## LISTE DES FIGURES

### Partie bibliographique

#### Chapitre I :

Figure I. 1 : connexion entre deux neurones (M.fabre 2012).....	.....
Figure I. 2 : principales voies dopaminergiques (Dunlop BW, 2007).....	.....
Figure I. 3 : Système de récompense et dépendance (Fabre M, 2012) .....	.....

#### Chapitre II :

Figure II. 1 : structure générale des benzodiazépines (Haefely M, 1998).....	.....
Figure II. 2 : Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système(Stephen M.S, 2010).....	.....
Figure II. 3: Structure chimique de la Buprénorphine(Millet.B et al.2014) .....	.....
Figure II. 4 : Représentation schématique de métabolisme de Buprénorphine(Wack.A 2006) .....	.....
Figure II. 5 : Nauclea latifolia, fruit et fleur 3 (Mamadou. B,2012) .....	.....
Figure II. 6 : Structure chimique du tramadol (Küçük A, Kadioğlu Y 2005).....	.....
Figure II. 7 : Structure chimique de la prégabaline(Millet B et al 2004) .....	.....
Figure II. 8 : Structure chimique de la Trihexyphénidyle(Bethesda, Maryland, 2008) .....	.....

#### Partie pratique :

Figure II. 1 : description des bandelettes urinaires .....	.....
Figure II. 2 : photo d'une bandelette urinaire.....	.....
Figure III. 1 : répartition des patients selon le sexe.....	.....
Figure III. 2 : répartition des patients selon l'âge .....	.....
Figure III. 3 : répartition des patients selon l'âge de début de consommation.....	.....
Figure III. 4 : répartition des patients selon le niveau scolaire .....	.....
Figure III. 5 : répartition des patients selon le type d'activité exercée.....	.....
Figure III. 7 : répartition des patients selon la profession exercée.....	.....
Figure III. 8 : répartition des patients selon leur statut juridique.....	.....
Figure III. 9 : répartition des patients selon les drogues avouées .....	.....
Figure III. 10 : répartition des patients selon les drogues consommées .....	.....
Figure III. 11 : répartition des patients selon le mode de consommation des drogues.....	.....
Figure III. 12 : répartition des patients selon la première drogue consommée .....	.....
Figure III. 13 : répartition des patients selon la reprise de la consommation.....	.....
Figure III. 14 : répartition des consommateurs de subutex selon leur classe sociale.....	.....
Figure III. 15 : répartition des consommateurs de subutex selon le mode d'obtention .....	.....
Figure III. 16 : la répartition des consommateurs de subutex selon la voie d'administration .....	.....
Figure III. 17 : répartition des consommateurs de subutex selon leur première drogue consommée. ..	.....
Figure III. 18 : association du subutex avec la cocaïne par les toxicomanes .....	.....
Figure III. 19 : répartition des patients selon leur classe sociale .....	.....
Figure III. 20 : répartition des patients selon la première drogue consommée .....	.....
Figure III. 21 : association de prégabaline avec amphétamine par les toxicomanes .....	.....

## LISTE DES ABREVIATIONS

1. OMS : organisation mondiale de la santé
2. DSMIV : diagnostic and statistical manual of mental disorders
3. CRF : corticotropin releasing hormone
4. GABA : acide gaba aminobutyrique
5. BBT ou BRB ou BAR : barbituriques
6. BZD : benzodiazépines
7. ADT ou TCA : antidépresseurs tricycliques
8. MOR : morphine
9. DA : dopamine
10. NT : neurotransmetteurs
11. ESM : effet sensibilisant membrane
12. ECG : électrocardiogramme
13. IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase
14. IV : intraveineuse
15. SNC : système nerveux central
16. EEG : électroencéphalogramme
17. C.C.V.D : canaux calciques voltage dépendants
18. AMM : Autorisation de mise sur le marché
19. THP : trihexiphenidyle
20. CCM : chromatographie sur couche mince
21. NED : N éthylène diamine
22. HPLC : chromatographie liquide haute performance
23. CPG : chromatographie phase gazeuse
24. UV : ultraviolet
25. IR : infrarouge
26. EMIT : enzyme multipliedimmunoassay technique
27. GC/MC : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
28. RIA : radio immunoassay
29. ELISA : enzyme-linkedimmunosorbentassay
30. CEDIA : cloned enzyme donorimmunoassay
31. LC/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

INTRODUCTION

L'homme est soumis à une combinaison de facteurs physique, socioculturel et psychologique qu'il met à profit pour améliorer son niveau de vie et d'atteindre un degré de bien-être plus élevé. Cette situation le rend sujet à des attitudes et besoins nombreux. Il s'agit des besoins de nourriture, de santé. L'homme recourt à la prise de substance chimique d'origine naturelle ou synthétique appelé médicament. Un groupe non négligeable de ces substances est constitué par les médicaments psychotropes.

Depuis plusieurs années ces médicaments étaient connus à cause de leur tropisme. Ils étaient utilisés à de nombreuses fins (thérapeutiques) Depuis ce temps, on savait déjà l'utilisation des psychotropes. L'importance de leur utilisation est d'autant plus inquiétante qu'un besoin pressant d'information et de sensibilisation nous paraît nécessaire pour perception juste et meilleure du problème.

Les produits psychotropes, eux, existent, avec tous leurs dangers. Des réseaux existent et sont très polyvalents, ils acheminent les différents produits en fonction de la demande et des disponibilités.

Toute société a ses « drogues » dont les usages sont permis de façon codifiée, alcool, tabac, médicaments psychotropes ...de tout temps et dans toute société, ces usages ont eu une ou plusieurs des fonctions suivantes : l'accès au surnaturel et au sacré, le soin, la fête et renforcement du lien social

Toutes les drogues ont en commun d'activer un système biologique de plaisir, mais la mesure dans laquelle est admis l'usage des drogues varie selon la région du monde et ses traditions culturelles, la nature du produit, la quantité absorbée et l'occasion à la quelle la drogue est consommée.

L'usage des drogues qui était jusque-là circonscrit chez des catégories bien précises, comme les artistes et certains marginaux, devient actuellement si courant qu'il est difficile aujourd'hui de définir un groupe particulier susceptible de répondre à une typologie « toxicomaniaque » .Nous trouvons à la fois des marginaux, mais aussi des personnes bien intégrées socialement qui font usage de drogues.

L'analyse socioprofessionnelle des toxicomanes démontre bien que tout le monde est touché par la drogue, d'autant parmi les jeunes (étudiants, militaires, et sans profession), toutes les couches de la population sont représentées

La situation présente est caractérisée par la consommation de produits et de substances diverses L'utilisation d'une drogue déterminée culturellement ne se rencontre presque plus et la fidélité à un

produit particulier est très rare. De plus en plus les jeunes utilisent une variété de substances psychotropes et à des âges de plus en plus tendres.

En Algérie, il semble que le haschisch est la drogue préférentielle chez les jeunes, celui-ci ne conditionne pas fondamentalement la consommation qui reste tributaire des possibilités d'approvisionnement, des mélanges aléatoires effectués par les jeunes, d'où une consommation simultanée avec d'autres substances psychotropes.

Les jeunes, surtout ne manquent pas d'imagination pour utiliser les différentes substances et faire avec ce que l'on pourrait appeler les « classiques », des mélanges aussi insolites que dangereux.

De nos jours, il y a plusieurs variétés de substances utilisées. Il y a les stimulantes telles que les antiparkinsoniens de synthèse (l'artane, parkidyl). Il y a également la cocaïne, amphétamines, ecstasy, solvants, diluants. Il y a les excitants, comme la caféine, la nicotine, l'alcool à faible dose. Il y a aussi la famille des sédatifs comme les hypnotiques, tranquillisants essentiellement les benzodiazépines, comme le rivotril, diazépam et maintenant bromozépam (kiétyl). Il y a les opiacées et dérivés d'opium, (la codéine, la morphine, le tamgesic et héroïne). Il ya également des drogues de synthèse comme le subitex sans oublier une association tramadol et lyrica qui font leur apparition et qui font des ravages parmi les jeunes.

La toxicomanie est une rivière turbulente dans laquelle chacun peut tomber. Cette chute, heureusement, peut être prévenue par des mesures prises tant par le gouvernement (les lois, l'éducation) que par la société au sens large du terme (les associations, les professionnels de la santé, les écoles, les individus, etc.). Mais l'action ne s'arrête pas là. Une fois dans le courant, une catastrophe est vite arrivée : maladie, destruction de soi, des autres, délinquance, décès. Là encore, différents acteurs entrent en jeu pour secourir ces naufragés. Quand ils ont retrouvé la terre ferme, les rescapés sont encore fragiles et présentent malheureusement toujours un risque de rechuter. C'est pourquoi, là encore, différentes aides leur sont proposées afin d'écarter définitivement le danger. La toxicomanie est un problème communautaire croissant et actuel. Elle touche, de près ou de loin, toutes les couches sociales ainsi que tous les âges, d'ailleurs de plus en plus jeunes, et les liens s'en retrouvent fragilisés. Dans son parcours, le drogué croise de nombreuses personnes, professionnelles ou non, impliquées dans différents domaines. Cette problématique englobe les aspects médicaux, sociaux, politiques, économiques et éthiques. Nous avons voulu donc partir à la rencontre d'un individu, d'une substance et d'une société.

Notre travail s'articule sur deux parties principales à savoir :

**Partie bibliographiques** : qui comporte des rappels sur le système de récompense dopaminergiques responsable des phénomènes d'addiction ; des définitions des différents termes associés à la

toxicomanie ; les psychotropes et leur classification ; la toxicologie monographiques des substances psychotropes les plus consommées ainsi que leur principales méthodes de détection analytiques.

**Partie pratique** : dans laquelle nous exposerons la méthodologie de l'étude que nous avons menée ainsi que les résultats obtenus.

## Chapitre I:Généralités

### I.1 Notions de base et terminologie

- **La drogue :** c'est une substance psychotrope, naturelle ou synthétique, susceptible d'engendrer une dépendance (Sillamy N, 1999). Le mot drogue apparaît dans notre langue à la fin du XVe siècle (de même que ses dérivés droguiste, droguerie, etc.). Les drogues psychotropes sont des substances qui agissent sur le système nerveux central et sur les sensations, le comportement ou la conscience humaine, et dont l'usage occasionne des désagréments ou des dommages à l'individu ou à la société. (Geismar.W, 1995)
- **La toxicomanie :** L'OMS définit la toxicomanie comme un état de dépendance physique et/ou psychique vis-à-vis d'un produit, s'établissant chez un sujet à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci. L'OMS préfère le terme de «toxicomanie» que celui de « pharmacodépendance ». Conformément à la Classification Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes on peut parler de dépendance lorsqu'au minimum trois des critères suivants sont présents sur une période d'un an et ont persisté au moins un mois ou sont survenus de manière répétée:
  - désir puissant de consommer
  - difficulté à contrôler la consommation
  - syndrome de sevrage physique lors d'arrêt ou de réduction de la consommation
  - tolérance accrue (la dose doit être augmentée pour obtenir le même effet)
  - désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation
  - poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives(www.Legifrance.gouv.fr ,2011)
- **La dépendance :** Ensemble de phénomènes comportementaux cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psycho-actives spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressifs des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir souvent puissant parfois compulsifs de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psycho-active y compris un médicament prescrit au cours des rechutes c'est-à-dire après une période d'abstinence. Le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement (Dally.S, 2002).La dépendance va être aussi le résultat de l'adaptation de notre organisme aux drogues. Elle s'exprime d'une part par le manque quand le produit vient à faire défaut et d'autre part par la tolérance, qui est le fait d'augmenter toujours les doses pour obtenir les mêmes effets. Dans de nombreuses classifications, la dépendance qui

s'installe après des consommations répétées de substances psycho actives est souvent définie par deux natures différentes :

- **Physique :** c'est un état d'adaptation créant des troubles physiques et physiologiques néfastes visibles, intenses, entraînés par l'arrêt de la consommation ; c'est l'état de manque.
  - **Psychologique :** c'est un besoin d'ordre psychique se traduisant par des pensées récurrentes négatives de l'individu en état de manque et la volonté/l'envie de consommer à nouveau du produit pour en ressentir les effets. (Lucas S ,2010)
- **La tolérance :** le terme tolérance signifie une diminution des effets du médicament ou du produit nécessitant toujours des doses plus importantes pour obtenir le même effet. La tolérance est étroitement associée au phénomène de dépendance physique. Elle est largement due aux réactions de compensation qui atténue l'effet pharmacodynamique du médicament ou des produits on rapporte quelque fois une tolérance métabolique due à une accélération des biotransformations du médicament après un usage chronique .la tolérance comportementale ou capacité à compenser les effets du médicament .la tolérance fonctionnelles est due à des changements compensateurs des récepteurs d'enzymes ou des actions membranaires du médicament. (Thomas.R et al ,2000)
- **Le sevrage :** le sevrage se définit comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou la diminution de la prise de cette substance. Ce syndrome cause une souffrance cliniquement significative et un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel. Ces symptômes ne sont pas liés à une affection médicale ni expliqués par un autre trouble mental (DSMIV, 1996).Ce syndrome est caractérisé par des symptômes de détresse et de douleur causes par une privation soudaine de la dose habituelle (quotidienne) d'une drogue.ces symptômes dépendent de la nature de la drogue utilisée .ils peuvent être légers et mal décelable cliniquement (cannabis) ou très marqués (opiacés) et même mettre la vie en danger. (Zhou. Y, 2013)

## I.2 Neurobiologie des addictions

### I.2.1 Notions de base sur le fonctionnement du cerveau

Le cerveau est constitué de plusieurs milliards de neurones, dont le rôle est de transmettre l'information d'une cellule à l'autre. La structure du neurone est parfaitement adaptée à ce rôle. Elle possède de nombreux prolongements notamment les dendrites et l'axone. Cette dernière est un prolongement plus long que les autres. L'axone s'arborise en nombreuses terminaisons nerveuses et entre en contact avec les cellules voisines par l'intermédiaire de synapses, des espaces de quelques nanomètres. (Stéphane, Jean-Pierre L, 2005)

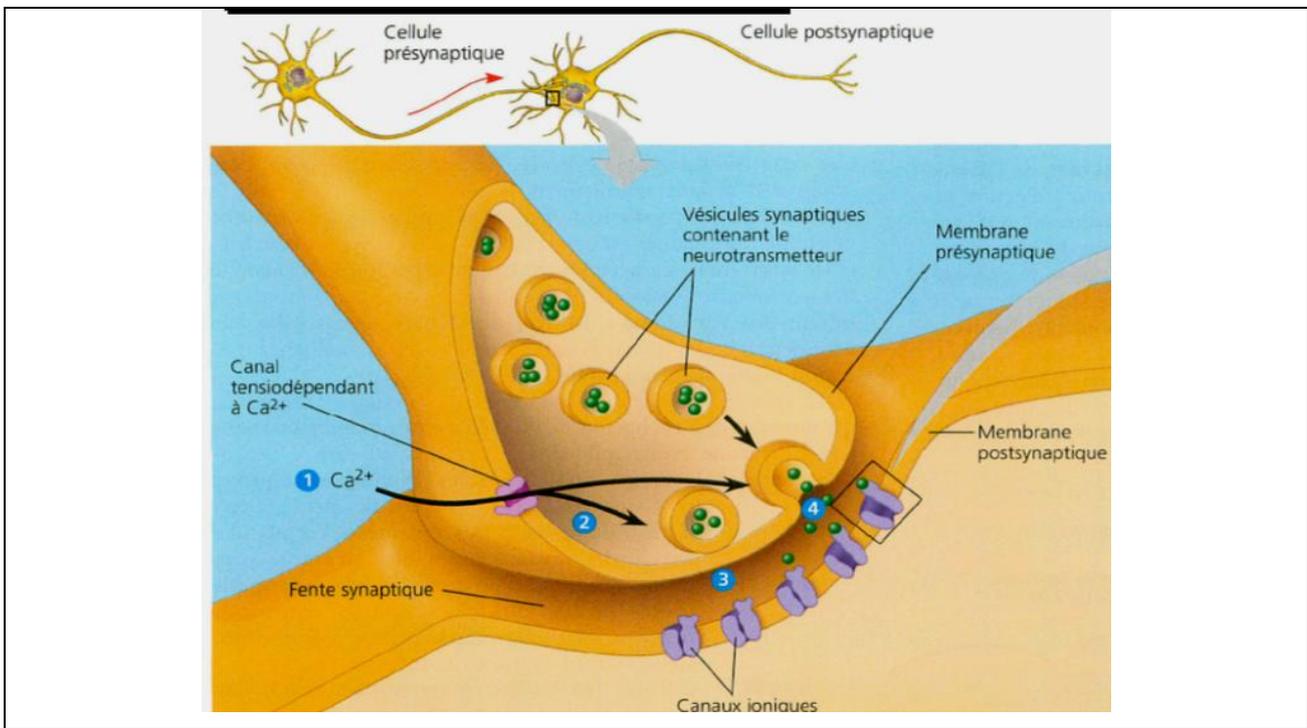


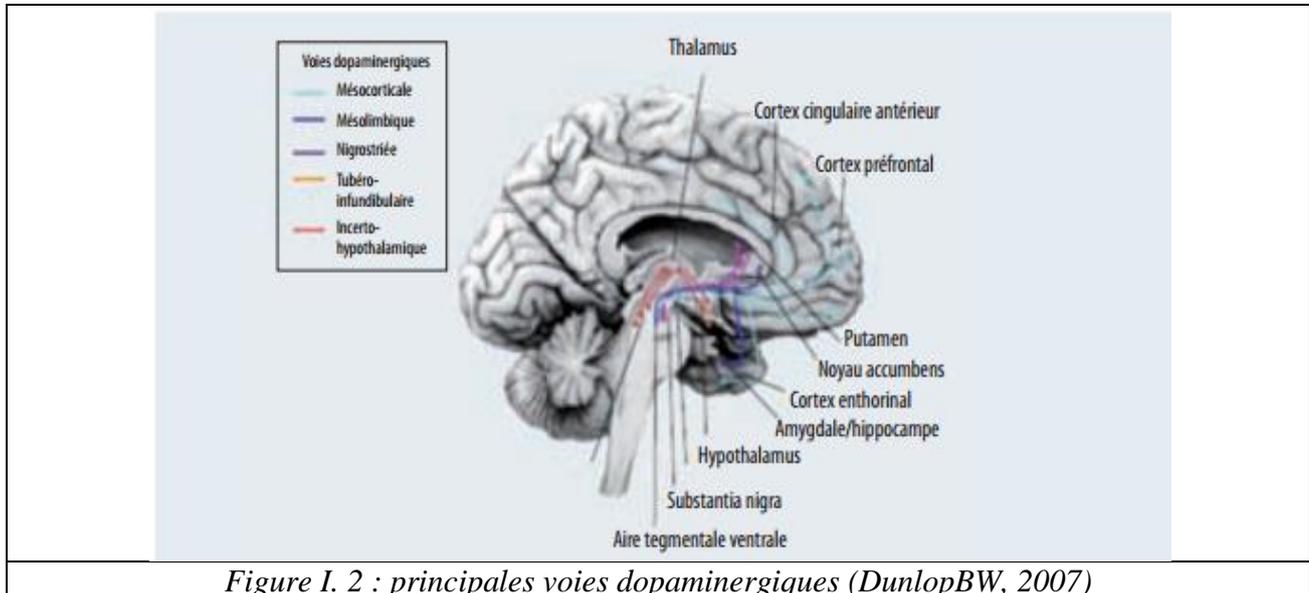
Figure I. 1 : connexion entre deux neurones (M.fabre 2012)

### I.2.2 Principaux neuromédiateurs

Il existe à l'heure actuelle plus d'une soixantaine de neuromédiateurs identifiés. Une seule terminaison nerveuse peut libérer plusieurs neuromédiateurs différents : Dopamine, sérotonine, noradrénaline, endorphine, et acide gamma-aminobutyrique (GABA)... Les neuromédiateurs ont un rôle fondamental dans le fonctionnement de nombreuses drogues (A. Pierre et al 2005)

La dopamine : Il existe trois voies dopaminergiques principales au sein du système nerveux des mammifères :

- La voie nigro striée : La neurotransmission dopaminergique intervient dans le contrôle de l'activité motrice et du tonus musculaire,
- La voie mésocorticolimbique : Elle joue un rôle très actif dans les comportements. Cette voie contribue à la stabilité émotionnelle.
- La voie tubero-infundibulaire : La dopamine a une action modulatrice sur l'hypophyse : elle inhibe la prolactine, inhibe le CRF...ce qui peut expliquer certains troubles de la sexualité, secondaires à l'administration de neuroleptiques. (civelli O et al, 1993)



**La sérotonine :** C'est la 5 Hydroxytryptamine (5-HT), considérée comme le neuromédiateur majeur de l'inhibition comportementale. La sérotonine joue un rôle majeur dans l'apparition de désordres émotifs tels que la dépression, les tendances suicidaires, les troubles d'obsession et de compulsion et les attaques de panique (Dupuis C, 2009).

**La noradrénaline/adrénaline :** La sécrétion d'adrénaline est principalement assurée par les glandes surrénales. Dans les neurones du système nerveux central la noradrénaline est obtenue par hydroxylation de la dopamine. C'est par méthylation de la noradrénaline que l'on obtiendra de l'adrénaline (ou épinéphrine). La neurotransmission adrénergique intervient dans les manifestations périphériques de la peur que sont par exemple la tachycardie et la tachypnée, elle est aussi responsable de la vigilance par augmentation de l'activité histaminergique. Elle joue un rôle important dans les phénomènes de mémorisation, d'attention, de concentration, mais aussi dans la régulation du sommeil. Il existe deux grands types de récepteurs adrénergiques : les récepteurs alpha et bêta. (Crowell-Davis et Murray, 2006).

**Acétylcholine :** L'acétylcholine, ester acétique d'un aminoalcool, Sur le plan fonctionnel, il s'agit d'un neurotransmetteur excitateur très répandu qui déclenche la contraction musculaire et stimule l'excrétion de certaines hormones. Dans le système nerveux central, elle est entre autre impliquée dans l'éveil, l'attention, la colère, l'agression, la sexualité et la soif. On pense que l'acétylcholine intervient dans les processus mnésiques de la mémoire.

**GABA (ou acide g-aminobutyrique) :** L'acide g-aminobutyrique ou GABA est synthétisé après décarboxylation à partir de l'acide glutamique. Le GABA est présent à haute concentration dans de nombreuses régions du cerveau (10 000 fois plus que les neuromédiateurs monoamines). 10 à 40 % des terminaisons nerveuses dans le cortex cérébral, l'hippocampe et le locus Niger utilisent le GABA

comme neurotransmetteur. Il est considéré comme le neurotransmetteur majeur de l'inhibition. Il possède d'importantes fonctions de régulation au niveau cérébral telles que la vigilance, l'anxiété, la tension musculaire, l'activité épileptique, la mémoire (Millet B et al ,2014).

### **I.2.3 Pharmacologie des addictions**

#### **I.2.3.1 Mode d'action des drogues**

L'usage d'une drogue qui possède une structure similaire ou en partie similaire à celle d'un neurotransmetteur, peut agir de la même façon qu'une clé (neurotransmetteur) dans une serrure (récepteur). En d'autres mots, les drogues peuvent endommager les facultés intellectuelles en bloquant les impulsions nerveuses, en empêchant les neurotransmetteurs de parvenir à l'endroit où ils sont supposés aller ou encore, de produire beaucoup trop ou insuffisamment de neurotransmetteurs. Il en résulte une stimulation exagérée des neurones, ou encore une absence de stimulation ; ce qui empêchera le système nerveux de mener à bien ses fonctions habituelles. Peu importe la manière dont la drogue perturbera le système, le circuit nerveux sera endommagé (Dupuis C, 2009)

Un neuromédiateur joue un rôle clef dans les propriétés addictives des drogues : la dopamine. Les neurones dopaminergiques occupent une place privilégiée dans le système nerveux central, et contrôlent les conduites affectives, les émotions, le plaisir. Ils sont donc la voie commune à l'action de la majorité des drogues. (Seidenberg A et Honegger U, 2001)

#### **I.2.3.2 Le système de récompense dopaminergique**

Les altérations neurobiologiques qui sous-tendent les comportements addictifs se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique.

- Le circuit méso limbique implique un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale, qui projettent, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens, l'amygdale, et l'hippocampe. Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, de la mémoire, et dans les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin.
- Le circuit méso cortical inclut des projections de l'aire tegmentale ventrale vers le cortex préfrontal, orbitofrontal, et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et dans la recherche compulsive des drogues au détriment des autres intérêts et désirs. (Reynaud M et al, 2005)

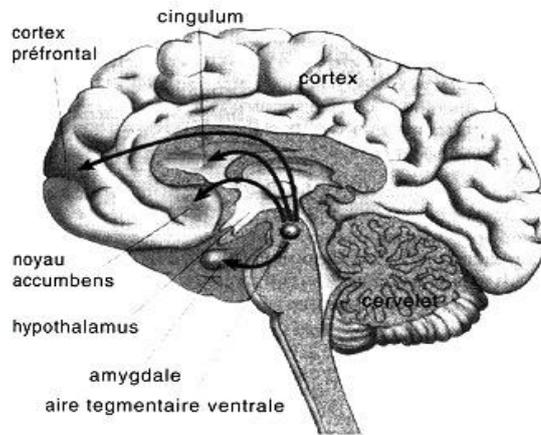


Figure I. 3 : Système de récompense et dépendance (Fabre M, 2012)

Les circuits dopaminergique, méso limbique et méso cortical fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux, et avec d'autres aires par le biais de projections neuronales. Ce système, appelé système de récompense et de punition, ou d'approche et d'évitement, ou de plaisir et de souffrance, est le système qui gère nos désirs, plaisirs, et émotions. Il est programmé et formaté dès l'enfance en fonction des expériences de plaisir et déplaisir corporels puis émotionnels. Il apprend à reconnaître très précocement ce qui est bon ou mauvais pour soi, ce dont on peut s'approcher, ce qu'il faut éviter, puis, par extension, les situations et individus susceptibles de nous faire du bien ou de nous nuire. Une autre modulation essentielle provient de l'axe du stress et de la corticostérone, dont les récepteurs ont été identifiés dans les neurones à la dopamine, et dans les régions du noyau accumbens et de l'amygdale. Chroniquement sollicitée, la corticostérone modifie structurellement le système de récompense, le rendant plus sensible aux drogues d'abus et autres objets d'addiction. Les événements, émotions, et stress préparent ainsi la sensibilité et la réactivité de ce système. (Seidenberg A et Honegger U, 2001)

Les nombreuses substances addictives (nicotine, alcool, cannabis, opiacés, stimulants...) divergent par leurs structures chimiques et leurs modes d'action sur une multitude de cibles moléculaires. Cependant, toutes altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant de manières variées, et plus ou moins directes, la neurotransmission dopaminergique entre les neurones de l'aire tegmentaire ventrale et leurs neurones cibles du noyau accumbens et du cortex frontal.

La réduction par les drogues de l'activité neurochimique des neurones du noyau accumbens a vraisemblablement pour conséquence globale une activation des structures cérébrales supérieures – cortex frontal et système limbique – par un processus de levée d'inhibition. En effet, les neurones du noyau accumbens, cibles ultimes des mécanismes toxiques, sont des neurones GABAergiques. Leur inhibition induit une réduction du freinage GABAergique exercé sur le complexe cortico-limbique et provoque donc indirectement une stimulation de celui-ci. Ainsi en biaisant le fonctionnement du

circuit de récompense, les drogues dénaturent les composantes cognitives et affectives de la motivation et de l'aversion. L'addiction induit au final une désadaptation du système de récompense.

Le dérèglement du système dopaminergique de récompense : Les récompenses naturelles : aliments, boissons, activités sexuelles... et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant la libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale dans le nucléus accumbens. Dans le cas des récompenses naturelles, l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants, mais dans le cas de l'administration d'une drogue, la libération de dopamine est beaucoup plus longue. Le processus le plus névralgique de la toxicomanie, la dépendance, est alors atteinte à la suite de stimulations répétitives du complexe aire tegmentale ventrale/noyau accumbens. La toxicomanie devient un besoin compulsif stable car les fortes stimulations toxiques du circuit dopaminergique conduisent à de profondes et durables altérations des mécanismes de motivation/aversion. De plus, la réponse à la prise de drogue n'est pas influencée par un phénomène d'habituation : chaque nouvelle prise de produit entraînera une libération dopaminergique. (Bartolami S, 2004)

### I.3 Classification des psychotropes

Au cours du XXe siècle, plusieurs classifications des drogues ont été établies en prenant en compte leur origine, leurs effets, leur famille pharmacologique, leur activité sur le système nerveux, leur dangerosité, leurs implications sociales ou leur statut juridique. Les classifications se font sur la base de critères issus de notre « grille de lecture » du monde, et portent donc l'empreinte de notre culture et de nos valeurs. (dzodzo E. k, 2011)

#### A- Classification selon les effets :

**Classification selon Lewin 1924** : il qualifiait de poison de l'esprit en cinq groupes en leur donnant des noms latins selon leurs effets

*Tableau I. 1 : classification des psychotropes selon les effets*

Nom	Produits	Exemple
Euphorica	les opiacés	morphine
Phantastica	produits hallucinogènes	chanvre indien
Inebriantia	produits qui induisent une dépression	alcool
Hypnotica	calmants et somnifères	barbituriques

Excitantia	stimulants	caféine
------------	------------	---------

Cette classification bien que claire et simple présente ses limites dans le fait qu'elle ne classe pas les produits psychotropes récents et qu'elle ne tient pas compte du fait que l'effet peut varier selon la dose ainsi la cocaïne utilisée à l'époque comme anesthésiant est présentée comme un calmant alors que c'est un stimulant (Sanogo Dj S, 2006)

### Classification selon Delay et Deniker (1957) :

Delay et Deniker proposent une classification dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens. Cette classification est basée sur la notion de « tonus mental » établie par Janet, où interviennent, comme éléments constitutifs et toujours en remaniement, la vigilance et l'humeur c'est la plus utilisée elle distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le SNC (tableau I.2) :

Tableau I. 2 classification des psychotropes selon delay et deniker (1957)

Classification des substances psychotropes		
Type d'action	Principaux groupes	
<b>Psycholeptiques</b> Psycho sédatifs	Fonction noétique : <b>Nooleptiques</b> (hypnotiques)	1. Barbituriques(BBT) : Secobarbital, Butobarbital (Risque toxicomanogène, inducteur enzymatique) 2. Non barbituriques : Nitrazepam (Mogadon <sup>R</sup> ), Triazolam (Halicon <sup>R</sup> ), Temazepam (Normison <sup>R</sup> ), Zolpidem (Stilnox <sup>R</sup> ), Prométhazine (Phenergan <sup>R</sup> ), Alimemazine(Theralene <sup>R</sup> )
	Fonction thymique : <b>Thymoleptiques</b> 1. tranquillisants mineurs (Anxiolytiques) 2. tranquillisants majeurs (neuroleptiques)	1. Anxiolytiques : a-BZD : Bromazepam (Lexomil <sup>R</sup> ), Prazepam (Lysanxia <sup>R</sup> ), Alprazolam (Xanax <sup>R</sup> ), Chlorazepate Dipotassique (TranxenE <sup>R</sup> ), b-Non BZD : Hydroxyzine (Atarax <sup>R</sup> ). 2. Neuroleptiques : Chlorpromazine (Largactil <sup>R</sup> ), Sulpiride(Dogmatil <sup>R</sup> ), Levomepromazine (Nozinan <sup>R</sup> ), Haloperidol (Haldol <sup>R</sup> ), Risperidone(Risperdal <sup>R</sup> )

<b>Psychoanaleptiques</b> = Psycho stimulants	Fonction noétique : <b>Nooanaleptiques</b> Stimulants de la vigilance	1. Psychamines (amphétamine), Amfepramone (Anorex <sup>R</sup> ) 2. Anti-anoxiants=cérébro protecteurs 3. défatigants : psycho énergisants Acide ascorbique (vitamine C) Dérivés d'acides aminés : SARGENOR <sup>R</sup>
	Fonction thymique : <b>Thymoanaleptiques</b> Stimulants de l'humeur	Antidépresseurs :Clomipramine(Anafranil <sup>R</sup> ), Amitryptiline (Laroxyl <sup>R</sup> ), Fluoxetine (Prozac <sup>R</sup> ), Sertraline (Zoloft <sup>R</sup> ), Venlafaxine (Effexor <sup>R</sup> ), Milnacipram (Ixel <sup>R</sup> ), Toloxatone (Humoryl <sup>R</sup> ), Moclobemide (Moclamine <sup>R</sup> )
<b>Psychodysleptiques</b> =perturbateurs psychiques	/	1. Stupéfiants : Morphine, Héroïne, opium 2. Hallucinogène : Mescaline, Ketaline, LSD 3. Substances Enivrantes : alcool....etc.
<b>Psycho-isoleptiques</b> = Normothymiques = Thymorégulateurs Stabilisateurs psychiques	/	1. Sel de lithium : Carbonate de lithium (Teralithe <sup>R</sup> ) Gluconate de lithium(Neurolithium <sup>R</sup> ) 2. autres : Carbamazepine(Tegretol <sup>R</sup> )

## B- Classification selon l'OMS :

Cette classification a surtout une portée juridique

**Classification de l'OMS 1971** : l'organisation mondiale de la santé établit une classification des substances psychotropes en évaluant leur danger selon trois critères : dépendance psychique ; dépendance physique et tolérance (accoutumance) cette classification est imprécise dans ses évaluations et la liste des psychotropes pris en compte est incomplète le tabac ou les tranquillisants n'y sont pas pris en compte.

**Classification du rapport pelletier 1978** : applique la classification de l'OMS à l'ensemble des psychotropes juridiquement réglementés dans son rapport de la mission d'études sur l'ensemble des problèmes de la drogue les évaluations s' échelonnent de 0 à 4( aucune tolérance à très fortes ) . (Denis R et coll. ,2004)

## Chapitre II : Toxicologie monographique

### II.1 Les benzodiazépines (BZD)

Le chimiste américain d'origine polonaise Sternbach fit la synthèse vers le milieu des années 50 de dérivés des 3 oxydes de quinazoline, en raison de leur application éventuelle dans le domaine des colorants. En fait, à partir de la réaction chimique utilisée par Sternbach, une nouvelle substance prit naissance d'une façon inattendue par agrandissement du cycle pyrimidine en cycle diazépine ; il s'agissait du nouveau cycle benzodiazépinique. Le pharmacologue Randall découvrit que cette substance bientôt appelée chlordiazépoxyde avait des propriétés relaxantes musculaires, sédatives et anticonvulsivantes. (Haefely M, 1998). Les benzodiazépines constituent les substances les plus largement prescrites du groupe des hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques. Elles sont utilisées dans un grand nombre de domaines médicaux et ont été considérées pendant longtemps comme étant la thérapie de choix dans maints troubles neuropsychiatriques. Généralement bien tolérées, elles sont aujourd'hui plus controversées, notamment parce qu'elles peuvent être à l'origine d'abus, voire de tolérance et de dépendance. Les recommandations cliniques actuelles proposent de les remplacer par d'autres substances jugées moins dangereuses. (Cloos J, 2016)

#### II.1.1 Propriétés physicochimiques

La classe des benzodiazépines se caractérise par une importante homogénéité structurale. La structure de base est la 1,4-benzodiazépine (figure II.1) qui admet de nombreuses substitutions et permutations. Le chef de file des benzodiazépines est le chlordiazépoxyde (Librium) (Kintz P, 1998). Les benzodiazépines sont des bases faibles (non dissociées au pH physiologique) et en générale elles se dissolvent mal dans l'eau ; le chlordiazépoxyde et le midazolam sont des bases un peu plus fortes et forment des sels hydrosolubles (à des pH d'environ 4). (Haefely M, 1998)

Structure générale :

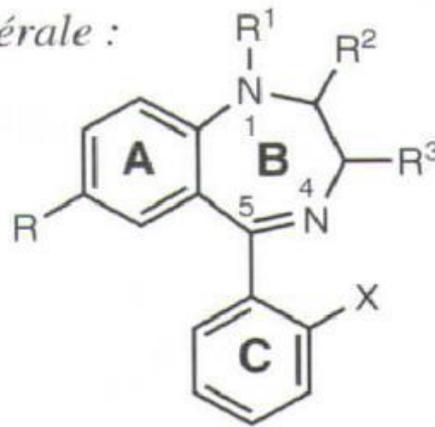


Figure II. 1 : structure générale des benzodiazépines (Haefely M, 1998)

### II.1.2 Relation structure activité

- Cycle A : la présence en position 7 d'un groupement attracteur d'électrons est nécessaire à l'activité. Celle-ci est généralement d'autant plus élevée que le substituant est plus attracteur à l'exception du fluor on a l'ordre suivant :  $\text{NO}_2 = \text{CF}_3 > \text{BR} > \text{CL} > \text{CH}_3 > \text{F} > \text{H}$ . Les dérivés 7 nitro sont plus généralement hypnotiques comme le clonazépam alors que les dérivés halogénés sont essentiellement anxiolytiques (diazépam)
- Cycle B : la présence en position 1 d'un groupement méthyle ( $\text{CH}_3$ ) accentue l'activité. Les dérivés présentant un groupe carboxylique sur le sommet 3 sont des prodrogues et forment un métabolite actif par décarboxylation.
- Cycle C : toutes les benzodiazépines présentent sans exception en position 5 un reste aromatique. la substitution en ortho par un halogène augmente l'activité dans l'ordre  $\text{F} > \text{cl} > \text{H}$ .
- Cycle supplémentaire : certaines 1,4- benzodiazépines présentent un cycle supplémentaire accolé au cycle B sur les sommets 1 et 2 : Cycle thiazole et Cycle imidazole. La suppression du noyau aromatique en position 5 comme dans le cas d'une imidazo-benzodiazépine (flumazénil : anxate) entraîne une forte affinité pour les récepteurs benzodiazépiniques tout en supprimant les effets pharmacologiques (activité antagoniste). Le flumazénil pourra être utilisé comme antidote lors d'absorption trop importante de BZD ou chez les patients sous sédation par les benzodiazépines après une opération chirurgicale. (SY.Boubacar, 2002)

### II.1.3 Toxicocénitique

- Absorption : Elle intervient en générale rapidement et est plus ou moins importante selon la voie d'administration. Elle est : pratiquement complète par la voie orale ; variable par la voie rectale ; plus lente par voie intramusculaire ; rapide et complète par voie intraveineuse, mais les injections doivent être faites lentement afin d'éviter les thrombophlébites. après ingestion, les concentrations plasmatiques maximales sont souvent atteintes en une à trois heures.
- Distribution : La fixation protéique dépasse souvent 80% au niveau sanguin. En raison de leur lipophilie, les benzodiazépines traversent la barrière hémato-méningée et la barrière placentaire. Leurs demi-vies plasmatiques sont très variables. Elles peuvent être courtes (1 à 8 heures) moyenne (10 à 38 heures) ou longues (47 à 200 heures)
- Métabolisme : Les benzodiazépines subissent un métabolisme oxydatif, s'accompagnant de déalkylation d'hydroxylation .les groupements nitrés peuvent être réduits en groupement aminés, eux mêmes pouvant donner lieu à une acétylation, etc. On note parfois l'ouverture du cycle diazépinique. Certains des métabolites formés possèdent une activité pharmacologique.
- Elimination : Elle se fait principalement par l'urine ou l'on retrouve un faible pourcentage de formes inchangées. Mais surtout des métabolites. Lesquels peuvent être conjugués, elle est en règle générale relativement lente. une excrétion biliaire est aussi signalée. Les benzodiazépines peuvent également passer dans le lait, les cheveux, la sueur, etc. (Alain V, Aubert C, 2005)

#### II.1.4 Mécanisme d'action (mécanisme d'addiction)

Les neurones dopaminergiques du système mésolimbique sont sous le contrôle de neurones GABAergiques. La sécrétion de GABA par les neurones GABAergique exerce une inhibition au niveau des neurones dopaminergiques. Lorsque les benzodiazépines se fixent sur le récepteur GABA A, il ya une diminution de la libération du GABA entraînant une levée de l'inhibition exercée sur les neurones dopaminergiques. Il en résulte une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine

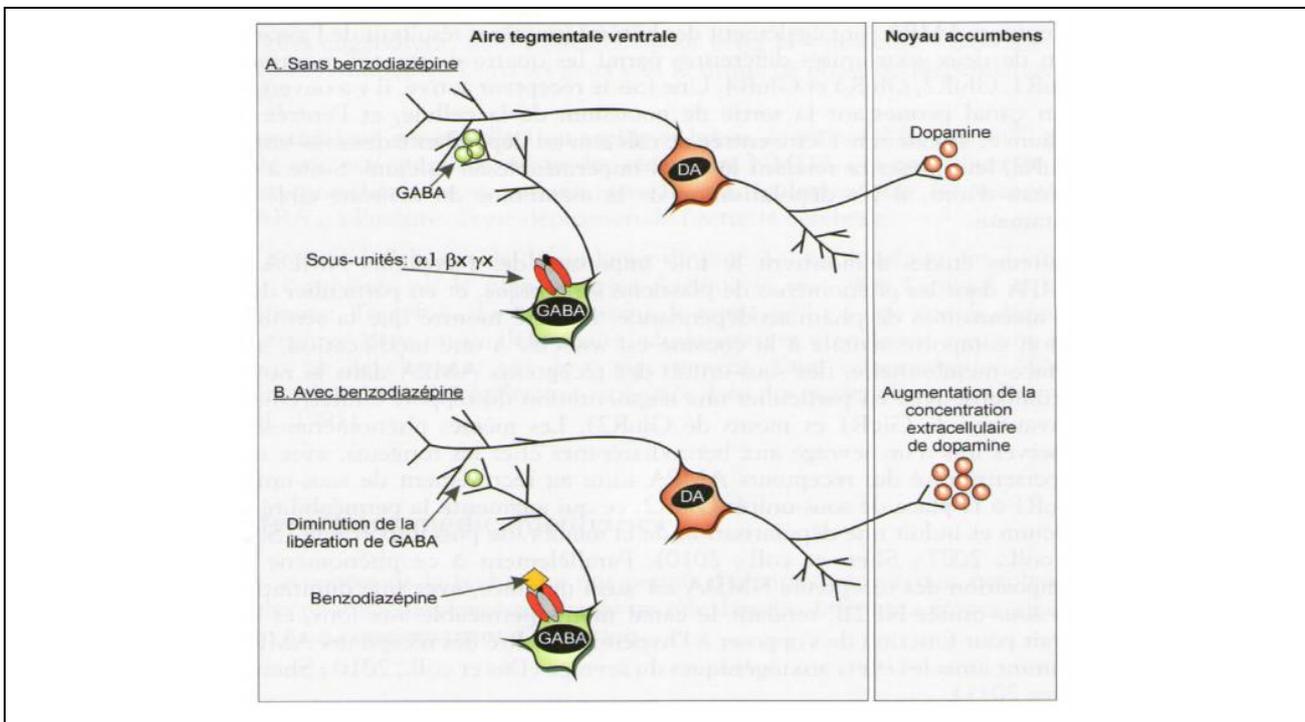


Figure II.2: Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système (Stephen M.S, 2010)

La dopamine entraîne une sensation de plaisir. Cependant, à la différence d'un plaisir naturel, la récompense induite par le médicament entraîne une telle décharge agréable de dopamine sur les récepteurs dopaminergiques que ces derniers ont un désir impérieux d'avoir de nouveau la substance pour libérer encore de la dopamine. Ainsi le patient va rechercher à obtenir cette sensation de bien-être en consommant de nouveau une benzodiazépine. C'est cette activation indirecte de la voie dopaminergique qui serait donc en partie responsable de la dépendance aux benzodiazépines (Stephen M.S, 2010)

La prescription d'hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, ne doit pas être banalisée, car, si elle facilite le sommeil, elle ne résout pas les causes de l'insomnie et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves. Leur usage requiert le respect de règles précises : dose minimum utile, limitation dans le temps (< 28 j), information du patient sur la durée du traitement, ses modalités d'arrêt et ses effets indésirables, réévaluation programmée de la situation, anticipation sur les modalités d'arrêt. (Haute autorité de santé 2017)

### II.1.5 Intoxication aigue

#### Symptomatologie :

Les intoxications aigue par benzodiazépines seules sont à l'origine d'un coma calme hypotonique rarement très profond mais qui peut s'accompagner de complications respiratoires les

benzodiazépines de courte durée provoquent des comas qui s'aggravent rapidement toutes les benzodiazépines potentialisent très fortement les effets déresseurs du système nerveux central des autres psychotropes sans oublier l'alcool avec le risque respiratoire que cela représente (Saviuc P ET Castot. A, 2000)

### II.1.6 Traitement de l'intoxication aigue

A dose toxique ou en présence de signes de gravité l'hospitalisation s'impose par des moyens appropriés médicalisés ou non en fonction de la dose de l'état clinique du délai entre la prise du toxique et la découverte du patient

- Traitement symptomatique : Le traitement symptomatique est suffisant dans la majorité des cas pour les intoxications vues précocement une dose unique de 50 g de charbon activé peut être administrée, un état de coma impose une intubation trachéale et une ventilation assistée.
- Traitement spécifique : Depuis 1987 est commercialisée le flumazénil sous forme injectable c'est un antagoniste pur et spécifique des benzodiazépines au niveau de leurs récepteurs cérébraux sans effets pharmacologique propre effet clinique est rapide et spectaculaire en 30 secondes à 3 minutes. La courte durée d'action impose le plus souvent des réinjections successives ou une perfusion continue afin d'éviter le ré endormissement (Vincent D et Gaelle H, 1999)

### II.1.7 Intoxication chroniques

La majorité des risques liés à l'utilisation chroniques des BZD sont :

- une tolérance caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines.

La tolérance aux hypnotiques survient rapidement contrairement à celle des anxiolytiques qui survient beaucoup plus lentement. En effet après quelques semaines d'absorption quotidienne de benzodiazépines à visée Hypnotique, les phases de sommeil reviennent au niveau prétraitement. Le mécanisme d'action est simple, pour pallier la présence continue du médicament dans L'organisme, différentes séries d'ajustements se mettent en place, dans le but d'annuler les effets de celui-ci. Ainsi lors de l'administration de benzodiazépines, l'organisme va s'adapter en diminuant le nombre de récepteurs aux benzodiazépines, ayant pour conséquence une diminution de l'activité inhibitrice exercée par les benzodiazépines et le GABA (Stephen M-S, 2002)

- Une dépendance : Tout traitement par les benzodiazépines et apparentées, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose utilisée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance

- L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale, peut entraîner un phénomène de sevrage. Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale. On peut observer une insomnie, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, une tension musculaire et une irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires et convulsions. (Methalie R, 2013)

La sévérité et la durée du syndrome de sevrage varie en fonction du patient, de la benzodiazépine utilisée (temps de demi-vie court ou long) et de la vitesse de décroissance des posologies. La sévérité du syndrome est associée aux facteurs suivants :

- La rapidité de diminution des posologies
- La consommation d'une posologie élevée
- La demi-vie d'élimination de la benzodiazépine courte
- L'existence d'une dépression associée
- La surconsommation régulière l'alcool ou de d'autres substances actives (Stephen M, Stahl, 2010)

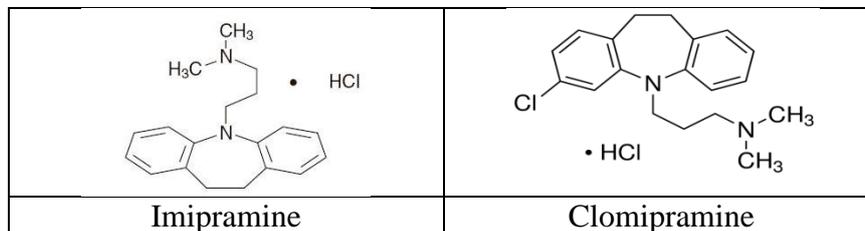
## II.2 Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques (thymoanaleptiques) selon la classification de Delay et Deniker (1953), ils sont capables d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale. L'intérêt des antidépresseurs est de corriger une symptomatologie handicapante pour le sujet et la société.

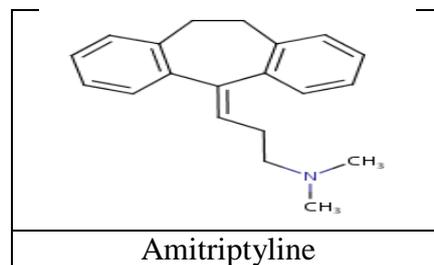
### II.2.1 Structure chimique

Les dérivés tricycliques forment un groupe homogène sur le plan structurale et surtout sur les plans pharmacologiques et thérapeutique, selon la structure chimique on peut citer pour exemple :

Dérivés dibenzazépines



Dibenzocycloheptène



## II.2.2 Toxicocinétiques

- **Absorption :** Aux doses thérapeutiques, les antidépresseurs sont absorbés plus ou moins rapidement (2 à 8h) au niveau de tractus gastro-intestinal. En cas d'ingestion massive, l'absorption digestive des composés à propriétés anti cholinergiques (notamment) est plus lente, du fait du ralentissement du péristaltisme.
- **Distribution :** Au cours du premier passage dans le foie, une proportion parfois élevée de la dose ingérée peut être métabolisée (first-pass effect), entraînant une biodisponibilité réduite (le plus souvent entre 25 et 70%). Au niveau sanguin les antidépresseurs se lient en générale intensément aux protéines plasmatiques, la fraction libre allant (sauf exception) de 1 à 30%. Les teneurs de plasma et des érythrocytes sont à peu près équivalentes ; donc, pour apprécier les concentrations circulantes, le dosage sur le plasma (fraction totale, libre et combinée) est suffisant. Du fait de leur lipophilie, ils possèdent une grande affinité tissulaire et

se distribuent dans le foie, le rein et les surrénales, la rate, le poumon le cœur, le cerveau, etc. Leurs volumes de distribution sont donc généralement élevés.

- **Métabolisme** : Les antidépresseurs subissent principalement au niveau hépatique, des biotransformations quantitativement importantes. Ainsi les amines tertiaires fournissent majoritairement des amines secondaires, qui possèdent habituellement une activité antidépressive : par exemple l'imipramine aboutit à la désipramine, elles forment également des dérivés hydroxylés, qui peuvent se prêter à des conjugaisons notamment avec l'acide glucuroniques. Les amines secondaires se transforment préférentiellement en dérivés hydroxylés (qui peuvent aussi se conjuguer) et secondairement en amine primaires généralement inactives. Une rupture oxydative de la chaîne latérale peut parfois intervenir. Certains des dérivés hydroxylés formés sont pharmacologiquement actifs, malgré une liposolubilité diminuée. Lors de la détermination de concentrations plasmatiques de ces médicaments il sera donc nécessaire de prendre en compte les produits inchangés et les métabolites actifs.
- **Élimination** : L'élimination se fait essentiellement par l'urine accessoirement par les fèces. une élimination salivaire a été signalée. Quant à l'exception pour le lait elle peut atteindre des concentrations de même ordre de grandeur que celle mesurées dans le plasma. (Alain V, 2005)

### II.2.3 Mécanisme d'action

- **dose thérapeutique** : Les antidépresseurs tricycliques augmentent la concentration de neurotransmetteurs dans la fente synaptique en inhibant la recapture présynoptique des monoamines, particulièrement la noradrénaline et la sérotonine, et en diminuant la sensibilité des récepteurs post synaptiques noradrénergiques («down-régulation»). (Ansseau M, Pitchot W, 2007)
- **dose toxique** :

- Inhibition de la recapture de NT centraux : dépassement des effets recherchés : euphorie ou anxiété.
- Propriétés anti cholinergiques (= atropiniques) par blocage des récepteurs cholinergiques centraux et périphériques
- Propriétés antihistaminiques par blocage des récepteurs H1 et H2, effet sédatif voir hypnotique.
- Blocage des récepteurs alpha-synaptiques : responsable des effets hypotenseurs
- Abaissement du seuil épiléptogène : convulsion.

- Effet Stabilisant de Membrane (ESM) : élargissement du QRS +++QT : arythmie : inotrope (-).  
(Nelson JC ,2004)

## II.2.4 Intoxication aiguë

### ➤ Symptomatologie de l'intoxication aiguë :

Phase de latence (1- 4h);ensuite apparition des premiers symptômes:

- *Signes neuropsychiques* : les premiers à apparaître :
  - troubles nerveux : agitation, délire, tremblement des extrémités, difficulté d'élocution ;
  - coma (60% des cas) : peu profond, courte durée  $\leq 24h$ «*piège clinique*»;
  - syndrome pyramidal : hypertonie, hyperreflexie tendineuse, reflexe cutaneo---plantaire bilatérale en réflexion,...
  - convulsion : crise unique le plus souvent (état de mal convulsif).
- *Signes anticholinergiques*:(atropine---like)
  - tachycardie sinusale: Signe le plus constant ;
  - mydriase bilatérale peu réactive: apparition rapide ;
  - sécheresse cutaneo---muqueuse: bouche +++ ;
  - rétention urinaire ;
  - constipation: persiste plusieurs jours après la phase aigüe, risque occlusif.
- **Troubles cardio---vasculaires:** Les ADT sont des *cardiotoxiques directs*. Ces troubles déterminent la gravité des intoxications aiguës, orientent le pronostic et sont d'apparition brutales :
  - Perturbation de l'E.C.G. : accentuation de la tachycardie sinusale ; trouble de la repolarisation (arythmies, arrêt cardiaque).
  - Modifications hémodynamiques : hypotension, arrêt cardio-circulatoire. Aggravation de l'état si association avec IMAO, médicaments cardiotropes (Eyer Fet al, 2009)

### ➤ Traitement de l'intoxication aiguë :

Symptomatique :

- Monitoring: surveillance clinique+ E.C.G.
- Intubation et ventilation mécanique

- Convulsion : diazépam I.V.
- Correction de l'hypotension artérielle
- Correction des troubles du rythme.

Evacuateur :

- Lavage gastrique (efficace jusqu'à la 12ème heure) ;
- Administration de charbon active. (Descotes J, 2000)

### II.2.5 Intoxication chronique

Les antidépresseurs peuvent provoquer une accoutumance psychologique, cependant ils ne provoquent pas de dépendance physique. Des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges ou troubles du sommeil.

Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue du syndrome de sevrage. Ce syndrome survient dans les jours suivant l'arrêt du traitement et peut durer une semaine en moyenne.

Il est important de respecter et de faire respecter par le patient et son entourage Les règles d'arrêt de traitement, consistant en une diminution progressive De la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes. Dans le cas d'un syndrome de sevrage, il est important de rassurer Le patient sur le caractère transitoire des symptômes, de revenir temporairement Si nécessaire à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de Reprendre un sevrage encore plus progressif. (Maneeton et al, 2000)

### II.3 Les opioïdes

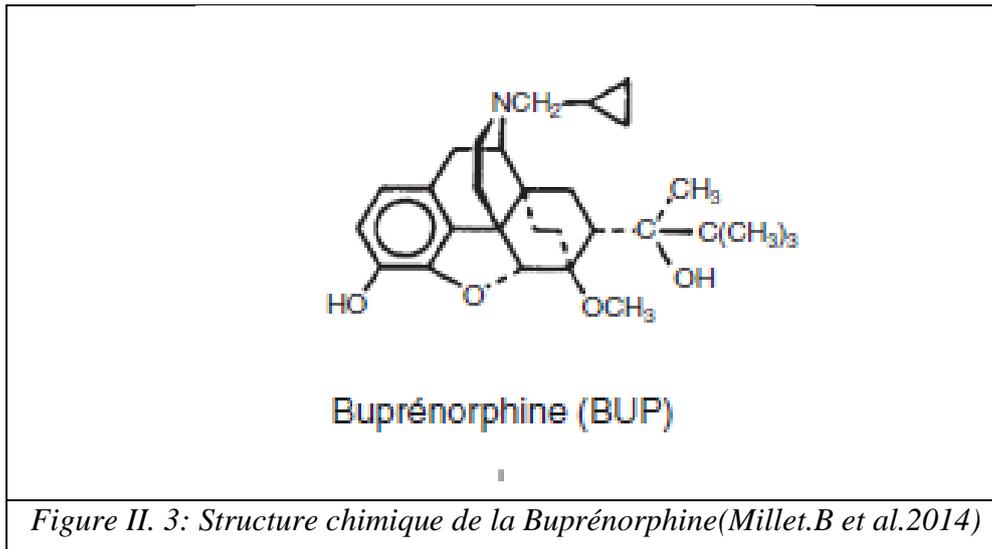
L'opium est connu depuis l'antiquité pour son action psychodysléptique et analgésique. Ces alcaloïdes ont été isolés au 19<sup>ème</sup> siècle et son principe actif principal, la morphine est le chef de file des analgésiques centraux, la classe des morphiniques comporte actuellement des dérivés plus puissants obtenus par héli synthèse et synthèse. Ces produits ont permis de mettre en évidence les récepteurs endogènes de ces substances (récepteurs mu, kappa,) et les substances opioïdes de l'organisme (enképhalines et endorphines peptidiques). (charpentier.B et al 2004)

Parmi ces produits On va traiter le profil toxicologique de la buprenorphine et le tramadol.

#### II.3.1 La buprénorphine

- **Propriétés physico chimiques :**

La buprénorphine est un opiacé semi-synthétique présentant une structure tricyclique comparable à celle de la morphine. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle appartient à la famille des opioïdes puissants. (Pepin G, 1998)



La très grande affinité de la buprénorphine pour certains récepteurs opiacés et son caractère très lipophile expliquent sa très faible vitesse de dissociation. Cette caractéristique a deux conséquences :

- peu de phénomènes de sevrage (environ trois fois moins marqué qu'avec la morphine). Il existe surtout chez les morphino ou les héroïno-dépendants.
- un blocage de ses effets par les antagonistes opiacés seulement si ces derniers sont administrés avant elle. (vidal, 2006)

### ➤ Toxicocénitique :

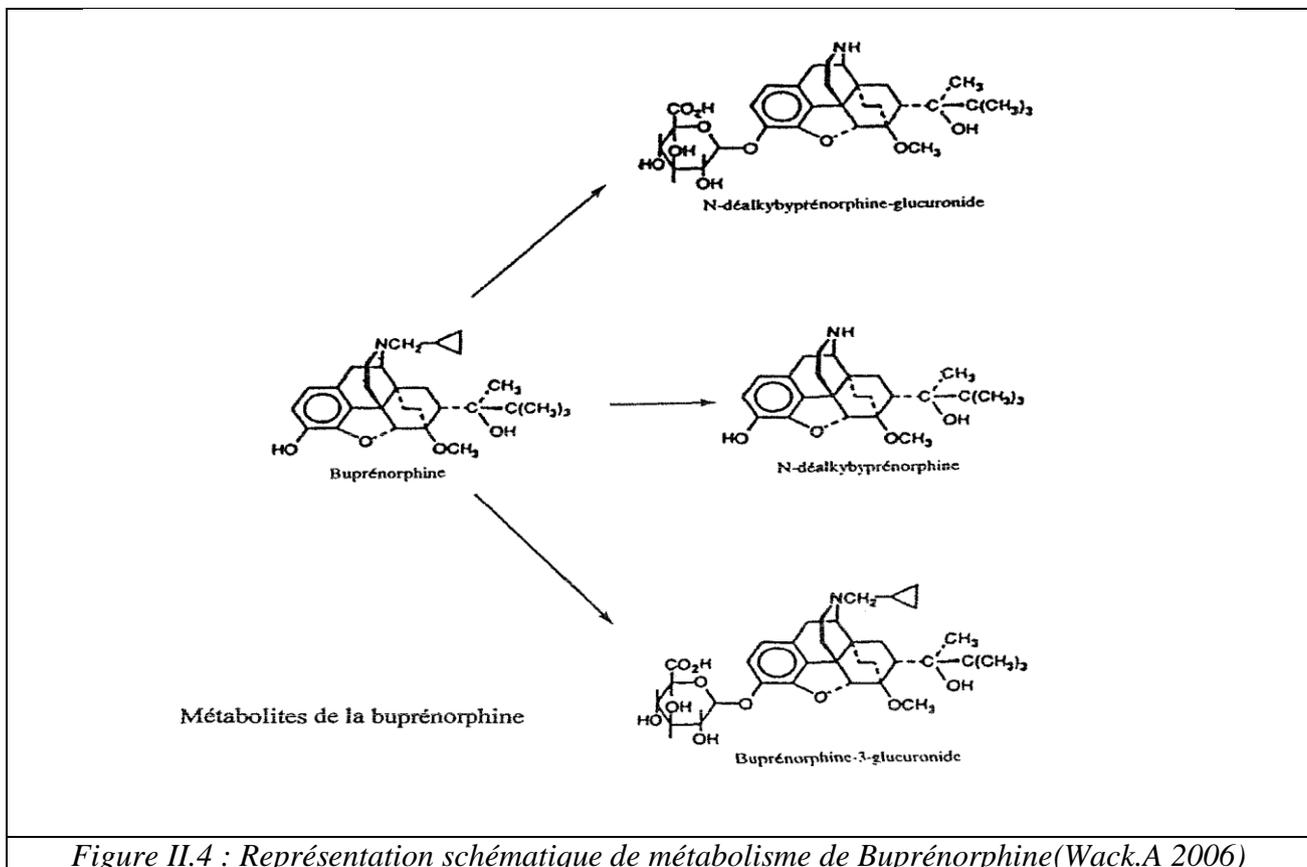
**Absorption :** Administrée par voie orale, elle est largement inactivée lors du premier passage hépatique, sachant que moins de 20 % passe dans la circulation systémique. L'administration sublinguale permet de l'éviter ; 81 % sont absorbés en huit minutes. Le pic plasmatique a lieu 90 minutes après l'absorption. La bio disponibilité varie de 25 à 55 % par voie sublinguale. La relation dose-concentration est linéaire entre 2 et 16 mg.

**Distribution :** La buprénorphine est liposoluble et lipophile :

- la lipophilie favorise sa fixation rapide, forte et durable au niveau du Système nerveux central.
- son caractère liposoluble explique sa diffusion très rapide dans les Tissus et au niveau de la barrière hémato-méningée. Ainsi les taux cérébraux sont supérieurs aux taux plasmatiques. Cette Fixation

tissulaire est durable, ce qui explique sa durée d'action de plus de 24 heures et qui explique une prise journalière malgré une demi-vie plasmatique d'élimination brève (3 à 5 heures).

**Métabolisme :** Le métabolisme est hépatique. Elle y subit une N-déalkylation conduisant à la norbuprénorphine et une glucuroconjugaison conduisant à trois métabolites (Ndéalkybyprénorphine-Glucuronide, N -déalkybyprénorphine, Buprénorphine-3-lucuronide). Ces métabolites sont quasi inactifs (faible activité agoniste  $\mu$ ) et ne franchissent pas la barrière hémato-méningée.



**Élimination :** La buprénorphine est éliminée à 80 % dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucurono-conjugués et à 20 % dans les urines. En raison de son caractère très lipophile et d'une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, son élimination est longue (20 à 25 heures). (PEPIN G, 1998)

#### ➤ Mécanisme d'action :

La buprénorphine agit comme un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et comme un antagoniste des récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  au niveau du système nerveux central. Comme le blocage des récepteurs  $\delta$  diminue l'effet  $\mu$ , la buprénorphine a un effet antagoniste prédominant à dose élevée et un effet agoniste prédominant à dose faible ou modérée. Ainsi, la buprénorphine a un effet antalgique puissant et provoque une dépression respiratoire moins intense que l'héroïne, dose dépendante et avec un effet

plateau au-delà d'une certaine dose. Donc, il existe une relation dose-effet sans risque d'overdose en monothérapie. (GIBIER L, 2002)

### II.3.2 Le chlorhydrate de tramadol

- **Etat naturel :** En 2013, une équipe française a identifié le tramadol à l'état naturel dans les racines d'un pêcher africain (*Nauclea latifolia*), à la concentration de 0,4%. Pour la première fois, un médicament de synthèse est découvert dans une source végétale à des concentrations cliniquement significatives. ( Boumendjel A et al 2013)



Figure II. 5: *Nauclea latifolia*, fruit et fleur 3 (Mamadou. B,2012)

- **Propriétés physicochimiques :** Le tramadol, de formule brute  $C_{16}H_{25}NO_2$  a une structure proche de la codéine et de la morphine (figure II.6). Sa formule chimique est (1RS, 2RS)-2-[(diméthylamino)-Méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)-cyclohexanol. Il est commercialisé sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères. Le tramadol a l'aspect d'une poudre cristalline blanche. Il est pratiquement inodore et a un goût amer. C'est une base faible avec un pKa de 9,41. (Grunenthal, 2005)

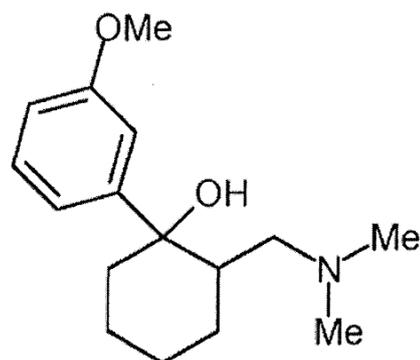


Figure II. 6 : Structure chimique du tramadol (Küçük A, Kadioğlu Y 2005)

➤ **Toxicocinétique :**

**Absorption :** Après la prise de tramadol per os, l'absorption digestive est d'environ 90%, quel que soit l'heure de la prise (peu de modification notamment par la prise alimentaire). (Scott LJ, Perry CM, 2000).

**Distribution :** Le tramadol se lie faiblement aux protéines plasmatiques (taux de fixation de 20% environ). La molécule diffuse bien dans les tissus vascularisés, notamment par ordre décroissant dans le foie, les reins, les poumons, le cœur et le cerveau. Le tramadol passe la barrière hémato-encéphalique et placentaire. Il diffuse également en très faible quantité dans le lait maternel (environ 0,1% de la dose administrée). (Kukanich et Papich, 2004)

**Métabolisme :** Le métabolisme est à 85% hépatique et fait intervenir le complexe enzymatique cytochrome P450. Il s'effectue selon deux étapes essentielles : par N-déméthylation et par O-déméthylation, puis par conjugaison (glucuronique et sulfurique) des produits de la O-déméthylation.

Le O-desméthyltramadol (M1) et le N, O-desméthyltramadol (M5) sont les métabolites principaux ; M1 est le seul pharmacologiquement actif. (Steagall et al, 2008). Il se présente, comme la molécule mère, sous forme d'un mélange racémique. Le (+) M1 interagit avec les récepteurs  $\mu$  et le (-) M1 avec les récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques. L'affinité du (+) M1 pour les récepteurs  $\mu$  est 200 fois plus puissante que celle du (+) tramadol. Le pouvoir analgésique du tramadol est essentiellement dû à (+) M1 bien que les énantiomères de la molécule mère agissent en synergie avec les énantiomères de M1. (Gillen C et al, 2000)

**Élimination :** L'élimination du tramadol et de ses métabolites est en majeure partie assurée par les voies urinaires (90%). La quasi-totalité du produit marqué est éliminé dans les 72 heures après l'administration ; la demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures : 6.3 h. +/- 1.4 Pour le tramadol et 7.4 h. +/-1.4 pour son métabolite M1 (étude chez le volontaire sain). La faible élimination fécale (0.5% de la dose administrée) ainsi que l'évolution des concentrations sériques démontrent qu'il n'y a pas d'élimination biliaire ni de recirculation Entéro-hépatique. (Levine B et al. 1997)

➤ **Mécanisme d'action :**

Le tramadol est un antalgique de palier II selon la classification de l'OMS. Il a une action centrale analgésique avec deux mécanismes d'action distincts mais complémentaires, opioïde et non opioïde :

Il agit comme un agoniste pur et non sélectif des récepteurs opioïdes  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta).

Il inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et de la Sérotonine et augmente la libération de la sérotonine. (Raffa RB. 1996)

### II.3.3 Intoxication aux opiacés

#### ➤ Intoxication aiguë

Les morphiniques ont bien d'autres effets que l'analgésie. Si le produit est administré à des sujets sans antécédents il provoque souvent une dysphorie associée à des nausées, parfois une euphorie accompagnée de somnolence ou d'hyperactivité. A l'injection intraveineuse succède immédiatement une sensation brutale, physique, de tout le corps appelée flash. En cas de surdosage, la mort peut survenir par paralysie respiratoire bulbaire. Quelle que soit la voie d'administration, les morphiniques provoquent une bradypnée, une bradycardie et surtout un myosis.

#### ➤ Intoxication chronique :

Elle se caractérise surtout par :

- des troubles psychiques (caractères replié, apathie, diminution de l'attention, trouble de la mémoire, etc.) ; amaigrissement, cachexie ;
- constipation tenace et aménorrhée tiennent lieu de complications.

L'administration de tous les opiacés s'accompagne invariablement de l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique et psychique ces manifestation varient en intensité suivant les opiacés. Bien que la tolérance apparaisse dès la première administration d'un opiacé elle ne se manifeste cliniquement qu'après deux à trois semaines de traitement et ne se développe pas de façon égale pour toute les actions des opiacés .elle le fait par exemple rapidement pour l'effet analgésique et émétique ainsi que pour la dépression respiratoire .par contre elle est inexistante pour l'expression de myosis, de la constipation et de l'effet convulsivant éventuel.

Il existe enfin une tolérance croisée entre les différents opiacés .le développement d'une tolérance est nettement moins prononcé pour les agonistes partiels et agonistes antagonistes .il faut noter qu'il y n'ya pas de tolérance pour les actions antagonistes des agonistes antagonistes, ni pour celles des antagonistes purs.

La prise chronique d'opiacé s'accompagne également de développement d'une dépendance physique. Celle-ci se définit par l'apparition d'un syndrome de sevrage lorsque la prise d'opiacé est arrêtée brusquement, ou à la suite de l'administration d'un antagoniste pur. Ce syndrome de sevrage

comporte les signes suivants : rhinorrhée, larmoiement, baillement, frissons, hyperventilation, hyperthermie, mydriase, myalgies, diarrhée, vomissement, anxiété. Les signes du syndrome de sevrage sont éliminés par l'administration d'un agoniste. Le degré de sévérité et la durée du syndrome de sevrage varient selon les opiacés. (Magistretti P-J, 1998).

### ➤ **Traitement des intoxications aux opioïdes :**

Le traitement est médical, psychologique et social.

#### • **Le traitement de l'overdose**

Le décès survient par "oubli de respirer". En l'absence de tout moyen médical, il convient de surveiller la fréquence respiratoire du patient et de le stimuler en cas de pause respiratoire. En milieu hospitalier, les principes sont, outre la stimulation, l'oxygénothérapie et l'utilisation d'un antagoniste spécifique des opioïdes : la naloxone.

#### • **Le traitement du sevrage**

Le sevrage a lieu en milieu ambulatoire ou hospitalier, car, en cas d'échec, un risque de passage à l'acte et d'isolement social existe. La lutte contre les symptômes de sevrage est toujours difficile et assez peu couronnée de succès. En effet, moins de 5 % seulement des patients obtiendront une abstinence définitive en opiacés et les risques de voir apparaître des co-addictions de compensation (alcool, cannabis, cocaïne) sont très élevés, associés à une surmortalité par suicide si on les compare aux patients substitués. L'attention porte sur le sommeil, l'anxiété par la prescription d'aliménazine (Théralène®), cyaménazine (Tercian®) ou de benzodiazépines de type diazépam (Valium®). Les spasmolytiques sont peu efficaces, de même que les antalgiques périphériques ; on utilise souvent un  $\alpha$ 2-bloquant, la clonidine (Pillon F, 2009)

## **II.4 Les antiépileptiques**

### **II.4.1 Les barbituriques (anciennes molécules)**

#### ➤ **Historique**

Ce sont des composés organiques dérivant de la malonylurée (improprement appelés acide barbiturique en raison de la forme des cristaux semblables à une lyre), ils forment un groupe homogène sur le plan chimique et pharmacologique. Les barbituriques ont été très utilisés comme hypnotiques, en particulier ceux qui avaient une courte durée d'action tels que le butobarbital. Ils ne sont quasiment plus utilisés dans cette indication car leur effet hypnotique, indiscutable en début de

traitement, disparaît au bout de quelques jours et une aggravation de l'insomnie enzymatiques. Aujourd'hui, ils sont essentiellement utilisés dans le traitement de certaines formes d'épilepsie et dans l'anesthésie générale. (Faure S, 2008)

### ➤ Propriétés physico chimiques

Les barbituriques sont les dérivés de l'acide barbiturique qui peut être décrit comme produit de condensation de l'acide malonique et de l'urée (malonylurée ou 2,4, 6-trioxypyrimidine). Les barbituriques se trouvent sous la forme cétonique ou énolique (tautomérie ; la forme énolique est faiblement acide et peut former des sels solubles avec des bases fortes, tandis que la forme non dissociée est très lipophile. (Haefely W, 1989). Les barbituriques sont des molécules très liposolubles. Les différences de liposolubilité entre les molécules conditionnent leur vitesse d'absorption digestive et leur diffusion dans l'organisme, surtout au niveau du cerveau, du placenta et du lait maternel. (Kintz p, 1998)

### ➤ Toxicocinétique

**Absorption :** administrés par voie buccale les barbituriques sont rapidement absorbés au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle sous leur forme non dissociée administrés per os ou par voie parentérale ils passent rapidement dans le sang ils se répartissent entre les hématies et le plasma on les retrouve partiellement combinés aux protéines plasmatiques.

**Distribution :** à partir du sang les barbituriques diffusent dans tout l'organisme avec une tendance à se fixer dans les tissus nerveux et adipeux en raison de leur biodisponibilité. Ils peuvent traverser la barrière placentaire et par conséquent sont contre indiqués dans le cas de grossesse du fait de la sensibilité du fœtus.

**Métabolisme :** c'est essentiellement au niveau des microsomes hépatiques que les barbituriques subissent des transformations métaboliques qui sont pour la plupart des processus de détoxification ces biotransformations sont essentiellement conditionnées par leur stabilité in vivo elle-même en relation avec leur structure et leur liposolubilité.

**Élimination :** elle se fait surtout par l'urine. Il est important de savoir qu'elle n'est pas immédiate en raison de l'action antidiurétique développée par les barbituriques. Elle ne commence que plusieurs heures après l'ingestion. Les formes non ionisées peuvent subir une réabsorption tubulaire, d'où l'intérêt de pouvoir disposer de sang ou de liquide gastrique si l'on souhaite poser un diagnostic analytique précoce. Le rythme d'élimination urinaire est plus ou moins lent selon la structure de la molécule il est plus rapide pour les composés très métabolisés. L'élimination peut être accélérée par alcalinisation du pH tubulaire. Les barbituriques passent aussi dans la salive dans la sueur et dans le lait maternel ils sont déconseillés au cours de l'allaitement. (Alain V, 2005)

➤ **Mode d'action :**

Les barbituriques sont des agonistes des récepteurs allostériques du complexe GABAergique. C'est ainsi qu'ils augmentent la durée d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> en sensibilisant le récepteur GABA-A. À doses élevées, ils pourraient augmenter la durée d'ouverture des canaux Cl<sup>-</sup> même en absence de GABA.

L'induction enzymatique explique en partie le phénomène de tolérance (nécessité d'augmenter les doses) elle est aussi fonctionnelle suite à une adaptation de SNC. Elle régresse après le sevrage. (Faure S, 2008)

➤ **Intoxication aigue**

• **Symptomatologie**

Il existe de types d'intoxication aigue :

1- L'intoxication par les barbituriques d'action rapide se caractérise par :

- Un coma profond d'apparition rapide parfois précède d'une obnubilation ou d'un état confuso onirique
- Une dépression respiratoire qui en constitue le risque vital essentiel avec arrêt respiratoire brutal précoce précédé de pauses respiratoires
- Les troubles du tonus le coma est fréquemment hypertonique et des mouvements d'enroulements à type de rigidité de décérébration ne sont pas exceptionnels

2- L'intoxication par les barbituriques d'action longue est le fait d'ingestion de produits à base de phénobarbital elle se caractérise par :

- Un coma d'installation beaucoup plus progressive (plus rapide en cas d'association de psychotropes) parfois précédé d'une ébriété puis d'une obnubilation il s'agit d'un coma profond calme hypotonique les réflexes sont diminués voire abolis.
- Des complications fréquentes : rhabdomyolyse ; pneumopathie d'inhalation la constatation d'une hypotension doit faire rechercher une hypothermie parfois profonde
- Des perturbations importantes de l'électroencéphalogramme

• **Traitement de l'intoxication aigue**

Il consiste à faciliter l'évacuation du toxique et à mettre en œuvre une réanimation et une thérapeutique symptomatique.

- Des lavages d'estomac peuvent être pratiqués lorsque l'intoxication est prise à son début dans certains cas ils peuvent être dangereux on leur substitue alors une simple aspiration du contenu gastriques l'administration de charbon peut être tentée au début seulement dans le but de retarder l'absorption
- Perfuser par voie intraveineuse des solutés de bicarbonates de sodium qui par leur alcalinité vont solubiliser les barbituriques et faciliter ainsi leur élimination par le rein habituellement on alterne avec des solutés de glucose enrichis de chlorure de potassium de façon à maintenir les équilibres hydriques et ioniques et à augmenter la diurèse
- En cas de coma le patient est placé sous assistance ventilatoire avec au besoin oxygénothérapie, sous surveillance cardiovasculaire et au besoin procéder à des transfusions de sang ; prévenir les infections respiratoires par administration des antibiotiques ; dans les formes les plus graves on peut mettre en place des techniques d'épuration extrarénale. (Alain V, 2005)

➤ **Intoxication chroniques**

Les barbituriques en prise régulière sont à l'origine d'une dépendance et d'une tolérance. Il existe une toxicomanie aux barbituriques. L'arrêt brutal est à l'origine d'un syndrome de sevrage. Les signes cliniques associe des céphalées une asthénie et souvent une insomnie puis l'apparition d'un syndrome confusionnel, parfois d'hallucination. Des le 2<sup>ème</sup> jour, l'électroencéphalogramme montre des anomalies paroxystiques bilatérales .la survenue de crises convulsives cliniques explique la gravité de ces syndromes de sevrage .le syndrome de sevrage peut apparaître dans les 2 à 3 jours qui suivent le réveil d'un coma barbituriques alors que les barbituriques sont encore présent dans le sang du patient. Cette symptomatologie peut régresser à l'arrêt de l'intoxication mais peut également persister et aboutir à un syndrome démentiel irréversible. Ces états démentiels ont même été décrits chez des sujets jeunes massivement intoxiqué. Cependant, d'autres facteur peuvent être responsable ou participer à cette détérioration telle que la dénutrition les carences vitaminiques et l'alcoolisme associé. (Vincent D Gaele H, 1999)

#### II.4.2 La prégabaline (nouvelle molécule)

- **Structure chimique :** La prégabaline a une structure chimique dérivée du neurotransmetteur présent chez les mammifères, l'acide gamma aminobutyrique (GABA), mais n'agit pas sur les récepteurs GABA et ne paraît pas mimer l'action du GABA ni stimuler son activité pharmacologique (C.P. Taylor 2005). Sa dénomination est l'acide (S)-3 (aminométhyl)-5-méthylhexanoïque de formule brute C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>. C'est un analogue structural de la gabapentine et donc du neurotransmetteur GABA. (LÉVY-CHAVAGNAT D, 2009)

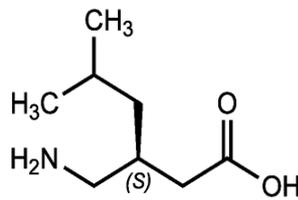


Figure II. 7: Structure chimique de la prégabaline (Millet B et al 2004)

### ➤ Toxicocinétique

**Absorption :** elle est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant la prise d'une dose unique ou multiple. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant supérieure ou égale à 90 %, et est indépendante de la dose. Cette absorption peut être retardée avec la présence d'aliment. En effet, on estime à environ 25-30 % la diminution de la concentration maximale, mais sans que cela n'entraîne une diminution significative de l'absorption.

**Distribution :** elle est bien distribuée dans l'organisme et très peu fixée aux protéines plasmatiques. Elle traverse les barrières hémato-encéphalique, foeto-placentaire et passe dans le lait.

**Métabolisme :** la prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques, n'est pas métabolisée par le foie (Boulangier A, 2005)

**Élimination :** la demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. L'élimination est principalement rénale, sous forme inchangée, directement proportionnelle à la fonction rénale. (Estebe J.-P. 2008)

### ➤ Mécanisme d'action :

Malgré sa similarité structurelle avec l'acide gamma amino-butérique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur, la prégabaline, l'énantiomère pharmacologique actif du 3-isobutylGABA racémique (Zareba G, 2005), n'a aucun effet sur le GABA cellulaire (Errante O-A et Petroff L-D, 2003). En effet, la prégabaline n'est pas un GABA mimétique et ne se lie donc pas aux récepteurs GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub>. Elle n'interagit pas non plus avec les transporteurs de la recapture du GABA (Lanneau C *et al*, 2001). En 1996, la sous-unité alpha<sub>2</sub>-delta des CCVD, découverte pour la première fois en 1988 par l'équipe d'Ellis (Ellis S-Bet *et al*, 1988), a été identifiée comme protéine de liaison de la gabapentine dans un cerveau porcin (Gee *et al*, 1996). La prégabaline produit aussi son effet en se liant puissamment à la protéine alpha<sub>2</sub>-delta des CCVD des neurones pré synaptiques. Cette liaison entraîne un blocage de l'entrée de calcium, puis conséquemment une diminution de la relâche de neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate, la norépinephrine, la substance P et le CGRP (Dooley *et al*, 2000). Plus spécifiquement, il a été clairement démontré que l'action

analgésique de la prégabaline est médiée par la sous-unité  $\alpha_2$ -delta 1 des CCVD (Field *et al.* 2006)

#### ➤ Intoxication aiguë

Lors de surdosage allant jusqu'à 15 g aucun effets indésirable inattendu n'a été rapporté le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire. Les réactions indésirable le plus fréquemment rapportés encas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence état confusionnel agitation et nervosité

#### ➤ Intoxication chronique

Après interruption d'un traitement à court ou à long terme par la prégabaline des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients les évènements suivants ont été rapportés insomnie céphalées nausées anxiété diarrhée syndrome grippal nervosité dépression douleurs convulsions hyperhidroses et étourdissement. (vidal, 2012)

## II.5 Les antiparkinsoniens

### II.5.1 Trihexyphénidyle

La trihexyphénidyle est un anticholinergique ayant une action antiparkinsonienne, essentiellement sur le tremblement. Elle dispose donc d'une AMM en Algérie pour la maladie de Parkinson et pour le syndrome parkinsonien des neuroleptiques. On peut la trouver sous les noms de marque Artane® ou Parkinane®. Un surdosage entraîne, entre autres, une confusion mentale et des hallucinations, effets recherchés par certains usagers. Il s'agit toutefois d'usages qui semblent rester assez marginaux au sein des populations observées (Trend, 2002)

#### ➤ Propriétés physicochimiques

Benzhexol, également connu sous le nom trihexyphénidyle est une amine tertiaire de formule brute  $C_{20}H_{31}NO$ , médicament antimuscarinique, avec des actions similaires à l'atropine. (Jeune *et al.*, 2011)

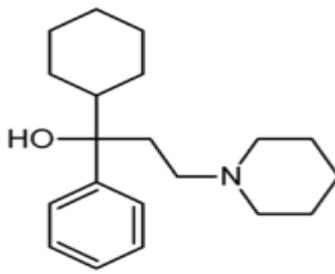


Figure II. 8 : Structure chimique de la Trihexyphénidyle (Bethesda, Maryland, 2008)

### ➤ Toxicocénitique

La Trihexyphenidyle est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Après administration orale de chlorhydrate Trihexyphenidyl comprimés, le début de l'action se produit en 1 heure, les effets de pointe depuis 2-3 heures, et la durée d'action est de 6-12 heures. Le sort métabolique de trihexyphénidyl n'a pas été déterminée, le médicament est excrété dans l'urine avec ses trois métabolites hydroxylés et isomères (la 1- (hydroxycyclohexyl) -1-phényl-3-piperidinopropan-1-ols).

### ➤ Mécanisme d'action

Trihexyphenidyl est un antagoniste des récepteurs M1 muscariniques de l'acétylcholine. Il est capable de discriminer entre le M1 (ou cortical neuronale) et les sous -types muscariniques périphériques (cardiaques et glandulaire). Trihexyphenidyl bloque partiellement l'activité cholinergique dans le système nerveux central, qui est responsable des symptômes de la maladie de Parkinson. Il est également pensé pour augmenter la disponibilité de la dopamine, une substance chimique du cerveau qui est essentiel dans l'initiation et le contrôle en douceur du mouvement des muscles volontaires. (Bethesda, Maryland, 2008)

### ➤ Intoxication aiguë

#### • Symptomatologie

L'intoxication se manifeste par un syndrome atropinique, avec mydriase, bouche sèche, rougeur de la face, parole bredouillante, rétention sinusale. Hyperthermie et tachycardie confusion, des hallucinations et des convulsions. Au cours des intoxications graves : coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire et hyperthermie maligne et décès ont été observés (Dahane M, 2010)

#### • Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique. Il associe une décontamination digestive précoce par charbon activé, la mise en place d'une sonde urinaire est souvent nécessaire en raison de la rétention d'urine qui est source d'agitation ; L'agitation peut être calmée par les benzodiazépines, les neuroleptiques et notamment les phénothiazines ne doivent pas être utilisés car ils sont susceptibles d'avoir un effet anti cholinergique propre. En cas de fièvre élevée, un glaçage est indispensable. Les convulsions sont réduites par les benzodiazépines. L'intubation et la ventilation assistée sont nécessaires en cas de convulsions répétées. La physostigmine, inhibiteur réversible des cholinestérases, à un effet remarquable mais éphémère sur l'encéphalopathie et la tachycardie. Son utilisation est controversé (Olin BR, 1995)

### ➤ **Trihexyphénidyl et toxicomanie**

Le trihexyphénidyle est un anti cholinergique muscarinique de synthèse commercialisé sous le nom d'Artane ® en France. Il possède le plus important potentiel d'abus et de dépendance parmi sa classe ; Son usage détourné se rencontre chez deux groupes de patients.

- Le premier est composé de sujets psychotiques traités par neuroleptiques classiques et dont les signes extrapyramidaux induits sont corrigés par le trihexyphénidyle; la molécule possède une efficacité sur les signes négatifs liés à la maladie ainsi que sur les effets secondaires des neuroleptiques. Ce type d'abus s'observe partout où la molécule est prescrite.
- Le second groupe est constitué de sujets jeunes, de sexe masculin, polyconsommateurs, qui l'utilisent seul ou plus souvent avec d'autres substances psycho actives. Ce type d'usage se rencontre plus spécifiquement dans certaines régions du globe. Malgré une toxicité faible et un potentiel de dépendance limité. cette molécule peut favoriser le passage à l'acte violent. en particulier associée à d'autres substances psycho actives comme l'alcool, les benzodiazépines et le cannabis.
- Les indications réelles de prescription du trihexyphénidyle sont restreintes en raison de l'existence de nombreuses alternatives thérapeutiques. Les mesures de vigilance, tant au niveau des prescripteurs que des pouvoirs publics et des fabricants, devraient être renforcées.

#### • **Les effets recherchés**

Il s'agit principalement de l'euphorie et d'un effet psychostimulant qui donne au sujet un sentiment de toute-puissance, accompagnés parfois d'une désinhibition favorisant le passage à l'acte. Les usagers font état de similitudes avec les amphétamines, l'ecstasy, voire même le crack, ils absorbent en moyenne un demi à quatre comprimés de 5 mg afin d'obtenir l'effet recherché. Le THP

est parfois considéré comme "l'ecstasy du pauvre». En plus du bien-être, il est rapporté un sentiment de plus grande confiance en soi. Ses effets stimulants en font un produit dopant même s'il ne figure pas sur la liste officielle des substances dopantes. Une amélioration de la qualité des relations sexuelles sous l'effet du produit est souvent mentionnée.

*Tableau II. 1 : Effets du trihexyphéndice dans le cadre du mésusage*

Effets positifs recherchés	Effets négatifs
Euphorie Effet psychostimulant Effet dopant Hallucinations Amnésie Effet entactogène Sexualité améliorée	Sécheresse buccale, caries dentaires Hallucinations, Amnésie, Vomissements Constipation, Tachycardie, Rétention urinaire et Troubles visuels

- **Potentiel de dépendance**

Plusieurs travaux sur des modèles expérimentaux de dépendance chez l'animal ont objectivé un renforcement positif avec l'anti cholinergique, en faveur de leur potentiel addictif. Le THP est le premier anti cholinergique de synthèse concerné par l'abus car il est le plus stimulant d'entre eux entraîne une dépendance psychique modérée, la dépendance physique étant sujette à controverse. Une certaine tolérance existe avec les antis cholinergiques : des signes de sevrage, à type d'irritabilité, de tremblements, de nausées et de vomissements peuvent s'observer chez les utilisateurs réguliers. (Mété D, Bodereau A, 2008)

### III Toxicologie analytique

#### III.1 Les benzodiazépines

Les BZD sont des bases faibles, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. Leur recherche en toxicologie analytiques comprend : le dépistage, l'isolement, l'identification et le dosage.

A. Dépistage : il peut être pratiqué sur le liquide de lavage gastrique, le plasma, l'urine, ou un extrait méthanolique du sang total, par l'application du test EMIT.

B. Isolement :

Les BZD peuvent être extraites des milieux biologiques, au besoin après dé conjugaison par la B glucuronidase dans le sang ou l'urine, par l'éther ou un autre solvant approprié, employé en milieu légèrement alcalin. des techniques solide-liquide peuvent aussi être utilisé pour l'isolement .les phases organiques recueillies sont évaporées et les résidus, repris par un solvant, se prêtent à une identification.

C. Identification :

- CCM : après séparation par CCM, révélation par les réactifs suivants :
  - H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : fluorescence blanc jaunâtre (peu sensible) ;
  - Iodoplatinate : gris-violacé (peu sensible)
- diazocopulation (sur sang ou urine) : l'hydrolyse acide et chaud des BZD et de leurs métabolites aboutit à la formation d'une amine aromatique primaire diazocopulaire en présence du NED (N éthylène diamine) pour donner un composé de coloration violette, que l'on peut caractériser et doser par spectrophotométrie à 550 nm

NB : risque de réaction croisée avec le paracétamol qui est également diazocopulable.

#### D. Dosage :

- Diazocopulation sur sang ou urine
- Immunodosage : polarisation de fluorescence
- Techniques chromatographiques CCM, HPLC

### III.2 Les antidépresseurs tricycliques

L'analyse comporte des opérations de dépistage, d'isolement, d'identification et de dosage

#### A. Dépistage :

Des réactions de coloration peuvent être appliquées directement à l'urine ou au liquide de lavage gastrique. Les réactifs oxydants (bichromate de potassium en milieu sulfurique par exemple) donne avec les imipraminiques des colorations bleu vert. L'acide sulfurique donne avec l'amitriptyline une coloration rouge.

L'immunoenzymologie (test EMIT) s'applique aussi à la mise en évidence des antidépresseurs tricycliques.

#### B. Isolement :

L'extraction à partir des liquides biologiques, voire des tissus est réalisée par un solvant non miscible à l'eau (l'éther, dichlorométhane.....etc.) employé en milieu alcalin.

Le liquide organique recueilli, au besoin desséché sur sulfate de sodium anhydre et concentré sous pression réduite. L'analyse porte sur l'extrait organique ainsi obtenu.

#### C. Dosage :

Le dosage peut être réalisé par :

- Chromatographie gazeuse
- Chromatographie liquide haute performance
- Radio-immuno-essai

### III.3 Les barbituriques

L'analyse toxicologique comporte trois étapes : isolement, identification, dosage.

#### A. Isolement :

- Liquide gastrique : L'isolement à partir du liquide gastrique permet d'obtenir un diagnostic rapide et d'orienter les recherches ultérieures

- Sang total ou plasma : l'isolement a partir du sang permet également d'avoir un diagnostic précoce et s'avère aussi très utile en cas de coma, et aussi intéressant car l'élimination rénale ne commence que 5-6 h suite à l'absorption du BRB ;
- Urine : l'analyse de l'urine pourra cependant confirmer les résultats de l'analyse sanguine ; l'analyse peut aussi concerner les prélèvements autoptiques de tissus et organes, salive, sueur

#### B. Identification :

L'identification des BRB dans les résidus d'extraction obtenus après évaporation des solvants se fait grâce à des réactions générales puis par la mise en œuvre de techniques différentielles

##### ➤ Réaction générales :

La réaction de parri : elle est caractéristique de la séquence  $-CO-NH-CO$ , elle se fait en milieu alcoolique anhydre (il faut éliminer toute trace d'acide)

Technique : reprendre le résidu par quelque goutte d'éthanol absolu + une goutte de solution éthanolique de nitrate de cobalt à 1 % plus une goutte de solution éthanolique d'ammoniaque à 10%

Coloration violette → présence de BRB.

NB : la réaction de parri n'est pas spécifique des BRB et n'est pas très sensible.

##### ➤ Réaction différentiels :

- La CCM (chromatographie sur couche mince)
  - Révélation par le nitrate mercureux → tache grises ;
  - Mélange diphenylcarbazone-chlorure mercurique → bleu violacé à chaud.
- CPG, spectrophotométrie dans l'UV et dans l'IR, test EMIT (semi quantitatif)

#### C. Dosage : le dosage est à pratiquer essentiellement sur le sang total ou le plasma.

Dosage par spectrophotométrie dans l'UV, GC / MS, HPLC et immuno-essais (EMIT).

(Viala A, 2005)

### III.4 La buprénorphine

- Détection : la détection de la buprénorphine se fait soit par des méthodes immunologiques soit par méthodes chromatographiques :
- Méthodes immunologiques :
  - Hétérogènes :  
RIA (radioimmunoassay) ; et l'ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*)
  - Homogènes :  
Le CEDIA (*cloned enzyme donorimmunoassay*), l'EMIT (*enzyme multiplied assay technique*) et le dosage fluoroimmunologique (*fluoroimmunoassay*)

- Méthodes chromatographiques : la chromatographie en phase liquide ou gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS ou GC-MS) est la méthode de référence. Ces méthodes sont mentionnées dans la monographie de *Buprenorphine Enzyme Immunoassay*. Alors que celle de la trousse *CEDIA® Buprenorphineassay* recommande la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) comme méthode de confirmation. (Iness, 2013).



**Partie pratique**

## **I. Problématique & objectifs**

La toxicomanie est un sujet qui est abordé dans tous les domaines. On en entend parler un peu partout, que ce soit dans la littérature, la médiatisation, le journalisme, mais aussi dans la justice (avec les lois, les peines), ainsi que dans la société (avec ses effets néfastes, son nombre de consommateurs, les milieux touchés...), le milieu scientifique (avec les plantations, nouvelles drogues). La situation présente est caractérisée par la présence de produits et de substances diverses tel que les mélanges d'héroïne avec le carfentanil ou bien l'éléphant bleu qui est plus puissant que la morphine ; la drogue crocodile ou la desomorphine qui est considérée comme le stupéfiant le plus dangereux au monde.

**En Algérie, le nombre des toxicomanes augmente d'année en année et touche toutes les couches sociales et tous les âges ;** Nous trouvons à la fois des marginaux, mais aussi des personnes bien intégrées socialement qui font usage de drogues.

En raison d'études limitées qui permettent une vision nette de l'étendue de la toxicomanie et puisque la connaissance de ce phénomène mérite d'être plus approfondie et sa gestion doit être élargie ce travail a été entrepris.

L'objectif principal de cette étude est : la description d'une population de toxicomanes au sein de centre de cure et de désintoxication en se basant sur un questionnaire préétabli et un dépistage urinaire.

Les objectifs secondaires :

- Mettre en évidence les facteurs influençant la consommation
- Mettre en évidence les performances et les limites de test de dépistage

## **II. Matériels et méthode**

### **II.1 Présentation de centre de désintoxication**

Le centre de cure et de désintoxication se situe au niveau d'établissement hospitalier spécialisée EHS Frantz fanon de Blida ce centre est l'un des plus important et des plus anciens sur le territoire national

Il est constitué de deux unités, la première chargée de la consultation et de l'accueil des patients ainsi que de leur suivi en postcure, tandis que la seconde s'occupe de l'hospitalisation avec une capacité d'accueil de 40 lits dont une dizaine pour les femmes. Un personnel composé d'une équipe pluridisciplinaire : trois psychiatres (le directeur maître assistant en psychiatrie Dr habibache, Dr yamani et Dr amouri, un médecin généralistes, des psychologues, sociologues, éducateurs et personnel paramédical).

La mission première de ce centre, est « l'accompagnement institutionnel de l'usager de drogue durant la période de sevrage »

Ainsi, les patients sont soumis à un traitement dont l'objectif est d'atténuer, au maximum, les effets de manque chez le drogué

La durée d'hospitalisation est de 21 jours au minimum et peut varier selon le produit et le degré de dépendance à la drogue».

## II.2 Présentation de la population d'étude

Notre enquête a été effectuée sur un échantillon d'usager qui vient consulter pour bénéficier des cures de sevrage au C.C.D de l'EHS Frantz fanon de Blida de la période allant de janvier 2017 au mars 2017. Notre échantillon final a compte 51 usagers algériens sélectionnés a partir d'un échantillon plus large (n= 73) le reste de l'échantillon (n=22) a été éliminé car ces derniers étaient déjà sous traitement accorde dans le cadre du contrôle et suivi par le centre.

## II.3Analyse toxicologique

### ➤ Prélèvement

Le volume des urines doit être au minimum de 10 ml

Les conditions de prélèvement sont :

- L'échantillon des urines doit être produit dans le service demandeur dans un flacon propre fourni sur place
- Ne pas laisser à la portée de main du patient toute substance pouvant être frauduleusement rajoutée a l'échantillon
- Attention a une dilution possible de l'urine par l'eau de robinet ou des toilettes

Méthode de dosage : pour le dépistage on a utilisé des bandelettes urinaires appelées « nalvon Minden Drug screen » dont le principe analytique est la méthode en sandwich immunossays pour la détection qualitative des drogues et de leurs métabolites dans les urines.

### ➤ Principe :

C'est un test rapide basé sur le principe suivant :

L'échantillon urinaire collecté auprès du patient est mis en contact avec la surface de recueil et migre par capillarité le long de la bandelette

- En cas d'un échantillon négatif les conjugués anti-corps-particules d'or se déplacent vers la zone de test ou la substance ciblé est immobilisée. Les conjugués anti-corps-particules d'or vont les reconnaître et se lier a la substance ciblée immobilisées entraînant ainsi l'apparition d'une ligne colorée dans la zone de test
- Dans le cas d'un échantillon positif la drogue libre présente dans le prélèvement va se lier aux conjugués anti-corps-particules d'or. Si la concentration en drogue de l'échantillon collecté est plus élevée que le seuil de détection du test, l'ensemble des conjugués vont se lier a la drogue présente dans le prélèvement empêchant alors leurs liaison avec la drogue immobilisée dans la zone de test. Cela signifie qu'en cas d'échantillon positif aucune ligne colorée n'apparaîtra dans la zone de test. Dans tous les cas, les conjugués vont se déplacer

jusqu'à la zone de contrôle et se fixer à la membrane grâce aux anticorps .ainsi les particules d'or vont toujours s'accumuler au niveau de la zone de contrôle et y entraîner l'apparition d'une ligne colorée en rouge.

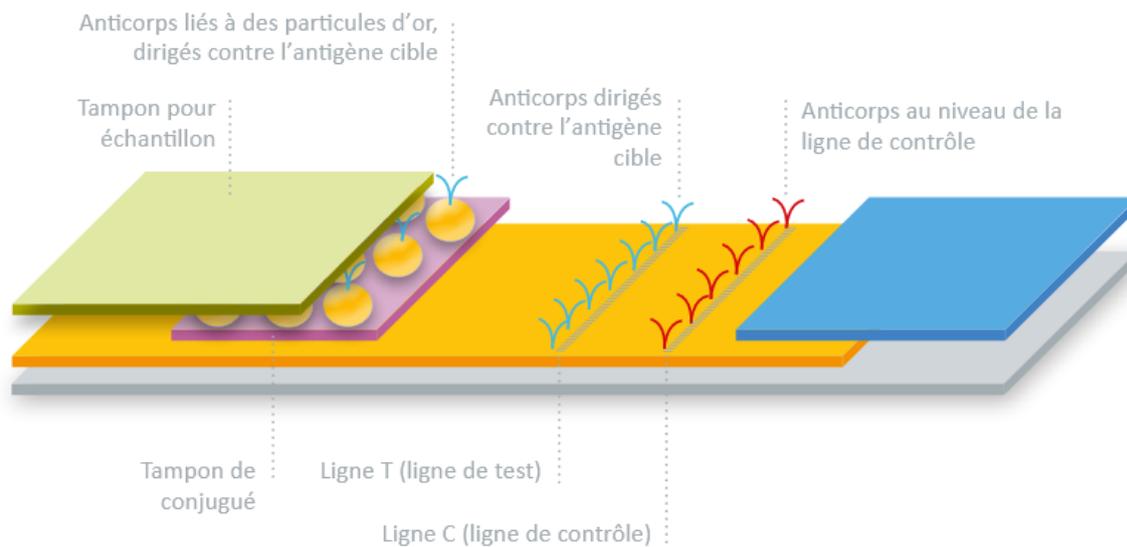


Figure II. 1 : description des bandelettes urinaires

Les tests rapides urinaires utilisés pour cette étude permettent de détecter les psychotropes énumérés dans le tableau suivant :

Tableau II. 1 : les différents seuils de détection des bandelettes

Paramètres	Seuil de détection disponible ng/ml
BAR	300/200
BZD	300/200/100
MOR	2000/300/100
TCA	1000/300

Remarque : les bandelettes qu'on a utilisé possèdent un seuil de détection de 300 ng /ml.

➤ exécution du test :

- retirer le test de son emballage
- tremper le test dans l'urine pendant 15-30 s ; la partie en plastique ne doit pas entrer en contact avec l'urine
- lire les résultats après 5 minutes .ne pas interpréter les résultats après 10 minutes.

Parmi les limites de la technique qu'on a utilisée on cite :

- l'Absence des bandelettes qui détectent le subutex, la prégabaline et le trihexiphenidyle ainsi que les faux positifs et les faux négatifs.
- Le seuil de détection des bandelettes.



*Figure II. 2 : photo d'une bandelette urinaire*

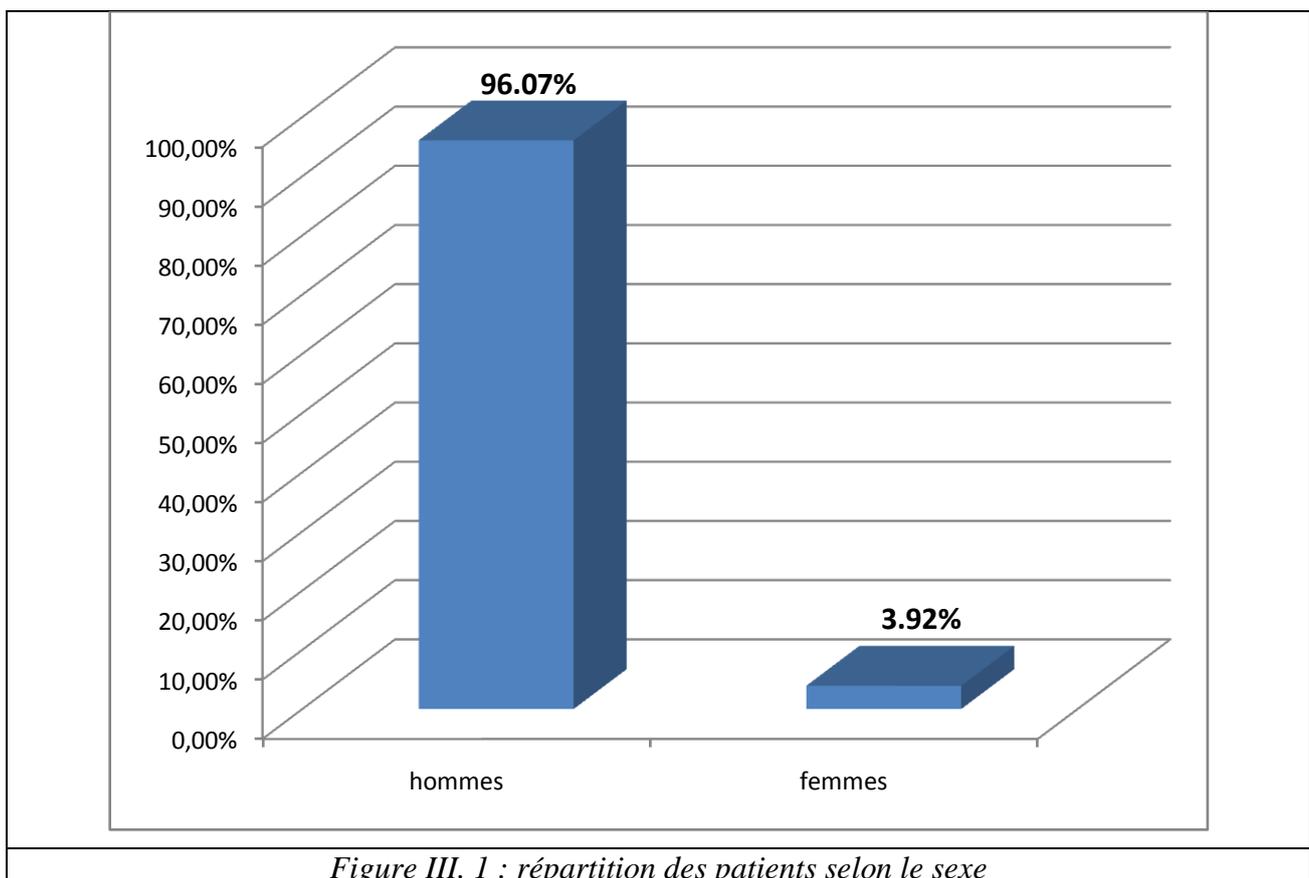
### III. Résultats

#### III.1 Renseignements généraux sur la population d'étude

##### III.1.1 Sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
hommes	49	96,07%
femmes	2	3,92%
total	51	100%

Tableau III. 1 : répartition des patients selon le sexe



**Commentaire :** les résultats obtenus montrent que la consommation des substances psychotropes est plus importante chez les hommes (96.07%) que chez les femmes (3.92 %).

## III.1.2 âge

âge	Effectif	Pourcentage
< 20 ans	3	5,88%
de 20 ans à 30 ans	30	58,82%
>30ans	18	35,29%
total	51	100%

Tableau III. 2 : répartition des patients selon l'âge

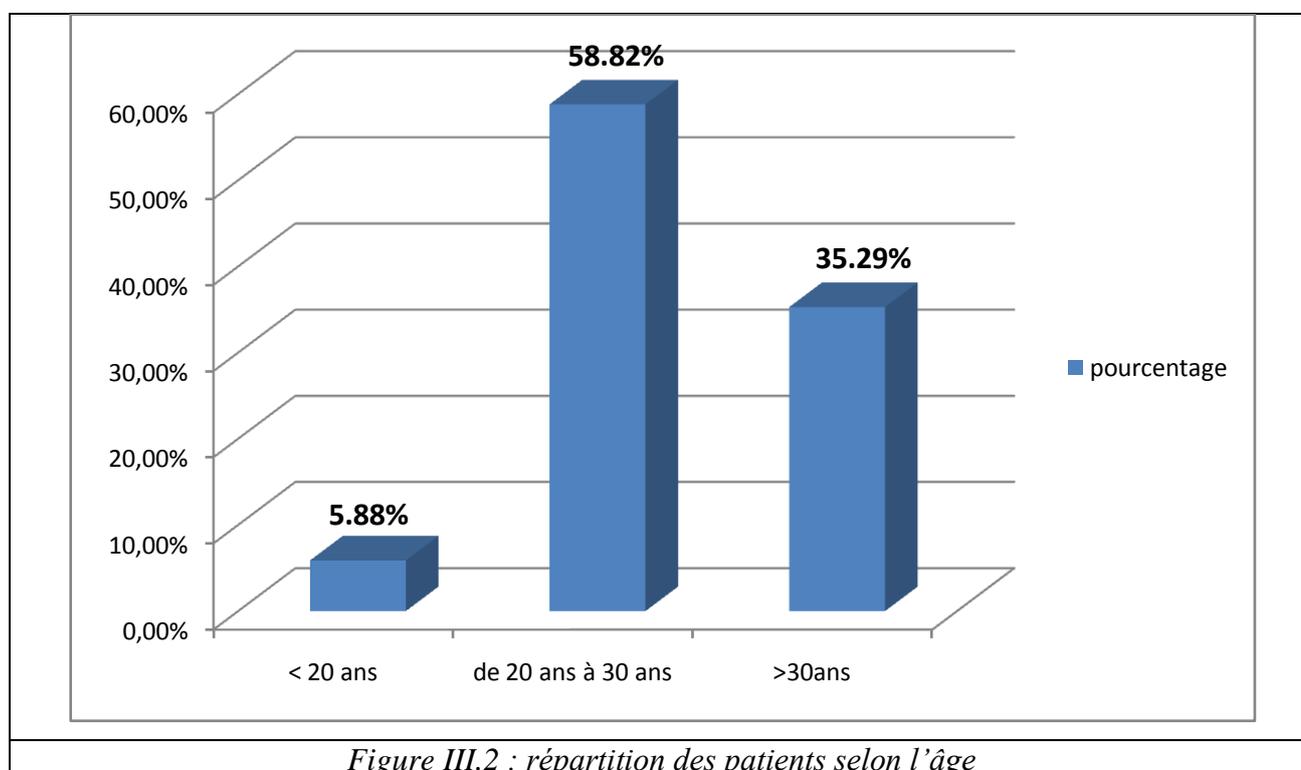


Figure III.2 : répartition des patients selon l'âge

**Commentaire :**

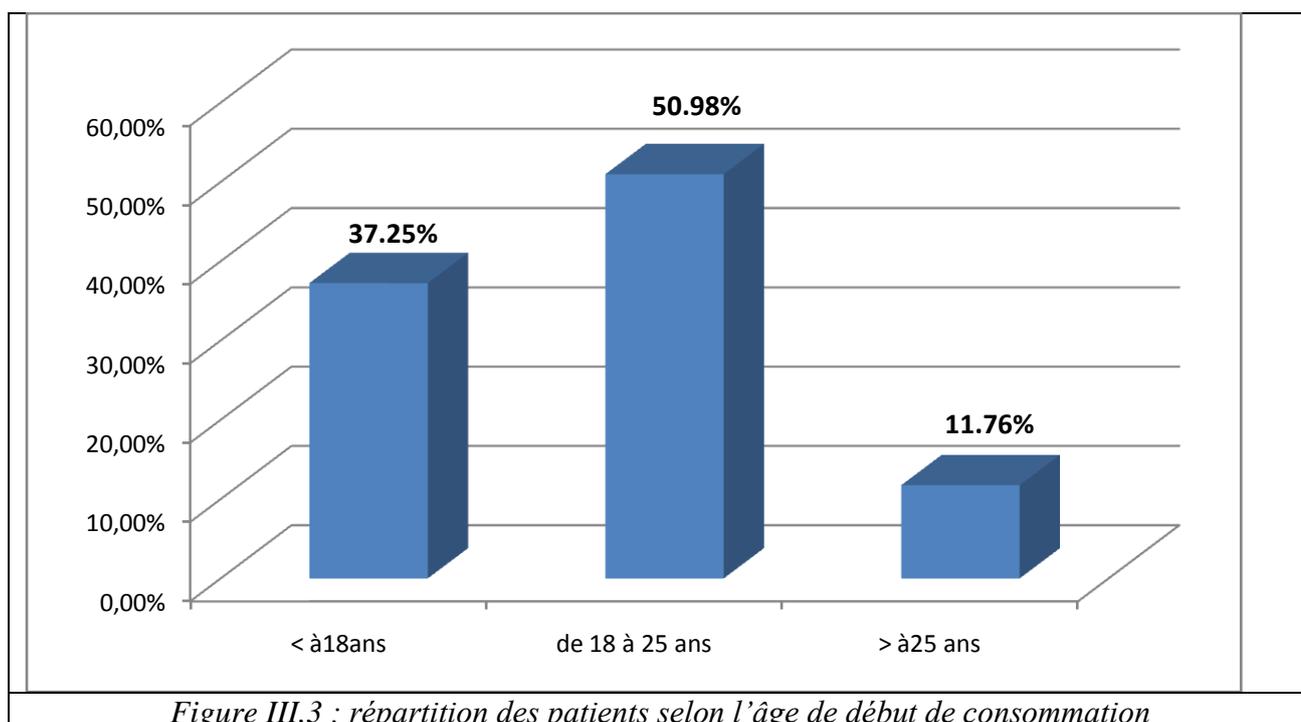
- la moyenne d'âge dans notre population est de 30ans
- l'âge minimum est de 19 ans et l'âge maximum est de 57ans

- la grande majorité de notre population (soit d'environ 94.11%) est composée de sujets adultes, avec 58.32 % des sujets jeunes âgés entre 20-30ans.

### III.1.3 Age de début de consommation des drogues (tous types confondus) :

âge de début de consommation	effectif	pourcentage
< à 18ans	19	37,25%
de 18 à 25 ans	26	50,98%
> à 25 ans	6	11,76%
<b>total</b>	<b>51</b>	<b>100%</b>

Tableau III. 3 : répartition des patients selon l'âge de début de consommation



**Commentaire :**

- l'âge moyen de la première consommation de drogue dans notre échantillon est de 19 ans
- l'âge le plus précoce est de 12 ans et le plus tardif est de 30 ans
- 50.98% des patients ont commencé la consommation de drogue entre l'âge de 18 et 25 ans, avec 37.25% avant l'âge de 18 ans, seulement 11.76 % ont débuté la consommation de drogue après l'âge de 25 ans

### III.1.4 Le niveau scolaire

niveau d'étude atteint	effectif	pourcentage
primaire	4	7,84%
moyen	35	68,62%
secondaire	4	7,84%
universitaire	8	15,68%
total	51	100%

Tableau III. 4 : répartition des patients selon le niveau scolaire

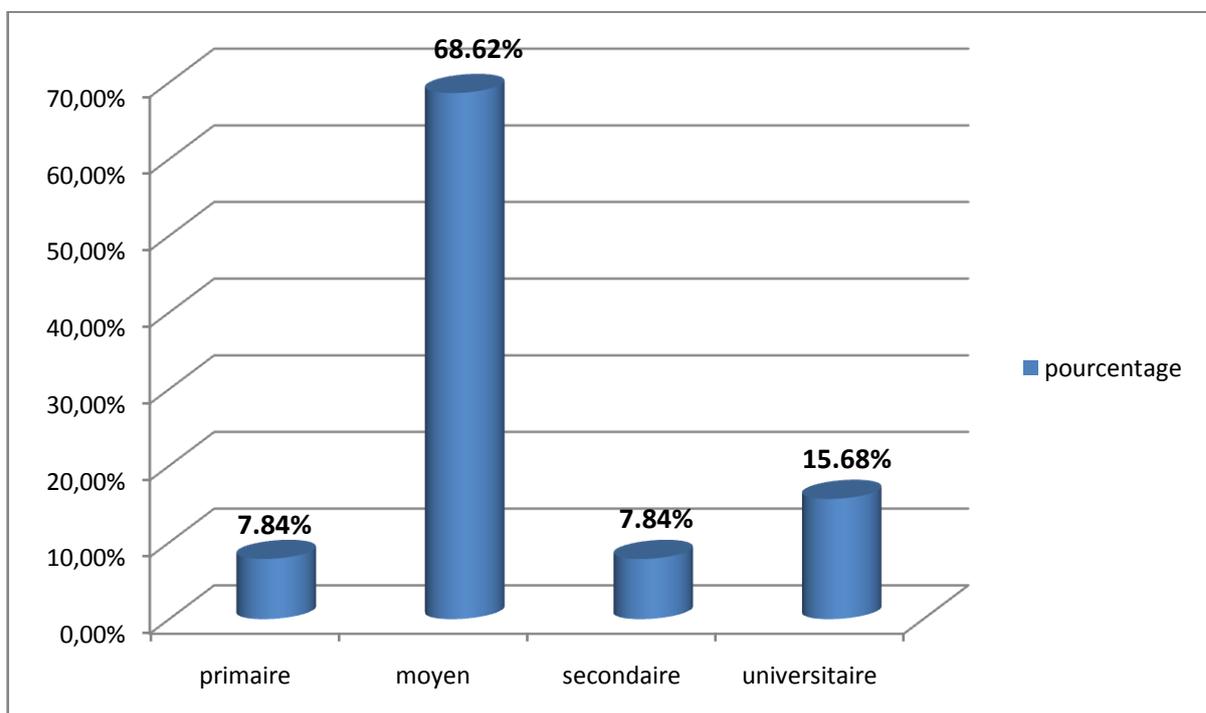


Figure III. 4 : répartition des patients selon le niveau scolaire

**Commentaire :**

Dans notre échantillon la majorité des patients (68.62%) ont quitté la scolarité au niveau moyen ,7.84 % au niveau primaire et secondaire ,15.68 % ont pu terminer leurs études universitaires.

**III.1.5 Type de profession**

<b>type de profession</b>	<b>effectif</b>	<b>pourcentage</b>
<b>activité étatique</b>	8	15,68%
<b>activité libre</b>	23	45,09%
<b>sans emploi</b>	20	39,21%
<b>total</b>	51	100%

*Tableau III. 5 : répartition des patients selon le type d'activité exercée*

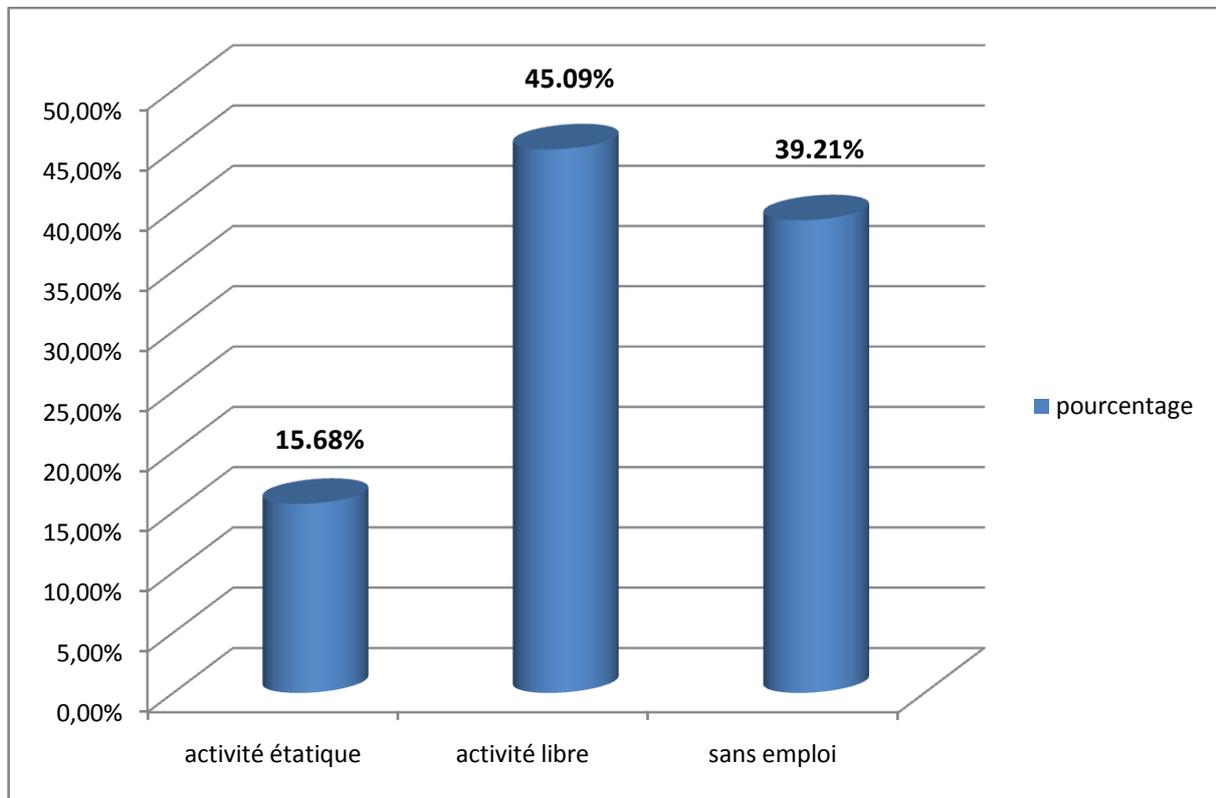


Figure III.5 : répartition des patients selon le type d'activité exercée

#### Commentaire :

Dans notre échantillon 60.77% affirment exercer une activité professionnelle dont 45.09% dans des activités libres (chauffeurs ; menuisiers) et 15.68 % dans des activités étatiques (secretariat, hôtesses de l'air) le taux de chômage est de 39.21%.

### III.1.6 Cas particuliers

Dans notre échantillon 07 usagers affirment consommer plusieurs types de substances alors que les résultats de dépistage urinaires sont négatifs.

#### III.1.6.1 Age

âge	effectif	pourcentage
20-29	7	100%

Tableau III. 6 : répartition des patients selon l'âge

Commentaire : 100% de ces usagers ont un âge compris entre 20 et 29 ans.

### III.1.6.2 Type de Profession

type de profession	effectif	pourcentage
sans profession	5	71,42%
profession libre	2	28,57%
total	7	100%

Tableau III. 7 : répartition des patients selon la profession exercée

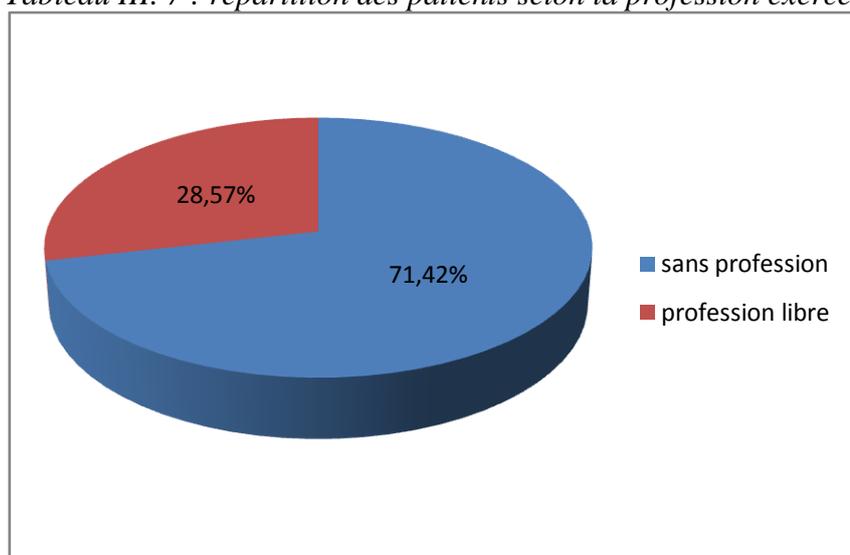


Figure III.7 : répartition des patients selon la profession exercée

#### Commentaire :

Dans cette population 28.57 % des patients affirment exercer des activités libres contre 71.42 % qui sont en chômage.

### III.1.6.3 Antécédent juridique

antécédent juridique	effectif	pourcentage
oui	4	57,14%
non	3	42,85%
total	7	100%

Tableau III. 8 : répartition des patients selon leur statut juridique

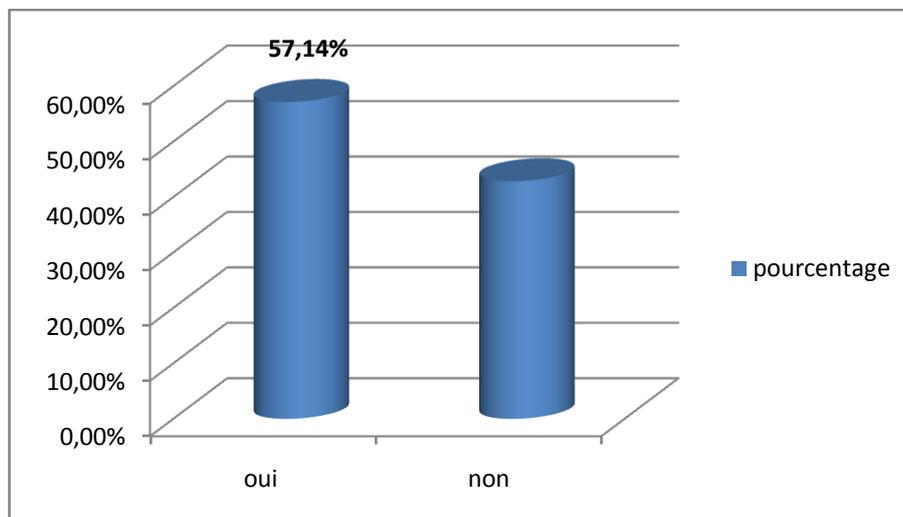


Figure III. 8 : répartition des patients selon leur statut juridique

#### Commentaire :

Plus que la moitié (57.14%) de cette population a déjà séjourné en prison, le délit commis sont variables (vol, violence)

#### III.1.6.4 Drogues avouée

drogues avouée	effectif	pourcentage
prégabaline	5	71,42%
subutex	1	14,28%
THC	6	85,71%
THP	2	28,57%
BZD	4	57%
COC	1	14,28%

Tableau III. 9 : répartition selon les drogues avouées

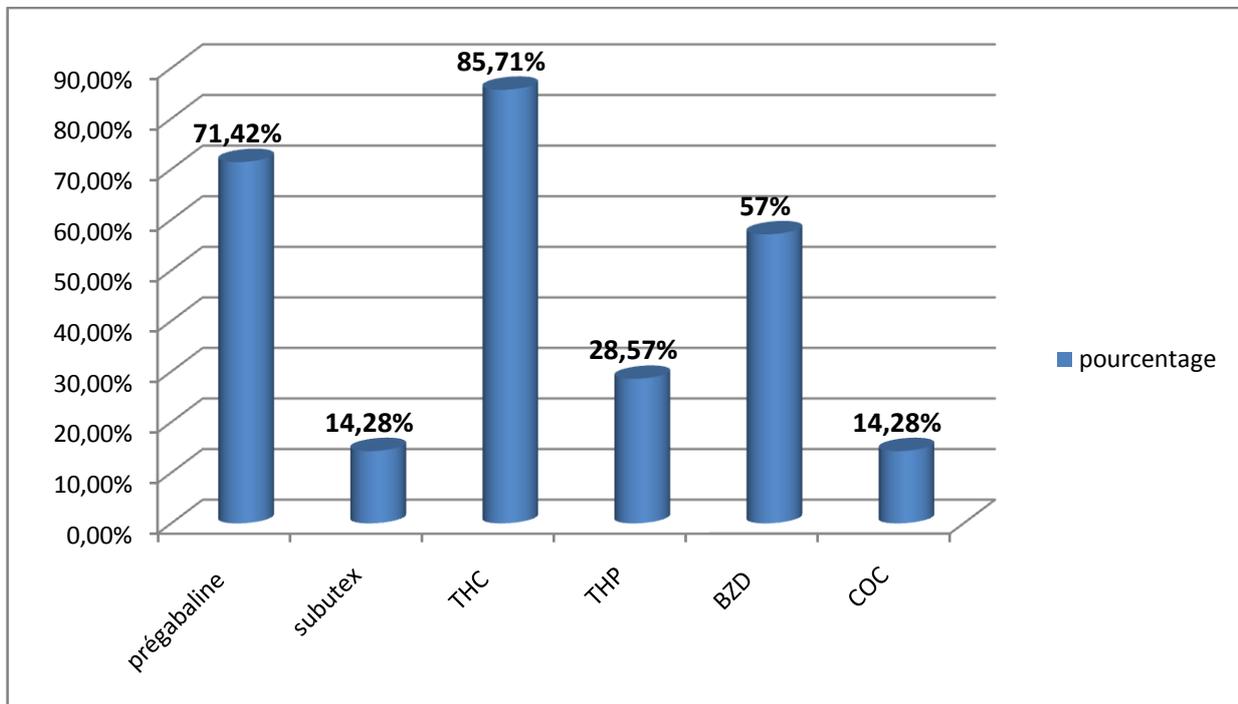


Figure III. 9 : répartition des patients selon les drogues avouées

**Commentaire :**

85.71 % des patients déclarent la consommation de THC ,71.42 % affirment la consommation de prégabaline, et 57 % consomment les BZD

### III.2 Renseignements généraux sur la drogue

#### III.2.1 Type des drogues consommées

la drogue consommée	effectif	pourcentage
subutex	12	23,52%
BZD	27	52,94%
THP	12	23,52%
Prégabaline	12	23,52%
BRB	1	1,96%
ADT	24	47,05%

Tableau III. 10 : répartition des patients selon les drogues consommées

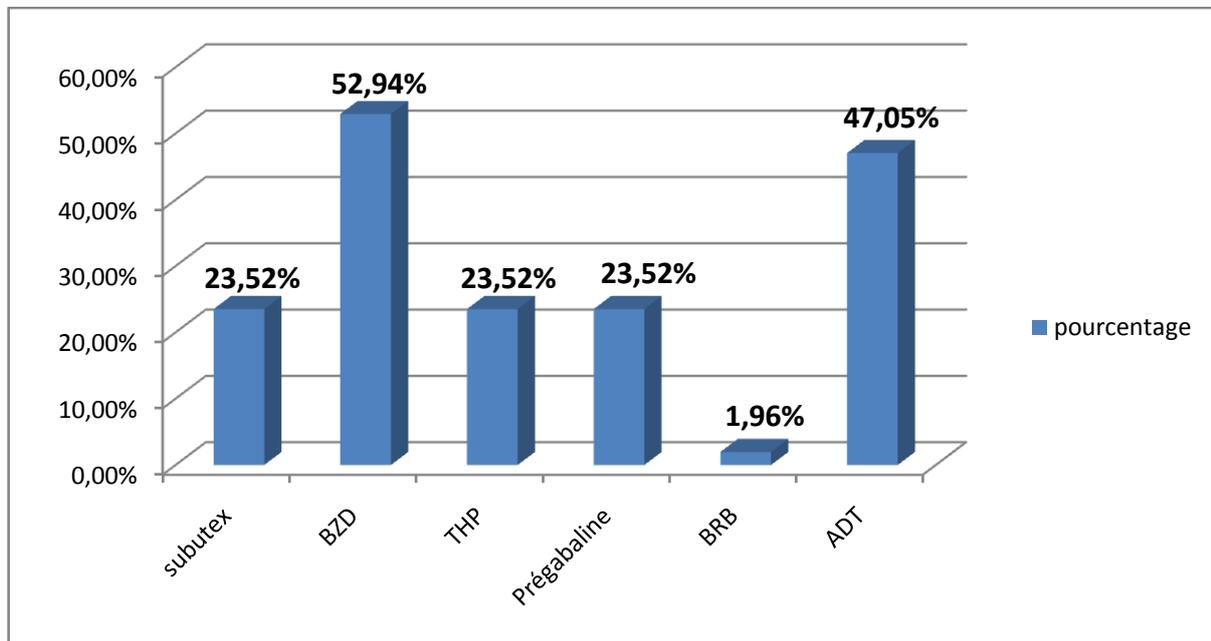


Figure III. 10 : répartition des patients selon les drogues consommées

#### Commentaire :

Dans notre échantillon 52.94 % patients consomment les BZD ,47.05 % consomment les ATC, le pourcentage de consommateurs de chacune des substances suivantes (subutex, prégabaline trihexyphénidyl) est de 23.52%, un pourcentage faible (1.96 %) des patients qui consomment les BRB.

#### III.2.2 Mode de consommation des drogues

mode de consommation	effectif	pourcentage
seule	7	13,72%
en association	44	86,27%
<b>TOTALE</b>	51	100%

Tableau III. 11 : répartition des patients selon le mode de consommation des drogues

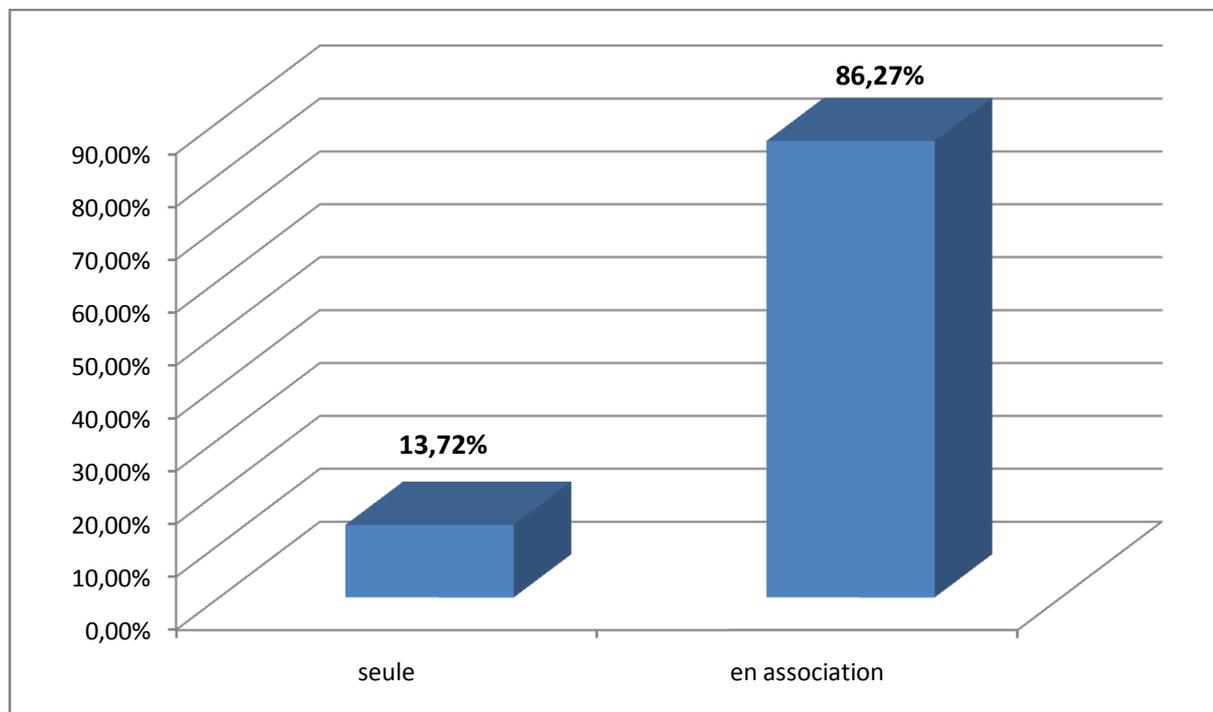


Figure III. 11 : répartition des patients selon le mode de consommation des drogues

#### Commentaire :

Dans notre échantillon la plus part des patients (86.27 %) sont des poly toxicomanes (utilisent plusieurs drogues simultanément)

#### III.2.3 Type de drogues de début de consommation

type de drogue	effectif	pourcentage
THC	32	62,74%
Alcool	8	15,68%

<b>héroïne</b>	3	5,88%
<b>subutex</b>	1	1,96%
<b>BZD</b>	5	9,80%
<b>THP</b>	2	3,92%
<b>total</b>	51	100%

Tableau III. 12 : répartition des patients selon la première drogue consommée

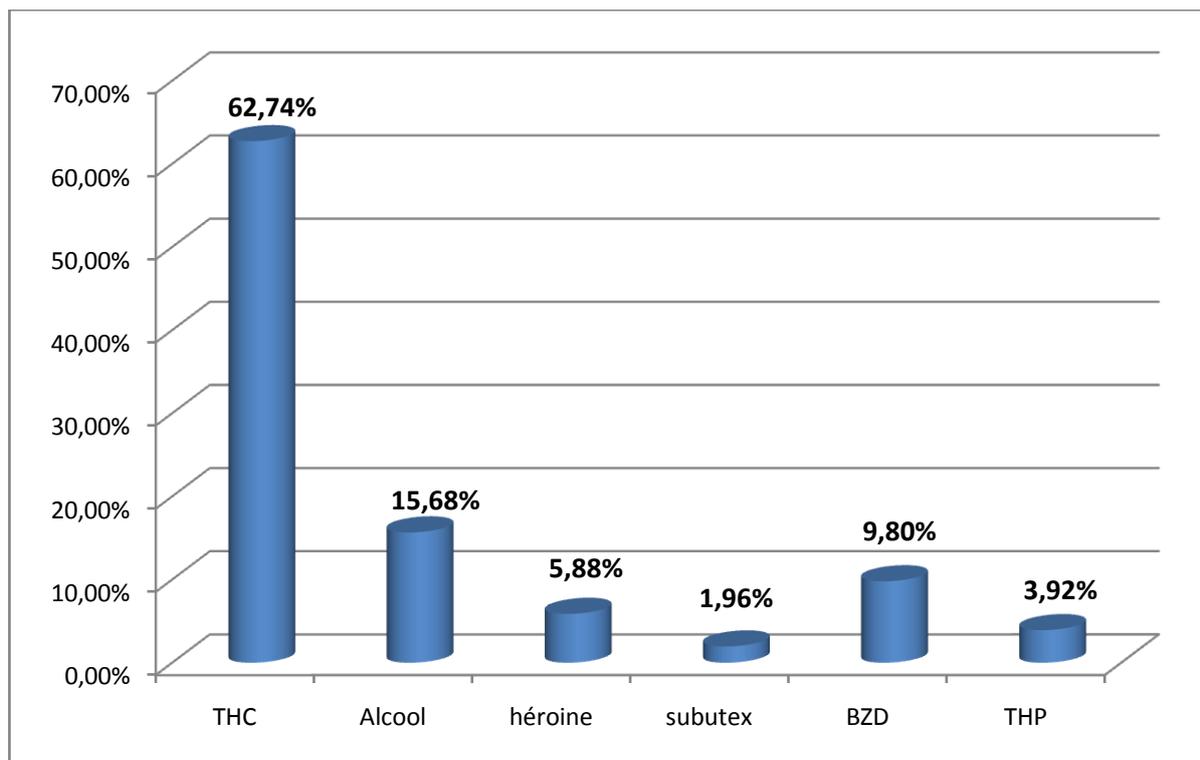


Figure III. 12 : répartition des patients selon la première drogue consommée

#### Commentaire :

La majorité des personnes interrogées ont commencé leur consommation de drogue par le THC (62.74%) ,15.68 % par l'alcool, les BZD ont été la première drogue consommée pour 9.80 % patients

#### III.2.4 La reprise de la consommation après arrêt

Les récidivistes	effectif	pourcentage
<b>oui</b>	30	58,82%
<b>non</b>	21	41,17%
<b>total</b>	51	100%

Tableau III. 13 : répartition des patients selon la reprise de la consommation

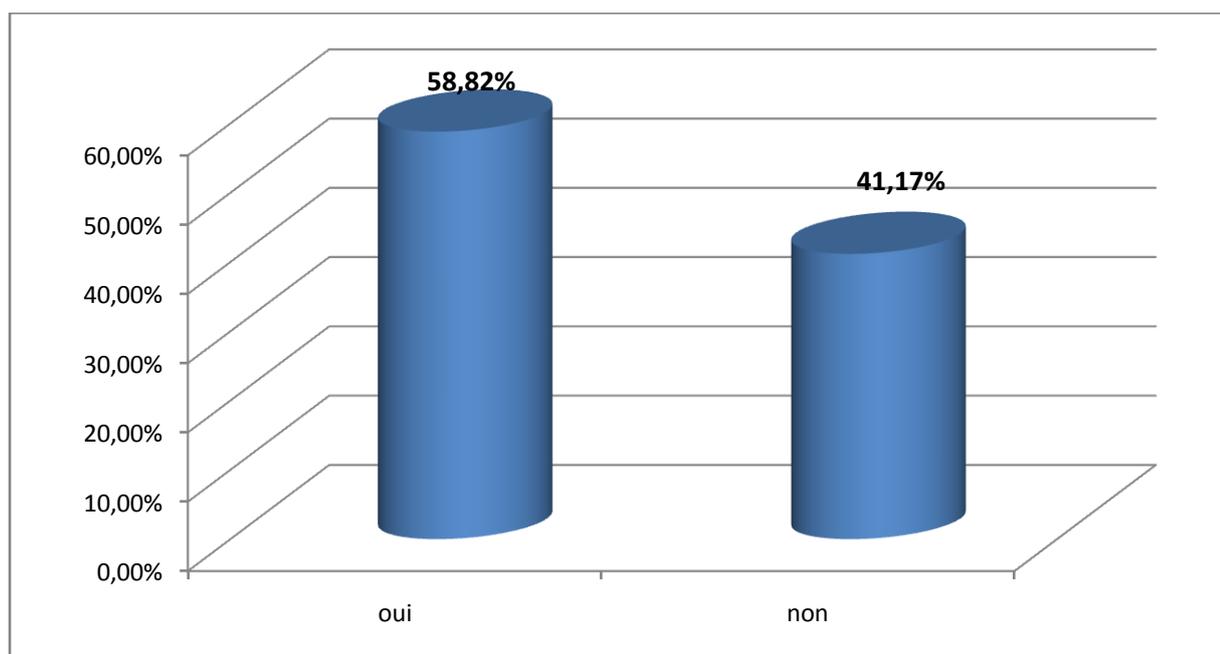


Figure III. 13 : répartition des patients selon la reprise de la consommation

#### Commentaire :

Dans notre échantillon 58.82 %des patients sont des récidivistes (ont déjà séjourné au centre au moins une fois).

### III.3 Etude de substances particulière

#### III.3.1 Le subutex

##### III.3.1.1 la classe sociale

classe sociale	effectif	pourcentage
défavorisée	2	16,66%
moyenne	3	25%
privilégiée	7	58,33%
total	12	100%

Tableau III. 14 : répartition des consommateurs de subutex selon leur classe sociale.

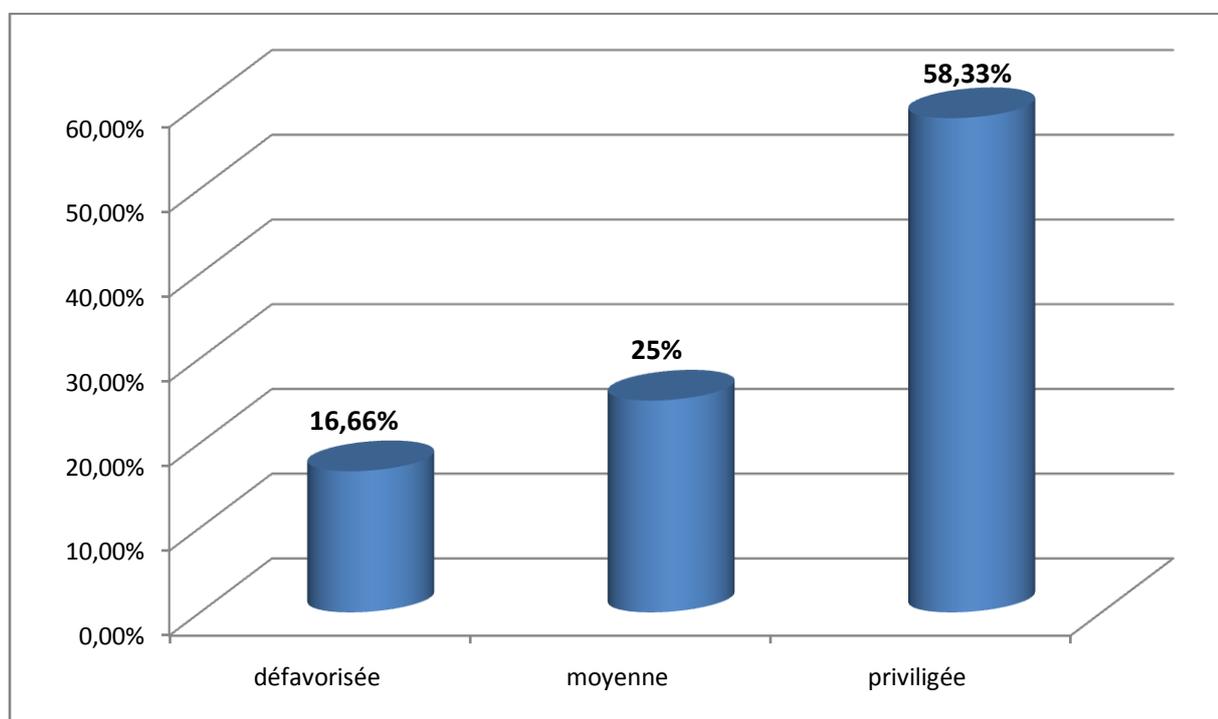


Figure III. 14 : répartition des consommateurs de subutex selon leur classe sociale.

#### Commentaire :

58.33% des consommateurs de subutex s'estiment appartenir à la classe privilégiée ; 25% jugent leur état moyen ; et 16.66% jugent leur état défavorisée.

### III.3.1.2 Le mode d'obtention

sources	effectif	pourcentage
marché noir	7	58,33
de l'étranger	5	41,66
totale	12	100%

Tableau III. 15 : répartition des consommateurs de subutex selon le mode d'obtention

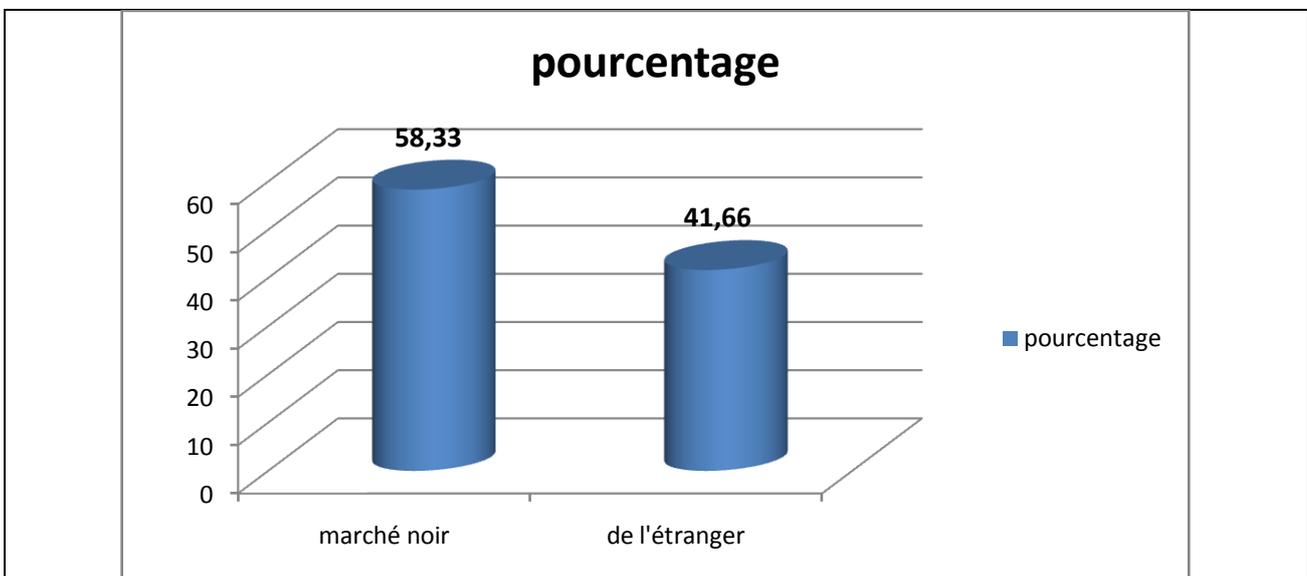


Figure III. 15 : répartition des consommateurs de subutex selon le mode d'obtention

#### Commentaire :

58.33 % des patients ont obtenus le subutex sur le marché noir ; alors que 41.66 % l'ont obtenu via les personnes venues de l'étranger.

### III.3.1.3 La voie d'administration

voies d'administration	effectif	pourcentage
voie IV	8	66,66
voie nasale (snifée)	4	33,33
totale	12	100%

Tableau III. 16: répartition des consommateurs de subutex selon la voie d'administration

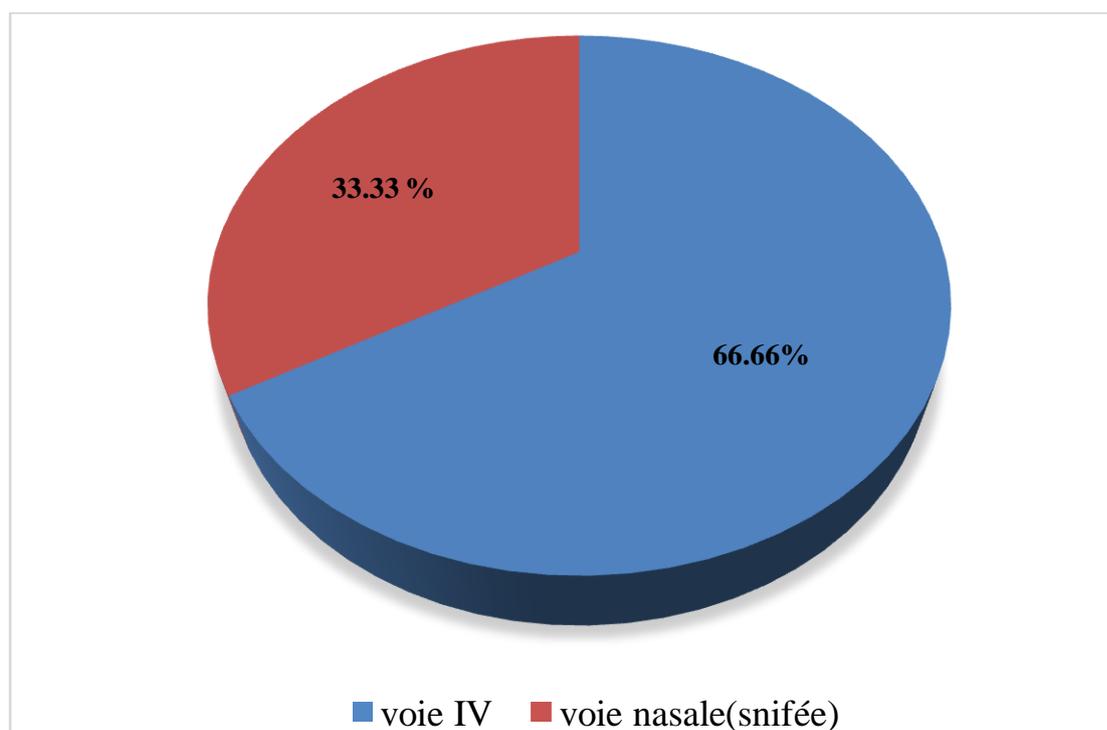


Figure III. 16 : la répartition des consommateurs de subutex selon la voie d'administration

#### Commentaire :

La majorité des toxicomanes prennent le subutex par voie intraveineuse (66.66 %) ; et 33,33 % le prend par voie nasale.

### III.3.1.4 La première drogue consommée

première drogue	effectif	pourcentage
<b>THC</b>	7	58,33%
<b>Héroïne</b>	3	25%
<b>THP</b>	1	8,33%
<b>alcool</b>	1	8,33%
<b>totale</b>	12	100%

Tableau III. 17 : répartition des consommateurs de subutex selon leur première drogue consommée.

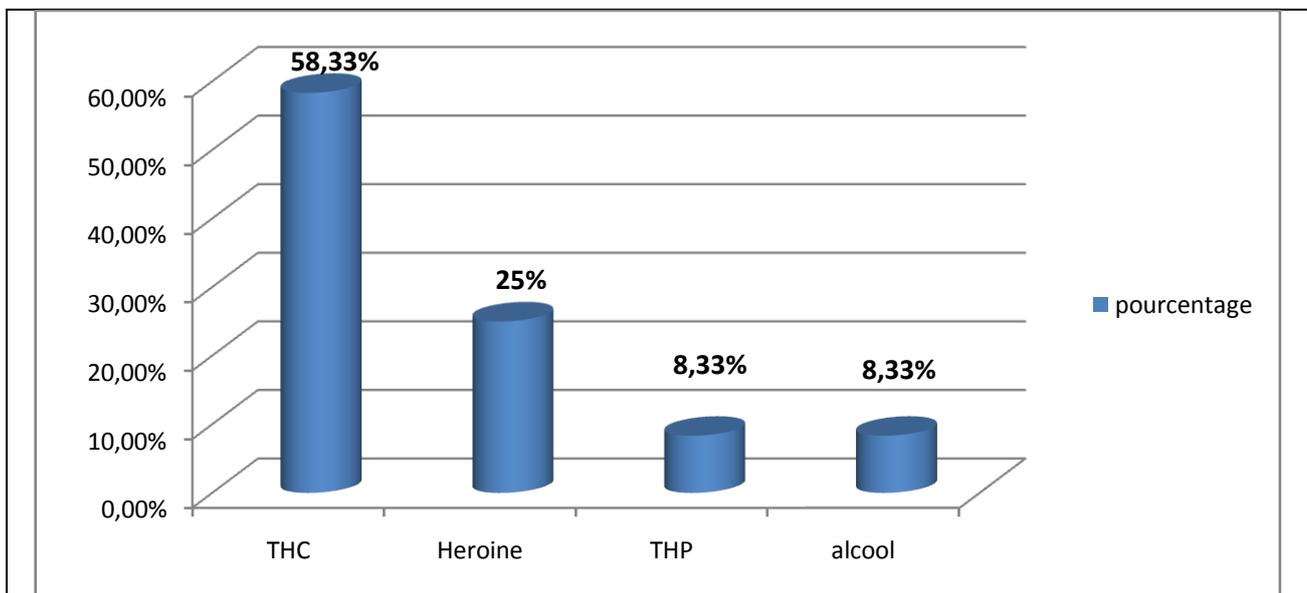
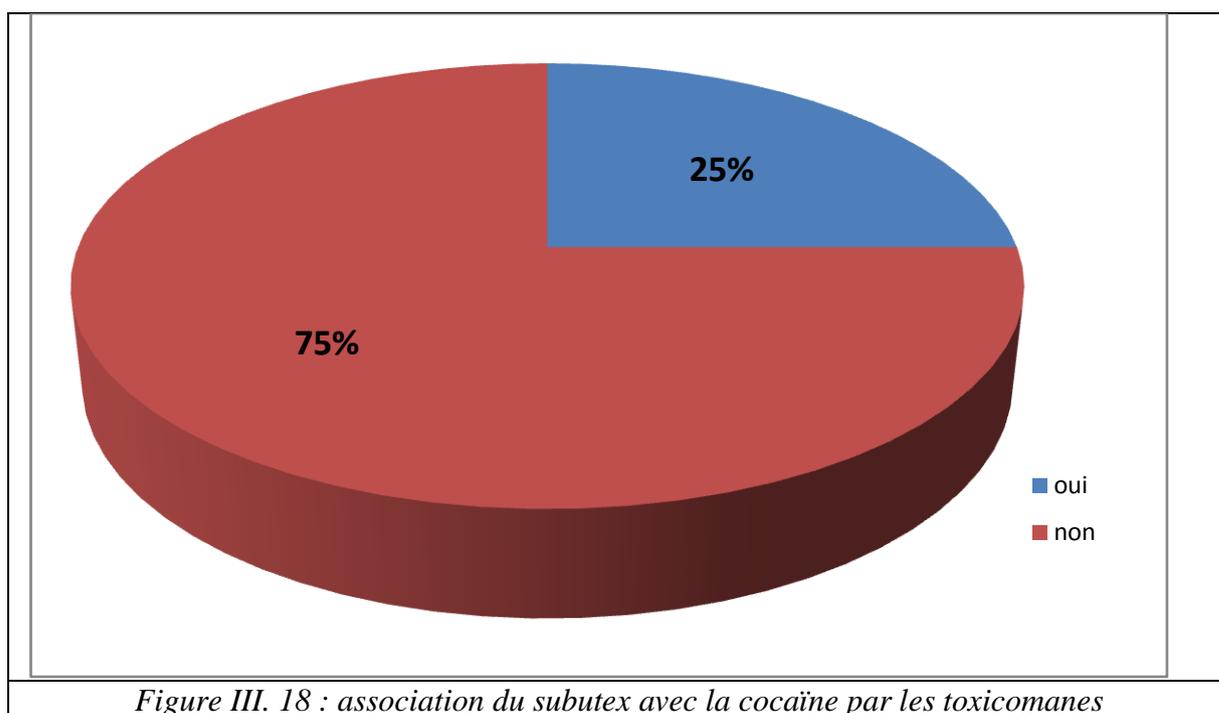


Figure III.17 : répartition des consommateurs de subutex selon leur première drogue consommée.

#### Commentaire :

La majorité des personnes interrogées ont commencé leur consommation de drogue par le THC (58.33%) et une partie non négligeable a commencé par l'héroïne.

### III.3.1.5 Association subutex/cocaïne



#### Commentaire :

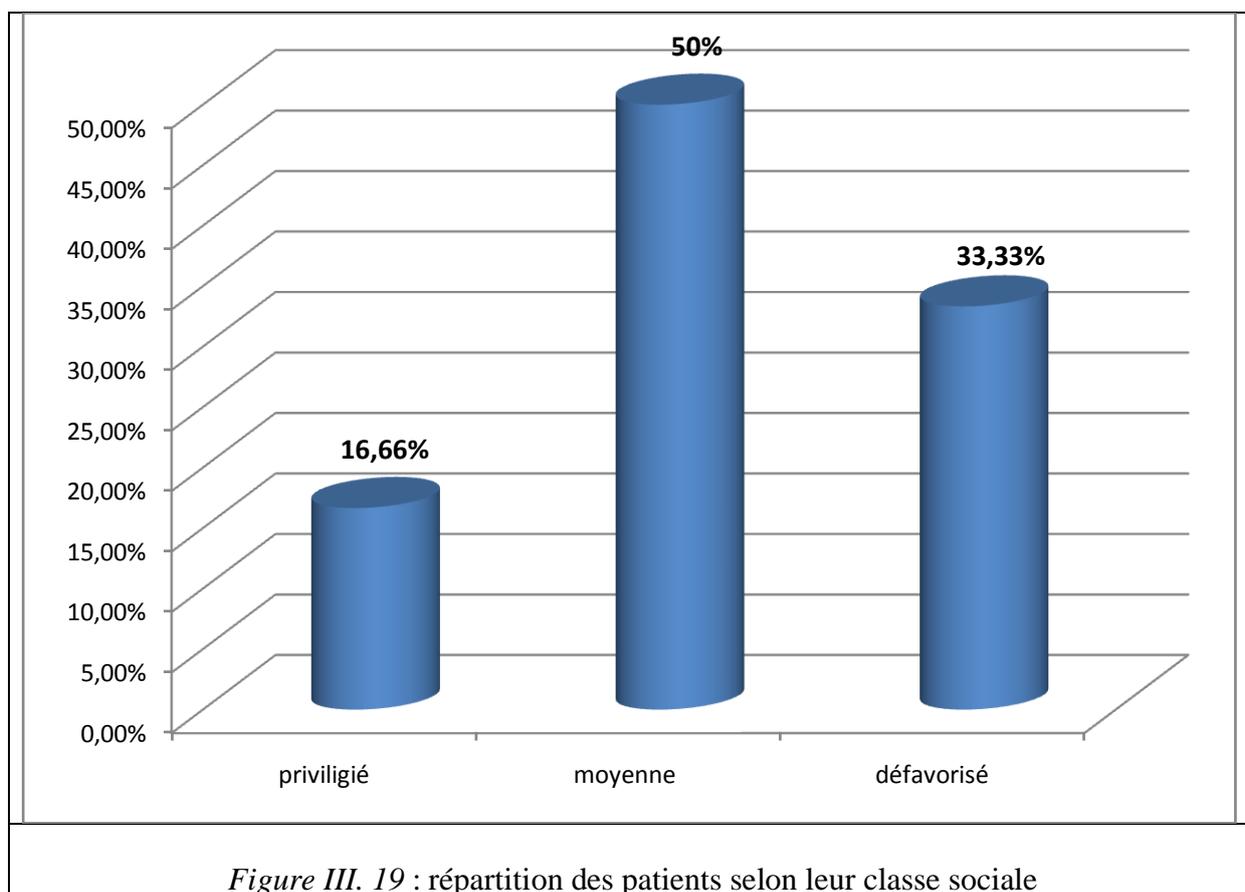
25% des consommateurs de subutex l'associent avec la cocaïne

### III.3.2 La prégabaline (lyrica)

#### III.3.2.1 La classe sociale

classe sociale	effectif	pourcentage
privilegié	2	16,66%
moyenne	6	50%
défavorisé	4	33,33%
total	12	100%

*Tableau III. 18: répartition des patients selon leur classe sociale*



### Commentaire :

16.66% des consommateurs de prégabaline s'estiment appartenir à la classe privilégiée ; 50% jugent leur état moyen ; et 33.33% jugent leur état défavorisée.

### III.3.2.2 La première drogue consommée

première consommées	drogue	effectif	pourcentage
THC		8	66,66%
BRB		1	8,33%
BZD		3	25%

total	12	100%
-------	----	------

Tableau III. 19: répartition des patients selon la première drogue consommée

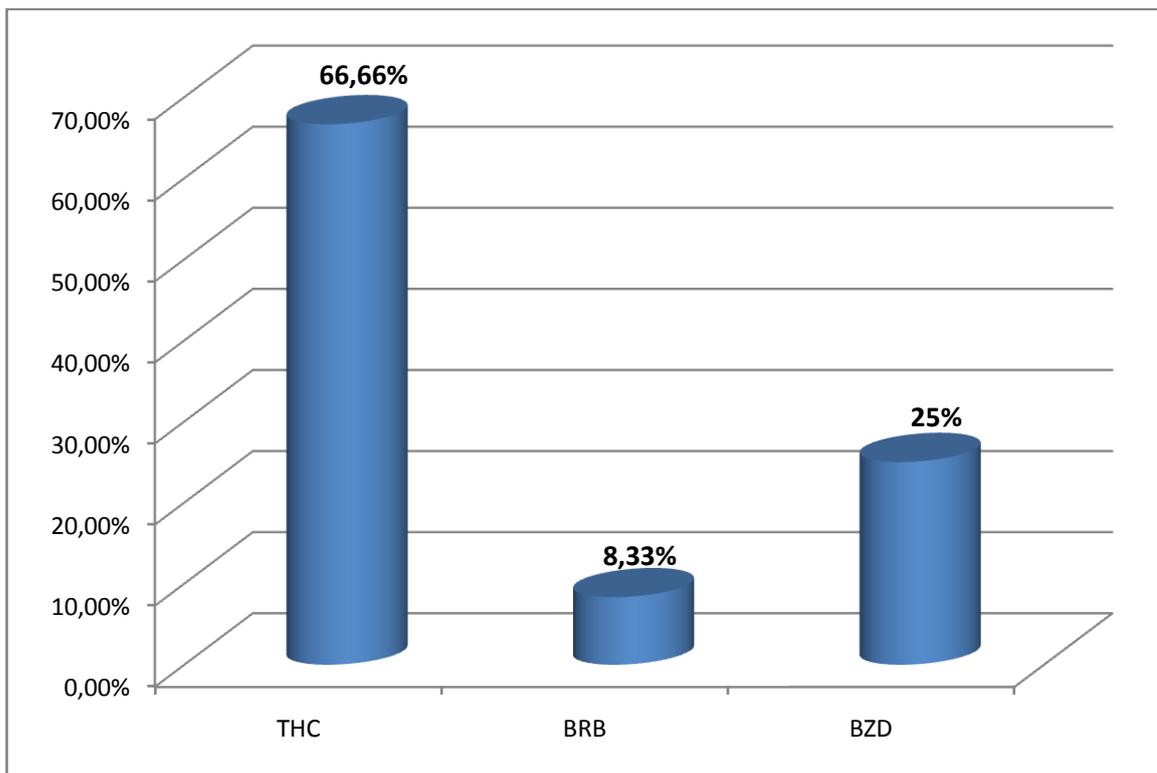
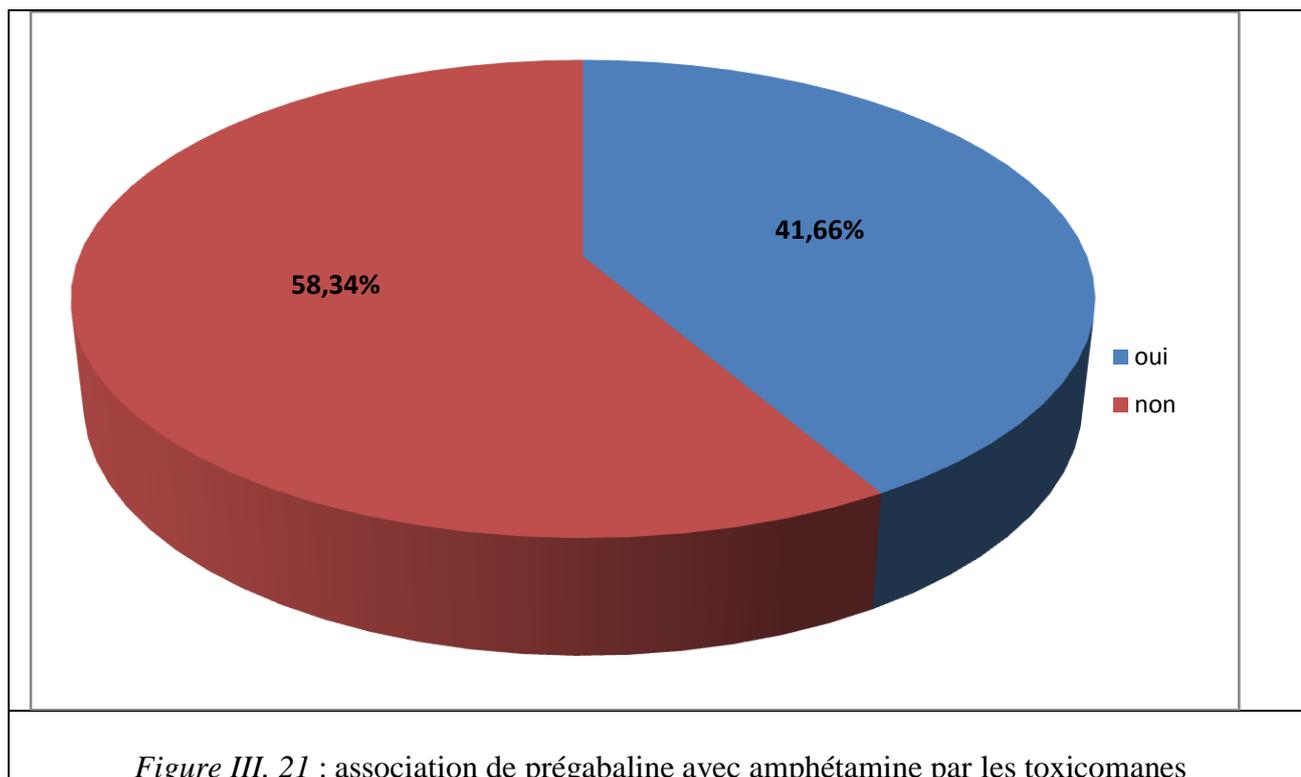


Figure III. 20 : répartition des patients selon la première drogue consommée

**Commentaire :** la majorité des patients ont débuté leur consommation de drogues par le THC (66.66%) ,25 % par les BZD, 8.33% par les BRB.

### III.3.2.3 Association prégabaline/amphétamine



Commentaire :

41.66 % des consommateurs de prégabaline l'associent avec les amphétamines.

## **IV. Discussion des résultats**

### **IV.1 Renseignement généraux sur la population d'étude**

#### **IV.1.1 Le sexe**

On observe un écart prononcé entre les sexes en ce qui concerne la consommation des médicaments psychotropes ; cette consommation étant nettement plus grande chez les hommes (96.07%) que chez les femmes (3.92%) ; cependant il existe un risque de sous-estimation de la consommation féminine ; car nos traditions ; la position de la femme dans notre société l'empêche de se diriger vers un tel centre et déclare un comportement pareil.

#### **IV.1.2 L'âge**

La grande majorité de notre population (94.11%) est composée de sujets adultes avec 58.32% des sujets jeunes âgés entre 20 et 30 ans avec une moyenne d'âge de 30 ans.

Cet indicateur représente l'âge moyen des toxicomanes fréquentant le centre de désintoxication ; cette population est constituée de personnes qui ont déjà consommée les drogues bien auparavant ; ainsi a cet âge les sujets devient plus conscient aux conséquences néfastes de la drogue sur leur santé ; sur leur position sociale ; chose qui les obligent de se rapprocher de ces structures dans le but de se traiter.

La grande majorité de notre population (88.23%) ont commencé la consommation des drogues avant l'âge de 25 ans dont 37.25% avant l'âge de 18 ans.

On remarque que le pourcentage des adolescents est très important ; on peut justifier ceci par les changements biologiques et psychologiques qu'ils subissent dans cette période difficile et pour survivre ce passage il fait recours à des produits addictifs.

Parmi ces adolescent il y'on a ceux qui ont subi des événements qui ont bouleversé leurs vie tel que le divorce ; la mort d'un des parents.

#### **IV.1.3 Le niveau scolaire**

Le niveau de formation scolaire est assez bas avec prédominance du niveau moyen (68.62%) ce résultats n'est pas étonnant car a ce niveau les individus entrent en phase d'adolescence ; une étape à la fois douloureuse ; et indispensable ; caractérisée par de nombreux changements à la fois biologiques psychologiques cognitifs et sociologiques ce qui les rend un terrain facile pour les pusher.

15.68% sont des universitaires ; cette population est candidate d'avoir des postes important et joue un rôle dans l'obtention et la circulation de l'information à propos des mélanges de drogues et la voie d'administration la plus rapide.

#### **IV.1.4 Le type de profession**

Au moment de l'étude environ 60.77% des sujets affirment exercer une activité avec prédominance d'activités libres (environ 45.09%) ; le taux de chômage dans notre population toxicomanes est de 39.21%

On peut conclure que l'usage des substances psycho active est lié directement à la situation financière ; car ces individus doivent travailler pour assurer l'obtention des drogues ; car ces dernières sont très couteuses ; on prend l'exemple de lyrica qui coute 1500 dinars par comprimé au marché noir.

On peut justifier le taux élevé d'activité libre dans notre population par le niveau d'étude atteint.

Parmi les professions exercées ; il existe celles qui sont très sensible et peut mettre la vie des autres en danger tel les chauffeurs ; les menuisiers

Pour les personnes sans emploi on suggère qu'ils possèdent d'autres ressources financière qui sont souvent illégales afin d'assurer leur besoin en substances addictive.

#### **IV.1.5 Cas particuliers**

13.72% des patients affirment consommer plusieurs types de substances alors que le résultat de dépistage urinaire est négatif. Cette population est composée de sujets jeunes dont la majorité (71.42%) n'exerce aucune profession ; et plus que la moitié ont séjourné en prison.

Cette situation nous a mené à poser plusieurs questions à propos du but de cette catégorie qui se présente volontairement au niveau du centre et déclarent consommer plusieurs type de substance mais leurs résultats de dépistage était clairement négatifs donc on a pensé a la possibilité que cette population utilisent le centre comme un moyen pour l'obtention des ordonnances et la vente des psychotropes en marché noir .

### **IV.2 Renseignements sur la consommation de drogues**

#### **IV.2.1 Types de drogues consommées**

Dans notre échantillon la plupart des personnes sont des consommateurs de BZD (52.94%) (82.93% est le résultat du travail réalisé sous l'encadrement de Dr zouani risque liées au mésusage des benzodiazépines). ainsi que les ATC (47.05%) ; ces deux familles sont moins coûteuses disponibles (les plus prescrit par les médecins).

Un pourcentage très faible de consommateurs de barbituriques s'explique par le passage de la population vers d'autres nouvelles molécules moins toxiques.

Un pourcentage non négligeable (23.52%) des patients qui consomment du subutex : une nouvelle molécule qui n'est pas disponible au niveau des pharmacies et qui n'est pas commercialisé en Algérie alors que sa consommation est très importante ; ce qui pose la question sur son mode d'obtention.

23.52% des patients sont des consommateurs de prégabaline ; un médicament Utilisé notamment dans les épilepsies partielles, les douleurs neuropathiques et les anxietés généralisées ; les prescriptions par différents médecins et la dispensation dans des officines multiples ont permis aux patients dépendants d'avoir accès à des doses très importantes de ce dernier

23.52% des patients consomment le trihexiphenidyle (artane ou parkidyl).

#### **IV.2.2 Mode de consommation des drogues**

La grande majorité de notre population consomment plusieurs types de drogues simultanément.

Les consommations sont souvent associées soit par un effet d'entraînement, soit

Pour la recherche de sensations, soit encore pour atténuer les effets de certains

Produits. On parle alors de poly consommation, dont les dangers sont souvent méconnus : conjugués, les effets des produits sont amplifiés, entraînant des risques plus graves pour la santé.

#### **IV.2.3 Types de drogues de début de consommation**

Les premières types de drogues consommées par notre population d'étude sont le THC (drogue illicite) et l'alcool (drogues licites) ; caractérisées par leur disponibilités ; leur cout assez bas et sont ainsi considérées comme moins nocifs par les jeunes consommateurs alors qu'il existe toujours le risque du passage vers des drogues plus dures

#### **IV.2.4 La reprise de la consommation après arrêt**

La plupart des patients sont des récidivistes qui ont déjà essayé d'arrêter la consommation des psychotropes. Le taux d'échec est surtout élevée chez les patients qui ont été traité en ambulatoire parraport a ceux qui ont séjourné au centre car il est évident que le traitement avec un séjour au centre est nettement meilleur ou le malade est maintenu éloigné des tentations

### **IV.3 Etude de substances particulière**

#### **IV.3.1 Le subutex**

Il est très important de rappeler que le subutex n'est pas commercialisé en Algérie.

##### **IV.3.1.1 La classe sociale**

58.33% des consommateurs de subutex s'estiment appartenir à la classe privilégiée ; ces résultats sont évident car cette substance coute très chers. (8000 da le comprimé)

##### **IV.3.1.2 Le mode d'obtention**

58.33% des patients ont obtenus le subutex en comprimé sur le marché noir alors 41.66% l'ont obtenue via les personnes venues de l'étranger

#### **IV.3.1.3 La voie d'administration**

La majorité des toxicomanes prennent le subutex par voie intraveineuse car ils savent bien qu'elle représente la voie la plus rapide

L'usage de drogues par voie intraveineuse est un mode fréquent de transmission du VIH/SIDA et de l'hépatite B et C sans oublier le risque de l'embolie gazeuse au moment de l'injection ; d'après l'office des nations unies contre la drogue et le crime et l'OMS Environ 3 millions de consommateurs de drogues par injection sont séropositifs. Si l'on exclut l'Afrique subsaharienne, 30 % des cas d'infection à VIH sont causés par ce mode de transmission.

La buprenorphine haut dosage (subutex) existe sous forme de comprimé sublinguaux et ne peut être que partiellement dissoute dans l'eau elle se réduit en fines particules de 25 microns dangereuses pour les petits vaisseaux en particulier ceux des poumons.

#### **IV.3.2. La prégabaline**

C'est la molécule qui a remplacé les barbituriques avec succès elle est utilisée de la même manière que ces derniers en association avec les amphétamines (dépresseur/stimulants) pour avoir un équilibre.

## CONCLUSION

Le sujet de la drogue est large et complexe. Il réfère à une multitude de substances et de motifs d'usage, Les polytoxicomanies se développent et La place des médicaments psychotropes dans l'ensemble des produits consommés par les toxicomanes devient particulièrement importante, ils peuvent faire l'objet d'un détournement voire de trafics au même titre que les drogues illicites, leur consommation est parfois en dehors de tout contexte médical.

Plusieurs variétés de substances utilisées, et les plus rencontrées sont : l'artane, kietyl etrivotril, il ya aussi des drogues de synthèse comme le subutex, sans oublier lyrica qui font leur apparition et qui font des ravages parmi les jeunes.

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 temporeles 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 poussés dans le futur .

Compte tenu du degré d'exposition important de la population algérienne aux substances psychotropes, de leur consommation et vu que la population cible/à risque est constituée majoritairement de jeunes. ; Une nouvelle vision en matière de lutte contre la drogue et la toxicomanie doit être adaptée.

Cette vision devrait être axée sur :

- ✓ une étroite collaboration médecins pharmacien s'avèrerait nécessaire pour encadrer au mieux la consommation des psychotropes et limiter dans la mesure du possible des problématiques de mésusage.
- ✓ Axer les efforts de lutte contre la drogue et la toxicomanie sur la sensibilisation et la prévention, surtout aux milieux scolaires (lycées, université)
- ✓ faire des tests de dépistage à l'embauche, et dans les milieux de travail.
- ✓ utilisation des techniques de détection de drogue plus précises.

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique



**UNIVERSITE SAAD DAHLEB- BLIDA1- FACULTE DE MEDECINE**  
Département de Pharmacie

- ✧ Nom : ..... Prénom :  
.....
- ✧ Age : .....
- ✧ Sexe : H  F
- ✧ Lieu de résidence : Urbaine  Rural
- ✧ Niveau scolaire : Primaire  Moyen  Secondaire  Universitaire
- ✧ Activité professionnelles : Oui  laquelle : ..... Non
- ✧ Classe sociale : défavorisée  Moyenne  Privilégiée
- ✧ Etat civil : Célibataire  Marié(e)  Divorcé(e)  Veuf
- ✧ Antécédents  
juridiques : .....
- ✧ Type de toutes les drogues  
consommées : .....
- ✧ La première drogue consommée : .....
- ✧ La fréquence de consommation : .....
- ✧ Traitement en cours : .....
- ✧ Age de première prise de drogue : .....
- ✧ Cause de prise (pour quelle(s) raison(s) avez-vous commencé cette  
consommation) : .....
- .....
- ✧ Arrêt de consommation de drogues : Oui  Non
- Si Oui, cause(s) d'arrêt : ..... Période d'arrêt :  
.....

- ✧ Reprise de la consommation après arrêt : Oui Non  
Si oui, cause(s) de reprise :  
.....  
.....  
.....
- ✧ Prise en charge  
psychiatrique :.....
- ✧ Date d'hospitalisation :.....
- ✧ Période d'hospitalisation :.....
- ✧ Date de contrôle :.....
- ✧ Résultat de dépistage :.....