

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N° Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences de la nature et de la vie

Département des Sciences biologiques et agricoles

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème

***Les drogues entre L'utilisation
thérapeutique légale et toxique***

Présenté par : GUENDOZ Amina & DERRADJI Rania

Devant le jury:

Dr. KENNOUCHE Salah

Maitre de Conférences B

Président

Mr. MOUSSOUI Bilal

Maitre Assistant A

Examineur

Dr. KEHILI Houssef Eddine

Maitre de Conférences B

Promoteur

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Louange à Allah, on le glorifie, on lui demande de l'aide et on lui demande pardon pour le mal de nos pêches, celui qui fut guide personne ne peut l'égarer et celui qui est égaré personne ne peut le guider. Nous témoignons qu'il n'y a point de divinité digne d'adoration sauf Allah. L'unique, qui n'a point d'associé et nous témoigne aussi que Mohammad est son serviteur et son messenger, que la bénédiction d'Allah soit sur lui, sa famille, ses compagnons, et tous ceux qui le suivent sur le droit chemin jusqu'au dernier jour.

Avant tous nous tenons à remercier Allah tout puissant qui nous a donné le courage et la volonté et de nous avoir bénie jusqu'à la réalisation de ce travail.

*Nous tenons à remercier notre promoteur Dr. **KEHILI Housseem Eddine** pour ses conseils chaleureux, son soutien et son bon encadrement afin de réaliser ce modeste travail.*

*Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury qui ont bien voulu accepter d'évaluer notre travail : Dr. **KENNOUCHE Salah** d'avoir accepté de présider le jury, Mr. **MOUSSAOUIE Bilal** d'avoir accepté d'examiner cet humble travail.*

Nous remercions la direction de la sécurité de la Wilaya de Mila ainsi que le centre intermédiaire de lutte contre la toxicomanie a Oued Alathmenia et tous ceux qui y travaillent pour leur excellent accueil et leur collaboration avec nous

Et tous ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail

Merci à tous

Dédicace

*Avec tous mes sentiments de respect, avec D'expériences de ma reconnaissance,
je dédie ma remise de diplôme et ma joie*

*Tous d'abord, à ma chère tante, que dieu ait son âme, qui a été comme une
seconde mère Pour moi et qui n'a jamais cessé de ma soutenir tout au long de
mon parcours universitaire, tu resteras à jamais dans mon cœur.*

*À mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon
bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié maman*

*À Celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection, à mon
support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à mon
prince papa.*

*À Mes frères amine et Yahia qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de
persévérance, De courage et de générosité.*

*À ma chère sœur Chaima, Pour ses soutiens Moral et leur conseils précieux tout
au long de mes études.*

*Et mes chères amies Rami, Nour, Anaïs, Roumaïssa , worood, Amani, et ma
cousine aya qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes
partenaires de fête dans les moments de joie. Merci pour votre amitié sincère,
votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel.*

À tous mes amis qui m'ont accompagné ma vie.

*A ma Famille, Vos encouragements et vos bénédictions ont été un grand apport
pour moi.*

Merci à tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer....

Rania

Dédicace

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de m'avoir aidé à achever ce travail, et qui sans lui nous ne sommes rien.

Je dédie ce mémoire à :

À mes chers parents, merci pour tout l'amour, le soutien et les sacrifices que vous m'avez offerts. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

À mes chers frères Yazid, Ahcen et Haroun, merci pour votre intérêt et vos questions constantes sur l'avancement de travail. Votre implication et votre intérêt continu pour ce mémoire ont été d'une valeur inestimable.

À mes belles sœurs Zayneb, Meriem et Racheda, merci pour votre orientation constante et votre contribution avec vos idées et conseils précieux. Votre participation active a enrichi ce travail de manière significative.

À tous ceux qui j'aime et qui ce m'aiment.

Amina

Liste des tableaux

Numéro	Titres	Pages
Tableau 1	Total général des quantités saisies durant les années 2022-2021	7
Tableau 2	La dangerosité des substances psychoactives selon Roques 1998	9
Tableau 3	La dangerosité des drogues selon l'OMS 1971	10
Tableau 4	Classification des substances psychoactives selon Pelicier et Thuillier	11
Tableau 5	Risques associés au mésusage de prégabaline	74
Tableau 6	Drogues et médicaments saisies durant l'année 2021	81
Tableau 7	Drogues et médicaments saisies durant l'année 2022	84
Tableau 8	Drogues et médicaments saisies durant l'année 2023	87

Liste des figures

Numéro	Titres	Pages
Figure 1	Aspects morphologiques de Cannabis sativa L	14
Figure 2	Les deux principaux groupes d'opiacés naturels	19
Figure 3	a) La scarification des capsules de pavot b) Papaverum somniferum	20
Figure 4	Structure de morphine	21
Figure 5	Métabolisme de morphine	23
Figure 6	Erythroxyllum coca	24
Figure 7	Molécules de cocaïne et crack	25
Figure 8	Principales vois métaboliques de la cocaïne chez l'homme avec les isoenzymes impliquées	27
Figure 9	Structure chimique de PGB	28
Figure 10	Structure générale d'un neurone	31
Figure 11	Le système limbique	33
Figure 12	Circuit de récompense	35
Figure 13	Quantité de dopamine libérée chez le sujet dépendant et normal	36
Figure 14	L'influx nerveux produit une dépolarisation de la membrane du neurone	38
Figure 15	Mécanismes moléculaires de l'action de la morphine	40
Figure 16	Schématisation de l'implication des cellules on / off dans le circuit de la douleur.	41
Figure 17	Mécanismes de l'effet de récompense induit par la morphine	42
Figure 18	Représentation schématique de la pharmacodynamique de la cocaïne au niveau de la synapse noradrénergique, sérotoninergique ou dopaminergique	44
Figure 19	Représentation schématique de l'interaction de la cocaïne avec les canaux sodiques voltage-dépendants	45
Figure 20	Mécanisme d'action de la prégabaline	47
Figure 21	Graphique de variation des affaires des drogues et des personnes impliquées durant la période (2021-2023).	77

Figure 22	Graphiques de variations des réserves durant la période (2021-2023).	78
Figure 23	Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l'infraction et le nombre des personnes impliquées (2021).	79
Figure 24	Répartition des impliquées selon le sexe	79
Figure 25	Catégorie d'âge des impliqués durant 2021 selon le type (trafic ou consommation).	80
Figure 26	Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l'infraction et le nombre des personnes impliquées (2022).	82
Figure 27	Répartition des impliquées selon le sexe	82
Figure 28	Catégorie d'âge des impliqués durant 2022 selon le type (trafic ou consommation).	83
Figure 29	Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l'infraction et le nombre des personnes impliquées (2023).	85
Figure 30	Répartition des impliquées selon le sexe	85
Figure 31	Catégorie d'âge des impliqués durant 2023 selon le type (trafic ou consommation).	86
Figure 32	Répartition des patients selon le sexe	88
Figure 33	Répartition des patients selon l'âge	89
Figure 34	Répartition des patients selon la situation familiale	89
Figure 35	Répartition des patients selon la situation professionnelle	90
Figure 36	Répartition des patients selon le sexe	90
Figure 37	Répartition des patients selon l'âge	91
Figure 38	Répartition des patients selon la situation familiale	91
Figure 39	Répartition des patients selon la situation professionnelle	92
Figure 40	Répartition des patients selon le sexe	92
Figure 41	Répartition des patients selon l'âge	93
Figure 42	Répartition des patients selon la situation familiale	93
Figure 43	Répartition des patients selon la situation professionnelle	94
Figure 44	Répartition des patients selon le sexe	94
Figure 45	Répartition des patients selon l'âge	95
Figure 46	Répartition des patients selon la situation familiale	95

Figure 47	Répartition des patients selon la situation professionnelle	96
Figure 48	Répartition des patients selon les produits consommés	96

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMS : Mal aigu des montagnes

Amy : Amygdale

ATV : Aire tegmentale ventrale

BHD : Buprénorphine

CB : Récepteur cannabinoïdes

DA : Dopamine

DAG: Diacylglycerol

DAT : Transporteur de dopamine

DES : Suppression de l'excitation par dépolarisation

DSI : Suppression de l'inhibition par dépolarisation

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

FDA: Food and Drug Administration

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GLU : Glutamate

HAPE : l'Œdème pulmonaire de haute altitude

HP : Hypothalamus

INSERM : Institut national de la santé et la recherche médicale

IP3: Inositol triphosphate

MAO: Monoamine oxydase

MAPK : Mitogen- activated protein kinase

MSO : Médicaments de substitution aux opiacés

NAc : Noyau accumbens

NAT : Transporteur de noradrénaline

NK: Natural killer

OMS : Organisation mondiale de la sante

ONLCDT : Office national de lutte contre les drogues et la toxicomanie

ONUDD : Offices des nations unies contre les drogues et le crime

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PGB : Prégabaline

PFC : Cortex préfrontal

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PIO : Pression intra oculaire

PKA : Protéine kinase A

PLC : Phospholipase C

RVM : Médulla rostro- ventrale

SAC: Soluble adénylylcyclase soluble

SERT : Transporteur de sérotonine

SNC : Système nerveux central

THC: Tétrahydrocannabinol

THC-COOH: 11-nor-9-carboxy-D9-tétrahydrocannabinol

TLS : Trouble lié aux substances psychoactives

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Table des matières

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Généralités

1. Notion de base et terminologie..... 3

1.1. La drogue..... 3

1.2. Les psychotropes 3

1.1. Toxicomanie..... 3

1.2. L'addiction 4

1.3. La pharmacodépendance 4

2. Epidémiologie 4

2.1. La consommation des drogues au niveau mondial..... 4

2.2. La consommation des drogues en Afrique 5

2.3. La consommation des drogues en Algérie 6

3. Classification des drogues 7

3.1. Classification selon l'origine..... 7

3.1. Classification selon la dangerosité 8

3.3. Classification pharmacologique 10

3.4. Classification juridique 11

Chapitre II : Description de certaines drogues

1. Cannabis 13

1.1. Botanique 15

1.2. Les produits de cannabis 15

1.3. Principe actif	16
1.4. Pharmacologie	18
2. Les opiacés	19
2.1. Botanique	20
2.2. Morphine	20
2.2.1. Structure chimique	21
2.2.2. Pharmacologie	23
3. La cocaïne	23
3.1. Botanique	23
3.2. Les produits de cocaïne	24
3.3. Pharmacologie	25
4. La prégabaline (Lyrica)	27
4.1. Structure chimique	28
4.2. Pharmacologie	28
4.3. Indication thérapeutique	29

Chapitre III : La neurobiologie

1. Le cerveau	31
1.1. Définition	31
1.2. Les cellules nerveuses	31
1.3. Synapse et transmission synaptique	32
1.4. Les neuromédiateurs	32
1.5. Le système limbique	32
2. Mécanisme d'action générale des drogues au niveau de cerveau	33
3. Le circuit de récompense et voies dopaminergique	34
4. Mécanisme d'action de certaines drogues	37
4.1. Cannabis	37
4.2. Les opiacés (morphine exemple)	38

4.3. La cocaïne	43
4.4. La prégabaline	46

Chapitre IV : Usage médicale

1. Cannabis	48
1.1. Des médicaments à base de cannabinoïdes	49
1.2. Utilisations de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales	49
1.2.1. Pour stimuler l'appétit	49
1.2.2. Nausées et vomissements	50
1.2.3. Cancer	50
1.2.4. Tumeurs cérébrales	50
1.2.5. Inflammation	50
1.2.6. Douleur aiguë postopératoire	51
1.2.7. Glaucome	51
1.2.8. Traitement de pathologies neurologiques	51
2. Les opiacés	53
2.1. Histoire du pavot à opium : le rôle de l'opium dans l'évolution de la médecine	53
2.2. Les substances opiacées médicamenteuses	54
2.2.1. Les médicaments de traitement des douleurs	54
2.2.2. Les médicaments de substitution aux opiacés	55
2.3. Utilisation de l'héroïne dans le passé	56
3. La cocaïne	57
3.1. Usage traditionnelle de coca	57
3.2. Mal aigu des montagnes (AMS) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE).....	57
3.3. La cocaïne comme anesthésique local	59
3.4. Cocaïne et maladie de Parkinson	60
3.5. Molécules créées à partir de la cocaïne	60

Chapitre V : Toxicologie

1. cannabis	62
1.1. Propriétés pharmacologiques aiguës	62
1.1.1. Effets centraux habituels	62
1.1.2. Effets périphériques habituels	63
1.2. Propriétés pharmacologiques chroniques	64
1.2.1. Effets somatiques	64
1.2.2. Effets psychiatriques	66
2. Les opiacés	67
2.1. Morphine	68
2.1.1. Toxicité aigüe overdose	68
2.1.2. Toxicité chronique	68
2.1.3. Accoutumance et addiction	68
2.1.4. Syndrome de sevrage	68
2.1.5. Complications chroniques	68
2.2. Codéine	68
2.3. Médicaments de substitution	69
2.4. L'héroïne	69
2.4.1. Talcose pulmonaire	70
2.4.2. Effets cardiaques	70
2.4.3. Effets vasculaires	70
2.4.4. La contamination microbienne	70
3. Cocaine	71
3.1. A court terme	71
3.2. A long terme	72

3.1.1. Les complications cardiovasculaires	72
3.1.2. Manifestations sur la sexualité	72
3.2.3. Complications neurologiques	72
4. La pregabaline	73

Partie II : Recherche expérimentale

1. Présentation de la région d'étude	76
2. Collecte et sources des données	76
3. Les résultats obtenue par les services de sécurité de la wilaya de Mila.....	76
3.1. Les quantités saisies par catégorie durant la période (2021-2023)	77
3.2. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2021.....	78
3.3. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2022.....	81
3.4. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2023	84
3.5. Type de substances psychotropes saisies au cours des années (2021-2022-2023)	87
4. Les résultats obtenues a partir de centre intermédiaire de soins en addictologie.....	88
4.1. La population d'étude	88
4.2. Description de la population d'étude	88
4.2.1. Premier trimestre	88
4.2.2. Deuxième trimestre	90
4.2.3. Troisième trimestre	92
4.2.4. Quatrième trimestre.....	94
4.2.5. Répartition des patients selon les produits consommés (quatre trimestre)	96
5. Discussion générale.....	98
Conclusion.....	102
Références	103



Introduction

Introduction

L'organisation mondiale de la santé (OMS) classe les substances psychotropes en neuf catégories : alcool, opioïdes, cannabinoïdes, sédatifs/hypnotiques, cocaïne, autres stimulants (caféine incluse), hallucinogènes, tabac et solvants volatils. Ces substances agissent en activant le «système de la récompense» (reward system) du système nerveux central (SNC) avec un rôle central joué par le circuit dopaminergique méso-corticolimbique (**Joye et al., 2013**).

Dans les sociétés industrielles modernes, la plupart des drogues psychoactives, désormais interdites ou sévèrement réglementées, ont autrefois eu des usages médicaux importants à travers le monde et les époques. Les drogues naturelles d'origines végétales comme l'opium, la coca, le cannabis, la mescaline et la psilocybine, ont une histoire médicale qui s'étend sur des milliers d'années et touche diverses cultures. En général, l'utilisation de ces substances a été restreinte au fur et à mesure que leurs dangers étaient mieux compris et que des alternatives devenaient disponibles. Bien que l'accent accru sur la sécurité et l'utilisation plus précise des médicaments représente un progrès médical, il existe un risque que les restrictions légales et sociales empêchent l'exploitation de leur plein potentiel médical (**Grinspoon et Bakalar, 1987**). L'usage problématique de substances psychoactives, qu'elles soient légales ou non, prescrites ou non, reste un phénomène répandu, avec une augmentation de la diversité des produits consommés (**Deschenau et al., 2016**).

La façon de consommer permet de distinguer entre un usage simple et un usage nocif. Le premier ne présente ni complications pour la santé ni troubles comportementaux ayant des conséquences négatives pour soi-même ou pour autrui. En revanche, le second, implique l'abus caractérisé par une consommation répétée entraînant des dommages physiques, psychoactifs ou sociaux, ainsi que la dépendance manifeste par un mode de consommation inapproprié entraînant des symptômes physiques et psychologiques. Les problèmes médicaux surviennent soit à la suite d'effets toxiques aigus, soit en relation avec les manifestations de dépendance lors d'une prise prolongée (**Joye et al., 2013**).

En Algérie, la drogue a connu une expansion notable ces dernières années, attribuable à la faiblesse de l'infrastructure économique et sociale, à la corruption répandue, notamment au népotisme dans les institutions étatiques, et des lacunes dans les mécanismes de surveillance et de contrôle (**Kaddour, 2015**).

La désintoxication est le processus initial du traitement des dépendances, son objectif premier est d'éliminer les toxines du corps des patients dépendants, réduisant ainsi les symptômes tels que les tremblements, l'anxiété et l'insomnie. De plus, elle vise à prévenir les crises d'épilepsie ou le delirium induits par le sevrage (**Laimeche et al., 2021**).

L'objectif de ce travail est consacré à :

- ❖ Une synthèse bibliographique aborder la question des drogues sous deux angles, à savoir leur usage médicale et leur usage nocif.
- ❖ Une enquête sur le statut des drogues à l'état de Mila pendant les trois dernières années : les types les plus courants, les variations des quantités saisies, les tranches les plus ciblées.
- ❖ Description sociodémographique des toxicomanes suivis au centre intermédiaire de soins en addictologie Oued Alathmenia pendant l'année 2023 .



***Partie I : Partie
Bibliographique***



Chapitre I

Chapitre I : Généralités

1. Notion de base et terminologie

1.1. La drogue

a. Définition étymologique

L'étymologie du mot drogue est incertaine. Pour la plupart des écrivains il provient du terme néerlandais "droge" (matière sèche, tonneaux secs) (Si Youcef, 2015).

Au XVIIe siècle, le mot drogue est défini comme étant une expression relative aux marchandises d'épicerie de tout sorte des pays éloignés, destinées à la médecine, aux teintures et aux artisans. Les drogues pouvaient être aussi des matières premières pour des épices (Si Youcef, 2015).

b. Définition scientifique

La drogue est un produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non (Chaouia *et al.*, 2011).

1.2. Les psychotropes

Le terme «psychotrope» vient du grec psukhê pour âme, esprit et tropos qui se rapporte à ce qui agit ou donne une direction. En 1957, Delay propose une définition du terme psychotrope: «les psychotropes sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique, c'est à dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger du type de cette modification (Ziegler, 2023).

1.3. Toxicomanie

Toxicomanie, désigne l'usage addictif de substances licites comme l'héroïne, par exemple) et qui entraînent une perturbation du champ de la conscience, de soi, de l'environnement, et du rapport entre un sujet et ses trois dimensions, l'usage de produits ne suffit pas à définir une toxicomanie, mais elle en est forcément le point de départ. « le glissement » d'un usage vers un processus addictif est un phénomène complexe, qui fait intervenir tant des données inhérentes au sujet que des données qui lui sont extérieures, en

concernant ce dernier point, pour qu'il ait consommation addiction, il faut bien qu'il ait consommation, mais aussi dans une certaine mesure, qu'un climat ambiant-mode, pression de groupe, etc...,soit favorable à la mise en place de ses phénomènes **(Biog, 2008)**.

1.4. L'addiction

A partir des travaux dès l'approche cognitive comportementaliste Goodman (1990) a donné une définition opératoire de l'addiction qu'il décrit comme un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieure et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquence négatives **(Varsescon, 2005)**.

1.5. La pharmacodépendance

Etat psychique et parfois aussi physique, résultant de la prise d'une drogue caractérisé par des réactions comportementales ou centre comprenant toujours un besoins compulsif à prendre une drogue, de façon continue ou périodique, afin d'en éprouver les effets psychiques et parfois de supprimer le malaise consécutif à son absence, il peut-on mon y avoir accoutumance, une personne peut être dépendante de plus d'une drogue (OMS 1975) **(Delmont et Lucht, 1995)**.

- La dépendance physique « un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique » **(Cussac, 2013)**.

- La dépendance psychique « état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer un plaisir ou éviter un malaise » **(Cussac, 2013)**.

2. Epidémiologie

2.1. La consommation des drogues au niveau mondial

Chaque année, le rapport mondial sur les drogues examine en détail les évolutions les plus récentes intervenues sur les marchés des drogues illicites dans le monde, en mettant l'accent sur la production, le trafic et la consommation **(ONUDD, 2015)**.

Le nombre de personnes qui s'injectent des drogues en 2021 est estimé à 13,2 millions, soit 18 % de plus que les estimations précédentes. Plus de 296 millions de personnes ont consommé des drogues en 2021, soit une augmentation de 23 % par rapport à la décennie précédente. Le nombre de personnes souffrant de troubles liés à la consommation de drogues est entretemps monté en flèche pour atteindre 39,5 millions, soit une augmentation de 45 % en dix ans (ONUDD, 2022).

D'après les informations limitées dont on dispose Le cannabis reste de loin la drogue le plus couramment consommée dans le monde. On estime qu'un total de Environ 219 millions de personnes, soit 4 % de la population mondiale, ont fait usage de cannabis en 2021.

Les opioïdes restent les drogues les plus meurtrières. On estime à 60 millions le nombre de personnes qui ont fait usage d'opioïdes en 2021, ce qui représente 1,2 % de la population mondiale (ONUDD, 2022).

Environ 20 millions de personnes, soit 0,4 % de la population mondiale, ont fait usage de substances de type « ecstasy » en 2021. La fabrication et l'usage de méthamphétamine ont continué de s'étendre au-delà des marchés traditionnels de cette drogue (ONUDD, 2022).

2.2. La consommation des drogues en Afrique

L'Afrique a longtemps été considérée comme une simple zone de transit, contribuant à l'invisibilisation des usagers de drogues (ONUDD, 2023).

Le cannabis, les opiacés, les amphétamines, la cocaïne et les pilules d'ecstasy sont les cinq drogues les plus consommées en Afrique. La consommation de drogues au cours des dix dernières années a augmenté de 23 % en Afrique de l'Ouest et du Centre et il est noté également une augmentation de 45 % du nombre de troubles liés à la toxicomanie, tandis que seule une personne sur cinq a accès à un traitement. Entre 2019 et 2023, 80 tonnes de cocaïne ont été saisies en l'Afrique de l'Ouest, principalement au Cap Vert (16,8), au Sénégal (5,8), en Guinée (4,2), au Bénin (3,9), en Gambie (3,8), en Côte d'Ivoire (3,5), et en Guinée Bissau (2,7) (ONUDD, 2023).

L'usage de cannabis est particulièrement élevé en Afrique de l'Ouest et du Centre, où la prévalence au cours de l'année écoulée frôlait les 10 % (30 millions de personnes) en 2021, ce qui correspond en grande partie à la prévalence enregistrée au Nigéria. Selon les estimations, la prévalence de l'usage d'opioïdes (1,2 %) était également élevée en Afrique de l'Ouest et du

Centre en 2021. L'usage non médical de Tramadol demeure une menace, en particulier en Afrique du Nord, de l'Ouest et du Centre (UNODC, 2023).

Alors que l'usage de khat, NSP d'origine végétale, est répandu en Afrique de l'Est, l'usage de NSP de synthèse est le plus souvent signalé en Afrique australe, mais peu de données sont disponibles concernant ces deux tendances. L'héroïne en provenance d'Asie du Sud-Ouest transite par toutes les sous-régions d'Afrique, souvent après y être entrée par l'Afrique de l'Est, avant de poursuivre sa route vers d'autres marchés d'Afrique et vers les marchés de consommation d'Europe occidentale et centrale (UNODC, 2023).

2.3. La consommation des drogues en Algérie

L'Algérie n'est pas un pays producteur de drogues c'est un pays consommateur (Benhalla , 2018).

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde et en Algérie, et en deuxième lieu on a la cocaïne, l'héroïne, l'opium et le crack suivie des psychotropes (Kasmi, 2006).

Le nombre de toxicomanes a augmenté de 37,93% en 2022 comparé à l'année 2021 avec une hausse manifeste du pourcentage de femmes dépendantes aux drogues par rapport à 2021 (Zehraoui, 2022).

Le bilan de lutte contre le trafic et l'usage de stupéfiants et des substances psychotropes enregistré durant l'année 2022, se caractérise par la saisie de : (ONLCDT, 2022)

Tableau 1 : Total général des quantités saisies durant les années 2022-2021 (ONLCDT, 2022)

Catégorisation selon les types de drogues		quantités saisies durant l'année 2021	quantités saisies durant l'année 2022	Variation	%
cannabis	résine	71 439,422 kg	58 258,031 kg	-13 181,391	-18,45
	herbe	8 665,70 gr	5 250,11 gr	-3 415,59	-39,42
	huile		5 mi	+5	+100
	graine	1 043,16 gr	935,713 gr	107,447	-10,30

	plante	429 plantes	2485 plantes	+2056	+479,25
cocaïne		512 965,066 gr	61 844,897 gr	-451 120,169	-87,94
			455 000 comprimés	+455 000	+100
crack		4 gr	36,95 gr	+32,95	+823,75
Héroïne		1 876,892 gr	8 591,957 gr	+6 715,065	+357,78
opium	graine	789,8 gr	126,3	-663,5	-84,01
	plante	83 plantes	191 plantes	+108	+130, 12
Substances psychotropes		5 267 694 comprimés	11 351 813 comprimés	+6 084 119	+115,50
		304 flacons	324 flacons	+20	+6,58
		29 545 gélules		-29 545	-100
kétamine		1 kg		-1	-100
Ephédrine et buprénorphine		2,005 kg		-2,005	-100

Pour la prise en charge des toxicomanies 6 centres de soins et de désintoxication sont ouverts à travers les wilayas de Blida, Tizi-Ouzou, Constantine, Oran, Annaba, El-oued (Laimeche *et al.*, 2021).

3. Classification des drogues

3.1. Classification selon l'origine

Les drogues peuvent être classées selon leurs origines :

a. Drogues naturelles

Sont les substances psychoactives qui sont extraites directement à partir de plantes ou champignons après ou sans traitement physique comme : THC (tétrahydrocannabinol) extrait du Cannabis sativa, Cathinone, Cathine extrait Catha edulis , morphine extrait du Papaver somniferum , salvinorine extrait de Salvia divinorum , scopolamine extrait de Datura

stramonium et psilocine extrait de divers champignons (psilocybe, stropharia ...) (**Zabata et al., 2021**).

b. Drogues synthétiques

Sont des composés chimiques produits dans le laboratoire à partir de précurseurs chimiques grâce à des réactions chimiques avancées généralement composées de plusieurs étapes comme : le carfentanil, la benzylpipérazine (**Zabata et al., 2021**).

c. Drogues semi synthétiques

Sont des composés chimiques obtenus dans le laboratoire à partir de précurseurs naturels grâce à des réactions chimiques simples. Le précurseur et le composé semi – synthétique ont la même structure chimique de base généralement différenciable par addition / substitution d’un ou plusieurs groupes radicaux comme : le chlorhydrate de cocaïne synthétisé à partir de cocaïne extrait de *Erythroxylum coca* et l’héroïne synthétisé à partir de la morphine extraite de *Papaver somniferum* (**Zabata et al., 2021**).

3.2. Classification selon la dangerosité

a. Classification selon Roques 1998

Ce rapport commandé par Bernard Kouchner, alors secrétaire d’état à la sante, est capital dans l’histoire du débat sur la décriminalisation des drogues. Il établit une classification des drogues selon leur degré de dangerosité, il met en cause la différenciation entre drogues licites et drogues illicites, et propose plutôt d’établir trois groupes de substances susceptible d’entraîner des effets plus ou moins accentués de dépendance psychique (**Roques, 1998**).

Tableau 2 : La dangerosité des substances psychoactives selon Roques 1998 (Roques, 1998).

	Héroïne (opioïdes)	Cocaïne	MDMA	Psycho stimula nts	alcool	benzo diazép ines	cannabi noïdes	tabac
Dépendance physique	très forte	faible	Très faible	faible	Très forte	moye nne	Faible	forte

Dépendance chimique	Très forte	Forte, mais discontinu		moyenne	Très forte	forte	Faible	très forte
Système nerveux	Faible	forte	Très forte	forte	forte	0	0	0
Toxicité générale	Forte	forte	Eventuellement forte	forte	forte	Très faible	Très faible	Très forte
Dangerosité sociale	Très forte	Très forte	faible	Faible (exceptions possibles)	forte	faible	Faible	cancer
Traitements substitutifs ou autres existants	Oui	oui	non	Non	oui	Non recherché	Non recherché	oui

b. Classification de l’OMS

Tableau 3 : Dangerosité des drogues selon l’OMS 1971 (Laimeche *et al.*, 2021).

Drogues	Dépendance physique	Dépendance psychique	Tolérance
Alcool	Moyenne à marquée	Moyenne à marquée	Certaine
Opiacés	Marquée	Modérée à moyenne	Marquée

Cocaine	Aucune	Modérée à marquée	Aucune
Barbituriques	Moyenne à marquée	Moyenne à marquée	Substantielle
Amphétamines	Minime	Moyenne à marquée	Aucune
Khat	Minime	Moyenne à modérée	Minime
Solvants, inhalant	Minime	Moyenne à modérée	Possible avec certains produits
Hallucinogènes (LSD)	Aucune	Moyenne à modérée	Peut-être marquée avec certains produits
Cannabis	Minime	Moyenne à modérée	Possible à fort dose

3.3. Classification pharmacologique

3.3.1. Classification de Pelicier et Thuillier

Le classement ci-dessous (Pelicier et Thuillier, 1991), est fait en fonction des effets de la substance sur le fonctionnement du cerveau, ce qui permet de bien comprendre comment elle agit. C'est par ailleurs ce qui est le plus proche de l'observation clinique (**Souza et al., 2019**).

Tableau 4 : Classification des substances psychoactives selon Pelicier et Thuillier(Souza *et al.*, 2019).

Dépresseurs	Stimulants	Perturbateurs
Diminuent l'activité de cerveau , relaxation , sédation	Facilitent la dépense d'énergie, stimulent l'appétit	Dépresseurs et perturbateurs alternativement et simultanément. Agissent sur les perceptions et les émotions
Alcool Opiacés(opium, morphine, codéine ,méthadone , buprénorphine) Tranquillisants et hypnotiques (benzodiazépines et apparentés ,barbituriques) Solvants(colle, essence) Anesthésiants (éther, GHB, kétamine) Antipsychotiques, anti-histaminiques	Nicotine Caféine, théine Cocaïne (crack) Amphétaminiques (ecstasy ,méthylphénidate) Antidépresseurs Cathinones, khat poppers	Cannabis Hallucinogènes (LSD, champignons, daturas.....) Protoxyde d'azote Cannabinoides de synthèse

3.4. Classification juridique

Cette classification s'inspire des conventions internationales, celle-ci classe Les substances psychoactives en différents groupes :

- Les stupéfiants via la convention unique sur les stupéfiants de 1961 qui Sont hiérarchisés selon leur dangerosité et leur potentiel médical (Morphine; Cocaïne; Héroïne ; Cannabis).

Partie I : Partie Bibliographique

-Les psychotropes via la convention sur les substances psychotropes De 1971 (les antidépresseurs ; tranquillisants, hypnotiques...etc).

-Les médicaments inscrits sur la liste I et II : ce sont des médicaments à délivrer Seulement sur ordonnance et dont l'ordonnance est non renouvelable (liste I) Ou renouvelable (liste II).

- Les substances dangereuses : Ethers, solvants...etc. (**Laimeche *et al.*, 2021**).



Chapitre II

Chapitre II : Description de certaines drogues

Plusieurs types de substances psychoactives sont en général distingués en fonction des propriétés pharmacologiques et des effets de ces produits (excitants, calmants, hallucinogènes, etc.), aboutissant à des familles de substances chimiques. De par leurs effets pharmacologiques mais aussi leurs aspects culturels, l'épidémiologie, les modes d'usage, les contextes de consommation sont différents pour chaque type de substances psychoactives. De même, les effets cliniques, l'expérience phénoménologique vécue, ainsi que les complications et les comorbidités sont spécifiques pour chaque type de drogue (**Blaise *et al.*, 2017**).

1. Le cannabis

1.1. Botanique

La plante de cannabis peut atteindre deux ou trois mètres, et même jusqu'à six dans des conditions de culture idéale. Son aspect est tout à fait caractéristique. Il s'agit d'une plante herbacée, apétale, annuelle et le plus souvent dioïque mais parfois monoïque. Toutes les parties sont recouvertes de poils duveteux. La tige est droite, dressée, cannelée et plus ou moins ramifiée, s'implantant au sol par une forte racine pivotante et un système radicalaire développé. Les feuilles de la base sont opposées et 5-7 segmentées tandis que celles du sommet sont alternes, simples ou 3-segmentées ; les segments sont lancéolés et dentés. Les fleurs mâles sont réunies en panicules alors que les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, mêlées de bractées foliacées. Le fruit (le chènevis) est un akène ovoïde (**Mura *et al.* 2004**).



Figure 1 . Aspects morphologiques de Cannabis sativa L (Bovens *et al.*, 2010).

A Inflorescence de la plante mâle (à étamines)	7 Fleur à pistil mettant en évidence l'ovaire (section longitudinale)
B Plante femelle (à pistil) fructifère	8 Graine (akène*) avec bractée
1 Fleur à étamines	9 Graine sans bractée
2 Étamine (anthère et filament court)	10 Graine (vue latérale)
3 Étamine	11 Graine (coupe transversale)
4 Grains de pollen	12 Graine (coupe longitudinale)
5 Fleur à pistils avec bractée	13 Graine sans péricarpe (pelée)
6 Fleur à pistils sans bractée	

1.2. Les produits du cannabis

On distingue : la résine, l'herbe et l'huile de cannabis.

a. La résine (haschisch, hasch, shit, chichon, etc.)

Obtenue à partir des sommités fleuries de la plante. Se présente sous la forme de plaques compressées, barrettes de couleur verte, brune ou jaune selon les régions de production. Elle se fume généralement mélangée à du tabac, "le joint". Le haschich peut être coupé avec du henné, du cirage, de la paraffine, ou d'autres substances plus ou moins toxiques (**Richard et al ., 1995**).

b. L'huile de cannabis

C'est un liquide visqueux de couleur verte foncé à noirâtre. Elle résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une exposition au soleil pour évaporer l'alcool. Le liquide ainsi obtenu est solidifié par chauffage afin de rendre le produit commercialisable. L'huile contient environ 60% de THC. Lorsqu'elle est consommée telle quelle, elle possède des effets hallucinogènes (**Poll, 2002**).

c. L'herbe

L'herbe, encore appelée « foin » ou « chiendent », est un mélange de sommités fleuries et de feuilles séchées et réduites en poudre. C'est le « kif » du Maroc, la « marijuana » du Québec, le « dagga » d'Afrique du Sud, le « grifa » du Mexique ou le « takroui » de Tunisie. La « sinsemilla », est une préparation de sommités femelles d'une variété privée de graines. Le « ganja » de l'Inde est composé uniquement de sommités fleuries fécondées et se présente soit sous forme aplatie par foulage aux pieds (« flat ganja » ou « bombay ganja ») soit roulée en magdaléons (« round ganja » ou « bengal ganja ») (**Aquatias et al., 2001**).

1.3. Principe actif

À côté des constituants classiques de très nombreuses plantes (flavonoïdes, terpènes), plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour, dont principalement :

- le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui constitue le principal produit psychoactif chez l'homme .

- le $\Delta 8$ -transtétrahydrocannabinol, moins psychoactif que le précédent ;
- le cannabidiol.
- le cannabinoïde : non psychoactif, il aurait une activité anti-inflammatoire.
- les acides $\Delta 8$ et $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinoliques : ce dernier, inactif, est transformé en THC lors de sa combustion.
- le cannabigérol, non psychoactif (aurait une activité bactériostatique), le cannabichromène, le cannabicyclol, et leurs acides (**Aquatias *et al.*, 2001**).

1.4. Pharmacologie

1.4.1. Absorption

a. Par inhalation : le cannabis fumé

Les techniques pour fumer le cannabis sont très nombreuses . Parmi elles, il convient de citer le joint classique et la pipe à eau ou « bang ». Cette dernière connaît un succès grandissant car elle permet au fumeur à chaque inspiration de remplir un volume équivalent à sa capacité vitale soit près de 5 litres, d'où une absorption très notablement accrue de THC. En effet, le barbotage de la fumée au travers de l'eau la refroidit et évite qu'elle ne brûle le sujet comme c'est le cas lors de l'inspiration prolongée d'un joint. Par ailleurs, il est établi que les gros fumeurs de cannabis ont une technique plus efficace qui leur permet d'augmenter la quantité de THC absorbée. Lors de la combustion, une proportion importante de principe actif est détruite par pyrolyse, d'autant que la température du tabac s'élève de 600° C à 800° C lorsque de la résine de cannabis est ajoutée à ce dernier (**Goullé *et al.*, 2014**).

Il existe également des pertes, en outre, dans la fumée secondaire puisque celle-ci n'est pas inhalée, ainsi que dans le résidu non consommé (mégot, fond de la pipe). On note aussi que dans les joints de marijuana, le fumeur est exposé à des concentrations plus élevées de dérivés à fort pouvoir cancérigène comme le benzantracène, le benzopyrène, des nitrosamines et des aldéhydes (**Goullé *et al.*, 2008**).

b. Par ingestion

D'usage peu fréquent, ce type de consommation conduit à un passage relativement lent du THC dans la circulation générale, considérablement plus lent que par inhalation. Une augmentation graduelle sur une période de quatre à six heures de la concentration en THC est constatée dans le sang. L'absorption du THC peut être améliorée en utilisant un véhicule lipophile comme le lait pour l'ingestion du cannabis. La plus grande partie du THC est rapidement hydroxylée par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale en 11-OH-THC. Ce métabolite actif pénètre ensuite dans la circulation générale puis subit une distribution tissulaire. En cas d'ingestion, la concentration sanguine en 11-OH-THC est très vite supérieure à celle du THC, contrairement à ce qui est constaté lorsque le cannabis est inhalé (**Goullé *et al.*, 2006**).

1.4.2. Distribution

Dans le sang le THC est principalement lié aux lipoprotéines et à l'albumine dans de faibles proportions. Les cannabinoïdes sont extrêmement lipophiles et s'accumulent ensuite rapidement dans les tissus lipidiques et richement vascularisés comme le cerveau et les muscles où ils sont fixés, atteignant leur pic de concentration en 4 à 5 jours (**Ben Amar, 2006**).

1.4.3. Métabolisation

Le D9 -THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants :

- Le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH D9 -THC). Il s'agit d'un métabolite psychoactif. Les concentrations sanguines sont de 4 à 20 ng/ml après 20 minutes et inférieures à 1 ng/ml 4 heures après le début de l'inhalation.
- Le 8 b-hydroxy-D9 -tétrahydrocannabinol, qui est potentiellement psycho-actif, mais dont la participation aux effets du cannabis est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide.

- Le 8-b, 11-dihydroxy-D9-tétrahydrocannabinol et le 8-a-hydroxy-D9 tétranhydrocannabinol, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs.

- Le 11-nor-9-carboxy-D9 -tétrahydrocannabinol (métabolite acide, D9 -THC- COOH). Obtenu par oxydation du 11-OH D9 -THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du D9 -THC, les concentrations en D9 -THC- COOH dans le sang augmentent tandis que celles de D9 -THC décroissent (**Aquatias et al., 2001**).

1.4.4. Elimination

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Le THC sanguin est éliminé : par voie urinaire sous forme de D9-THC-COOH (15% à 30%) ; par les selles sous forme de 11-OH-D9-THC et de D9-THC-COOH (30% à 65%). En raison de sa forte fixation tissulaire, le THC est éliminé lentement dans les urines. Chez de gros consommateurs réguliers, des traces de D9-THC-COOH peuvent être encore présentes dans les urines 27 jours après arrêt de la consommation dont La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un sujet à l'autre : elle dépend de nombreux paramètres, dont principalement la dose et la fréquence (régulière ou non) de consommation (**Diab, 2017**).

2. Les opiacés

Les opiacés regroupent l'ensemble des dérivés de l'opium extraits du pavot (*Papaverum somniferum*), soit environ une quarantaine d'alcaloïdes répartis en deux groupes principaux dans l'opium brut :

- Les phénanthrènes : morphine (10 à 20 %), codéine (0,5 %), thébaïne (0,2 %)
- Les iso-quinoléines : papavérine (0,4 à 1 %), noscapine (0,2 à 0,5 %), narceine (< 0,2 %), landanodine (<0,2%) (**Pépin et al., 2000**).

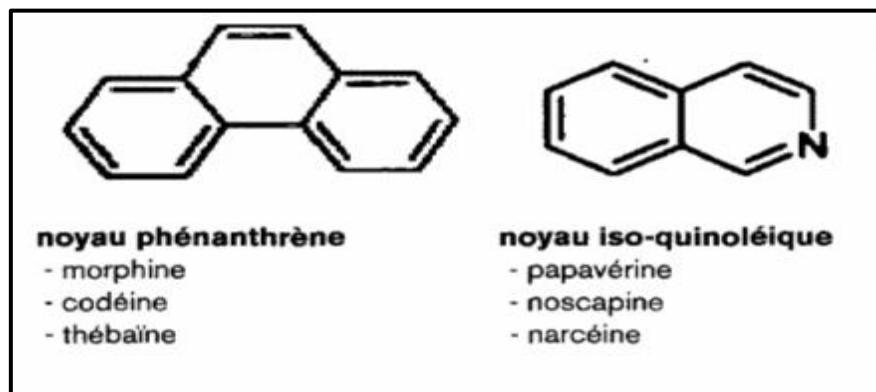


Figure 2 . Les deux principaux groupes d'opiacés naturels (**Pépin et al., 2000**).

Il existe également des opiacés d'hémi synthèse : héroïne, codéthyline, pholcodine, ayant pour base le noyau morphinique (**Pépin et al., 2000**).

De nombreuses recherches étant faites dans le domaine de la douleur et de l'anesthésie, d'autres dérivés de synthèse totale, les opioïdes, d'action agoniste ou agoniste-antagoniste morphinique ont vu le jour ; ils sont aussi utilisés comme produits de substitution (buprénorphine et méthadone) (**Pépin et al., 2000**).

L'emploi et la délivrance de ces substances peuvent être libres de prescription (codéine, codéthyline, pholcodine) ou soumis à la réglementation des stupéfiants (morphine, buprénorphine, méthadone) ou enfin illicites (héroïne) (**Anger, 2002**).

2.1. Botanique

P. somniferum est une plante herbacée annuelle qui pousse jusqu'à 1,5 mètre de hauteur, possède des feuilles ovales allongées et des fleurs blanches, roses ou violettes. Le pavot fleurit en avril-mai et mûrit en mai -Juillet. Chaque plante porte 5 à 8 capsules. À mesure que les capsules mûrissent, leur couleur passe du bleu-noir au jaune-blanc (**Brook et al., 2017**).

Le latex d'opium est présent dans toute la plante de pavot mais est concentré dans le fruit en développement, servant probablement un objectif évolutif consistant à protéger les graines pour la génération suivante (**Brook et al., 2017**).



Figure 3. a) La scarification des capsules de pavot (Lemarec, 2004). b) *Papaverum somniferum* (Dysseleer et Maiter, 2023).

2.2.Morphine

La morphine, dont le nom vient du dieu grec Morphée, dieu du sommeil, du fait des propriétés sédatives de cette molécule (calvino, 2019) est un alcaloïde naturel présent dans la plante du pavot *Papaverum somniferum*. Il a été isolé de l'opium (jus séché des gousses non mûres du pavot) en 1806 par le pharmacien allemand Friedrich Serturmer (Christrup, 1997).

La morphine est un analgésique prescrit dans les douleurs intenses et/ou rebelles. Son usage peut également être illicite (trafic de médicaments). Sa dénomination commune internationale est : morphine (C₁₇H₁₉NO₃.H₂O = 303,4 g/mol) (Pepin *et al.*, 2015).

La concentration en morphine dans l'opium varie considérablement selon son origine géographique et varie de 3 à 23% avec une moyenne d'environ 10% (Boerner *et al.*, 1975).

2.2.1. Structure chimique

La morphine est un alcaloïde phénanthrène ; la molécule est constituée de cinq systèmes cycliques condensés (Christrup, 1997). Phénolique A, cyclohexane B, cyclohexénol C, N-méthyl-pipéridine D et un cycle furane E partiellement saturé (Benyhe, 1994).

Bien que la molécule de morphine soit structurellement rigide, ses groupes fonctionnels, tels que le phénolique en C3, l'alcool secondaire en C6 et l'amine tertiaire

formée par l'atome d'azote (N), permettent au composé d'être chimiquement réactif. La molécule de morphine possède six centres chiraux, présents sur l'atome d'azote et sur l'atome de carbone 5, 6, 8, 9 et 13 (**Christrup, 1997**).

La morphine est relativement soluble dans l'eau et peu liposoluble, en raison des deux groupes hydrophiles - OH présents aux carbones 3 et 6. Les valeurs pKa de la fonction amine et phénolique sont respectivement de 7,9 et 9,9 (**Christrup, 1997**).

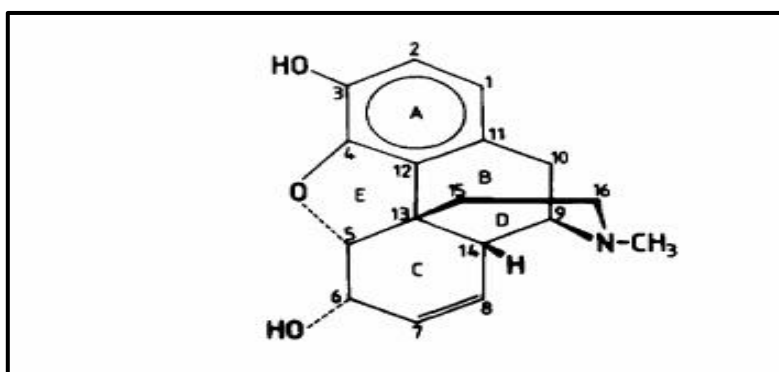


Figure 4 . Structure de morphine (**Benyhe, 1994**).

2.2.2. Pharmacologie

a. Absorption

La morphine existe sous forme de quatre sels : acétate, chlorhydrate, sulfate et tartrate. Le sel de sulfate est le plus fréquent et à l'aspect de poudre cristalline blanche ou incolore (**Pepin et al., 2015**).

Son administration peut se faire par voie orale sous forme de sulfate de morphine à libération immédiate (solution buvable unidose Oramorph®, gélules Actiskénan®, comprimés Sevredol®) ou à libération prolongée (comprimés Moscontin®, gélules Skénan® LP) ou par voie injectable, chlorhydrate ou sulfate de morphine (voie sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse) (**Pepin et al., 2015**).

Il faut également signaler les spécialités contenant de l'opium comme la Lamaline® (gélules ou suppositoires, antalgique), Izalgi® (gélules, antalgique) et Colchimax® (antigoutteux) qui peuvent positiver un test « opiacés » urinaire ou salivaire. Le chlorhydrate de morphine peut être administré par injection intraveineuse par le personnel médical

d'urgence suite à un accident grave, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats en cas d'analyse de contrôle. Toutes les spécialités à base de morphine sont inscrites sur la liste des stupéfiants (arrêté du 22 février 1990) (**Pepin et al., 2015**).

b. Distribution

La morphine se distribue rapidement vers les tissus fortement fusionnés (poumons, reins, foie). Bien que la solubilité lipidique de la morphine soit faible, elle est largement distribuée dans tout le corps et son volume de distribution varie de 2,1 à 4,0 L/kg. Et en raison de sa faible solubilité lipidique, la pénétration de la barrière hémato-encéphalique est retardée et l'effet maximal ne se produit que 20 minutes après l'administration intraveineuse (**Lugo et Kem, 2002**).

c. Métabolisme et sécrétion

La voie métabolique principale est la glucuroconjugaison du phénol en position 3 qui aboutit à un métabolite peu actif. Glucuroconjugaison en 6 aboutit à un métabolite, la M6G qui a des propriétés agonistes sur le récepteur mu importantes, et une puissance d'action environ 50 fois supérieure à celle de la molécule mère (**Michenot et al., 2018**). Cette processus est catalysé par une UDP glucuronyltrans-férase (**Janicki, 1997**).

La morphine est également convertie enzymatiquement en codéine par O-méthylation du groupe hydroxy phénolique. Une autre étape du métabolisme de la morphine peut être la N-déméthylation du cycle pipéridine donnant la normorphine. La codéine et la normorphine possèdent toutes les deux des effets pharmacologiques importants. La codéine (morphine-3-méthyléther) est un analgésique modéré et un agent antitussif puissant, tandis que la normorphine a un pouvoir antinociceptif plus fort que la morphine. Un autre métabolite mineur de la morphine est la pseudomorphine (2,2'-bimorphine), un produit de la dimérisation oxydative de la morphine (**Benyhe, 1994**).

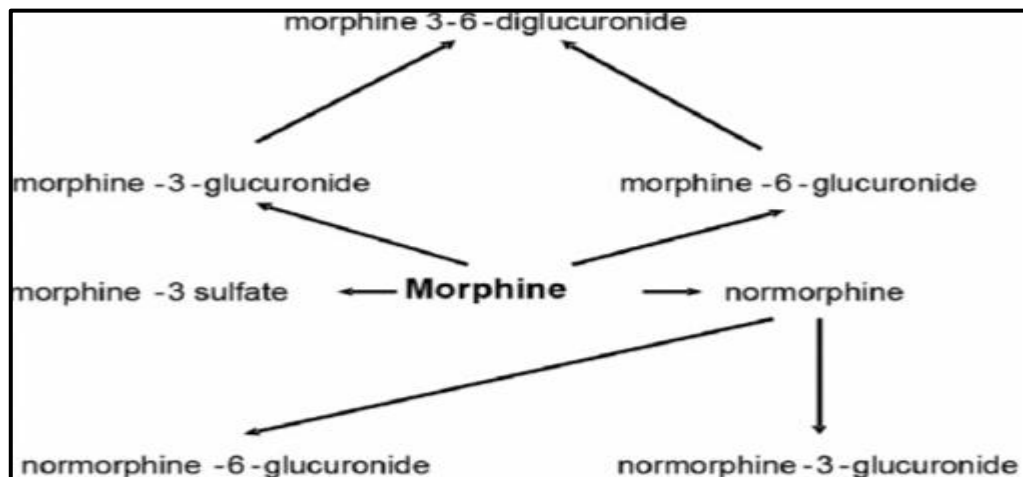


Figure 5 . Métabolisme de morphine (Andersen *et al.*, 2003).

L'élimination des dérivés glucuroconjugés et déméthylés se fait essentiellement par voie urinaire, par sécrétion tubulaire alors que la morphine libre est éliminée par filtration glomérulaire. En situation d'insuffisance rénale, une accumulation des dérivés favorise les effets indésirables (Michenot *et al.*, 2018).

3. La Cocaïne

3.1. Botanique

Erythroxylum coca est un arbre qui pousse dans les vallées andines de moyenne altitude. Il peut atteindre une hauteur variable entre un mètre cinquante et plus de deux mètres selon les zones écologiques. Les branches sont droites, portant des feuilles de couleur verte, minces, opaques, ovales et traversées par une nervure centrale et deux autres qui sont courbes et convergentes de la base à la pointe de la feuille. Le fruit de la coca a la forme d'une gousse rouge allongée (Roux, 2008). Les fleurs sont blanches à cinq pétales, en forme de petites étoiles et sont portées en petits groupes à l'aisselle des feuilles. Les fruits sont des baies oblongues et rougeâtres (Levrat, 2023).

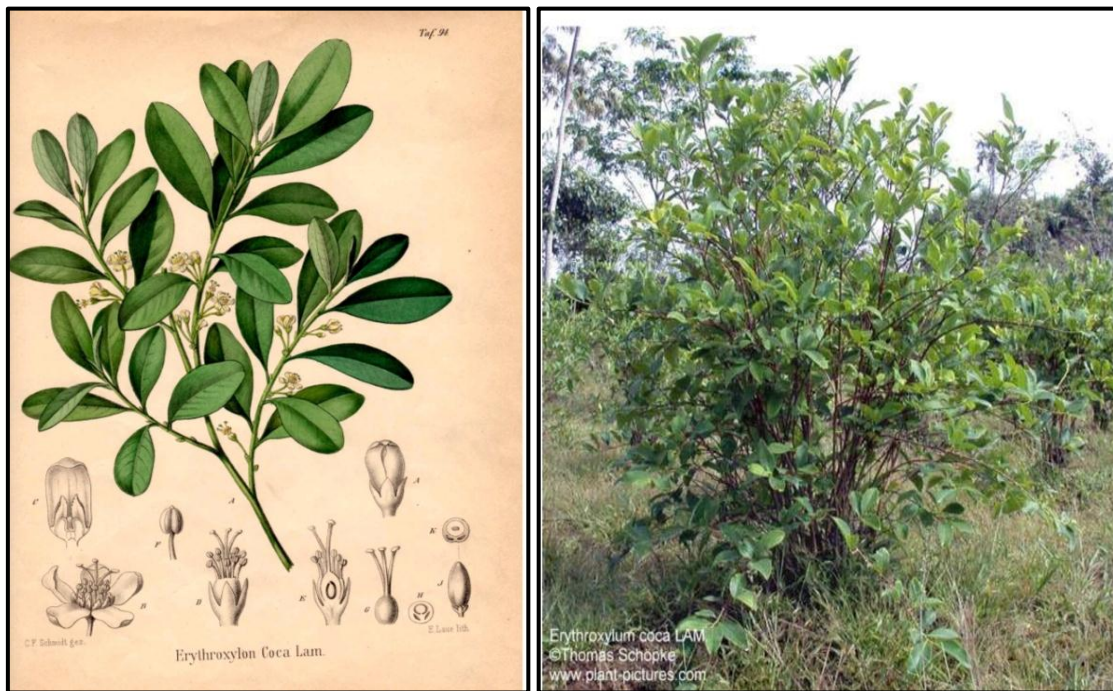


Figure 6 . Erythroxylum coca (Berg *et al.*, 1863) (Thouvenin, 2012).

La cocaïne est typiquement une fine poudre blanche, cristalline et inodore, extraite des feuilles de coca. Lorsqu'elle est inhalée par le nez, on parle de « ligne de coke », elle peut également être injectée par voie intraveineuse ou fumée, principalement sous forme de crack (ou free base) (Bernard *et al.*, 2006).

3.2. Les produits de cocaïne

La cocaïne est principalement présente sous deux formes

- Le chlorhydrate de cocaïne : Le chlorhydrate de cocaïne se trouve sous forme de cristaux incolores, de poudre cristalline (appelée "neige") ou de grains (appelés "rock"). Il est le plus souvent absorbé par voie intranasale, mais également par voie intraveineuse (Burnat et Le Brumant, 1992).
- L'autre forme c'est le crack L'alkaloïde sous forme de base est obtenu en chauffant du chlorhydrate de cocaïne avec du bicarbonate de soude et de l'eau. Il peut également être fumé mélangé avec du tabac (Burnat et Le Brumant, 1992).

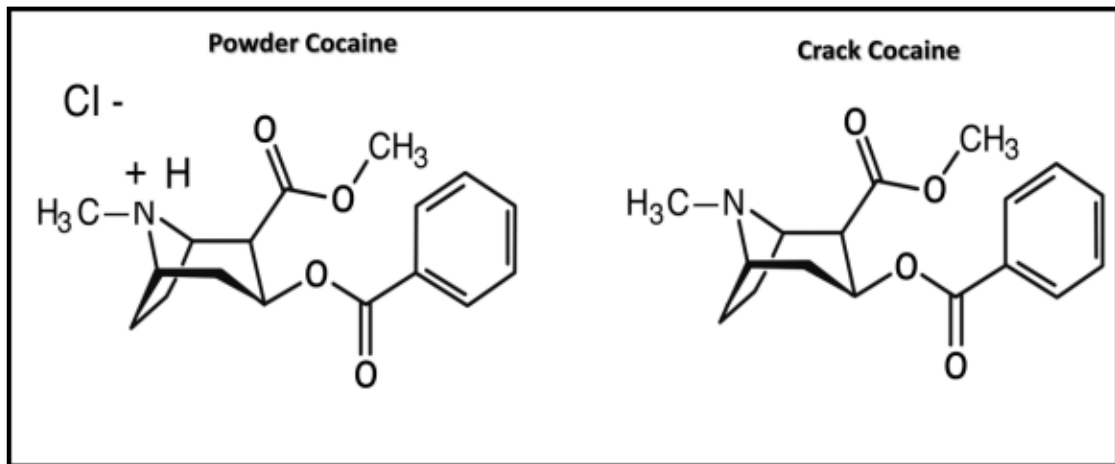


Figure 7. Molécules de cocaïne et crack (Carl *et al.*, 2014).

3.3. Pharmacologie

3.3.1. Absorption

Elle dépend du mode d'administration (Homstedt *et al.*, 1979).

a. Voie orale

Les études pharmacocinétiques montrent que la cocaïne orale est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal. Elle est détectable dans le plasma dans les 30 minutes suivant l'administration et atteint des concentrations plasmatiques maximales dans les 50-90 minutes (Coe *et al.*, 2018).

b. Voie inhalé

La voie inhalée est une des plus répandues. Il ne faut pas la confondre avec la voie pulmonaire. L'absorption se fait au niveau de la muqueuse du nez, il n'y a pas de passage pulmonaire. La biodisponibilité pour cette voie serait d'environ 80%, avec un temps d'absorption d'environ 12 minutes. La concentration maximale est obtenue au bout de 45 minutes. Elle est métabolisée au niveau hépatique et son temps de demi-vie est égal à la voie orale (Drake et Scott, 2018).

c. Voie intraveineuse

C'est la voie qui est la moins utilisée. Elle développe un effet en quelques secondes et pouvant durer pendant une quinzaine, une trentaine de minutes. Après injection, une phase de distribution rapide est observée (demi-vie de 11 min) et la demi-vie d'élimination est de 78 min. La totalité de la dose est distribuée avant de passer au niveau du foie et d'être métabolisée (**Jeffcoat *et al.*, 1989**).

d. Voie pulmonaire

Le crack est la seule forme qui peut être fumée. La biodisponibilité de cette voie est d'environ 60 %, cela peut être variable du fait de la manière du sujet à fumer. L'absorption se fait au niveau alvéolaire avec un temps très rapide, environ une minute et une concentration maximale qui est obtenue au bout de six minutes. Le temps de demi-vie est un peu plus rapide que par la voie orale (**Drake et Scott, 2018**).

3.3.2. Distribution

Elle diffuse dans tous les tissus de l'organisme, avec un volume de distribution élevé, de l'ordre de 1 à 3 L/kg. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique. À doses importantes et répétées, elle pourrait s'accumuler dans le système nerveux central. La demi-vie de la cocaïne est relativement courte, comprise approximativement entre 0,5 et 1,5 heures, mais pouvant aller parfois jusqu'à 4 heures en fonction des habitudes de consommation, avec un allongement de cette demi-vie chez les utilisateurs chroniques versus les usagers naïfs (**Anger *et al.*, 2011**).

3.3.3. Métabolisme

La cocaïne, le principal alcaloïde d'*Erythroxylum coca*, est un puissant stimulant qui est principalement métabolisé par les 3 estérases pseudocholinestérase, la carboxylestérase-1 humaine (hCE-1) et la carboxylestérase-2 humaine (hCE-2). La cocaïne est hydrolysée principalement par la hCE-1 en benzoylecgonine, le principal métabolite excrété dans l'urine, ou par le pseudocholinestérase et la hCE-2 en ester méthylique d'ecgonine. En présence d'éthanol, hCE-1 catalyse la transestérification de la cocaïne en cocaéthylène, un métabolite toxique, qui peut être hydrolysé davantage par hCE-1 en benzoylecgonine ou par hCE-2 en ester éthylique d'ecgonine (**Maurer *et al.*, 2006**).

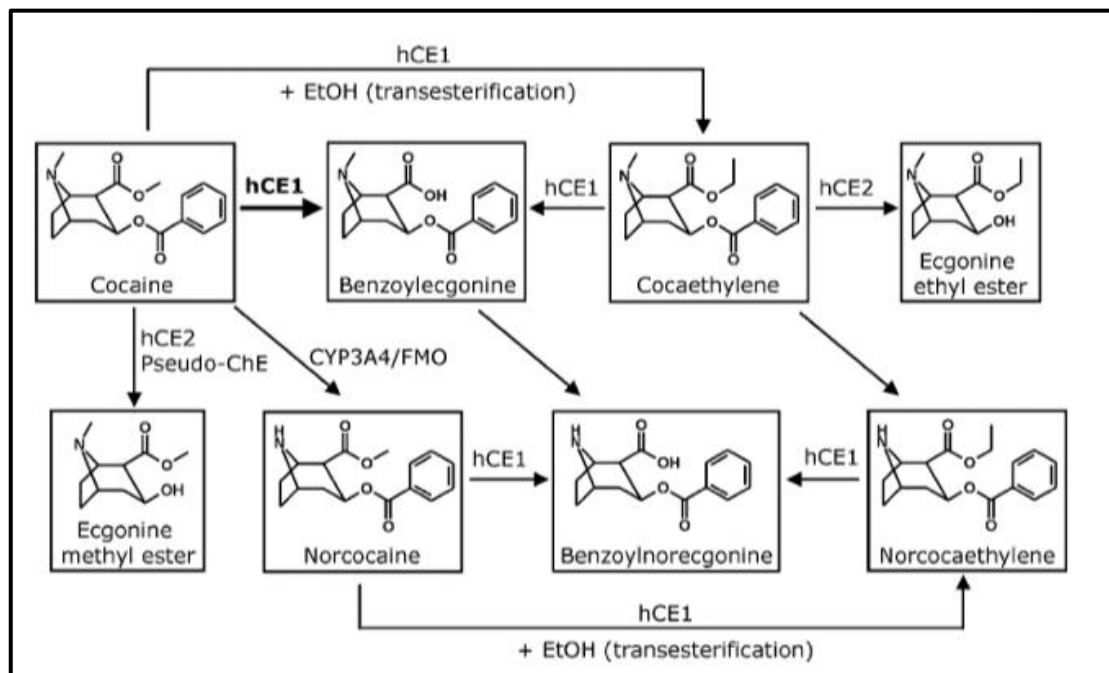


Figure 8. Principales voies métaboliques de la cocaïne chez l’homme avec les isoenzymes impliquées (Maurer *et al.*, 2006).

3.3.4. Elimination

L'élimination urinaire de la cocaïne se fait sous forme inchangée pour 1 à 9% (en augmentation lorsque les urines sont acidifiées), les métabolites (ecgonine méthyl ester, benzoylecgonine et ecgonine) sont retrouvés en proportions variables selon la voie d'entrée (Clarke, 1986).

L'élimination se fait également dans les selles et dans la salive sous forme inchangée (Cone et Weddington, 1989). Au bout de 4 heures la majeure partie de la drogue est éliminée du plasma, mais les métabolites peuvent être identifiés jusqu'à 144 heures après la prise (Ellenhorn et Barceloux, 1988).

4. La prégabaline (Lyrica)

La Prégabaline c'est une molécule de la classe des antiépileptiques autorisée comme traitement complémentaire pour les crises partielles, les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, ainsi que la fibromyalgie (Spigset et Westin, 2013). La prégabaline (Lyrica) a été décrite comme "un analogue du neurotransmetteur acide γ

aminobutyrique (GABA) qui a des effets analgésiques, anticonvulsivants et anxiolytiques" (Tasson *et al.*, 2007).

4.1. Structure chimique

La Prégabaline est l'énantiomère S de l'acide 3-aminométhyl-5-méthylhexanoïque (Dooley *et al.*, 2002).

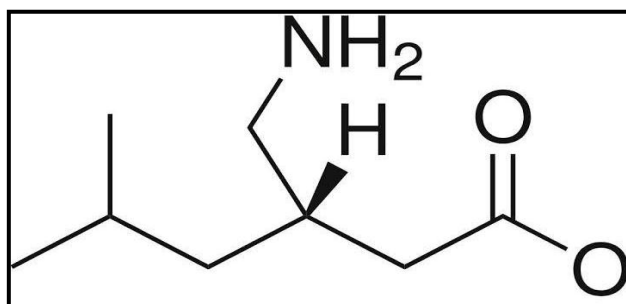


Figure 9. Structure chimique de PGB (Dooley *et al.*, 2002).

4.1. Pharmacologie.

4.1.1. Absorption

La prégabaline est rapidement absorbée après administration par voie orale à jeun, avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes entre 0,7 et 1,3 heure. Sa biodisponibilité orale est d'environ 90 % et reste constante quel que soit le dosage ou la fréquence d'administration. La consommation de nourriture réduit l'absorption de la prégabaline, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques maximales plus basses et un délai dans leur apparition, bien que l'étendue de l'absorption du médicament ne soit pas affectée. Ces constatations suggèrent que la prégabaline peut être administrée sans tenir compte des repas (Howard *et al.*, 2013).

4.1.2. Distribution

La prégabaline a une distribution étendue dans le corps et montre une faible liaison aux protéines plasmatiques, avec un volume de distribution (Vd) d'environ 0,5 L/kg. Elle franchit la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire, et est excrétée dans le lait maternel (Palma et Pancheri, 2007).

4.1.3. Métabolisme

La prégabaline ne subit pas de métabolisme hépatique ; elle est principalement excrétée par les reins sous sa forme inchangée à partir de la circulation sanguine. Sa clairance est directement corrélée à la clairance de la créatinine et n'est pas affectée par l'âge, le sexe, la race, la ménopause ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments antiépileptiques (**Bockbrader et al., 2010**).

4.1.4. Elimination

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6 heures et elle atteint un état d'équilibre après 1 à 2 jours d'administration répétée. La clairance plasmatique de la prégabaline, corrigée de sa biodisponibilité orale, est pratiquement équivalente à sa clairance rénale, ce qui suggère une faible contribution de l'élimination non rénale pour ce médicament (**Howard et al., 2013**).

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la prégabaline sont favorables et prévisibles, ce qui simplifie son utilisation. Étant éliminée par voie rénale, la pharmacocinétique de la prégabaline est influencée par la fonction rénale (**Howard et al., 2013**).

4.2. Indication thérapeutique

La prégabaline a obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) le 6 juillet 2004 (Lyrica®, procédure centralisée) (**Roche et Blaise, 2020**). Elle est commercialisée en France depuis le 1er juillet 2005 (Lyrica®, Prégabaline®), sous forme de gélules et de solutions buvables, avec une posologie allant de 150 à 600 mg/jour, dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte, des crises d'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire et du trouble anxieux généralisé de l'adulte (**Sastre et al, 2020**). Aux États-Unis, les indications de prescription comprennent la fibromyalgie, la névralgie post-herpétique et la douleur neuropathique après une lésion de la moelle épinière ou un diabète sucré , mais elle n'est pas autorisée pour les troubles anxieux généralisés (**Roche et Blaise, 2020**). Cependant, hors AMM, elle est également utilisée dans le traitement de :

- l'insomnie , du trouble obsessionnel compulsif
- syndrome de stress post-traumatique

- la dépendance et du sevrage aux benzodiazépines
- l'anxiété chez le patient schizophrène

la prévention de la rechute chez le patient alcoolo-dépendant (**Sastre *et al*, 2020**)

Quelques publications ont aussi tenté de montrer l'intérêt de la prégabaline dans la réduction du syndrome de manque aux opiacés . Comme l'attestent certaines discussions sur des forums d'usagers de substances psychoactives, la prégabaline apparaît parfois pour les usagers d'opiacés comme un produit intéressant pour gérer les sevrages opiacé (**Roche et Blaise, 2020**).

La dose de départ recommandée est de 150 mg/jour divisée en deux ou trois (2 ou 3) prises, avec ou sans nourriture, si la clairance à la créatinine est ≥ 60 ml/min¹. La dose de prégabaline doit être ajustée selon la fonction rénale. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut augmenter la dose à 300 mg/j après sept (7) jours. La dose maximale est de 600 mg/j¹ (**Luu *et al*, 2006**).



Chapitre III

Chapitre III : La neurobiologie

1. Le cerveau

1.1. Définition

Le cerveau constitue un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques (**Tassin , 2002**).

1.2. Les cellules nerveuses , ou neurones

Unité fonctionnelle du système nerveux central chargée de transmettre l'influx nerveux , le plus souvent par la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique (espace séparant deux neurones) (**Delmas *et al.*, 2008**).

Un neurone consiste de dendrites, d'un corps cellulaire et d'un axone munis de terminaisons synaptiques. Cette structure reflète une division fonctionnelle en compartiments spécialisés pour recevoir, intégrer et transmettre. En gros, les dendrites reçoivent, le corps intègre et l'axone transmet - c'est le concept de polarisation de la transmission, où l'on suppose que l'information va dans un seul sens (**Morris et Fillenz, 2003**).

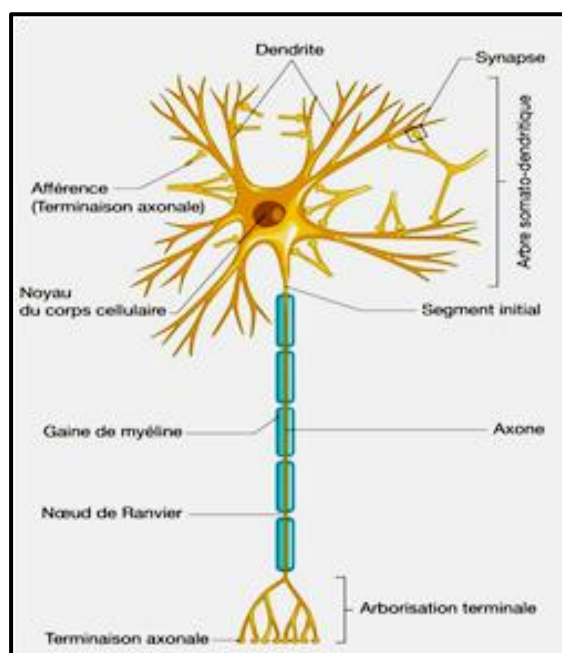


Figure 10 . Structure générale d'un neurone (**Lacour et Belon, 2015**).

1.3. Synapse et transmission synaptique

Tout le fonctionnement du système nerveux repose sur la transmission de l'influx nerveux entre les neurones ou entre ceux-ci et des cellules effectrices au niveau des synapses.

Les synapses sont des zones de contact fonctionnel entre des terminaisons axonales d'une fibre nerveuse et d'autres cellules (nerveuses, musculaires ou glandulaires) au niveau d'une dendrite (synapse axodendritique), d'un soma (synapse axosomatique) ou même d'un autre axone (synapse axoaxonale) Dans la synapse, l'information est donc transmise d'une cellule présynaptique à une cellule postsynaptique. La synapse joue un rôle de clapet unidirectionnel bloquant tous les influx antidromiques (**Lacour et Belon, 2015**).

Les influx nerveux ne peuvent pas franchir cette zone. Ils doivent libérer un neurotransmetteur contenu dans des vésicules synaptiques qui va diffuser à travers l'espace de la fente synaptique et agir sur des récepteurs situés dans la membrane plasmique du neurone postsynaptique et produire un potentiel postsynaptique, qui est un potentiel gradué (**Lacour et Belon, 2015**).

1.4. Les neuromédiateurs

Le neurotransmetteur ou neuromédiateur, substance libérée des terminaisons des axons par l'intervention du potentiel d'action, est une des façons par lesquelles les cellules communiquent entre elles, un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs peut jouer un rôle important dans l'apparition de certaines maladies, comme la dépression et la maladie de Parkinson. En effet plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques découlent de modifications chimiques dans la neurotransmission (**Zayed et al., 2003**).

1.5. Le système limbique

Le système limbique n'est pas une structure cérébrale en tant que telle, mais un réseau de voies nerveuses intégrant certaines structures situées en profondeur dans les lobes temporaux, telles que l'hippocampe, une structure cérébrale qui intervient dans la mémorisation de souvenirs liés à une expérience, ou l'amygdale, une autre structure cérébrale qui aide à évaluer la valeur émotionnelle d'un événement. Le système limbique est très fortement associé à l'hypothalamus qui joue un rôle fondamental dans la régulation des fonctions corporelles (régulation de la température, cycle circadien, rythme alimentaire, etc.), ainsi qu'au cortex frontal qui est impliqué dans les fonctions cognitives, la planification, la

motivation et la prise de décision. Il influe sur le système endocrinien (sécrétion d'hormones) et le système nerveux autonome responsable des fonctions automatiques (respiration, digestion, rythme cardiaque, etc.) et du maintien de l'équilibre intérieure (homéostasie). Une des fonctions primordiales du système limbique est de renforcer les comportements essentiels à la survie de l'espèce tels que la procréation, la prise alimentaire ou les mécanismes de défense contre les prédateurs (Besson, 2009).

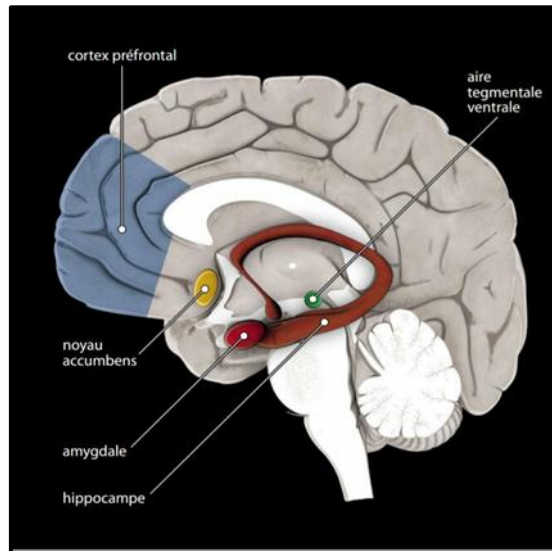


Figure 11 . Le système limbique (Besson, 2009).

2. Mécanisme d'action générale des drogues au niveau de cerveau

Les recherches en neurobiologie et en neurochimie ont permis de mieux comprendre l'action des drogues sur le système nerveux central et ainsi de localiser des structures cérébrales particulières au sein desquelles l'action des drogues produit des modifications de la cinétique de transmission de l'information entre les cellules cérébrales. Les onze milliards de neurones du cerveau sont reliés les uns aux autres pour transmettre l'information qui est transmise le long du neurone comme une impulsion électrique, activité qui est peu affectée par la plupart des drogues toxicomanogènes. La connexion fonctionnelle entre les neurones est la synapse, lieu de largage des neurotransmetteurs qui acheminent l'information d'un neurone à l'autre. . . Tous ces neuromédiateurs vont gérer notre comportement. Chacun d'eux est produit par un type particulier de neurone et, une fois libéré, peut atteindre d'autres neurones. Un neuromédiateur donné se fixe sur une cellule nerveuse par l'intermédiaire d'un récepteur. On peut comparer le neuromédiateur à une clé qui reconnaît une serrure particulière, le récepteur et l'ouvre. Chaque neuromédiateur possède un ou plusieurs

récepteurs spécifiques. Ce système permet la coexistence d'une grande variété de circuits de communication cérébraux qui régissent notre comportement (humeur, faim, soif, sexualité, agressivité ou passivité, etc.). En temps normal, tous ces neuromédiateurs sont sécrétés en quantité infime de telle sorte que l'ensemble de notre comportement se trouve dans un état d'équilibre harmonieux, c'est le bien-être ou état d'homéostasie cérébrale (**Anger, 2003**).

Les drogues sont capables d'ouvrir ces serrures biochimiques et de bouleverser cet équilibre soit en mimant l'action, soit en bloquant la sécrétion ou enfin en empêchant la recapture de certains neurotransmetteurs neuromédiateur (**Anger, 2003**).

Des études récentes d'imagerie cérébrale (PET-scan ou tomographie par émission de positons) ont montré que toutes les substances susceptibles d'induire une dépendance activent les circuits dopaminergiques mésolimbiques, impliqués dans ce que l'on appelle plus largement les systèmes de récompense (**Tassin, 1997**).

3. Le circuit de récompense et voies dopaminergique

Le circuit méso-cortico-limbique est un circuit hautement interactif et assez centralisé dans L'encéphale se situant presque exclusivement au niveau sous-corticale, il est appelé circuit de récompense (**Ait Ali, 2017**).

Dans des conditions physiologique normales, Le circuit de récompense fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés à la survie, comme la recherche de nourriture, la reproduction, le contact social (**Scuvée-Moreau, 2013**).

Comme nous l'avons déjà mentionné, comprendre le mécanisme d'action des drogues passe par la connaissance de l'existence des relations qui existent entre différentes structures du système nerveux centrale rassemblées sous le terme de circuit de récompense (**Tassin, 2002**).

En particulier, elles activent une région appelée "aire tegmentale ventrale", située en plein centre du cerveau. Cette structure reçoit de l'information de plusieurs autres régions du système limbique qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux (respiration, alimentation, élimination, maintien de la température, repos et sommeil, activité musculaire et neurologique, intégrité corporelle, contact social, sexualité) et la transmet ensuite à une autre structure cérébrale située plus en avant du cerveau, le noyau accumbens.

Grâce à ce circuit, les actions intéressantes pour l'individu sont repérées et renforcées dans le but de les voir, à l'avenir, reproduites dans le même contexte. Le neurotransmetteur utilisé par ces neurones est la dopamine (Besson, 2009).

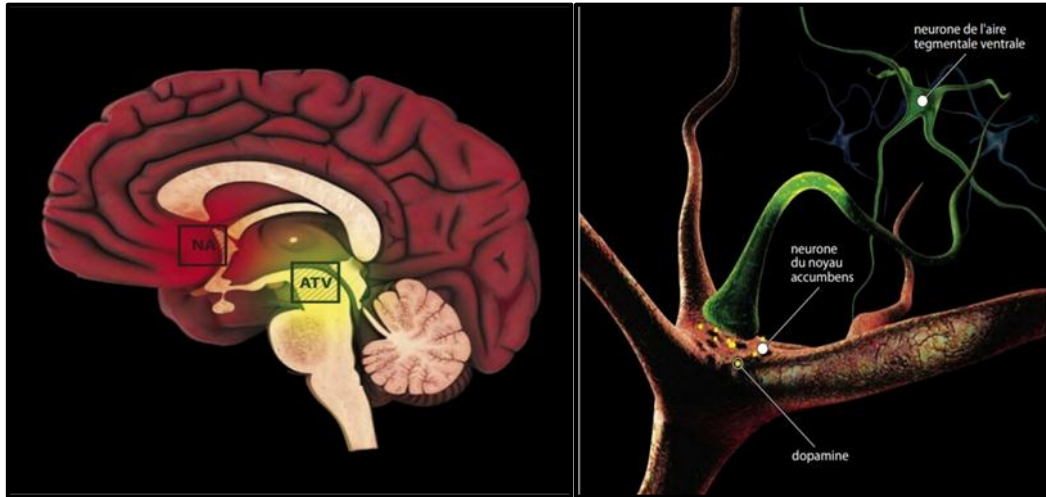


Figure 12 . Circuit de récompense (Besson, 2009).

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les gratifications naturelles et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant sa libération par les neurones de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal. Le seuil dopaminergique varie en fonction de la récompense (Chevalier *et al.*, 2015).

- il augmente dans l'anticipation, l'attente du plaisir
- il est plus élevé encore lors de la récompense
- il ne retourne à son état basal qu'à l'obtention de celle-ci
- l'absence de récompense, malgré le signal annoncé, fait que l'activité dopaminergique se situera en dessous de ce seuil, ce qui entraînera une sensation de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité (Chevalier *et al.*, 2015).

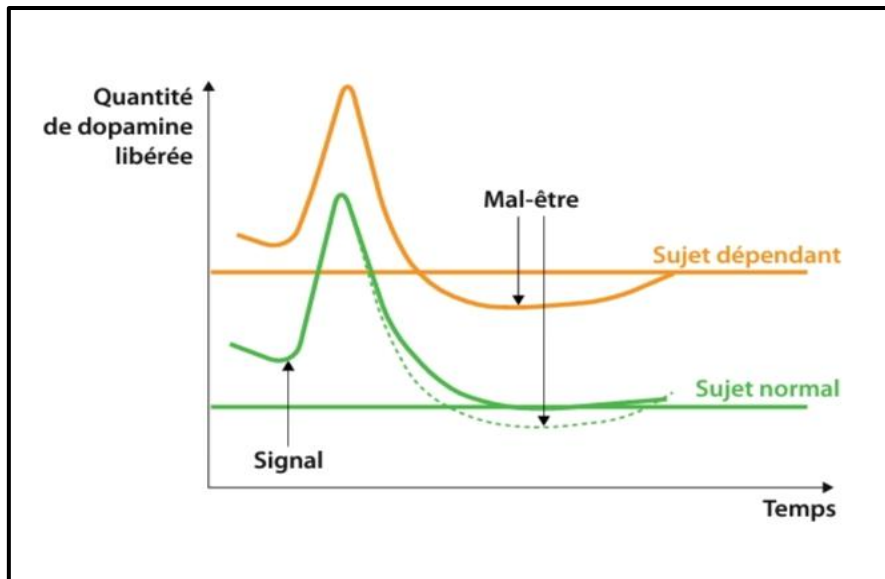


Figure 13 . Quantité de dopamine libérée chez le sujet dépendant et normal (**Chevalier et al., 2015**).

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

- Une activation directe par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (amphétamine, méthamphétamine, phentermine...) soit inhibent sa recapture (cocaïne, Méthylphénidate...) au niveau des terminaisons dans le noyau accumbens.
- Une activation indirecte par levée d'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV (opioïdes [morphine, rémifentanyl, buprénorphine,...], cannabis). Cette inhibition est normalement assurée par des interneurons GABAergiques présents dans l'ATV. La présence de récepteurs opioïdes ou cannabinoïdes sur ces interneurons permet de diminuer la libération du neurotransmetteur acide gamma-amino butyrique (GABA), et donc de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (**Marie et Nobelet, 2012**).

Les nombreuses études consacrées aux mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'action des drogues addictogènes ont mis en avant le rôle clé de la dopamine, mais ces substances n'agissent pas seulement sur la dopamine, elles affectent aussi directement ou indirectement d'autres neuromédiateur (**Hamon, 2002**).

4. Mécanisme d'action de certaines drogues

4.1. cannabis

La plupart des effets du THC sont provoqués par son interaction avec le système « endocannabinoïde » qui comprend des récepteurs spécifiques et des ligands endogènes. Les ligands sont des molécules capables de se lier à des récepteurs. Deux types de récepteurs forment le pivot du système « endocannabinoïde » (**Giroud *et al.*, 2009**).

Les récepteurs CB1 sont des récepteurs membranaires interagissant avec les protéines G, constitués de 473 acides aminés et comportant plusieurs sites de glycosylation. Ils sont localisés principalement au niveau central dans les structures suivantes : cortex frontal, cortex occipital, substance noire, cervelet, hippocampe. Des concentrations bien moindres de récepteurs CB1 ont aussi été retrouvées au niveau de l'utérus, des gonades, du cœur et de la rate. On n'en retrouve pas dans le bulbe, ce qui explique l'absence de décès directement imputable à une surdose de cannabis. Le récepteur CB2 est aussi un récepteur membranaire. Absent du système nerveux central, on le retrouve surtout dans les éléments figurés du sang : lymphocytes B, lymphocytes T, monocytes «Natural killers» (NK) (**Mura *et al.*, 2004**).

La liaison des cannabinoïdes aux récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'adénylcyclase par l'intermédiaire de la protéine Gi et une activation des AMP kinases par l'intermédiaire des sous unités B8. Parallèlement, les cannabinoïdes modulent les canaux potassiques dans l'hippocampe et les canaux calciques de type N dans le ganglion cervical supérieur. Le ligand naturel de ces récepteurs est l'Anandamide, un dérivé naturel de l'acide arachidonique. L'Anandamide possède une bonne affinité pour les récepteurs CB 1 et une affinité bien moindre pour les récepteurs CB2. Il diminue l'activité de la cellule nerveuse (**Mura *et al.*, 2004**).

Dans le cas de l'inhibition de l'adénylate cyclase, celle-ci est réversible et dose dépendante. Pour les canaux potassiques la réponse est elle aussi réversible, et ses effets sont relativement lents (quelques minutes) et cela indépendamment de l'inhibition de l'adénylate cyclase. Tout cela a pour effet final de diminuer la libération des neurotransmetteurs au niveau synaptique (**Guillaume, 2015**).

Les endocannabinoïdes agissent comme des signaux rétrogrades (intervenant dans un feedback négatif). Ils régulent en particulier la libération fine du GABA (neuro- transmetteur

inhibiteur) par certaines terminaisons nerveuses inhibitrices. Ils agissent de même vis-à-vis des neurones excitateurs qui utilisent le glutamate (GLU) comme neurotransmetteur. Les endocannabinoïdes jouent donc un rôle important dans la plasticité neuronale, qu'elle soit transitoire ou à long terme avec des effets qui peuvent perdurer au-delà de l'heure. L'intervention des endocannabinoïdes « à contre-courant » de la transmission synaptique qui inhibe la libération de GABA est connue comme la « suppression de l'inhibition par dépolarisation » ou DSI. Le même mécanisme qui implique la libération du glutamate est nommé « suppression de l'excitation par dépolarisation » ou DSE (**Giroud *et al.*, 2009**).

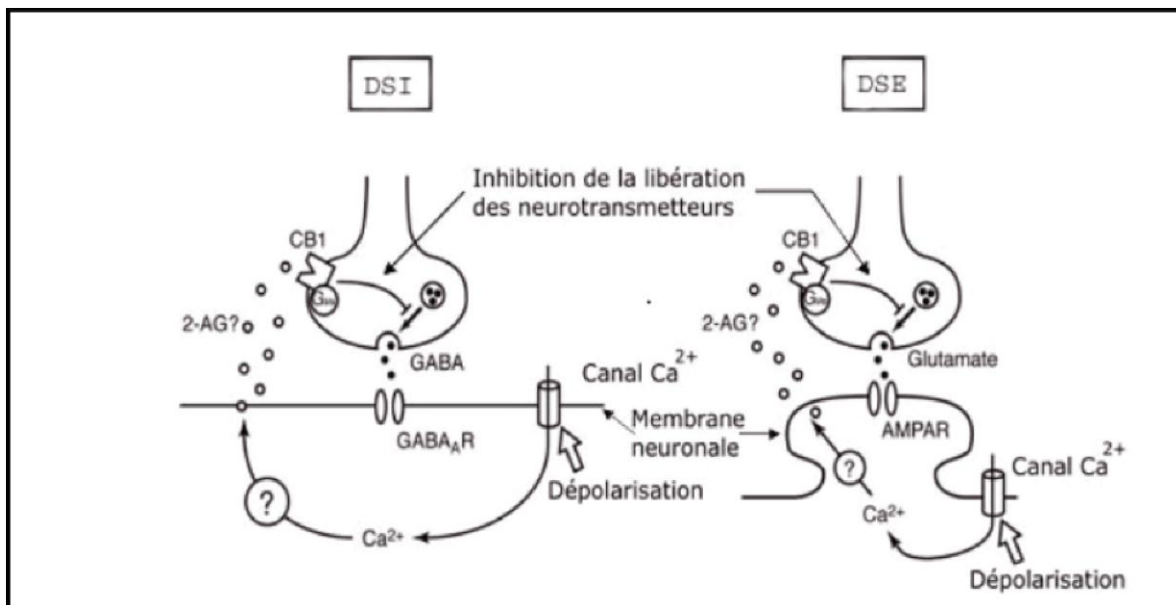


Figure 14. L'influx nerveux produit une dépolarisation de la membrane du neurone. Suite à cette dépolarisation, le canal ionique dépendant du voltage s'ouvre et laisse pénétrer le calcium. L'augmentation de la concentration en ions calcium stimule la biosynthèse des endocannabinoïdes par les neurones postsynaptiques. Ces molécules migrent vers les neurones présynaptiques et activent les récepteurs CB1. L'activation de ces récepteurs inhibe la libération du neurotransmetteur inhibiteur GABA (DSI, à gauche) et du neurotransmetteur activateur glutamate (DSE, à droite) (**Giroud *et al.*, 2009**).

4.2. les opiacés (morphine exemple)

Les opiacés inhibent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques l'activité des neurones GABAergiques qui eux-mêmes limitent l'activité électrique des cellules dopaminergiques localisées dans l'ATV. Les opiacés diminuent également l'activité électrique des neurones

noradrénergiques (**Anger, 2003**).

Pour les opiacés, il existe trois types de récepteurs: les récepteurs mu, delta et kappa couplés principalement aux protéines Gi/o. L'activation des récepteurs opioïdes entraîne la modulation de nombreux effecteurs, comme l'adénylatecyclase (inhibition), les canaux K⁺ (activation), la voie des kinases activées par les mitogènes (MAPK) (activation), les canaux Ca²⁺ (inhibition) ou la mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire. Les agonistes opioïdes vont avoir un effet négatif sur la libération des neurotransmetteurs via les canaux K⁺, en provoquant une hyperpolarisation membranaire, et les canaux Ca²⁺, en diminuant la concentration de Ca²⁺ intracellulaire ce qui va empêcher l'exocytose des vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs. Les récepteurs opioïdes ont présents aussi bien au niveau périphérique que central et leur activation provoque de nombreuses réponses pharmacologiques telles l'analgésie, la dépression respiratoire...Au niveau physiologique, ces récepteurs peuvent être activés par des ligands endogènes peptidiques comme les enképhalines, endorphines ou les dynorphines (**Marie, 2009**).

Bien que les mécanismes sous-jacents aux processus médiés par la morphine restent l'objet de nombreux débats, la stimulation par la morphine active les récepteurs opioïdes couplés aux protéines G et induit ensuite des changements moléculaires importants à l'intérieur de la cellule, comme une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase et l'activation des canaux potassiques. En outre, d'autres voies de signalisation, notamment les kinases activées par les mitogènes (MAPK), la β -arrestine, la phospholipase C, la protéine kinase, la PI3K et les voies extracellulaires des kinases régulées par le signal (ERK), sont également impliqués dans l'activité morphinique (**Zeng et al., 2020**).

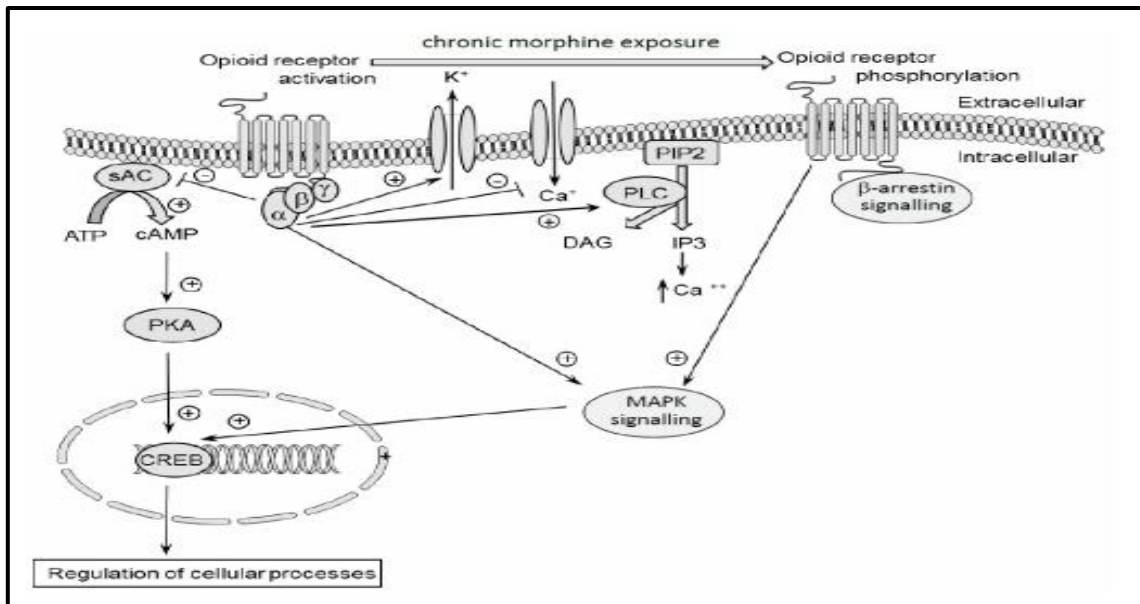


Figure 15. Mécanismes moléculaires de l'action de la morphine. Une liaison du ligand avec un récepteur opioïde active la protéine Go ou Gi. La protéine G est composée de trois sous-unités : α, β et γ. La liaison du ligand entraîne l'activation du récepteur opioïde par la liaison du GTP à la sous-unité α. Le complexe α-GTP se dissocie des sous-unités dimères βγ. Les deux complexes : α-GTP et dimère βγ, participent à la transduction du signal intracellulaire. Cela conduit à une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase et à une réduction du niveau d'AMPc et de protéine kinase A à l'intérieur de la cellule. L'activation des canaux potassiques et l'hyperpolarisation cellulaire sont observées. Le dimère βγ bloque le canal calcique et réduit la concentration de calcium à l'intérieur des cellules. La stimulation chronique des récepteurs opioïdes par la morphine induit la phosphorylation des récepteurs opioïdes. SAC soluble Adénylylcyclase soluble ; PKA – protéine kinase A ; Protéine de liaison à l'élément de réponse CREB-AMPc ; Biphosphate PIP2 – phosphatidylinositol ; PLC-phospholipase C ; DAG-diacylglycérol ; IP3-inositol triphosphate (Listos *et al.*, 2019).

4.2.1. Mécanisme d'activité analgésique de morphine

L'analgésie est le principal effet de la morphine qui calme la plupart des syndromes douloureux. La morphine est un antalgique à effet central. Ses propriétés antalgiques sont dues à son action d'activation (dite agoniste) des récepteurs opioïdes, en particulier mu (μ), présents au niveau de la moelle épinière et de différents centres nerveux supramédullaires. Ces sites sont la cible de son effet inhibiteur de la transmission de l'influx douloureux (Ducassé et Bounes, 2007).

Au niveau supraspinal, la morphine stimule les récepteurs opioïdes situés sur les interneurones GABAergiques de la RVM, diminue ainsi la libération de GABA. (Physiologiquement, le GABA, en agissant sur les récepteurs GABA-A, supprime les cellules « OFF » dans la RVM, ce qui augmente par la suite le potentiel d'action). Lorsque le niveau de GABA est réduit, l'inhibition tonique des cellules « OFF » est soulagée (c'est-à-dire la désinhibition) et le signal des cellules « OFF » supprime la perception de la douleur dans la moelle épinière (régulation descendante de la douleur). De plus, l'activation induite par la morphine des récepteurs opioïdes sur les cellules GABAergiques « ON » dans la RVM inhibe le déclenchement de ces cellules. La désinhibition des cellules « OFF » et l'inhibition directe des cellules « ON » produisent une analgésie (Raehal et Bohn, 2014).

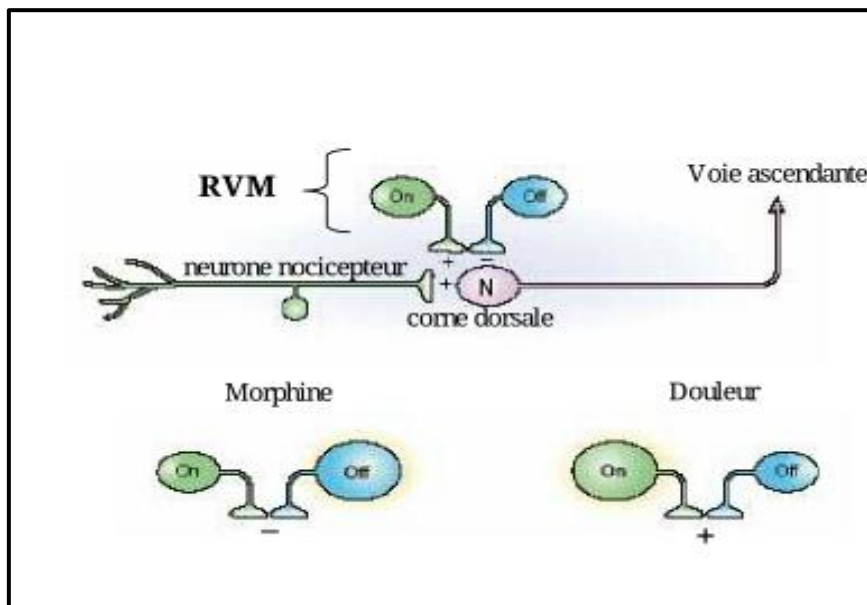


Figure 16. Schématisation de l'implication des cellules on / off dans le circuit de la douleur. Les cellules on /off de la RVM respectivement activent (+) et inhibent (-) la transmission du message douloureux au niveau de la corne dorsale. Un traitement à la morphine conduit à une désinhibition des cellules off et une inhibition des cellules on et donc contribue à diminuer l'intensité douloureuse (Fields, 2004).

Au niveau spinal, les effets analgésiques induits par les opioïdes sont médiés par l'activation de récepteurs opioïdes mu présynaptiques localisés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Le déclenchement de ces récepteurs présynaptiques provoque une hyperpolarisation membranaire. De tels changements dans la polarisation membranaire conduisent à l'inhibition des médiateurs. De la voie de la douleur, telle que le glutamate, la

substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) à partir des terminaisons neuronales afférentes primaires nociceptives. Par conséquent, la transmission de la voie ascendante de la douleur est atténuée (**Listos *et al.*, 2019**).

4.2.2. Mécanisme de l'effet de récompense de morphine

Généralement, l'effet de récompense de diverses substances addictives, y compris les opioïdes, est associé à la stimulation des structures du système mésolimbique, telles que l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. Cela augmente la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui détermine la sensation de plaisir. Cependant, les impulsions provenant de d'autres structures cérébrales, telles que le striatum ventral, l'hippocampe, le cortex préfrontal ou l'amygdale, peuvent également stimuler le système mésolimbique], affectant les niveaux de dopamine dans le noyau accumbens. Par conséquent, l'effet de récompense de la morphine et d'autres opioïdes est associé à la stimulation des récepteurs opioïdes localisés au niveau des terminaisons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale. . Une telle stimulation inhibe la libération de GABA qui, à son tour, désinhibe les neurones dopaminergiques et conduit à la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui induit des sentiments d'euphorie et favorise le développement d'une toxicomanie (**Listos *et al.*, 2019**).

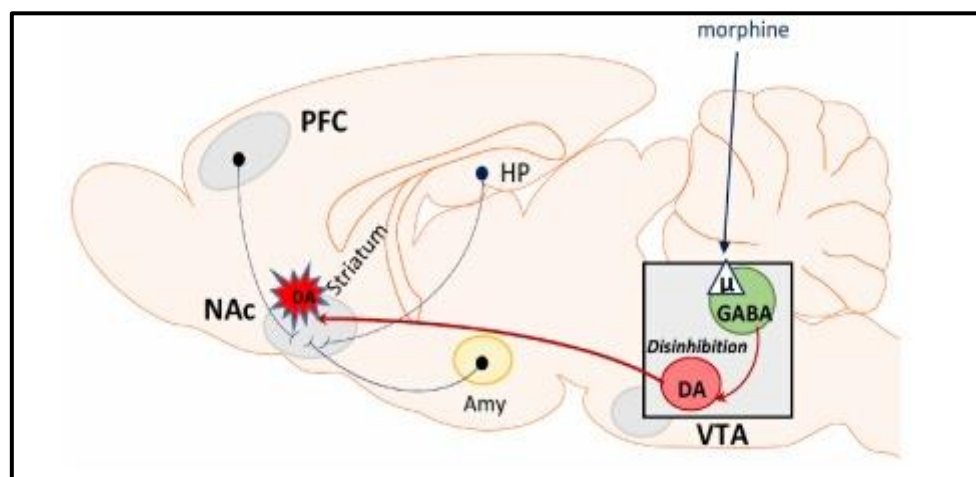


Figure 17. Mécanismes de l'effet de récompense induit par la morphine. L'effet enrichissant de la morphine est associé à la stimulation de récepteurs opioïdes localisés aux terminaisons GABAergiques de VTA. Inhibe la libération de GABA et désinhibe les neurones dopaminergiques dans NAc. PFC (cortex préfrontal); NAc (noyau accumbens); HP (hypothalamus); Amy (amygdale); VTA (zone tegmentale ventrale); GABA (acide gamma-

aminobutyrique);DA (dopamine) (Listos *et al.*, 2019).

4.3. La cocaïne

La cocaïne a une action complexe sur la pathologie nerveuse, ainsi que sur le fonctionnement du système nerveux autonome et sympathique. Ses actions sont le résultat de leurs effets sur de nombreux systèmes de neurotransmetteurs et d'une conduction neuronale altérée. Plusieurs types de sites de liaison pour la cocaïne ont maintenant été démontrés dans les deux systèmes central et périphérique (Biebuyck *et al.*, 1990).

4.3.1. La cocaïne comme un psychostimulant

Cocaïne est un très puissant psychostimulant, elle agit sur des systèmes qui sont normalement activés par des signaux sensoriels (signaux naturels). Elle bloque la recapture de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. En effet, en se fixant sur les transporteurs chargés d'éliminer l'excès de ces neurotransmetteurs de la fente synaptique, la cocaïne empêche ceux-ci d'être recaptés par le neurone émetteur et augmente leur concentration dans la synapse. Ceci amplifie l'effet de ces neurotransmetteurs sur les neurones post-synaptiques (Noble, 2008).

On pense que les actions au niveau du transporteur DA sont les plus importantes pour les effets de renforcement de la cocaïne ; par exemple, les souris présentant une mutation nulle dans le gène du transporteur DA sont beaucoup moins sensibles que les souris normales aux effets comportementaux de la drogue (Carrera *et al.*, 2004). Et en conséquence les effets de cocaïne sur ce système ont été étudiés dans une plus grande mesure que ses effets noradrénergiques ou sérotoninergiques. En raison de cette relation étroite entre la liaison du transporteur de dopamine (DAT) et les effets comportementaux de la cocaïne orale, le DAT a parfois été appelé site de liaison de la cocaïne (Pomara *et al.*, 2012).

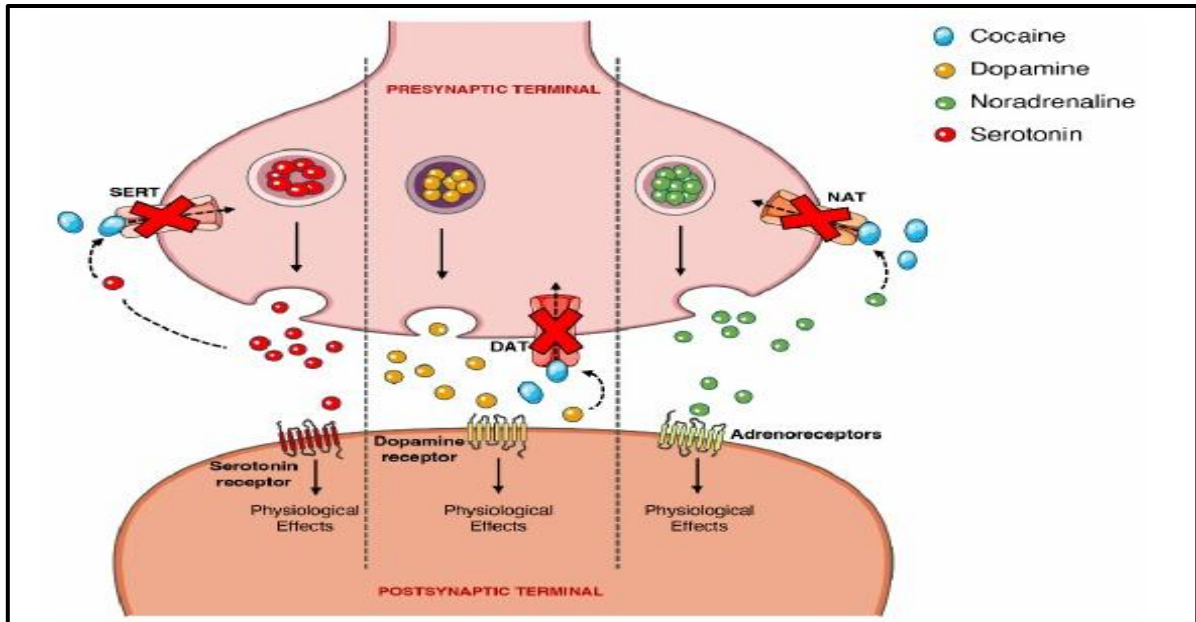


Figure 18. Représentation schématique de la pharmacodynamie de la cocaïne au niveau de la synapse noradrénergique, sérotoninergique ou dopaminergique. La cocaïne agit en bloquant les transporteurs présynaptiques de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline, empêchant la recapture des neurotransmetteurs dans la terminaison présynaptique, ce qui provoquera une stimulation intense et prolongée des récepteurs postsynaptiques. DAT, transporteur de dopamine ; NAT, transporteur de noradrénaline ; SERT, transporteur de sérotonine (**Roque Bravo et al., 2022**).

La cocaïne interagit également avec le transporteur de monoamine vésiculaire 2 (VMAT-2), favorisant le stockage des catécholamines à l'intérieur des vésicules synaptiques. Il a été suggéré que l'inhibition du DAT induite par la cocaïne et l'augmentation de la séquestration vésiculaire de la dopamine provoquent un changement dans le rapport de la dopamine cytoplasmique à la dopamine vésiculaire, augmentant ainsi la quantité de neurotransmetteur emballé dans chaque vésicule avant sa libération. Cet effet sur le VMAT-2 contribuerait à une augmentation supplémentaire de la dopamine synaptique, lors d'un stimulus dépolarisant (**Pomara et al., 2012**).

La biosynthèse de la sérotonine est altérée en cas de consommation chronique de cocaïne en raison d'une diminution de l'absorption du tryptophane. Cela peut renforcer les effets excitateurs de la dopamine et diminuer le besoin de sommeil, car la sérotonine intervient dans le cycle veille-sommeil (**Farrar et Kearns, 1989**).

4.3.2. Cocaïne, comme anesthésique local

L'utilisation de la cocaïne comme anesthésique local a été promue par Koller depuis 1884. Le mode d'action est qu'à l'état de repos, un équilibre est atteint lorsque l'intérieur de l'axone est chargé négativement par rapport à l'extérieur. Lorsque le nerf est stimulé, les portes d'activation dans les canaux sodiques de la membrane commencent à s'ouvrir, permettant aux ions sodium de migrer dans l'axoplasme ou à l'intérieur de la cellule. Cela entraîne une réduction de la différence de tension entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone. Comme les canaux sodiques sont alors fermés par portes d'inactivation, d'autres ions sortent de l'axone pour repolariser la membrane. La cocaïne bloque le canal sodium empêchant les ions sodium de passer dans l'axone. Cela empêche efficacement les ions sodium de provoquer une réduction de la différence de tension entre les à l'intérieur et à l'extérieur de l'axone, ce qui inhibe la conduction de l'influx nerveux (Freye, 2009).

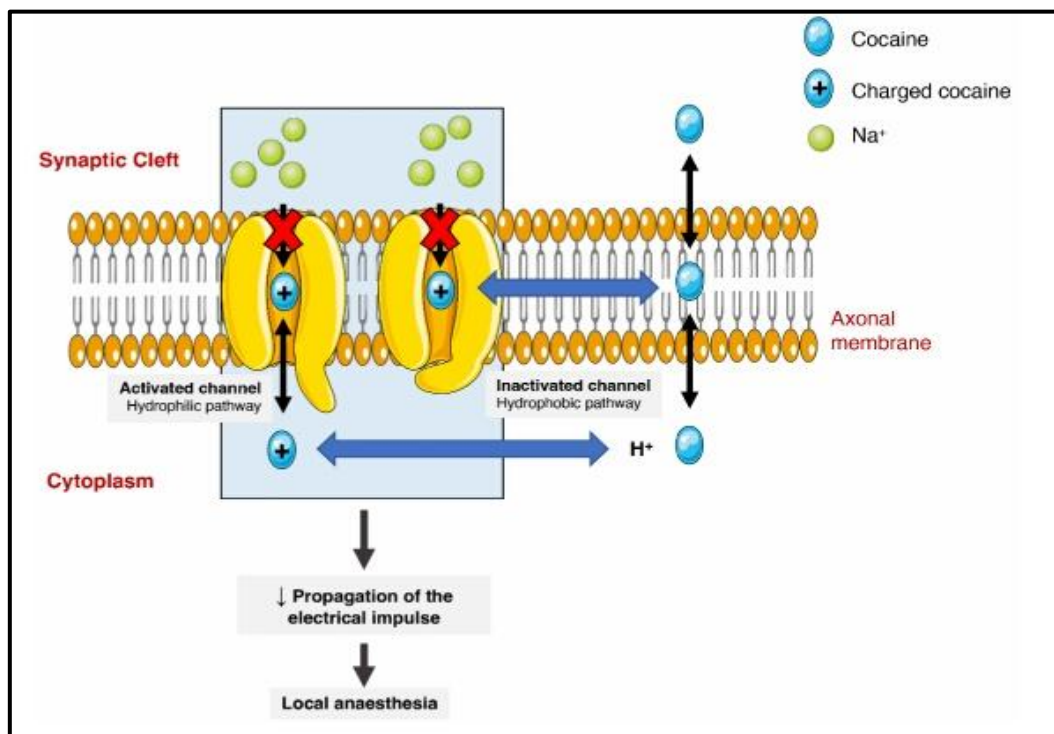


Figure 19. Représentation schématique de l'interaction de la cocaïne avec les canaux sodiques voltage-dépendants (Roque Bravo *et al.*, 2022).

4.4. La prégabaline

La prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Elle se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2$ -delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central (**Bian et al., 2006**).

Les canaux calciques dépendants du potentiel sont des structures présentes dans les membranes cellulaires, perméables aux ions calcium, qui régulent les potentiels d'action des neurones spécifiques (**Bian et al., 2006**).

Bien que le mode d'action de la prégabaline demeure inconnu, son effet semble en partie résulter de son action sur la transmission GABAergique, renforçant ainsi l'activité inhibitrice du GABA. De plus, la prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha 2$ - δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central. Cette liaison active les voies noradrénergiques descendantes, impliquées notamment dans la modulation de la douleur, ce qui conduit à une analgésie (**Li et al., 2011**).

Des recherches précliniques faisant appel à l'autoradiographie des récepteurs et à des mutations de remplacement ont démontré que la prégabaline se lie de manière sélective aux sous-unités $\alpha 2\delta$ des canaux calciques dépendants du voltage, ce qui conduit à une diminution de la libération de neurotransmetteurs tels que la norépinéphrine, le glutamate, la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine, ainsi qu'à une réduction de l'excitabilité postsynaptique (**Dooley et al., 2002**).

La partie gauche de l'image représente le moment où les neurones entrent par les canaux calciques dépendants du voltage, déclenchant la libération de neurotransmetteurs qui permettent aux vésicules de fusionner avec la membrane cellulaire de la fente synaptique. Cela entraîne une entrée excessive d'ions calcium. La partie droite de l'image illustre la forte liaison de la prégabaline aux sous-unités $\alpha 2$ -delta (**Shim, 2011**).

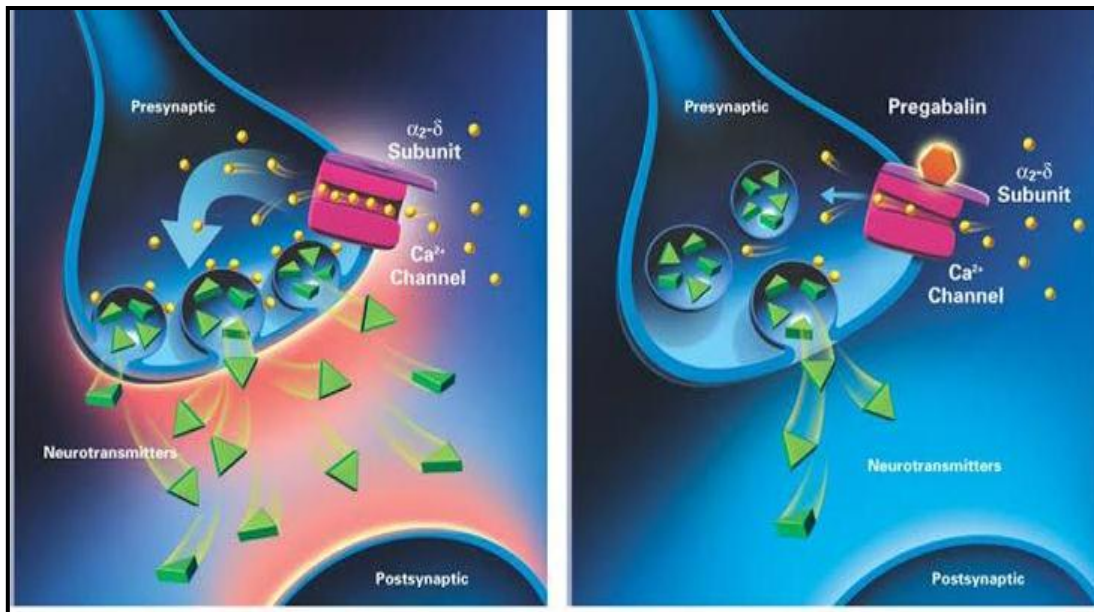


Figure 20. Mécanisme d'action de la prégabaline (Shim, 2011) .



Chapitre IV

Chapitre IV : Usage médicale

L'emploi du terme « médical » implique la mise à disposition des produits prescrits pour prévenir, traiter ou soulager les symptômes d'une maladie. On entre ainsi dans un cadre de soin avec des exigences sanitaires à respecter, exigeant la qualité et la sécurité du produit. Afin que celles-ci soient respectées, il y aura inéluctablement un contrôle dans la production et la délivrance des traitements **(Rius, 2023)**.

La plupart des drogues psychoactives interdites ou sévèrement réglementées par la loi dans les sociétés industrielles modernes ont eu des usages médicaux importants à certains endroits et à certaines époques. Dans le cas des drogues végétales naturelles comme l'opium, la coca, le cannabis, cette histoire médicale remonte généralement à des milliers d'années et à travers une variété de cultures. La tendance générale a été de restreindre l'usage de ces médicaments à mesure que leurs dangers sont davantage soulignés et que des substituts deviennent disponibles. Même si la tendance à une utilisation plus précise des médicaments et à un plus grand souci de sécurité constitue un progrès médical, il existe un risque que les restrictions juridiques et sociales empêchent la réalisation d'un véritable potentiel médical **(Grinspoon et Bakalar, 1987)**.

1. Cannabis

La plante de cannabis est originaire de l'Asie centrale où elle a été découverte il y a au moins 12 000 ans, le premier témoignage écrit sur la consommation de cannabis à des fins médicales en Chine remonte à près de 5 000 ans, dont l'empereur Shen Nung cite le cannabis parmi les 365 médicaments, forts en énergie Yin, indiqués pour l'asthénie, les rhumatismes et la malaria, après l'usage du cannabis s'est répandu sur tout le continent, puis dans le monde entier **(Anonyme, 2020)**.

En Inde, l'Atharvaveda fait référence au cannabis comme anxiolytique. Le Susrita Samhita fait référence au cannabis comme remède contre les diarrhées et la fièvre. Il devient ensuite un stimulant de l'appétit, du bonheur et de la parole. Chez les Arabes, Rhazes, un des plus grands médecins de l'islam, signale le cannabis pour ses propriétés diurétique, emménagogue, antihelminthique, antiémétique, anticonvulsive, anti-inflammatoire et antalgique **(Ingold et al., 2015)**.

En Afrique, le cannabis est connu depuis au moins le XV^{ème} siècle, probablement introduit par des négociants arabes. Il est utilisé pour aider à la fertilité, lutter contre la malaria, la fièvre, l'asthme ou encore la dysenterie (**Zuardi, 2006**).

1.1. Des médicaments à base de cannabinoïdes

Dans bon nombre de pays la prescription de certains médicaments est possible pour un nombre limité d'indications, avec une autorisation spéciale, et, en général, aux frais du patient. Aux Etats-Unis, les « medical cannabis stores » présents dans 21 états vendent du cannabis à toutes personnes ayant un certificat médical justifiant cet usage. Aux Pays-Bas, tout médecin peut prescrire des produits Bedrocan® (plantes de cannabis avec dosages THC/CBD différents), disponibles en pharmacie, via l'Office du Cannabis Médical. Au Canada, des patients qui ont un certificat médical ont le droit d'avoir un certain nombre de plantes de cannabis pour usage personnel, de recevoir du cannabis « de l'état » ou des médicaments comme la teinture de dronabinol ou le Sativex®. Actuellement (juillet 2014) on peut prescrire: Sans autorisation spéciale: le nabiximol (Sativex®) et la teinture de CBD, Avec autorisation spéciale le dronabinol (THC) solution huileuse, la teinture de cannabis (THC:CBD 1:1) et le nabiximol pour d'autres indications (**Goumaz et al., 2014**).

1.2. Utilisations de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales

1.2.1. Pour stimuler l'appétit

Le Marinol a été approuvé aux États-Unis en 1999 comme stimulant de l'appétit chez les patients atteints de cachexie liée au sida. Cette approbation a été fondée sur un nombre très restreint d'essais cliniques de petite taille. Les revues systématiques ont conclu que ces essais fournissaient des données scientifiques insuffisantes pour recommander l'usage du THC comme stimulant de l'appétit, car il y avait un risque important de biais (**Bramness et al., 2018**).

De plus, il n'est guère besoin, d'un point de vue clinique, de stimuler l'appétit des patients souffrant du sida car peu d'entre eux sont sujets à une perte de poids liée au VIH s'ils suivent un traitement antirétroviral hautement actif. Il existe d'autres troubles pouvant nécessiter une stimulation de l'appétit (cancer et anorexie mentale, par exemple), mais les preuves en faveur de l'usage médical des cannabinoïdes pour les traiter sont insuffisantes (**Bramness et al., 2018**).

1.2.2. Nausées et vomissements

Grâce à la répartition du système endocannabinoïde dans l'intestin, plusieurs dérivés de *C. sativa* sont disponibles pour le traitement des nausées et vomissements. Le nabilone, un analogue synthétique du D9-THC, a été approuvé en 1985 par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie qui n'ont pas répondu aux agents antiémétiques conventionnels (antagonistes des récepteurs dopaminergiques 2 (D2)). En effet, le traitement au nabilone diminue les épisodes de nausées et de vomissements par rapport au métoclopramide (antagoniste D2) chez les patients sous chimiothérapie. De plus, les patients cancéreux traités avec un autre analogue synthétique du D9-THC, le dronabinol, ont présenté des nausées moins sévères et la durée était significativement plus courte que les patients traités par la pro-chlorpérazine (antagoniste D2) (**Bonini et al., 2018**).

1.2.3. Cancer

Il y a plus de trente ans déjà que l'action antiproliférative des dérivés du cannabis a été démontrée sur modèles animaux et cultures cellulaires. Depuis lors, de nombreuses publications évoquent l'intérêt thérapeutique des cannabinoïdes naturels ou de synthèse, mais aussi des endocannabinoïdes, en cancérologie. Plus précisément, il a été démontré, chez l'homme, que le THC peut entraîner la mort par autophagie de cellules malignes à l'origine de cancers du cerveau (gliomes malins) : cette piste de recherche originale pourrait ouvrir à terme la voie à des familles nouvelles de médicaments anticancéreux (**Girault, 2009**).

1.2.4. Tumeurs cérébrales

In vitro, les cannabinoïdes diminuent la prolifération de lignées cellulaires tumorales mammaires ou astrocytaires. Les cannabinoïdes ont des propriétés anti-tumorales in vivo, dans un modèle murin de gliome. Cet effet fait intervenir de façon spécifique les récepteurs CB2. Ces résultats doivent toutefois être considérés comme préliminaires car ce modèle de gliome est assez éloigné de ce que l'on peut rencontrer chez l'homme et de plus, les cannabinoïdes étaient injectés in situ (**Derkinderen et al., 2004**).

1.2.5. Inflammation

Les cannabinoïdes et tout particulièrement le THC et le cannabidiol ont de puissants effets anti-inflammatoires. Le cannabidiol semble particulièrement intéressant de ce point de vue compte tenu de son absence d'effets psychotropes. Des modèles animaux montrent que

cette molécule est prometteuse dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal (**Delile et Couteron , 2017**).

1.2.6. Douleur aiguë postopératoire

Les études sont très rares et plutôt contradictoires. Une étude montrait la supériorité par rapport au placebo après une administration peropératoire intramusculaire mais elle était effectuée sans randomisation. Une étude randomisée bien menée montrait, elle, une dégradation des scores de douleur chez des patients traités par un cannabinoïde synthétique, la nabilone, en postopératoire de chirurgie majeure. Le cannador, un cannabis à administration orale, donné en postopératoire a procuré une analgésie efficace dose dépendante sans effet secondaire important (**Taylor, 2011**).

1.2.7. Glaucome

Chez environ 65 % des sujets normaux et des patients atteints de glaucome, il a été démontré que le THC réduit la PIO, et le THC oral et le cannabis fumé sont efficaces. Après avoir fumé de la marijuana, la chute de la PIO atteint son maximum en 2 heures environ et disparaît au bout de 3 à 4 heures. L'objectif thérapeutique consistant à prévenir les lésions de la rétine et du nerf optique liées au glaucome nécessite une baisse continue et soutenue de la PIO. Pour produire un effet aussi durable avec la marijuana, il faudrait la fumer huit à dix fois par jour. L'effet du THC oral est plus prolongé et moins de doses quotidiennes seraient nécessaires, mais il n'est toujours pas possible d'éviter les effets psychoactifs aux doses de THC qui permettraient une réduction utile de la PIO (**Kalant, 2001**).

1.2.8. Traitement de pathologies neurologiques

a) Épilepsie

Des études en laboratoire fondamentales portant sur des tissus cérébraux isolés ont démontré que le système endocannabinoïde joue un rôle dans le contrôle des activités des cellules du cerveau . Les cannabinoïdes exogènes diminuent l'excitabilité et l'activité spontanée des cellules cérébrales. Une exposition brève à ces cannabinoïdes diminue l'activité des cellules nerveuses, mais une exposition chronique au THC diminue le nombre de récepteurs CB1 et peut causer des crises d'épilepsie au lieu de les prévenir. Les souches de cannabis enrichies de CBD et leurs extraits maintenant disponibles ont permis aux parents ayant des enfants aux prises avec une épilepsie sévère d'en faire l'essai si les traitements

conventionnels avaient échoué. Un certain nombre de rapports et d'entrevues auprès des parents ont indiqué que jusqu'à 70 % des enfants qui ont suivi ce traitement ont vu la fréquence de leurs crises d'épilepsie diminuer de 50 % ou plus (**Kalant, 2012**).

Dans une étude ouverte de 12 semaines chez des patients âgés de 1 à 30 ans atteint d'une épilepsie sévère résistante au traitement depuis l'enfance, l'ajout d'Epidiolex (non commercialisé – F, CH, B), un extrait de cannabis purifié en cours d'investigation contenant 99% de CBD, a diminué la fréquence mensuelle médiane des crises de 36,5%. Des études randomisées avec l'Epidiolex sont en cours aux Etats-Unis chez des patients souffrant de ces maladies. Les données ne sont pas suffisantes pour recommander l'usage de cannabinoïdes chez les patients présentant une forme plus commune d'épilepsie (**Abramowicz et al., 2016**).

b) Maladie d'Alzheimer

Les cannabinoïdes exercent de nombreuses actions susceptibles de concourir à améliorer, au moins de façon symptomatique, les patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Le THC inhibe l'acétylcholinestérase et freine l'amyloïdogénèse. De ce fait, il pourrait contribuer à améliorer symptomatologiquement les patients et à freiner l'évolution de la maladie. Des traitements ciblant les récepteurs aux cannabinoïdes de la microglie pourraient réduire la neuro-inflammation caractérisant la maladie d'Alzheimer. Des altérations des voies modulées par les endocannabinoïdes ont pu être mises en évidence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, certains cannabinoïdes peuvent protéger les neurones des effets toxiques de la protéine bêta-amyloïde et réduire la phosphorylation des protéines tau (**Girault, 2009**).

c) La sclérose en plaques

Le traitement de la maladie fait appel à la physiothérapie et à des médicaments, mais il n'est pas systématiquement efficace. Les témoignages de patients signalant que le cannabis pouvait atténuer les spasmes douloureux ont incité des chercheurs à effectuer des études cliniques contrôlées par placebo afin d'évaluer l'effet du cannabis. En 2001, parallèlement à la grande étude britannique conduite chez 630 patients, l'auteur a pu effectuer une étude avec le Cannador (capsule contenant du THC) en Suisse chez 50 patients atteints de SEP et traités à la clinique de réadaptation de Montana. A la fin de ces deux études, les participants traités ont noté une amélioration de leur mobilité et ont eu aussi le sentiment d'une réduction de l'intensité de la douleur et disaient avoir mieux dormi (**Vaney, 2015**).

d) Maladie de Parkinson

Les traitements à la lévodopa provoquent souvent chez les patients parkinsoniens une dyskinésie ; à l'aide d'un traitement au cannabidiol ou au dronabinol, ces dyskinésies ont pu être atténuées autant sur l'intensité que sur la durée (**Paczesny, 2014**).

2. Les opiacés

2.1. Histoire du pavot à opium : le rôle de l'opium dans l'évolution de la médecine

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années. Son origine géographique probable a peut être déterminée à partir des découvertes des archéologues (**Chouvy, 2001**).

L'opium représente pendant plus de quatre mille ans la source des plus fabuleuses préparations pharmaceutiques, ainsi qu'une panacée de la médecine populaire (**Le Marec, 2004**).

Duke (1973) a donné un aperçu détaillé de l'utilisation du pavot à l'échelle mondiale. Les feuilles ont été frottées sur le corps comme antalgique (Inde), et la décoction de la tige a été utilisée pour les maux d'estomac et diarrhée (Okinawa, Japon). L'opium a eu de nombreuses utilisations traditionnelles, il est fumé ou mangé pour le paludisme, appliqué en externe contre les maux de tête (Asie du Sud-est) et utilisé dans des formulations comme analgésiques, coagulants, et hypnotiques, et pour la constipation (Inde, Pakistan) (**Butnariu et al., 2022**).

Plusieurs études ont montré que le genre *Papaver*, dont *Papaver somniferum*, pouvait fournir des composés anticancéreux. Parmi les composés étudiés : des alcaloïdes ont montré des propriétés anticancéreuses (**Butnariu et al., 2022**). En effet, il renferme environ vingt-cinq alcaloïdes dont les plus importants sont la morphine, la codéine et la thébaine. Grâce à la découverte de la morphine, symbole des alcaloïdes, les plantes deviennent brutalement source de chimie. L'extraction des principes actifs des plantes va alors dominer toute la recherche pharmaceutique du XIXe siècle, une période d'essor de la chimie caractérisée par une grande effervescence scientifique. L'homme passe brutalement de l'usage des plantes à l'usage des médicaments (**Le Marec, 2004**).

- L'activité antimicrobienne des graines de *Papaver somniferum* a été également montrée par plusieurs études.

- L'activité antioxydante *in vitro* de *Papaver somniferum* a été rapportée à l'aide de diverses méthodes. La morphine et la codéine figurent parmi les composants qui exercent un effet antioxydant.
- Les composés chimiques du pavot présentent une activité anti-inflammatoire et protègent le corps du diabète (**Butnariu et al., 2022**).

2.2. Les substances opiacées médicamenteuses

Il existe également une gamme de médicaments à base d'opiacés qui sont produits légalement par des laboratoires pharmaceutiques. On peut distinguer dans ce cas deux grands types d'utilisation. D'une part, les médicaments indiqués pour le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques (codéine, sulfates de morphine) ; d'autre part, les médicaments de substitution aux opiacés (MSO : méthadone et BHD) (**Cadet-Tairou et Dambélé, 2013**).

2.2.1. Les médicaments de traitement des douleurs

La thérapeutique des douleurs est maintenant bien codifiée. Elle se réfère à une échelle antidouleur à trois niveaux d'efficacité:

- Aspirine
- Codéine
- Morphine (**Belnat et al., 1980**).

a) La codéine

La codéine a été isolée par P.J. Robiquet en 1832. Il s'agit d'un alcaloïde de l'opium, la méthylmorphine. La codéine est un agoniste pur et faible. Son pic plasmatique est obtenu 60 mn après absorption orale. Son métabolisme est hépatique. Sa demi-vie plasmatique est de 3 h. La codéine est disponible sous forme de sirop, de suppositoires ou de comprimés à visée antitussive dosés de 1,5 à 28,4 mg par unité pour les adultes et de 1,235 à 7,8 mg pour les enfants. La codéine existe également en association à d'autres antalgiques (paracétamol et/ou aspirine, noramidopyrine) avec des dosages allant de 6 à 36,83 mg, ou seule à visée antalgique, en comprimés dosés à 40 mg (**Perdrieau et al., 2001**).

b) La morphine ou sulfate de morphine

L'histoire de la morphine remonte à la nuit des temps, bien loin souvent de toute préoccupation d'ordre thérapeutique... La morphine : drogue ou médicament ? Il a fallu attendre le développement de la chimie analytique pour qu'en 1806, Friedrich-Wilhelm Sertürner, jeune pharmacien d'Eimbeck (Hanovre), parvienne à isoler du pavot un principe somnifère qu'il baptise en 1817 « morphine ». En 1819, une préparation buvable d'acétate de morphine figure pour la première fois sur un formulaire de prescription des hôpitaux de Paris. Puis le médecin français François Magendie rédige la première publication sur les « gouttes calmantes » de morphine. Quant à la structure chimique de la morphine, elle ne sera élucidée qu'en 1825 (**Queneau, 2008**).

Est-elle prescrite En cas de douleurs d'origines diverses : douleurs osseuses chroniques, cancer, ou encore après une opération chirurgicale. Le but du traitement est d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur. Ceci est possible dans la majorité des situations (**Eescher, 2023**).

La morphine doit être prise régulièrement et à heures fixes pour un soulagement efficace. La dose est adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la situation de chacun et chacune. La douleur peut varier dans la journée et selon les activités. C'est pourquoi, vous avez à disposition des doses supplémentaires de morphine, appelées « doses de réserve » (**Eescher, 2023**).

2.2.2. Les médicaments de substitution aux opiacés

Il y a aujourd'hui deux médicaments dans la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés : la méthadone (un agoniste des récepteurs opiacés de type mu) ou la buprénorphine (un agoniste partiel des récepteurs opiacés de type mu et antagoniste des récepteurs opiacés de type kappa) (**Montastruc et al., 2003**).

Grâce à leur action prolongée, ces derniers permettent aux personnes dépendantes aux opiacés de mener une vie normale avec une prise de médicament par jour. Bien que les effets ressentis par l'utilisateur soient beaucoup moins intenses que ceux de l'héroïne (ils ne provoquent pas d'effet « flash », c'est-à-dire de montée rapide et intense du plaisir ressenti) (**Cadet-Tairou et Dambélé, 2013**).

a) La Buprénorphine

La buprénorphine (21- cyclopropyl- 7 alpha ((S)- 1- hydroxy- 1, 2, 2- triméthylpropyl)- 6, 14- endo- éthano- 6, 7, 8, 14- tétrahydronoropivavine ou C₂₉H₄₁NO₄) a été découverte au début des années 1970 par John W. LEWIS et Alan COWAN; il s'agit d'une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, alcaloïde de l'opium. La buprénorphine a une action agoniste partielle sur le récepteur morphinique μ et des propriétés antagonistes sur les récepteurs delta et kappa. Sa biodisponibilité est d'environ 50 % par voie sublinguale et 16 % par voie orale. Après administration sublinguale, le pic plasmatique apparaît après 3 h en moyenne (entre 90 et 360 mn). Son métabolisme est essentiellement hépatique. Sa durée d'action est estimée à 29,5 h en raison de la dissociation lente de la liaison aux récepteurs opiacés. L'utilisation de la buprénorphine comme produit de substitution est fondée sur l'effet plafond observé dans nombre d'études sur l'animal et sur l'homme aux États-Unis, limitant en principe les risques de surdosage. Cet effet plafond apparaît pour des doses de 16 mg. Pour des doses supérieures à 16 mg, l'effet clinique de cette molécule est identique à celui obtenu pour 16 mg (**Perdrieu et al., 2001**).

b) La Méthadone

La méthadone (diphényl- 4, 4 diméthylamino- 6 heptanone- 3 ou C₂₁H₂₇NO) a été découverte en 1941 par les chimistes allemands BOCKMÜL, EHRHART et SCHAUMANN ; elle était utilisée à l'époque pour ses propriétés antalgiques. Cette molécule appartient à la famille des agonistes purs ; c'est un agoniste fort du récepteur μ comme la morphine dont elle a des effets proches quand elle est utilisée par voie veineuse. Très lipophile, avec une absorption orale supérieure à 80 %, elle apparaît dans le plasma environ 30 mn après la prise orale, avec un pic plasmatique 2 à 3 h après absorption. Elle est rapidement et fortement fixée par le foie, puis redistribuée progressivement dans l'organisme ; sa demi-vie plasmatique est en moyenne de 35 h (9-87 h) (**Perdrieu et al., 2001**).

2.3. Utilisation de l'héroïne dans le passé

L'héroïne est un opioïde très puissant. Le groupe pharmaceutique Bayer a commercialisé l'héroïne en 1898 pour son pouvoir analgésique 300 fois supérieur à celui de la morphine. Initialement, l'héroïne était employée pour: (**Chaumont, 2017**)

- Calmer la toux.

- Stopper les douleurs,
- Le traitement des tuberculeux,
- L'asthme,
- La diarrhée,
- Les insomnies infantiles Très vite

L'héroïnomanie est devenue un problème de santé publique dû à cette addiction beaucoup plus rapide que celle de la morphine. En 1925, les Etats-Unis mettent un terme à la fabrication de l'héroïne. A ce jour, la fabrication de l'héroïne mondiale est illicite car elle n'est plus utilisée à des fins médicales (**Chaumont, 2017**).

3. La cocaïne

3.1. Usage traditionnelle de coca

La coca est utilisée dans la médecine populaire en Amérique du Sud depuis des milliers d'années, à la fois comme stimulant général et à des fins médicales plus spécifiques. Il reste l'un des médicaments les plus couramment utilisés dans certaines régions de Bolivie et du Pérou. L'usage médical de la coca et de la cocaïne dans le monde industriel a une histoire plus dramatique et plus variée (**Grinspoon et Bakalar, 1981**).

Historiquement et aujourd'hui, la coca est utilisée à des fins médicinales. Il agit comme anesthésique local en application locale (poudre/cataplasme), en mastication contre les maux de dents ou les douleurs de la bouche et de la gorge, ou en tisane pour les troubles gastro-intestinaux ; il soulage les douleurs de l'accouchement et accélère le travail. Aujourd'hui encore, les immigrants andins au Royaume-Uni utilisent la coca, une espèce culturelle clé, dans des produits légaux, tels que des sachets de thé, des bonbons et de la farine. Historiquement, pour faciliter le travail, la coca était mâchée trois fois par jour, avant de commencer, à mi-journée et peu avant de terminer. Hier et aujourd'hui, la coca agit comme un stimulant, supprime l'appétit et la fatigue et atténue les effets de l'altitude. Ces dernières qualités ont créé l'énigme de la coca et des vagues de recherches intermittentes, généralement sur les résidents de haute altitude, et non sur les nouveaux arrivants (**Bauer, 2019**).

3.2. Mal aigu des montagnes (AMS) et l'œdème pulmonaire de haute altitude (HAPE)

L'une des complications médicales majeures liées au fait d'être à haute altitude, à très haute altitude ou à une mauvaise acclimatation est l'œdème pulmonaire de haute altitude

(HAPE), qui survient principalement chez les individus non acclimatés qui sont rapidement exposés à des altitudes supérieures à 8 000 pieds. Les symptômes courants de l'HAPE comprennent la dyspnée, la toux, la faiblesse, l'oppression thoracique et parfois une hémoptysie, généralement un à trois jours après l'arrivée. Descente à des altitudes plus basses, nifédipine (Procardia : un inhibiteur des canaux calciques qui détend les muscles lisses des vaisseaux coronaires, augmente l'apport d'oxygène au myocarde, dilate les artères périphériques), diamox (acétazolamide : un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui agit pour réduire l'œdème), administration d'oxygène et lit le repos peut entraîner une amélioration clinique rapide. La plupart des personnes qui développent une HAPE n'ont pas de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire préexistante et, malgré une bonne acclimatation, certains visiteurs de haute altitude développent toujours des symptômes de HAPE. Si elle est mal diagnostiquée, la maladie peut rapidement progresser et devenir mortelle : environ 20 décès sont signalés chaque année dans le monde malgré les efforts éducatifs visant à la prévention, à la détection précoce et au traitement (American Mountain Guides Association, 1989) (**Shackelton et al., 2000**).

Feuilles de coca mâchées, thé de coca et autres produits dérivés de la coca des produits sont couramment recommandés aux voyageurs dans les Andes montagnes pour la prévention de l'AMS. Leur utilité en prévention de la maladie d'altitude n'a pas été correctement étudiée, donc ils ne doit pas se substituer à d'autres mesures préventives établies mesures décrites dans ces lignes directrices. Plusieurs études ont cherché à déterminer si d'autres agents, y compris antioxydants⁵⁸, fer⁵⁹, nitrates alimentaires⁶⁰, récepteurs des leucotriènes bloqueurs^{61, 62}, inhibiteurs de la phosphodiesterase⁶³, acide salicylique⁶⁴. La spironolactone⁶⁵ et le sumatriptan⁶⁶ peuvent prévenir l'AMS, mais l'état actuel des preuves ne soutient pas leur utilisation (**Luks et al., 2019**).

Un Questionnaires post-voyage auprès de 162 adultes au Pérou/Bolivie et au Kenya/Tanzanie concernant les facteurs de risque de l'AMS comprenaient une question sur les feuilles de coca dans le groupe sud-américain où près de 50 % de tous les voyageurs ont utilisé des « feuilles de coca », Cependant, des informations importantes sur la définition des « feuilles de coca » est manquante, par ex. mâcher du sec feuilles, feuilles sèches en infusions chaudes, infusions au thé sacs, ainsi qu'une pléthore de facteurs qui feraient en sorte qu'un lien significatif avec la prévalence de l'AMS (**Bauer, 2019**).

D'ailleurs, il est intéressant de remarquer que le guide de pratique de la Wilderness Medicine Society pour la prévention et le traitement du AMS, mise à jour en 2014, inclut la coca dans la catégorie «autres options» pour la prévention du AMS et de l'œdème cérébral de haute altitude (**Boyer, 2022**).

3.3.La cocaïne comme anesthésique local

Au cours d'une période de 24 ans, de 1860 à 1884, une série d'événements a marqué le début de l'une des plus grandes découvertes médicales du siècle (Becker, 1963) : Alfred Niemann (1860) a extrait le principe actif, un alcaloïde, et l'a nommé cocaïne. Von Anrep (1879), commentant l'application médicale possible de la cocaïne, a noté son effet anesthésique suite à une application topique et une infiltration. Cependant, il a fallu Carl Koller (1884), un jeune ophtalmologiste qui avait passé des années à chercher un anesthésique local pour la chirurgie oculaire, pour se rendre compte de l'énorme contribution que la cocaïne pouvait apporter à l'anesthésie et à la chirurgie. Suite à la découverte de Keller, Jellinek (1884) démontra les qualités uniques de la cocaïne, en tant qu'anesthésique topique et vasoconstricteur des voies respiratoires supérieures et inférieures. En peu de temps, Halsted (1885) a démontré l'utilisation de la cocaïne pour l'anesthésie par bloc nerveux, Corning (1885) a utilisé la cocaïne pour l'anesthésie péridurale et Quincke (1898) a induit une anesthésie rachidienne avec de la cocaïne (**Senay, 1979**).

La cocaïne est le seul anesthésique de surface, elle a été inscrite au tableau B des stupéfiants et est encore utilisée en ophtamologie et oto-rhino-laryngologie (**Lemordant, 1992**). Elle est rapide et réversible, très proche de celle des analogues de synthèse désormais utilisés en médecine, comme par exemple la lidocaïne (**Domic, 1996**).

L'effet anesthésiant est obtenu par blocage des canaux sodium et la vasoconstriction locale par augmentation de la libération d'adrénaline et blocage de sa recapture. La cocaïne est métabolisée par des cholinestérases plasmatiques et hépatiques en deux métabolites hydrosolubles, la benzoylecgonine et l'ecgonine méthylester qui sont éliminés dans les urines sous forme inactive (**Charles-nicolas et al., 2009**).

Lorsque ses dangers sont devenus apparents et que des substituts sont devenus disponibles, son usage médical a décliné, surtout lorsque, dans les années 1930, les amphétamines ont commencé à la remplacer à certaines fins. Aujourd'hui, sa seule utilisation

médicale généralement acceptée est celle d'anesthésique topique dans certains types de chirurgies mineures et d'autres procédures cliniques. Il existe cependant des signes récents et jusqu'à présent incertains d'un regain d'intérêt pour la cocaïne et même pour la coca elle-même à d'autres fins médicales, dans la recherche ainsi que dans le diagnostic et le traitement. **(Grinspoon et Bakalar, 1981).**

3.4. Cocaïne et maladie de Parkinson

La cocaïne agit en inhibant la recapture de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline dans le système nerveux central, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Il a été rapporté que la cocaïne pourrait induire ou aggraver des tics préexistants. Il a également été observé que la cocaïne pourrait réduire le bégaiement sévère et les tics moteurs et qu'elle pourrait soulager les périodes « off » chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices imprévisibles. Dans une étude très récente, il a été suggéré d'utiliser la mydriase induite par la phényléphrine et la cocaïne comme marqueur de la réduction systémique de l'innervation sympathique, ce qui pourrait être appliqué au diagnostic de la maladie de Parkinson **(Grzybowski, 2008).**

3.5. Molécules créées à partir de la cocaïne

La cocaïne a produit des changements révolutionnaires dans le domaine de l'anesthésie, mais n'était pas un agent anesthésique local idéal. C'était toxique, addictif et avait une courte durée d'action. Il était également coûteux et difficile à fabriquer, ce qui conduisait inévitablement à la recherche de meilleurs agents **(Ball et Westhorp, 2004).**

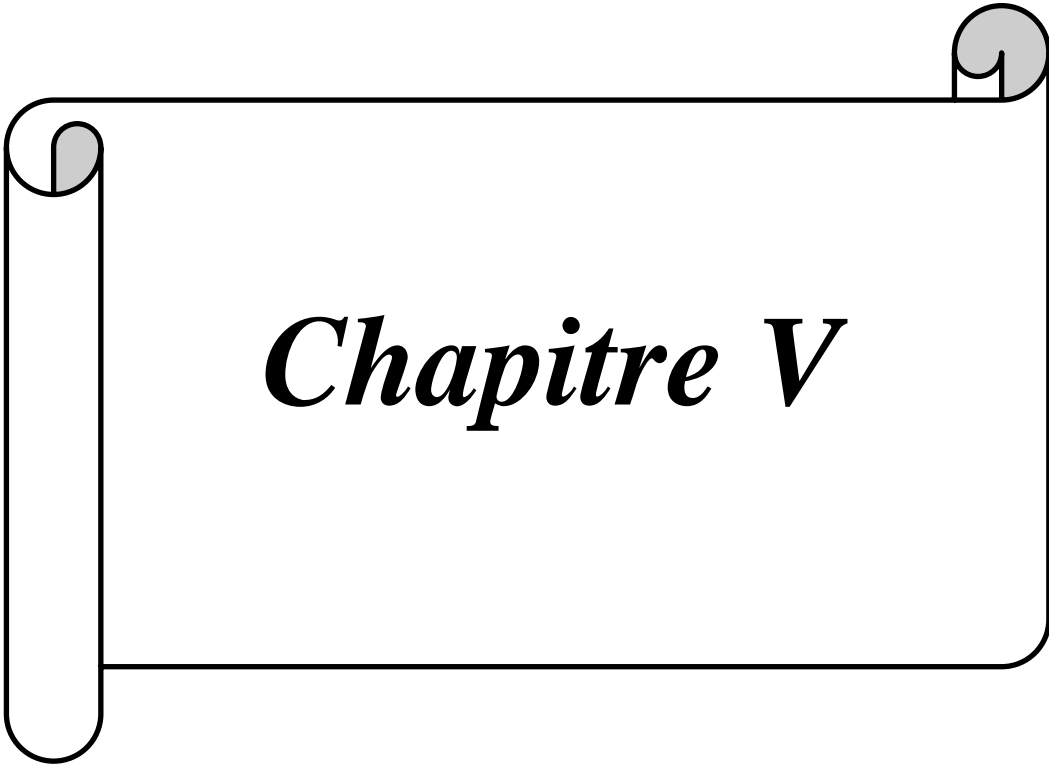
Sa structure moléculaire a servi de modèle pour la synthèse de produits anesthésique ne présentant pas l'inconvénient considérable d'être stupéfiant. La cocaïne présente cependant sur les produits de synthèse l'avantage d'être vasoconstrictrice, et empêchant le saignement des blessures **(Lemordant, 1992).**

La première étape importante consistait à déterminer la structure chimique de la cocaïne. Ceci a été réalisé par Willstätter et ses associés en 1895 qui ont établi que les propriétés anesthésiques locales étaient dues à l'estérification de l'alcool basique avec l'acide benzoïque. Diverses substitutions sur la molécule ont produit une pléthore d'agents tels que l' α et la β Eucaine, l'Orthoform, la Nirvanine et la Stovaïne. D'autres agents conçus à l'heure

actuelle comprennent l'Anésine, l'Akoin, les phénols et l'Holocaïne. En 1891, Giesel découvrit un nouvel alcaloïde dans les feuilles de la coca de Java qui fut ensuite synthétisé par Liebermann et nommé tropacocaïne. Tous ces agents présentaient des limitations significatives, notamment la douleur à l'injection, l'œdème tissulaire, l'irritation et la nécrose, les « post-douleurs », ainsi qu'une durée d'action, une efficacité, une stabilité et une pénétration des muqueuses limitées lors d'une application topique (**Ball et Westhorp, 2004**).

Le seul de ces premiers anesthésiques locaux à être largement accepté en clinique était le Stovaïne (amylocaïne) (**Ball et Westhorp, 2004**).

L'amylocaïne (73) fut le premier anesthésique local synthétique, breveté sous le nom de Stovaïne par Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur en 1903. L'amylocaïne était utilisée comme agent anesthésique et s'est avéré plus puissant que la cocaïne et nettement moins toxique; cependant, une insuffisance cardiaque a été observée lors de longues interventions chirurgicales. Ce phénomène a conduit au développement d'analogues de la cocaïne avec une durée d'action plus longue pour la chirurgie, notamment la novocaïne (procaïne), le premier analogue synthétique de la cocaïne. Procaïne a été synthétisée pour la première fois en 1905 par le chimiste allemand Alfred Einhorn et la première utilisation médicale par Heinrich Braun. Contrairement à cocaïne, amylocaïne, procaïne et autres les anesthésiques tels que la lidocaïne (75) ne sont pas des alcaloïdes tropaniques, mais cela a commencé la tendance à utiliser la terminaison « -caïne » pour classer alcaloïdes utilisés comme anesthésiques (**Drake et Scott, 2018**).



Chapitre V

Chapitre V : Toxicologie

La consommation de substances psychoactives peut être associée à de multiples problèmes de santé. En 2016, la consommation d'alcool et de drogues était classée au huitième rang des facteurs de risque de décès et d'invalidité à l'échelle mondiale. Or, le fait d'utiliser des substances psychoactives ne génère pas systématiquement des méfaits. La majorité de gens qui consomment ne présente pas de problèmes et n'en développera probablement jamais. Néanmoins, certains individus peuvent développer un trouble lié aux substances psychoactives (TLS). Ainsi, des intoxications peuvent survenir lors d'une seule ou de plusieurs occasions dans leur vie. La consommation peut aussi faire l'objet d'excès répétés, pouvant mener à de l'abus ou de la dépendance (ces deux concepts constituent le trouble de l'utilisation de substances). D'autres problèmes, en plus de ceux associés au mode d'utilisation, peuvent également survenir : sevrage, maladies physiques secondaires, troubles mentaux induits, etc (Huynh *et al.*, 2019).

1.Cannabis

1.1. Propriétés pharmacologiques aiguës

Il s'agit des effets à court terme résultant d'une prise ponctuelle de cannabis. Effets centraux habituels: Deux phases caractérisent les effets cérébraux du THC2-4 :

1.1.1. Effets centraux habituels

a. 1^{ère} phase

Euphorie et symptômes associés. Elle se caractérise par la sensation de bien-être et de satisfaction, l'impression de calme et de relaxation, la loquacité, la gaieté allant jusqu'à l'hilarité, l'insouciance, la sociabilité, l'augmentation de la confiance en soi, l'altération de la perception du temps, de l'espace et de l'image de soi, l'accentuation des perceptions sensorielles et les pensées magiques (impression erronée de pouvoir s'acquitter plus facilement d'une tâche ou d'une responsabilité) (Ben Amar, 2004) .

b. 2^{ème} phase

État de torpeur (ralentissement physique et mental) apparaissant graduellement quelque temps (en général une heure ou plus) après le début de la consommation (coming down). Chez la plupart des usagers, durant l'une ou l'autre phase, on peut aussi observer la

diminution de la mémoire à court et à moyen terme, la diminution de l'attention et de la concentration, l'affaiblissement des réflexes, le ralentissement du temps de réaction, la baisse de la capacité à accomplir des tâches complexes, les troubles de la coordination des mouvements et la baisse de la capacité à conduire un véhicule moteur, aggravée par l'association de l'alcool (**Ben Amar, 2004**).

1.1.1. Effets périphériques habituels

a. Effets cardiaques et vasculaires

Les effets cardiovasculaires du cannabis passent par une activation du système sympathique, une diminution de l'activité du système parasympathique et par l'action sur les récepteurs cannabinoïdes et la mise en jeu du système endocannabinoïde. L'effet le plus constamment rapporté est une tachycardie apparaissant dans les dix minutes suivant l'inhalation et pouvant persister pendant deux à trois heures. Cette tachycardie est associée à une élévation du débit cardiaque d'au moins 30 %. Si à petite dose, absorbé en position couchée, le cannabis est susceptible d'entraîner une élévation de la pression artérielle, pour des doses plus importantes, ou lors de mobilisation, c'est surtout une hypotension qui a été retrouvée. Cette hypotension survenant lors de l'orthostatisme est parfois associée à une sensation de malaise généralisé et peut conduire à des syncopes (**Castelain *et al.*, 2005**).

b. Autre effets

Les effets oculaires sont fréquents avec hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivales ; une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie sont rarement signalés. On peut noter également une augmentation de l'appétit, comme cela a été montré expérimentalement. Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis. Une rétention vésicale d'urines, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites. Ces différents effets sont surtout présents lors des premières prises (**Aquatias *et al.*, 2001**).

1.1. Propriétés pharmacologiques chroniques

Il s'agit des effets à long terme découlant de la consommation répétée du cannabis.

1.1.1. Effets somatiques

a. Effets cancérogènes

Les fumeurs de cannabis ont un risque accru de développer un cancer des voies respiratoires mais l'importance de ce risque est mal évaluée. Comme le cannabis est généralement fumé conjointement avec du tabac, il est difficile d'identifier les responsabilités individuelles de chaque produit. Plusieurs études ont toutefois montré des modifications précancéreuses des épithéliums bronchiques de fumeurs de cannabis. L'exposition au cannabis pourrait également favoriser l'apparition d'un carcinome à cellules squameuses de la sphère ORL ainsi que le développement de tumeurs vésicales (**Giroud *et al.*, 2008**).

Le cannabis a été associé, dans une étude cas témoin chez des vétérans de la guerre du Vietnam, à un risque de 3,4 pour toute utilisation de cannabis au cours de la vie et de 3,3 pour une utilisation exclusive (sans tabac) de cannabis pour le cancer de la vessie. Un risque de même grandeur de cancer de la prostate et plus faible de cancer du col utérin a été retrouvé dans une étude de cohorte américaine (Sasco 2007) (**Beck *et al.*, 2009**).

b. Effets respiratoires

Les effets pulmonaires et respiratoires du cannabis ont été les premiers étudiés de façon conséquente dès les années 1970. Ils sont semblables à ceux du tabac et se traduisent par une toux et expectoration, une inflammation des voies respiratoires et une modification de la croissance des cellules bronchiques pouvant mener à une bronchite chronique ou au cancer. Une étude a aussi mis en évidence, par le suivi d'usagers au fil du temps, une détérioration des fonctions pulmonaires, avec un effet dose- réponse mais qui est atténué lorsqu'il y a contrôle des autres facteurs. Des rapports de cas mais pas d'études épidémiologiques existent pour des pathologies rares (emphysème bulleux parfois associé à une fibrose pulmonaire, granulomatose nécrosante) (**Costes, 2007**).

c. Spermatogenèse

La consommation de fortes doses de cannabis (4 à 20 "joints" chaque jour) pendant 4 semaines, l'étude portant sur une cohorte de 16 sujets, induit une diminution significative de la concentration du sperme en spermatozoïdes, avec diminution concomitante de la mobilité et augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux (**Richard et sinon ,1995**).

d. Effets hormonaux

Des effets sur le système endocrinien ont également été observés, peut-on lire dans la conclusion de l'expertise collective de l'INSERM. Ils se manifestent par une réduction des concentrations sanguines de testostérone et d'hormones hypophysaires, dont les conséquences physiologiques restent discutées. Quelques études ont montré qu'une consommation répétée importante de cannabis était associée à une diminution de la production des spermatozoïdes et à la présence de cycles sans ovulation chez la femme (Nau, 2004).

e. Effets néfastes de l'exposition pendant la grossesse

La consommation de cannabis par une femme enceinte peut entraîner un certain nombre de problèmes sur la grossesse et la périnatalité, pas de tératogénicité sévère mais la possibilité d'anomalies structurales mineures, un risque d'hypotrophie et de troubles du comportement et du sommeil chez le nouveau-né. Des troubles des cognitions et des fonctions exécutives peuvent être observés de façon différée chez le jeune enfant (9- 12 ans) après une exposition prénatale au cannabis (Delile, 2005).

f. Effets digestives

La consommation quotidienne et régulière de cannabis peut être à l'origine du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde. Il se caractérise par des vomissements, des nausées et des douleurs abdominales intermittentes et ces symptômes sont soulagés temporairement en prenant une douche ou un bain chaud ou en s'abstenant de l'usage de cannabis. Ce syndrome est souvent sous-diagnostiqué et mérite une plus grande attention du fait de la majoration de la consommation abusive de cannabis dans la population. Par ailleurs, le cannabis a un rôle dans la stéatogénèse et la progression des processus fibrotiques des atteintes hépatiques, notamment dans l'hépatite C. Sa consommation régulière serait un nouveau facteur prédictif négatif de l'évolution d'hépatite C chronique (Bénard *et al.*, 2015).

g. Effets cardiaques

Le système des cannabinoïdes endogènes semble jouer un rôle central sur la modulation de nombreuses fonctions vasculaires. Le THC exogène à faible dose protégerait contre la formation des plaques d'athérome, en particulier au niveau des coronaires. La consommation de cannabis augmente généralement la fréquence cardiaque ainsi que la pression artérielle systolique, pouvant entraîner parfois des états intermittents d'hypotension orthostatique. Les conséquences de la consommation de cannabis sur les patients sujets à des maladies

cardiovasculaires sont mal connues à ce jour. Il est toutefois facile de concevoir que ces patients sont exposés à un risque accru pour la santé en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque, du taux comparativement élevé de carboxyhémoglobine et de la survenue d'une hypotension orthostatique (Schaub *et al.*, 2006).

h. Effets sur le système immunitaire

A l'exception de la suppression de l'activité tumoricide des macrophages alvéolaires qui a déjà été évoquée, l'état des données actuelles (à vrai dire très claires) montre que l'on ne doit pas craindre de dépression immunitaire systémique significative due au cannabis ou aux cannabinoïdes. On a rapporté à plusieurs reprises une amélioration de la symptomatologie des patients présentant une cachexie associée au sida (Schaub *et al.*, 2006).

1.1.1. Effets psychiatriques

a. Syndrome amotivationnel

Ce syndrome dont l'existence est très controversée aurait été décrit chez les consommateurs de cannabis comme une perte de motivation et une capacité réduite pour les activités habituelles nécessaires à la vie quotidienne, une perte d'énergie et à la conduite au travail, et détérioration de la personnalité. Il n'existe pas de preuve que ces symptômes puissent persister en dehors de la période d'influence de la substance (Guerfali et Zdanowicz, 2020).

b. Troubles cognitifs

Concernant la question des troubles cognitifs, les résultats sont divergents. Les déficits cognitifs semblent liés à un âge de début précoce de l'usage de cannabis. La mémoire, l'attention, les fonctions exécutives sont touchées. Les troubles peuvent persister plusieurs jours après l'arrêt de la consommation. D'autres études ont montré qu'ils persistaient un mois voire plus après l'arrêt (Karila *et al.*, 2017).

c. Le cannabis, facteur précipitant des troubles schizophréniques

Le lien entre cannabis et schizophrénie est probablement bidirectionnel. Les patients souffrant de troubles psychotiques sont plus souvent consommateurs de cannabis, mais ils sont aussi plus sensibles aux effets du cannabis. Chez les patients schizophrènes, la consommation de cannabis est associée à une survenue plus précoce d'environ deux ans et

demi des troubles schizophréniques par rapport aux patients schizophrènes n'ayant jamais consommé, ce qui va dans le sens de l'hypothèse d'un effet précipitant du cannabis dans la schizophrénie. En outre, certains patients schizophrènes présentant une sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis ont un âge de début des troubles psychotiques plus précoce, un âge de consommation plus précoce et des antécédents familiaux de schizophrénie plus fréquents (**Dervaux et al., 2014**).

d. Syndrome de sevrage et soutien

Dans les 48 heures suivant l'interruption brutale d'une consommation chronique de cannabis, un syndrome de sevrage cannabique peut se manifester, constitué de symptômes psychiques (par ex. agitation, anxiété, agressivité, etc.) et de symptômes végétatifs (douleurs, tremblements, sudation, etc.). Les symptômes de sevrage peuvent durer jusqu'à 2 semaines, l'apogée se manifestant après 2 à 5 jours. Etant donné le caractère relativement bénin des symptômes de sevrage cannabique comparativement aux opiacés et benzodiazépines, aucune mesure de soutien médicamenteux n'est généralement mise en place pour le traitement de ces symptômes. A l'heure actuelle, il n'existe également aucun traitement pharmacologique basé sur des preuves pour le sevrage cannabique (**Schuurmansa et al., 2016**).

2. Les opiacés

Il existe beaucoup d'interactions entre douleur et addiction dont une partie est médiée par les opiacés. Les opiacés sont une classe pharmacologique de substances avec des effets multiples, dont un effet antalgique qui en justifie l'usage dans le traitement de la douleur et tout particulièrement chez les patients atteints de cancer. Mais il existe d'autres effets des opiacés qui peuvent en motiver l'usage en l'absence de douleur. Un de ces effets est un effet agréable, euphorisant, qui explique l'usage récréatif des opiacés, mais aussi le risque de développer une addiction aux opiacés, c'est-à-dire une perte de contrôle de leur utilisation (**Gelot et al., 2018**).

2.1. Morphine

2.1.1. Toxicité aiguë overdose

- Doses toxique 30 mg par voie parentérale 100mg par voie orale
- doses mortelles 120 mg (**Khelfi et al., 2023**).

2.1.2. Toxicité chronique

- constipation qui nécessite la prise d'un traitement laxatif régulier
- confusion, excitation, cauchemars, difficulté respiratoire, difficulté à uriner, hypertension intracrânienne
- baisse du seuil épileptogène (**Khelfi et al., 2023**).

2.1.3. Accoutumance et addiction

- développement d'une accoutumance besoin d'augmenter les doses pour obtenir des effets similaires aux effets de la morphine comme l'analgésie ou l'euphorie
- dépendance physique et psychique
- désocialisation de la personne (**Khelfi et al., 2023**).

2.1.4. Syndrome de sevrage

- nausées, vomissements et diarrhée
- insomnie, agitation nocturne et cauchemars
- hyper sialorrhée
- hypertension et tachycardie
- angoisse, confusion, désorientation et agressivité
- risque se syndrome de sevrage du nouveau ne chez la femme enceinte (**Khelfi et al., 2023**).

2.1.5. Complications chroniques

En lieu avec la dépendance ou le mésusage marginalisation sociale, infections locales, infection systémiques (**Khelfi et al., 2023**).

2.2. Codéine

Même signes de toxicité que la morphine mais d'intensité plus faible (**Khelfi et al., 2023**).

2.3. Médicaments de substitution

2.3.1. La Méthadone

En cas de mésusage ou abus de gélule (tentative d'injection), le médecin doit obligatoirement revenir à la forme sirop. Les signes de mésusage sont un myosis, une bradypnée, une dépression respiratoire, un œdème pulmonaire, une somnolence, un coma avec hypotension artérielle, une bradycardie, une apnée. En cas de risque vital, il existe un

antidote, l'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire d'opiacés antagoniste tel que la naloxone (**Chaumont, 2017**).

2.3.2. la buprénorphine

Tout comme les autres opioïdes licites ou illicites, la buprénorphine peut être mal utilisée ou de manière abusive. Les risques de mésusage et d'abus sont le surdosage, la propagation d'infections transmises par voie sanguine, la dépression respiratoire et l'atteinte hépatique. Lors des mésusages par voie intraveineuse, des réactions locales (abcès), des hépatites fulgurantes, des infections aiguës (pneumonie, endocardite) ont été rapportées (**Chaumont, 2017**).

2.4.L'héroïne

Parmi les opiacés, la substance illicite la plus fréquemment utilisée est l'héroïne. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche ou brune. Elle est essentiellement utilisée en injection intraveineuse mais peut également être sniffée ou fumée (**George, 2018**).

L'héroïne procure des effets similaires à ceux de la morphine et des autres agonistes opiacés. L'usage d'opiacés et en particulier d'héroïne produit un sentiment de bien-être intense, d'apaisement et une euphorie. Cet effet subjectif euphorisant s'associe à une pâleur, une hypotension, une bradycardie une sensation de chaleur, un myosis, une hyposialorrhée, une constipation, une dysurie et une bradypnée . Les complications immédiates de l'usage sont l'apparition de manifestations allergiques, liées à une histamino libération, à type de prurit, flush, urticaire et bronchoconstriction. Des modifications de la vigilance peuvent apparaître avec une somnolence. Le risque d'un surdosage est la dépression respiratoire dû à l'effet dépresseur respiratoire central des opiacés. Elle apparaît en quelques secondes avec l'héroïne du fait de sa rapidité d'action (**Fatséas et Auriacombe, 2009**).

2.4.1. Talcose pulmonaire

L'injection intraveineuse de comprimés pilés d'opiacés destinés à la voie orale peut être à l'origine d'une hypertension pulmonaire ou d'une fibrose pulmonaire en promouvant le développement de granulomes autour des corps étrangers dans la lumière des artères pulmonaires ou dans l'interstitium pulmonaire (**George, 2018**).

2.4.2. Effets cardiaques

Au niveau cardiovasculaire, l'héroïne stimule le système parasympathique, diminue l'activité sympathique et libère l'histamine des mastocytes. La stimulation du système parasympathique a pour conséquence directe l'existence d'une bradycardie qui, s'accompagnant d'un accroissement de l'activité automatique, précipite l'apparition de foyers d'activités ectopiques. En dehors de ces troubles du rythme, d'authentiques chocs cardiogéniques ont été rapportés. Le mécanisme précis de l'atteinte myocardique est toujours débattu. Pour certains, il s'agit d'une atteinte indirecte en rapport avec les manifestations systémiques fréquemment associées à l'overdose, alors que pour d'autres, il s'agit d'un effet inotrope négatif direct (**Castelain *et al.*, 2005**).

Le dernier effet cardiaque rapporté à l'utilisation d'héroïne par voie intraveineuse est la très forte augmentation du risque d'endocardite, plus particulièrement tricuspidiennne, pouvant s'accompagner d'abcès pulmonaire. Chez les toxicomanes asymptomatiques utilisant l'héroïne par voie intraveineuse, des remaniements valvulaires mitraux et tricuspidiens peuvent être détectés par échocardiographie (**Castelain *et al.*, 2005**).

2.4.3. Effets vasculaires

L'intoxication aiguë par l'héroïne est responsable d'assez peu d'effet vasculaire en dehors d'une hypotension semblant en rapport avec un effet vasodilatateur (**Ghuran et Nolan, 2000**).

2.4.4. La contamination microbienne

Des infections microbiennes devenues rares sont désormais observées chez les usagers d'héroïne. Ainsi, depuis décembre 2009, les autorités de santé attirent l'attention sur le risque de contamination par des spores de charbon (*Bacillus anthracis*). Dans la majorité des cas, les usagers ont utilisé l'héroïne par injection, bien que certains d'entre eux l'aient simplement fumée ou inhalée (**Lévy- Chavagnat, 2010**).

3. Cocaïne

À la suite d'une augmentation de la consommation dans un cadre récréatif et non thérapeutique au début du XXe siècle, les Etats-Unis et douze autres Etats proposent d'établir une réglementation sur son commerce. Cela est concrétisé par la convention de La Haye en 1912. Ces pays vont édicter des règles sur la pharmacie. Ils vont limiter aux seuls usages «

médicaux et légitimes » la fabrication, la vente et l'emploi de cocaïne et des préparations qui en contiennent. Cette mesure est renforcée en 1925 par la convention de Genève. Elle stipule que la fabrication, la vente, la distribution, l'exportation et l'emploi de la cocaïne sont exclusivement limités aux usages médicaux et scientifiques. En 1931, la même convention va placer la cocaïne dans le groupe des drogues les plus puissantes (**Pousset, 2012**).

. La cocaïne est classée dans le tableau I des substances présentant un fort potentiel d'abus et est donc soumise à des contrôles très rigoureux. En effet, la plante est surveillée de sa production à sa consommation. Son utilisation en pharmacie est autorisée même si son usage est moins fréquent du fait de l'apparition de nouvelles molécules (**Pousset, 2012**).

3.1. A court terme

A court terme Les usagers de cocaïne recherchent un effet aigu de forte excitation psychomotrice dont les manifestations les plus exacerbées sont volontiers assimilées à un véritable orgasme pharmacogénique. La cocaïne est un psychostimulant puissant, ses effets étant cependant dépendants de la dose et du mode d'administration: il est dénué de rigueur de prétendre confondre les effets de la feuille de coca consommée de façon traditionnelle par les peuples andins et l'usage compulsif de crack. Lors d'un usage occasionnel, le consommateur ressent une sensation d'euphorie, de bien-être, de facilitation relationnelle, d'accroissement de la vigilance avec insomnie et anorexie (cette action résulte de l'activité sur l'hypothalamus et explique l'usage de cocaïne par certaines femmes cherchant ainsi à perdre du poids aux USA). Cette phase d'excitation psychique s'accompagne de perturbations de l'humeur, d'une sensation subjective d'amélioration des performances physiques, avec augmentation de la force musculaire, diminution de la sensation de fatigue, diminution de l'appétit et du sommeil, logorrhée, sudation, douleurs musculaires (**Domic et al., 1996**).

3.2. A long terme

Son usage peut entraîner bon nombre de complications aiguës ou chroniques. Les plus classiques et les mieux documentées sont liées à ses effets cardio-vasculaires, respiratoires, et neurologiques (**Gauchet et al., 2021**).

3.2.1. Les complications pulmonaires

Les complications pulmonaires de la cocaïne dépendent de la méthode d'administration, de la taille de la dose et de la présence de substances associées (par exemple, héroïne, talc).

Ces complications comprennent des symptômes respiratoires aigus, un barotraumatisme, des lésions des voies respiratoires, des symptômes respiratoires aigus, un barotraumatisme, asthme, œdème pulmonaire, hémoptysie et hémorragie pulmonaire, « crépitement » et maladie pulmonaire à éosinophilie, bronchiolite oblitérante avec pneumonie et bronchiolite organisées, talcose, silicose et maladies pulmonaires interstitielles, hypertension pulmonaire, emphysème, pneumonie par infection et aspiration et tumeurs (**Restrepo et al., 2007**).

3.2.2. Les complications cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires de la cocaïne sont une vasoconstriction de la plupart des vaisseaux sanguins avec possibilité de nécrose en particulier au niveau de la cloison nasale chez les usagers réguliers , par augmentation de la production endothéliale d'endothéline et la diminution de production de nitrite d'azote, puissant vasodilatateur. Elle augmente l'agrégation plaquettaire et la formation d'un thrombus. Par ailleurs, elle augmente la fréquence cardiaque, entraîne une hypertension artérielle et une augmentation de la contractilité ventriculaire gauche. La vasoconstriction peut être levée par la pentholamine. Elle peut être également à l'origine de vascularites qui sont de plus en plus incriminées dans les AVC et les artérites des membres inférieurs. Il s'agit de vascularites à éosinophiles, surtout au niveau cérébral. Elle entraînerait une apoptose au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux cérébraux (**Vandhuick et al., 2004**).

3.2.3. Manifestations sur la sexualité

Bien que nombre d'usagers vantent les propriétés aphrodisiaques de la cocaïne, son usage peut perturber les fonctions sexuelles: d'une façon schématique, une utilisation ponctuelle tendra à augmenter la libido et les capacités sexuelles, alors qu'un usage compulsif entraînera des dysfonctionnements à type d'impuissance ou d'anorgasmie. L'action dopaminergique de la cocaïne perturbe l'excitation sexuelle: une injection intraveineuse de la drogue ou même l'inhalation de crack peut entraîner une éjaculation spontanée. Mais une tolérance se développe très rapidement, aboutissant à un état d'impuissance ou de frigidité (**Domic, 1996**).

3.2.4. Complications neurologiques

Il existe un certain nombre de complications neurologiques induites par la cocaïne. L'une des complications les plus courantes de la consommation de cocaïne est la céphalée

vasculaire liée au sevrage. Elle peut être associée à une consommation aiguë ou chronique de cocaïne et à une surdose. La consommation de cocaïne inhalée ou intraveineuse est plus susceptible de précipiter des convulsions. Elle peut être partielle ou généralisée, mais généralement unique, tonico-clonique et peut disparaître sans intervention. Il existe un risque 2 fois plus élevé de convulsions chez les consommateurs de cocaïne ayant des antécédents de convulsions (**Karila et al., 2012**).

Des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques peuvent survenir dans les trois heures suivant la consommation de cocaïne. L'accident vasculaire cérébral hémorragique est plus fréquemment observé après une consommation de cocaïne intranasale ou intraveineuse mais également avec une consommation de cocaïne base inhalée. Cela peut survenir chez les patients présentant une anomalie vasculaire inconnue (par exemple, anévrisme des baies, malformation artério-veineuse du cercle de Willis, anévrisme sacculaire) ou avec une circulation cérébrale normale. Le mécanisme responsable comprend une hypertension aiguë, une altération de l'autorégulation cérébrale du flux sanguin avec une dilatation de l'artère cérébrale ou une lésion de reperfusion. L'accident vasculaire cérébral ischémique est plus fréquemment observé avec la cocaïne inhalée. Les mécanismes responsables incluent le vasospasme, la vascularite cérébrale et la thrombose artérielle. La dystonie, la dyskinésie tardive, la chorée et l'akathisie ont été décrites comme des complications neurologiques à long terme (**Karila et al., 2012**).

4. La prégabaline

La progression de l'utilisation « non médicale » des médicaments, que ceux-ci soient disponibles avec ou sans ordonnance, apparaît aujourd'hui comme une préoccupation d'importance croissante dans le champ de la santé publique. Cette tendance, qui touche particulièrement les adolescents et les jeunes adultes, englobe une multitude de pratiques, allant du détournement à l'automédication en passant par « l'abus » et le dopage, pratiques qui seront définies ici et qui peuvent conduire au développement d'une dépendance au médicament (**Thoër et al., 2008**). Cette pratique, qui progresse auprès des adolescents et des jeunes adultes, concerne en particulier les analgésiques, les stimulants et les tranquillisants (**McCabe et al., 2006**).

Supposée aider le patient à lutter contre les symptômes d'une épilepsie, les troubles anxieux et les douleurs neuropathiques, la prégabaline connaît depuis quelques années un

usage détourné notamment à des fins « récréatives ». Son utilisation seule à forte dose ou en association reste particulièrement dangereuse (Laribi *et al.* , 2023).

4.1. Risques associés au mésusage

La consommation de prégabaline peut entraîner de nombreux effets :

Tableau 5 : Risques associés au mésusage de prégabaline (Point et Hein, 2022).

métaboliques	Augmentation de l'appétit et prise de poids
neurologiques	Etourdissements, somnolence, céphalées, ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sensation d'ébriété, sensations anormales, sédation, troubles de l'équilibre et léthargie
visuels	Troubles de la vision et diplopie
ORL	Vertiges et nasopharyngites
digestifs	Vomissements, nausées, constipation, diarrhées, flatulences, distension abdominale et sécheresse buccale
locomoteurs	Crampes musculaires, arthralgies, dorsalgies, douleur des membres, spasmes cervicaux, œdèmes périphériques, troubles de la marche et chutes
urologiques	Troubles de l'érection
psychiatriques	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, fatigue et diminution de la libido

Concernant les troubles psychiatriques imputés au mésusage de prégabaline, au-delà de l'euphorie il a été rapporté aux centres d'addictovigilance en France des troubles du comportement de type désinhibition, euphorie et agressivité. Une étude en Suède visant à analyser l'association entre criminalité, comportements violents et troubles de l'ordre public avec la consommation récréative de gabapentinoïdes a trouvé un lien entre le mésusage de prégabaline et des comportements agressifs avec violences, accidents et blessures graves. Il a été aussi avancé que la prégabaline pouvait être à l'origine de troubles dépressifs majeurs ainsi que de décompensation de pathologies psychiatriques. Ce profil d'effet indésirable a été retrouvé en population générale mais semble majoritaire en situation de consommation récréative ce qui est d'autant plus problématique considérant qu'un facteur de risque de mésusage de prégabaline est la présence d'antécédents de troubles psychiatriques (**Hakimi, 2021**).



***Partie II : Partie
pratique***

1. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Mila se situe au nord-est de l'Algérie et occupe une superficie totale de 93743 km, la population est de 1 006 199 habitants à la fin de 2020, la wilaya est limitée :

- Au nord par la wilaya de Jijel.
- Au nord-est par la wilaya de Skikda.
- Au l'ouest par la wilaya de Sétif.
- A l'est par la wilaya de Constantine.
- Au sud-est par la wilaya d'Oum El bouaghi.
- Au sud par la wilaya de Batna.

Le territoire est essentiellement agricole, le relief et le climat déterminent les activités dominantes, l'élevage y occupe également une importante.

2. Collecte et sources des données

Pour cette étude descriptive, les données ont été collectées à partir de deux sources principales. La direction de la sécurité de la wilaya de Mila et l'établissement hospitalier spécialisé en maladies mentales d'Oued Alathmenia, centre intermédiaire de traitement de la dépendance, service des archives.

Afin d'obtenir des statistiques détaillées sur les saisies de drogues effectuées entre 2021 et 2023, nous avons sollicité les services de l'information et de la communication de la direction de la sécurité. Ce service nous a fourni des données précises sur les quantités de différentes substances saisies

Parallèlement, nous avons rencontré des difficultés pour accéder aux données récentes concernant les nouveaux patients traités pour des troubles liés à la consommation de drogues en raison de la limitation du temps. par conséquent, nous avons opté pour l'utilisation des données de l'année précédente, obtenues auprès du service des archives de l'établissement hospitalier spécialisé en maladies mentales.

3. Les résultats obtenue par les services de sécurité de la wilaya de Mila

Au cours des trois dernières années, les services de sécurité de la wilaya de Mila ont enregistré les résultats suivants :

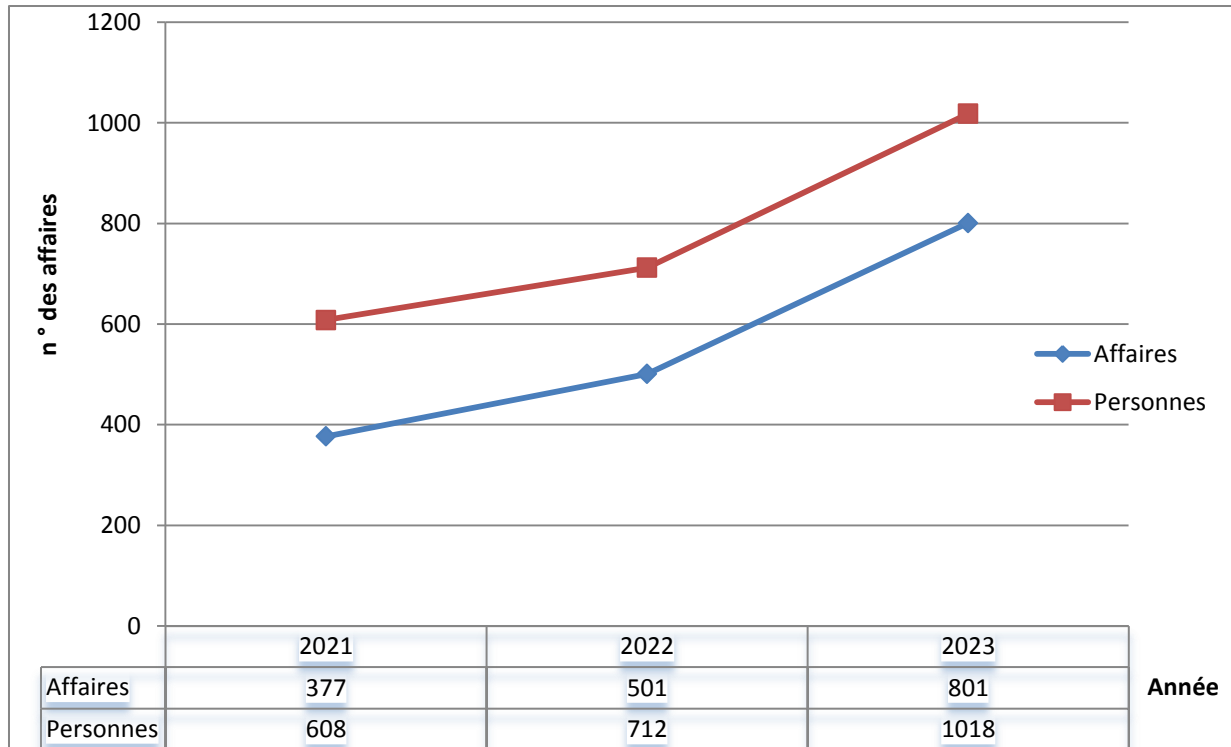


Figure 21 . Graphique de variation des affaires des drogues et des personnes impliquées durant la période (2021-2023).

Ces chiffres indiquent une tendance croissante de l'activité criminelle liée au trafic des drogues dans la wilaya de Mila au fil des années. Les cas sont passés de 377 en 2021 à 501 en 2022, puis à 801 en 2023.

3.1. Les quantités saisies par catégorie durant la période (2021-2023)

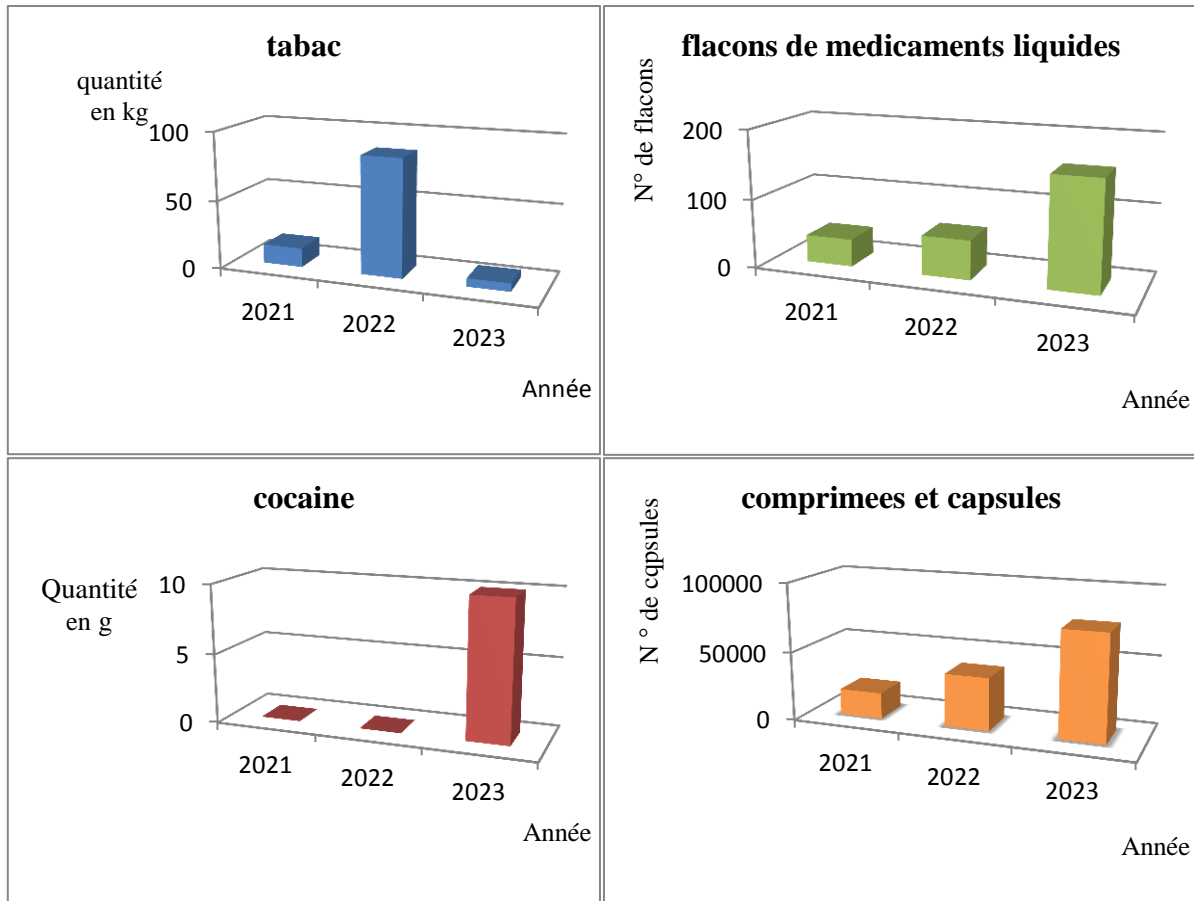


Figure 22 . Graphiques de variations des réserves durant la période (2021-2023).

3.2. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2021

Durant l'année 2021 les services de sécurité de la wilaya de Mila ont traités 377 affaires qui se répartissent comme suit :

- ✓ 113 affaires liées à la consommation de drogue.
- ✓ 107 affaires liées au trafic de drogue.
- ✓ 157 affaires liées au trafic des médicaments psychotropes.

Les investigations menées dans ce cadre par les services ont abouti à l'interpellation de 608 personnes.

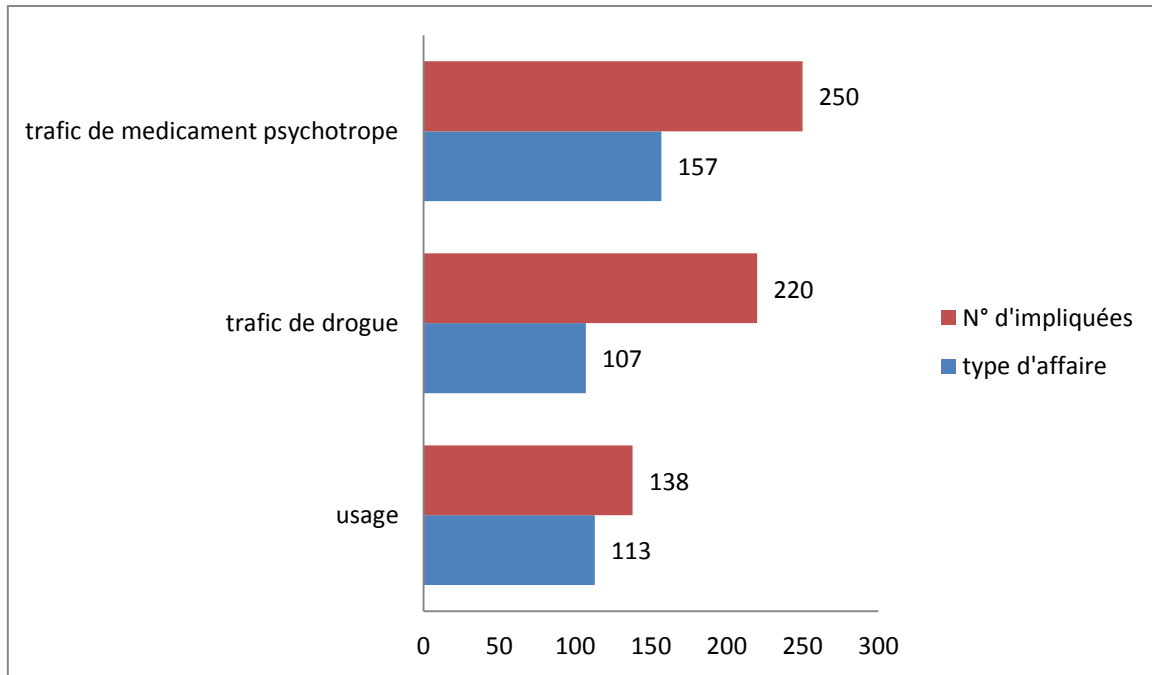


Figure 23 . Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l’infraction et le nombre des personnes impliquées (2021).

a. Répartition des impliquées selon le sexe

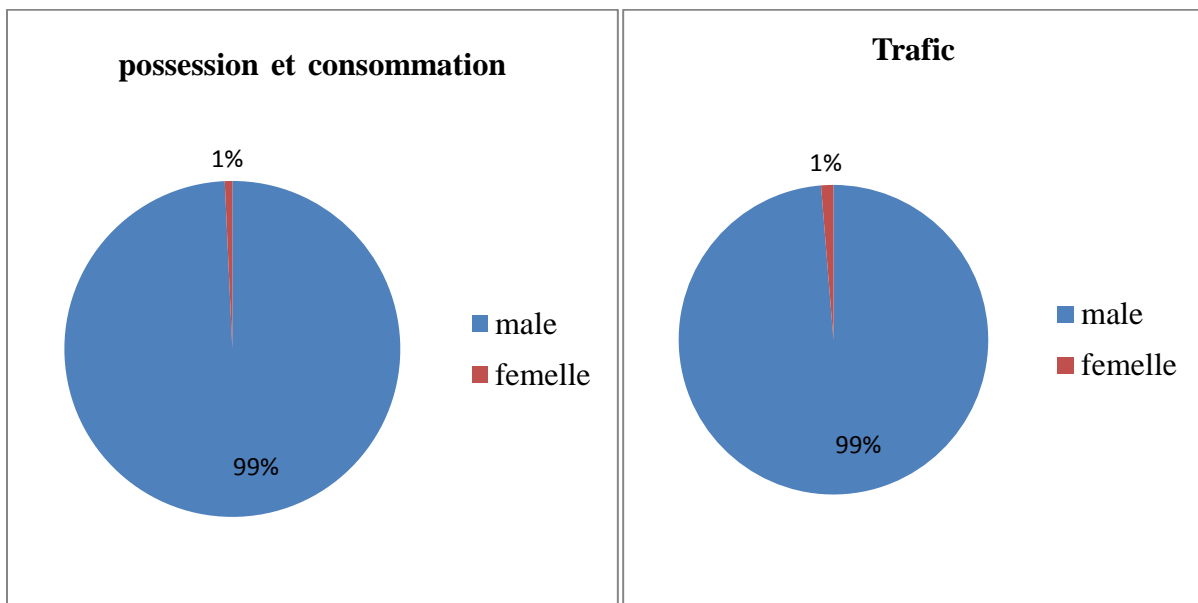


Figure 24. Répartition des impliquées selon le sexe.

Les données indiquent que : la majorité des impliquées sont de sexe male soit dans le cas de consommation et possession ou dans le cas de trafic drogues / médicaments.

b. Catégorie d'âge des impliqués

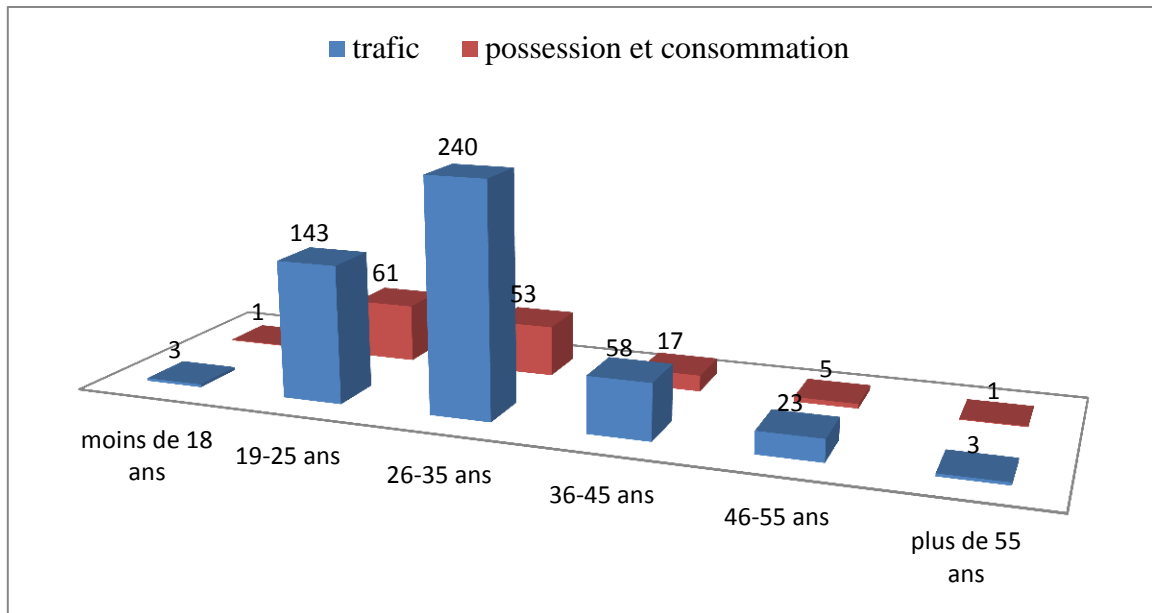


Figure 25 . Catégorie d'âge des impliqués durant 2021 selon le type (trafic ou consommation).

Les chiffres montrent que :

- La tranche d'âge (26 – 35) a enregistré le taux le plus élevé dans le trafic des drogues et des médicaments avec 240 personnes, suivie par les tranches (19-25) et (36-45) avec 143 et 58 personnes, les tranches d'âge moins de 18 ans et plus de 55 ans ont enregistré le taux le plus faible avec 3 personnes pour chacune.
- La tranche d'âge (19-25) a enregistré le taux le plus élevé dans le cas de la possession et consommation avec 61 personnes, suivie par les tranches (26-35) et (36-45) avec 53 et 17 personnes, les tranches d'âge moins de 18 ans et plus de 55 ans ont enregistré le taux le plus faible avec une personne pour chacune.

c. Les quantités saisies par catégorie

Les services de sécurité ont enregistré durant l'année 2021, la saisie de :

- **Possession et consommation :**
 - 111.8 g de tabac.
 - 333 comprimées et capsules.
 - 12 flacons de médicaments liquides.
- **Trafic des drogues :**
 - 14kg +6.6 g de tabac.

- **Trafic des médicaments psychotropes :**
 - **18740** Comprimées et capsules
 - **28** Flacons de médicaments liquides

Tableau 6 : Drogues et médicaments saisis durant l'année 2021.

Type de trafic \ Les réserves	tabac	cocaine	Comprimées et capsules	Flacons de médicaments liquides
usage	111.8 g	00	333	12
Trafic des drogues	14 kg + 6.6 g	00	00	00
trafic des médicaments psychotropes	00	00	18704	28

3.3. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2022

Durant l'année 2022 les services de sécurité de la wilaya de Mila ont traité 501 affaires qui se répartissant comme suit :

- ✓ 211 affaires liées à la consommation de drogue.
- ✓ 87 affaires liées au trafic de drogue.
- ✓ 203 affaires liées au trafic des médicaments psychotropes.

Les investigations menées dans ce cadre par les services ont abouti à l'interpellation de 712 personnes.

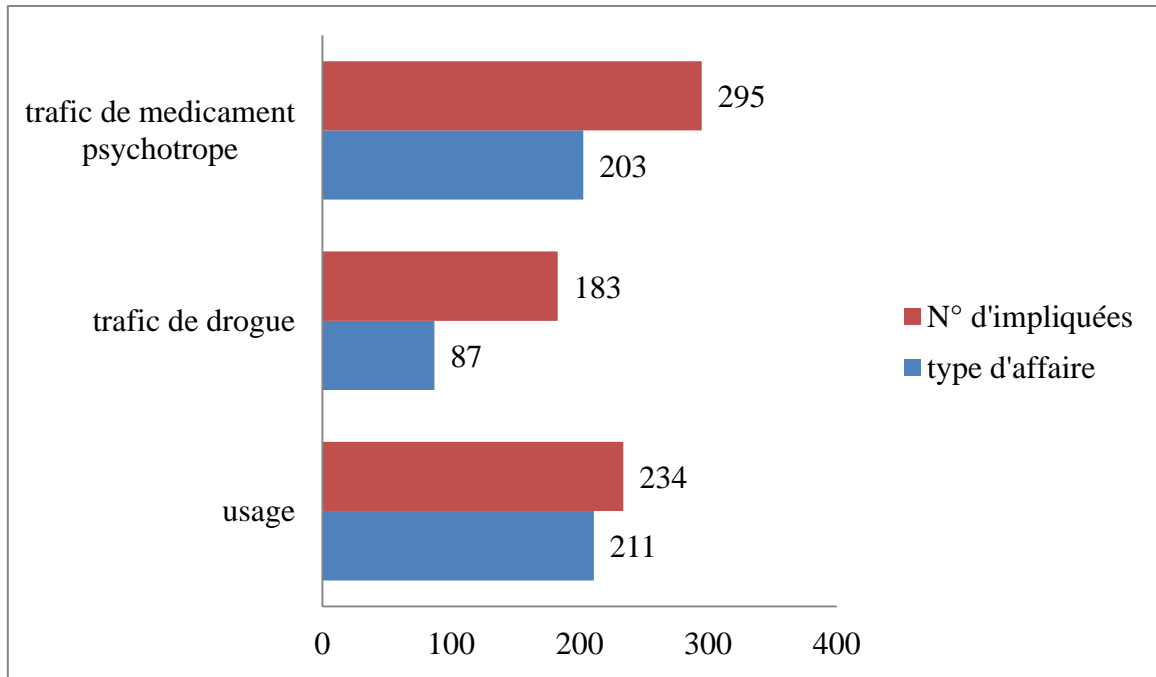


Figure 26 . Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l’infraction et le nombre des personnes impliquées (2022).

a. Répartition des impliquées selon le sexe

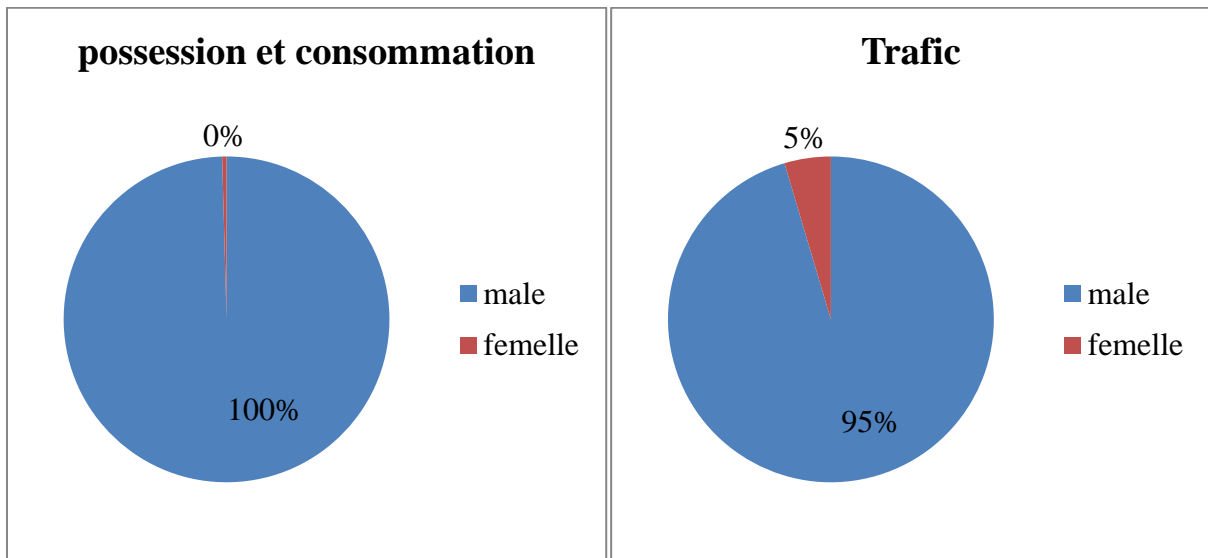


Figure 27. Répartition des impliquées selon le sexe.

Les données indiquent que : la majorité des impliquées sont de sexe male soit dans le cas de consommation et possession ou dans le cas de trafic drogues / médicaments.

b. Catégorie d'âge des impliqués

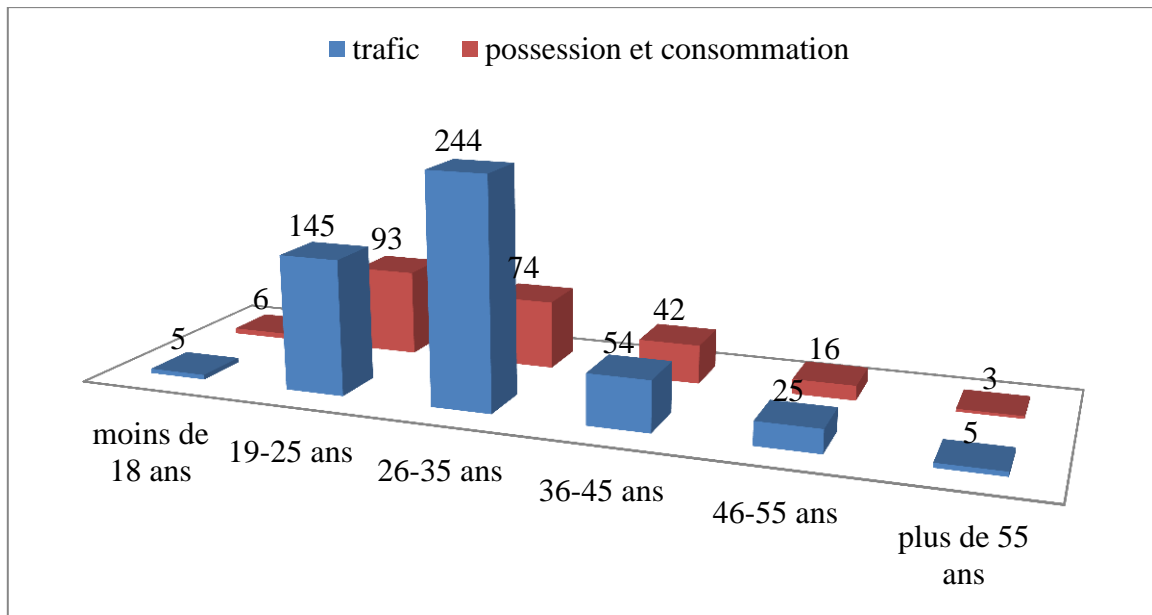


Figure 28. Catégorie d'âge des impliqués durant 2022 selon le type (trafic ou consommation)

Les chiffres montrent que :

- La tranche d'âge (26 – 35) a enregistré le taux le plus élevé dans le trafic des drogues et des médicaments avec 244 personnes, suivie par les tranches (19-25) et (36-45) avec 145 et 54 personnes, les tranches d'âge moins de 18 ans et plus de 55 ans ont enregistré le taux le plus faible avec 5 personnes pour chacune.
- La tranche d'âge (19-25) a enregistré le taux le plus élevé dans le cas de la possession et consommation avec 93 personnes, suivie par les tranches (26-35) et (36-45) avec 74 et 42 personnes, la tranche d'âge plus de 55 ans a enregistré le taux le plus faible avec 3 personnes.

c. Les quantités saisies par catégorie

Les services de sécurité ont enregistré durant l'année 2022, la saisie de :

- **Possession et consommation :**
 - 96 g de tabac.
 - 393 comprimées et capsules.
 - 03 flacons de médicaments liquides.

- **Trafic des drogues :**
 - **86kg +704.1 g** de tabac.
- **Trafic des médicaments psychotropes :**
 - **37962** Comprimées et capsules.
 - **54** Flacons de médicaments liquides.

Tableau 7 : Drogues et médicaments saisis durant l'année 2022.

Les réserves Type de trafic	tabac	cocaïne	Comprimées et capsules	Flacons de médicaments liquides
usage	96 g	00	393	03
Trafic des drogues	86 kg + 704.1 g	00	00	00
trafic des médicaments psychotrope	00	00	37962	54

3.4. Affaires traitées par les services de sécurité durant l'année 2023

Durant l'année 2023 les services de sécurité de la wilaya de Mila ont traité 801 affaires qui se répartissant comme suit :

- ✓ 391 affaires liées à la consommation de drogue
- ✓ 106 affaires liées au trafic de drogue
- ✓ 302 affaires liées au trafic des médicaments psychotropes
- ✓ 01 affaire liée à la culture

Les investigations menées dans ce cadre par les services ont abouti à l'interpellation de 1018 personnes.

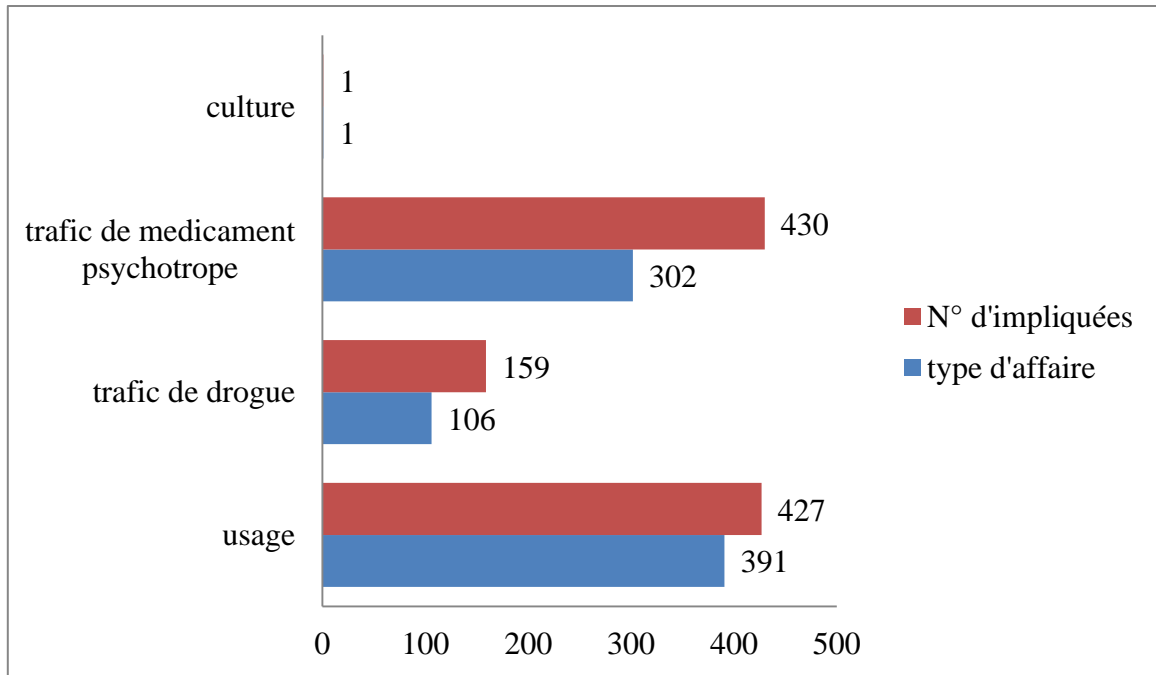


Figure 29. Graphique de variation des affaires traitées selon la nature de l'infraction et le nombre des personnes impliquées (2023).

a. Répartition des impliquées selon le sexe

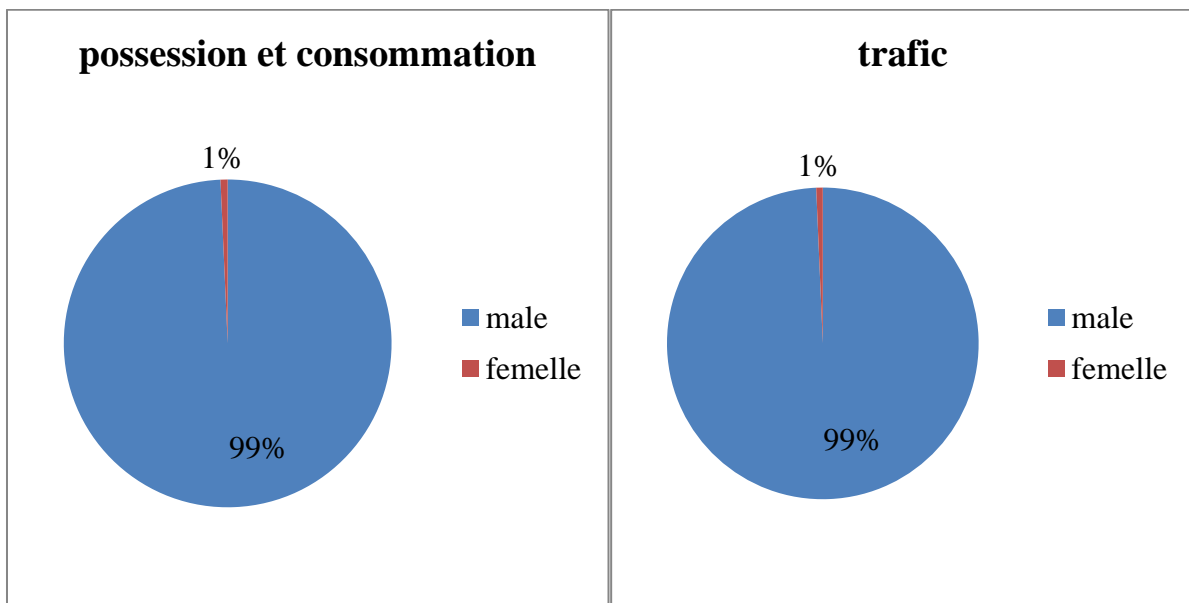


Figure 30. Répartition des impliquées selon le sexe.

Les données indiquent que : la majorité des impliquées sont de sexe male soit dans le cas de consommation et possession ou dans le cas de trafic drogues / médicaments.

b. Catégorie d'âge des impliqués

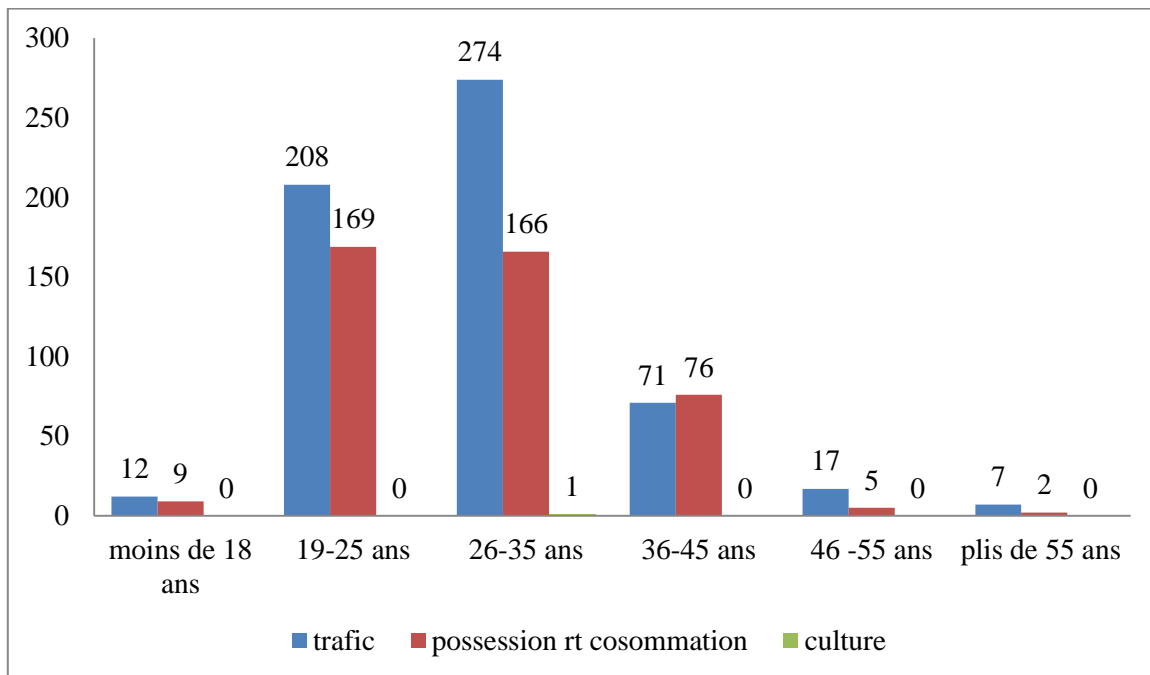


Figure 31 . Catégorie d'âge des impliqués durant 2023 selon le type (trafic ou consommation ou culture).

Les chiffres montrent que :

- La tranche d'âge (26 – 35) a enregistré le taux le plus élevé dans le trafic des drogues et des médicaments avec 274 personnes, suivie par les tranches (19-25) et (36-45) avec 208 et 71 personnes, la tranche d'âge plus de 55 ans a enregistré le taux le plus faible avec 7 personnes.
- La tranche d'âge (19-25) a enregistré le taux le plus élevé dans le cas de la possession et consommation avec 169 personnes, suivie par les tranches (26-35) et (36-45) avec 166 et 76 personnes, la tranche d'âge plus de 55 ans a enregistré le taux le plus faible avec deux personnes.
- Enregistrement d'un cas de culture de cannabis appartenant à la tranche d'âge (26-35).

c. Les quantités saisies par catégorie

Les services de sécurité ont enregistré durant l'année 2023, la saisie de :

- **Possession et consommation :**
 - **97.3 g** de tabac.

- 1.79 g de cocaïne.
- 459 comprimées et capsules.
- 02 flacons de médicaments liquides.
- **Trafic des drogues :**
 - 06kg +304.3 g de tabac.
 - 10.51 g de cocaïne.
- **trafic des médicaments psychotropes :**
 - 76356 Comprimées et capsules.
 - 156 Flacons de médicaments liquides.
- **Culture :**
 - 81 g de résine de cannabis
 - 11.98 De graines de cannabis.
 - 08 d’herbe de cannabis.

Tableau 8: Drogues et médicaments saisis durant l’année 2023.

Les réserves Type de trafic	tabac	cocaïne	Comprimées et capsules	Flacons de médicaments liquides	cannabis		
					résine	graine	L’herbe
Usage	97.3	1.79 g	459	02	00	00	00
Trafic des drogues	06 kg 304.3 g	10.51 g	00	00	00	00	00
trafic des médicaments psychotropes	00	00	76356	156	00	00	00
Culture	00	00	00	00	81 g	11.98	08

2.1. Type de substances psychotropes saisis au cours des années (2021-2022-2023)

Concernant le type de médicaments (substances psychotropes) saisis lors du traitement des dossiers au cours des années (2021-2022-2023), nous avons remarqué que la Prégabaline 300 mg et 150 mg ont été promues dans un pourcentage très important par rapport au reste des

types, suivi des comprimés d'Ecstasy dans un pourcentage plus faible, puis de certains médicaments tels que : Ketil – Parkidyl - Sulpiride - Tramadol - Bromazepam - Chloraxane - Xamadol - Biozinone - Dromazine - Olanzaine - Fluoxetine - Prezeva - Ethrylin - Dibritin - Lysonica - Codeolic - Levonone - Lomazol - Flacons (isopyridol - benzodiazépine - isotel) Lartan - Parkinan... etc.

4. Les résultats obtenus à partir de centre intermédiaire de soins en addictologie

4.1. Population d'étude

L'étude concerne des toxicomanes suivis au centre intermédiaire de soins en addictologie Oued Alathmenia la wilaya de Mila pendant l'année 2023. L'étude est portée sur une population de 276 patients.

4.2. Description de la population d'étude

4.2.1. Premier trimestre

La population étudiée est composée de 90 patients

a. Le sexe

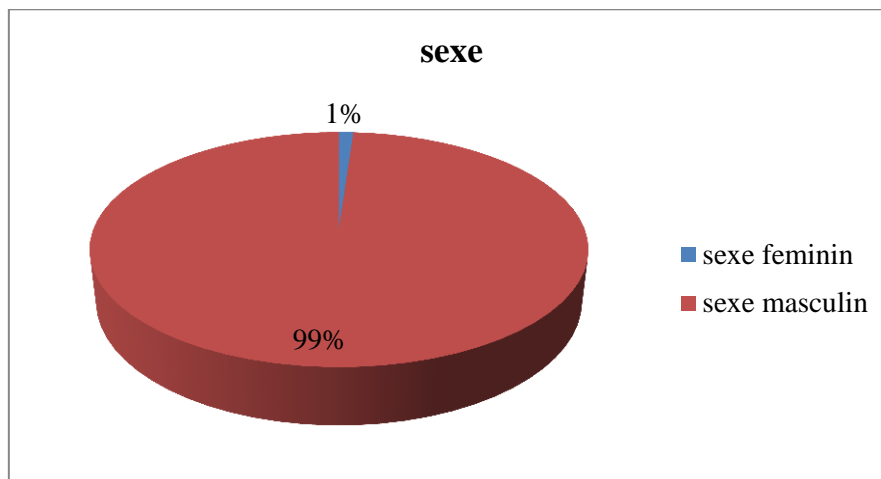


Figure 32. Répartition des patients selon le sexe.

Les chiffres montrent que : la consommation des drogues est plus importante chez les hommes (98.5 %) que chez les femmes (1.5%).

b. L'Age

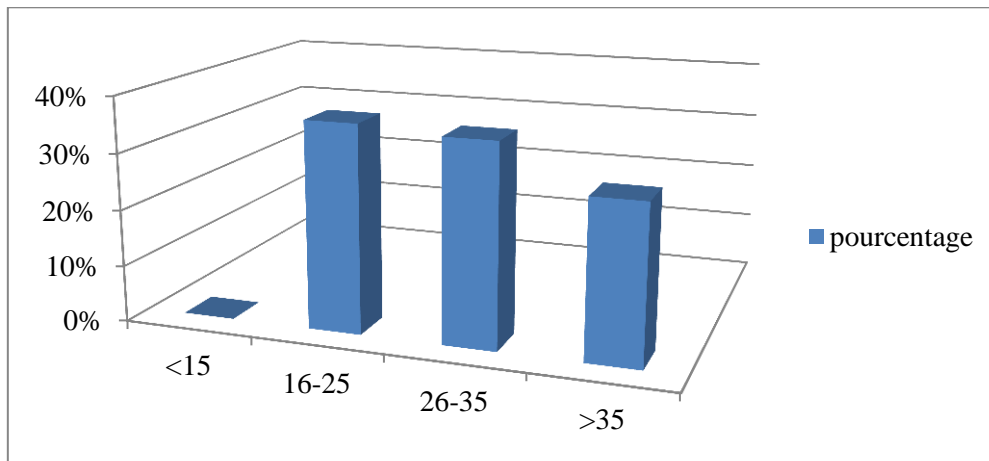


Figure 33. Répartition des patients selon l'âge.

Les statistiques démontrent que : la répartition dans les différentes tranches d'âge est inégale :

- La tranche d'âge (16 – 25) a enregistré le taux le plus élevé dans la population d'étude , soit un pourcentage de 43.6 % (58 patient) suivie par les tranches (26-35) avec 33.9% (45 patient) et (>35) avec 22.5% (30 patients)
- 00% de l'ensemble de la population a eu un âge appartenant à la tranche d'âge (<15 ans)

c. La situation familiale

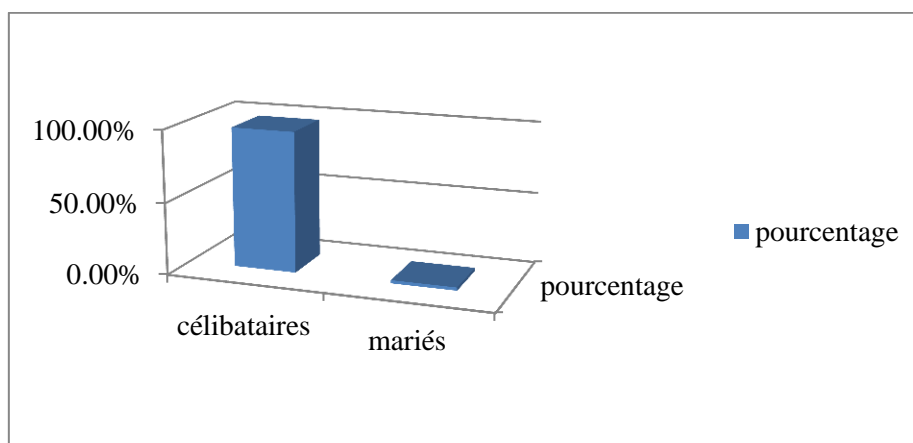


Figure 34. Répartition des patients selon la situation familiale.

Les chiffres révèlent que : l'usage des drogues est plus répandu chez les célibataires qui totalisent une proportion de 97.78% (88 patients), les mariés ont une proportion de 2,22% (2 patients).

d. La situation professionnelle

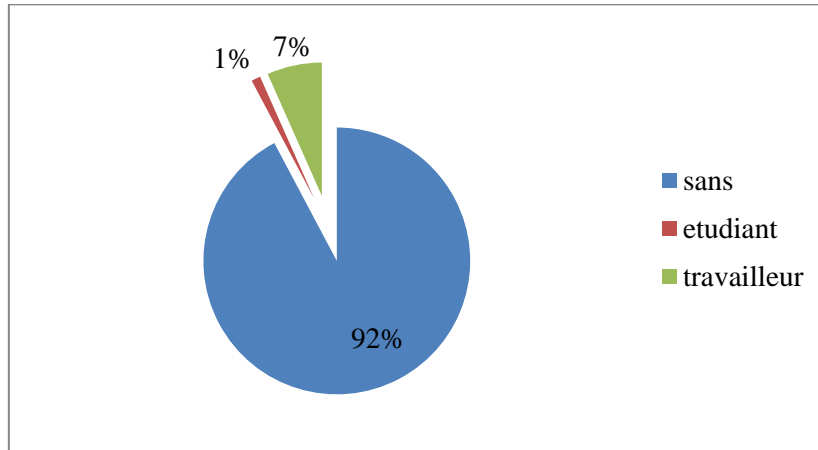


Figure 35. Répartition des patients selon la situation professionnelle

Les données montrent que : La consommation des drogues est plus élevée chez les personnes sans emploi (chômeurs) avec un pourcentage de 92.22 % (83 patients) suivie par les travailleurs avec 6.67% (06 patients) et les étudiants avec 1.11% (01 patient).

4.2.2. Deuxième trimestre

La population étudiée est composée de 43 patients

a. Le sexe

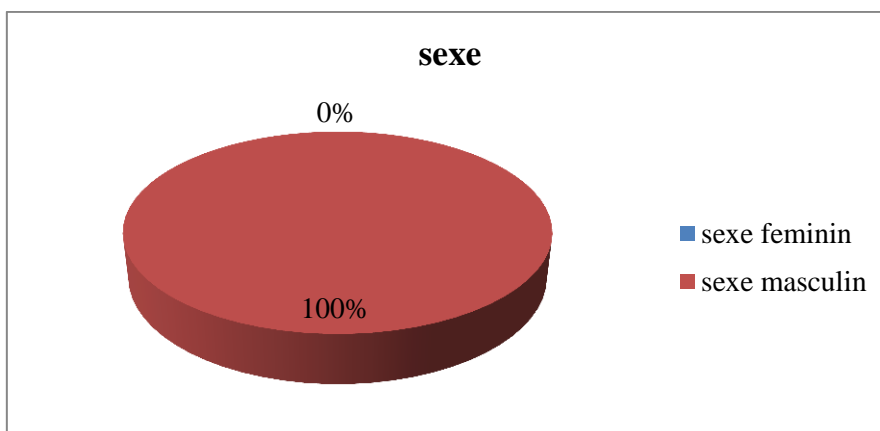


Figure 36 . Répartition des patients selon le sexe

Les chiffres montrent que : tous les patients sont du sexe masculin (100%) contre 00 femmes (0%).

b. l'Age

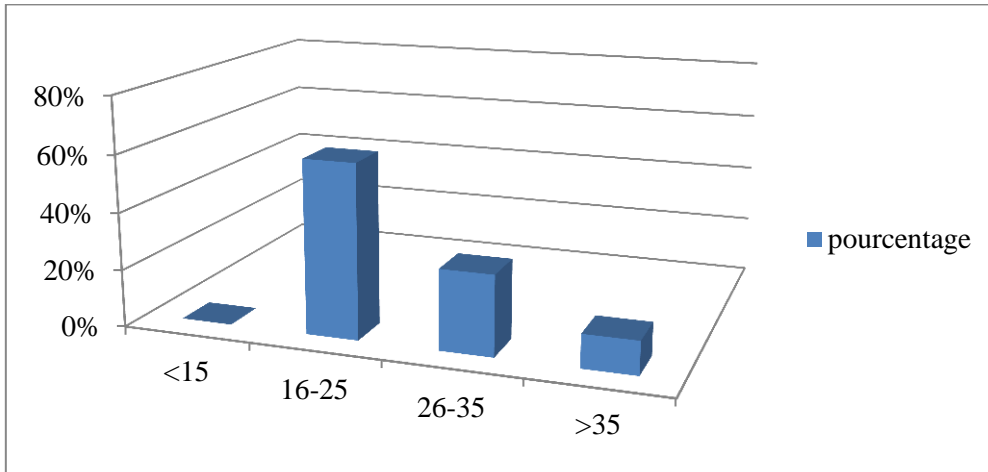


Figure 37. Répartition des patients selon l'âge.

Les statistiques démontrent que : La répartition dans les différentes tranches d'âge est inégale :

- La tranche d'âge (16 – 25) a enregistré le taux le plus élevé dans la population d'étude , soit un pourcentage de 60.47 % (26 patient) suivie par les tranches (26- 35) avec 27.97% (12 patient) et (>35) avec 11.63% (05 patients)
- 00% de l'ensemble de la population a eu un âge appartenant à la tranche d'âge (<15 ans)

c. La situation familiale

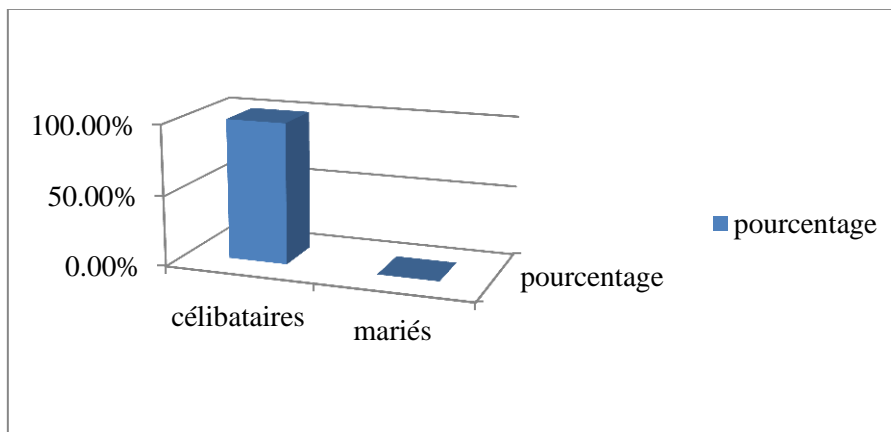


Figure 38. Répartition des patients selon la situation familiale

Les chiffres révèlent que : tous les patients sont célibataires 100% (43 patients).

d. La situation professionnelle

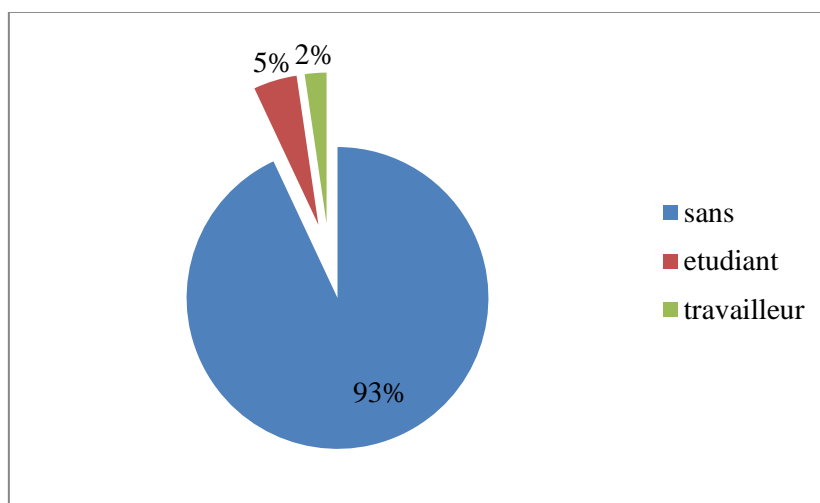


Figure 39. Répartition des patients selon la situation professionnelle

Les données montrent que : **La** consommation des drogues est plus élevée chez les personnes sans emploi (chômeurs) avec un pourcentage de 93.02 % (40 patients) suivie par les étudiants avec 4.66% (02 patients) et les travailleurs avec 2.32% (01 patient).

4.2.3. Troisième trimestre

La population étudiée est composée de 71 patients.

a. Le sexe

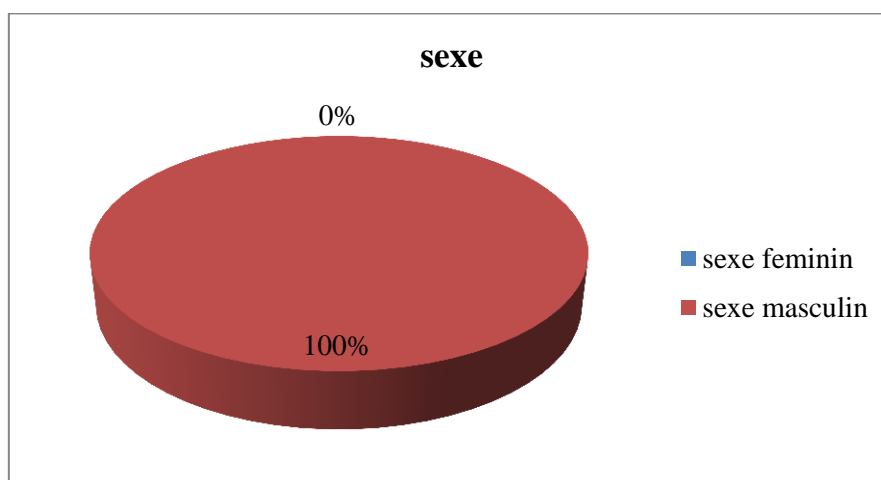


Figure 40. Répartition des patients selon le sexe

Les chiffres montrent que : tous les patients sont du sexe masculin (100%) contre 00 femmes (0%).

b. L'Age

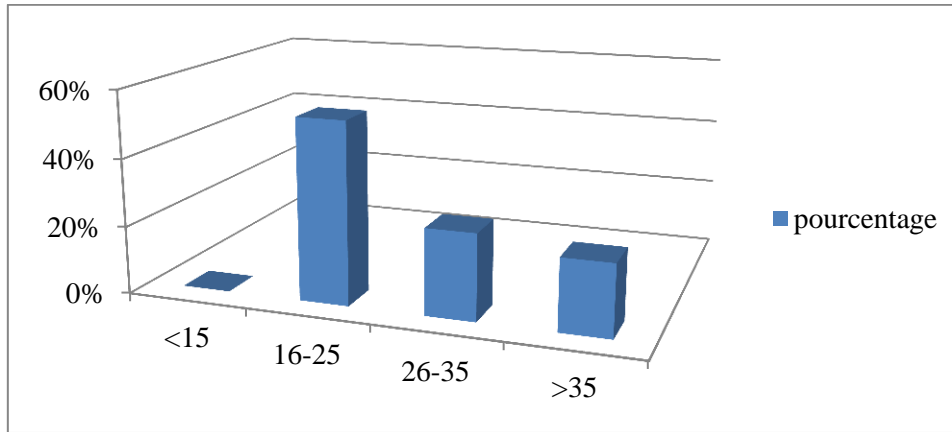


Figure 41. Répartition des patients selon l'âge.

Les statistiques démontrent que : La répartition dans les différentes tranches d'âge est inégale :

- La tranche d'âge (16 – 25) a enregistré le taux le plus élevé dans la population d'étude, soit un pourcentage de 53.52 % (38 patient) suivie par les tranches (26- 35) avec 25.35% (18 patient) et (>35) avec 21.12% (15 patients)
- 00% de l'ensemble de la population a eu un âge appartenant à la tranche d'âge (<15 ans)

c. La situation familiale

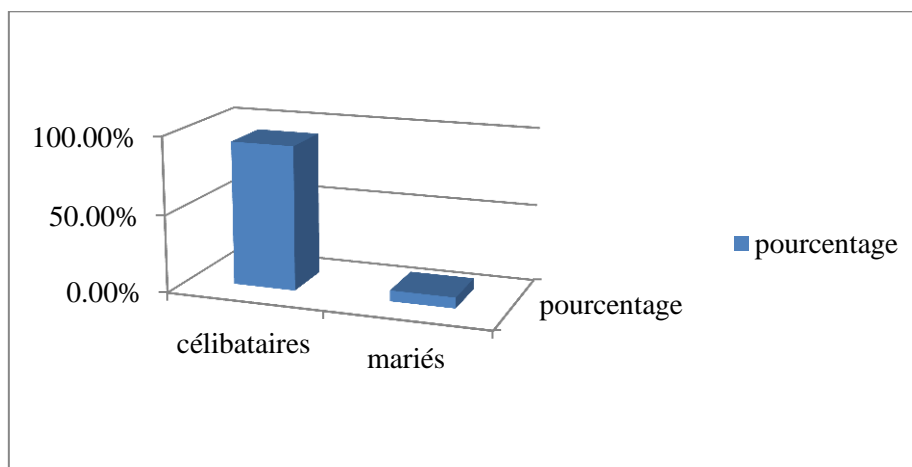


Figure 42. Répartition des patients selon la situation familiale

Les chiffres révèlent que : l'usage des drogues est plus répandu chez les célibataires qui totalisent une proportion de 92.95% (66 patients), les mariés ont une proportion de 7.04% (5 patients).

d. La situation professionnelle

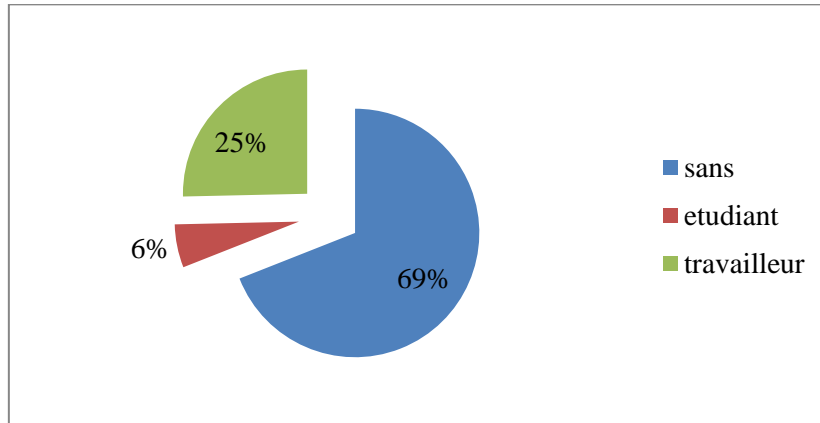


Figure 43. Répartition des patients selon la situation professionnelle.

Les données montrent que : La consommation des drogues est plus élevée chez les personnes sans emploi (chômeurs) avec un pourcentage de 69.01 % (49 patients) suivie par les travailleurs avec 25.35% (18 patients) et les étudiants avec 5.63% (04 patient).

4.2.4. Quatrième trimestre

La population étudiée est composée de 72 patients

a. Le sexe

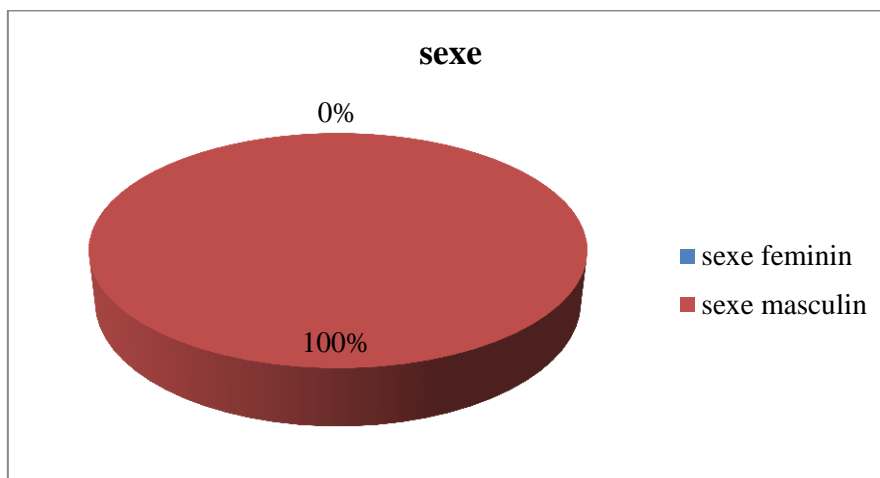


Figure 44 . Répartition des patients selon le sexe

Les chiffres montrent que : **tous** les patients sont du sexe masculin (100%) contre 00 femmes (0%).

b. L'Age

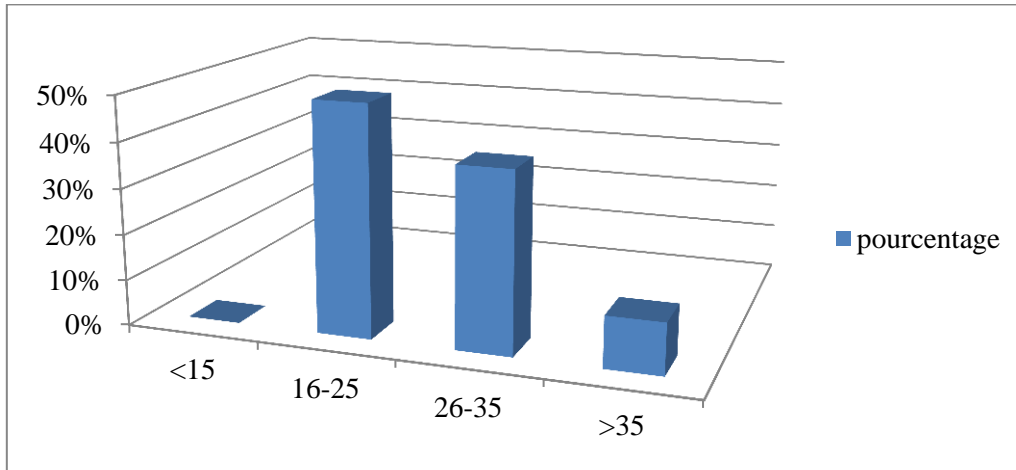


Figure 45. Répartition des patients selon l'âge.

Les statistiques démontrent que : La répartition dans les différentes tranches d'âge est inégale :

- La tranche d'âge (16 – 25) a enregistré le taux le plus élevé dans la population d'étude , soit un pourcentage de 50 % (36 patient) suivie par les tranches (26-35) avec 38.39% (28 patient) et (>35) avec 11.11% (8 patients)
- 00% de l'ensemble de la population a eu un âge appartenant à la tranche d'âge (<15 ans)

c. La situation familiale

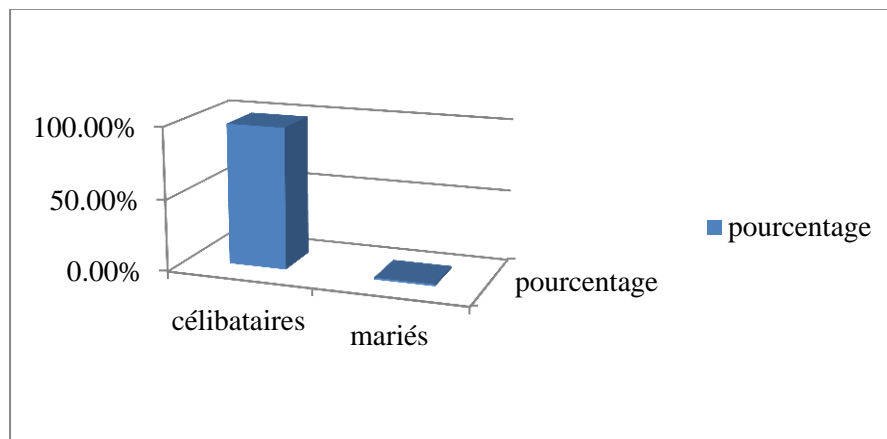


Figure 46. Répartition des patients selon la situation familiale

Les chiffres révèlent que : l'usage des drogues est plus répandu chez les célibataires qui totalisent une proportion de 98.62% (71 patients), les mariés ont une proportion de 1.39% (1 patients).

d. La situation professionnelle

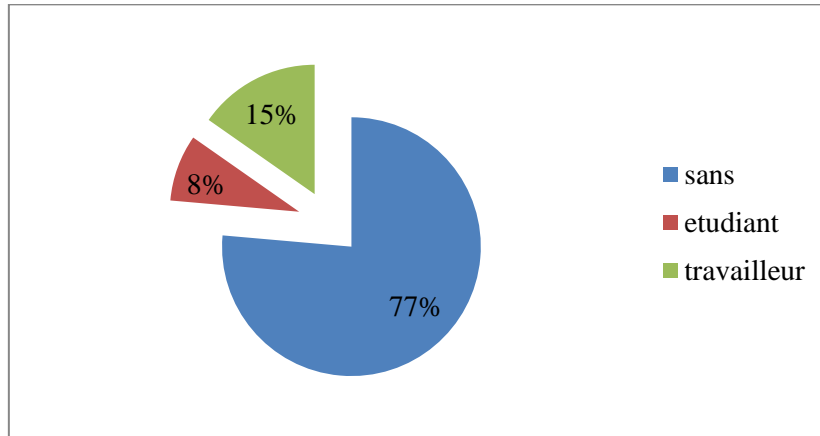


Figure 47. Répartition des patients selon la situation professionnelle

Les données montrent que : La consommation des drogues est plus élevée chez les personnes sans emploi (chômeurs) avec un pourcentage de 76.39 % (55 patients) suivie par les travailleurs avec 15.28% (11 patients) et les étudiants avec 8.33% (06 patient).

4.2.5. Répartition des patients selon les produits consommés (quatre trimestres)

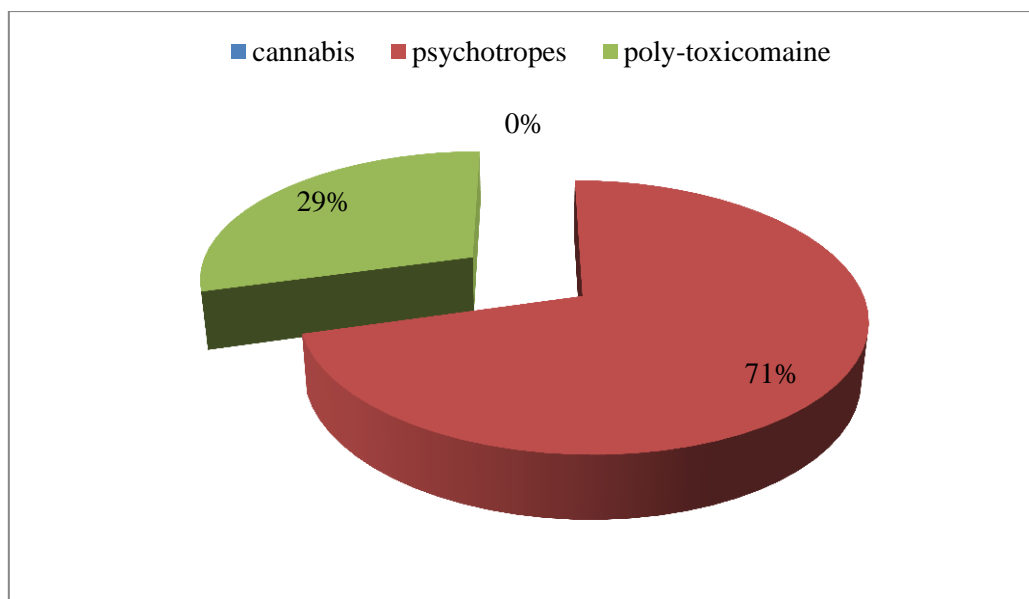


Figure 48. Répartition des patients selon les produits consommés

les chiffres montrent que : la majorité des patients suivie dans le centre pendant l'année de 2023 consomment des psychotropes, soit un pourcentage de 71% (195 patients) , le reste sont des poly toxicomane (usage de deux ou plusieurs drogues) , soit un pourcentage de 29% (81 patients) .

5. Discussion générale

Dans la région de Mila, tout comme dans l'ensemble de l'Algérie, la question des drogues est un défi persistant. Malgré les efforts déployés pour lutter contre ce fléau.

En 2022, l'Algérie a enregistré les résultats suivants : (ONLCDT, 2022)

- 58 258.031 kg de résine de cannabis
- 5 250,11 g d'herbe de cannabis
- 5 millilitre d'huile de cannabis
- 935.713g de graine de cannabis
- 61844.897 g et 455000 comprimés de cocaïne
- 8591.957 g d'héroïne
- 126.3 g d'opium
- 11351813 comprimés psychotropes
- 324 flacons de solution psychotropes

Les chiffres révèlent une situation préoccupante en termes de trafic de drogue en Algérie en 2022, avec des quantités significatives de cannabis, de cocaïne, d'héroïne, d'opium et de psychotropes saisies.

Si nous comparons ce qui a été saisi en Algérie en 2022 avec ce qui a été saisi dans la wilaya de Mila au cours des trois dernières années, nous constaterons que : en 2022 l'Algérie a confisqué plus de cannabis, de cocaïne, d'héroïne, d'opium et de solution psychotropes que la wilaya de Mila au cours des trois dernières années. La variation des saisies entre l'ensemble du pays et la seule wilaya de Mila soulevé des questions sur la répartition géographique du trafic.

Il y a probablement plusieurs raisons pour lesquelles la wilaya de Mila a enregistré un faible taux de saisies de drogues par rapport à la moyenne nationale.

- La taille et la densité de la population : Mila est plus petite que certaines autres wilayas en Algérie, ce qui pourrait entraîner des quantités relativement plus faibles de drogues saisies en raison de la population et de superficie plus petites.
- La géographie : l'impact de la géographie et de l'emplacement de la wilaya peut jouer un rôle dans la façon dont les drogues circulent dans la région, la wilaya n'est pas un passage principal pour le trafic des drogues.

- pourrait être lié aux activités économique et sociales dans la région, il est possible qu'il y ait une relation entre le fait que la wilaya de Mila soit une petite wilaya agricole et le faible taux de saisies de drogue. Les zones rurales et agricoles peuvent avoir des caractéristiques sociales et économiques différentes des grandes zones urbaines, ce qui peut influencer les tendances de consommation de drogue et le niveau d'activité de trafic.

Une étude concernant 205 sujets résidant dans les gouvernorats de Monastir ou de Mahdia (Tunisie), interpellés pour suspicion d'usage de stupéfiants, examinés dans le service de psychiatrie du CHU de Monastir indique que :

La majorité de sujets résidaient dans des zones urbaines. Le milieu urbain constituerait un facteur favorisant la consommation de drogues. Selon Amaral Dias, les sujets résidant en milieu urbain sont plus nombreux que ceux des zones rurales à avoir essayé (37 % versus 29 %) ou à consommer régulièrement (14 % versus 9 %) du cannabis. L'émigration vers les villes, liée à l'industrialisation et à la modernisation, a été décrite comme facteur favorisant de toxicomanie. Les grandes villes forment une concentration, non seulement d'habitants, mais aussi d'institutions scolaires et universitaires et d'industries de toutes sortes, terrains propices aussi bien pour les revendeurs que pour les consommateurs de drogues (**Mabrouk et al., 2011**).

- Ainsi peut être due à l'efficacité des efforts de sécurité et de sensibilisation contre la consommation de drogues dans cette wilaya.

Les résultats des toxicomanes suivis au centre intermédiaire de soins en addictologie

Répartition des patients selon le sexe

La quasi-totalité des toxicomanes sont de sexe masculine, ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus par (**Seddour et Mamou , 2017**) (96% male /4%femelle) dans la wilaya de Blida et (**Ammari et al., 2022**) (71% male /29%femelle) dans la wilaya d'El Oued et (**Laimeche et al., 2021**) (100% male/ 00% femelle) dans la wilaya de Tizi-Ouzou et (**Touami et Tayeb, 2018**) (16 male / 4 femelle dans une population de 20 patients) dans la wilaya de Mostaganem.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'augmentation du taux d'abus de drogues chez les hommes par rapport aux femmes, ceux-ci peuvent inclure des facteurs sociaux

économiques et psychologiques, notamment des pressions sociales et culturelles, une disponibilité différente des drogues auxquels les hommes sont parfois plus confrontés.

Répartition des patients selon l'âge

Le tranche d'âge la plus ciblée est de (16-25 ans) suivé par la tranche (26-35 ans) , ces résultats sont rapproché de ceux trouvés par (**Seddour et Mamou , 2017**) (20-30 ans :58.82% suivé par >30 ans : 35.29%) et (**Ammari et al., 2022**) (21-25 ans : 47% suivé par 26-30 ans : 22%) et (**Laimeche et al., 2021**) (20-30 ans : 55.88% suivé par 30-40 ans : 23. 53%) et (**Touami et Tayeb, 2018**) (18-33 ans : 45%).

Plusieurs facteurs contribuent à l'abus de drogues dans ce groupe d'âge. La curiosité, les pressions sociales, la recherche d'une identité et la tentative de nouvelles expériences peuvent en faire partie. Le stress cause par des problèmes professionnels ou scolaires et des défis émotionnels ou sociaux peuvent également inciter certaines personnes à essayer des drogues pour s'amuser ou se calmer.

Un rapport des nations unies sur les drogues et la criminalité en 2018 a indiqué que :

Les enquêtes sur la consommation de drogues au sein de la population générale montrent que l'ampleur de cette consommation demeure plus importante chez les jeunes que chez les personnes plus âgées, avec toutefois des exceptions liées à l'usage traditionnel de drogues telles que l'opium ou le khat. Selon la plupart des études, la période comprise entre le début (de 12 à 14 ans) et la fin (de 15 à 17 ans) de l'adolescence est celle d'un risque important d'initiation à l'usage de substances et cet usage est susceptible d'être au plus haut chez les 18-25 ans (**ONUDDC, 2018**).

Le passage du stade de l'initiation à la consommation nocive de substances se fait sous l'influence de facteurs qui sont souvent indépendants de leur volonté. Des facteurs individuels (santé comportementale et mentale, développement neurologique et variations génétiques résultant d'influences sociales) et des facteurs de micro niveau (rôle des parents et la famille, cadre scolaire et influence des pairs) et de macro niveau (environnement socioéconomique et physique) peuvent amener les adolescents à faire usage de substances (**ONUDDC, 2018**).

Une autre étude portant sur une population de 451 adolescents, les raisons suivantes ont été identifiées comme étant des facteurs de la consommation de drogues (**Kpzehouen et al., 2015**) :

- Se sentir à l'aise : 72%
- Vouloir prouver ses capacités : 25%
- Limiter Les autre : 73 %

Répartition des patients selon la situation familiale

Dans cette étude les célibataires constituent la majorité des consommateurs de drogues par rapport aux personnes mariées et ces résultats correspondent aux résultats obtenus par (**Ammari et al., 2022**) (84% célibataire 11% marié) et (**Touami et Tayeb, 2018**) (13 célibataires et 7 marié dans une population de 20 patients), (**Laimeche et al., 2021**) (70.59% célibataire / 23.53% marié).

Les personnes célibataires pourraient être plus enclines à expérimenter les drogues en raison de facteurs sociaux et psychologiques liés à la solitude ou à la pression sociale en revanche, les facteurs sociaux liés au mariage tels que le soutien social et les responsabilités familiales sont associés à des taux plus bas de consommation de drogues.

Une étude concernant 205 sujets résidant dans les gouvernorats de Monastir ou de Mahdia (Tunisie), interpellés pour suspicion d'usage de stupéfiants, examinés dans le service de psychiatrie du CHU de Monastir indique que :

La majorité de sujets sont célibataires avec un pourcentage de 81. En fait, la fréquence des célibataires parmi les consommateurs de cannabis peut être liée à leur âge relativement jeune, aux difficultés sociales engendrées par la consommation de drogues ou à l'instabilité professionnelle et matérielle liée à la toxicomanie (**Mabrouk et al., 2011**).

Répartition des patients selon la situation professionnelle

La majorité des toxicomanes sont en chômage, et ce résultat est très proche aux résultats obtenus par (**Ammari et al., 2022**) (la moitié des patients sont en chômage 53%) et (**Touami et Tayeb, 2018**) (11 de 20 patients sont en chômage), (**Laimeche et al., 2021**) (52.95% sont sans emploi).

En général, une consommation excessive de drogues est un signe de problèmes de santé mentale ou sociale, ce qui affecte négativement la capacité de l'individu à obtenir et à

conserver un emploi de plus, le chômage peut entraîner des sentiments de frustration et d'isolement social, poussant certaines personnes à compenser en ayant recours à la drogue comme moyen de divertissement ou de soulagement du stress.

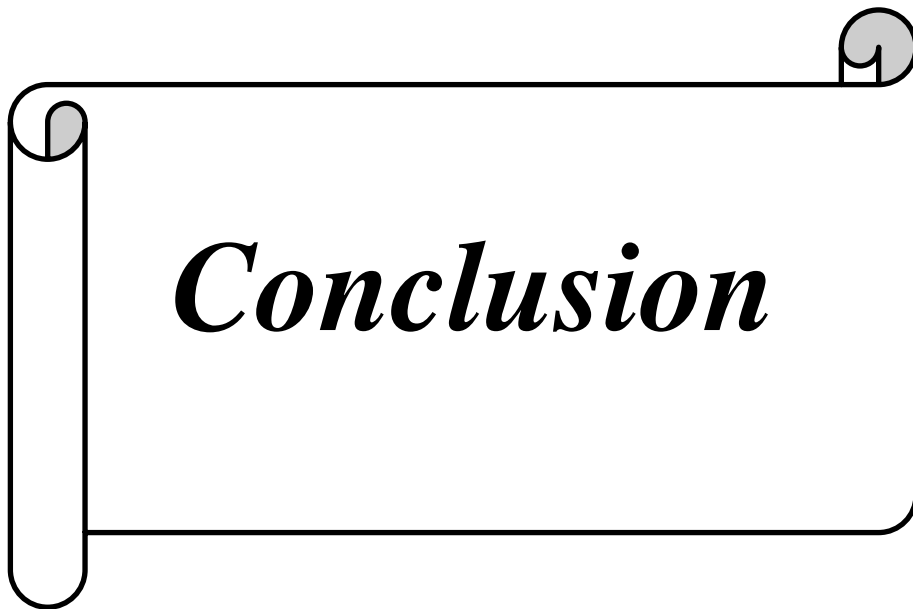
Une étude vise à examiner l'association prospective entre la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis et l'obtention d'un emploi chez les demandeurs d'emploi indique qu'après un an de suivi, 2490 participants 49.7% étaient toujours au chômage. De plus, les résultats ont montré que les fumeurs étaient respectivement 33% et 42% plus susceptibles de rester au chômage par rapport aux non-fumeurs, en ce qui concerne les consommateurs à risque élevé ou très élevé étaient respectivement 40% et 110% plus susceptibles de rester au chômage par rapport aux consommateurs à faible risque. Enfin, les consommateurs de cannabis au moins une fois par semaine étaient 63% plus susceptibles de rester au chômage par rapport aux participants qui n'ont jamais consommé de cannabis (**El Haddad et al., 2022**).

La consommation de substances peut constituer un obstacle modifiable au retour à l'emploi chez les chômeurs, demandeurs d'emploi (**El Haddad et al., 2022**).

Répartition des patients selon les produits consommés

La plupart des cas sont le résultat d'un mauvais usage de médicaments psychotropes, ce qui correspond également aux résultats obtenus par la direction de la sécurité de la wilaya de Mila au cours des trois dernières années, ou de grandes quantités de médicaments psychotropes ont été saisies.

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent contribuer à cela. Certaines toxicomanes commencent par utiliser des médicaments sur ordonnance avant de passer aux drogues, tandis que d'autres peuvent utiliser des médicaments de manière non prescrite pour éviter ou soulager la douleur ou les problèmes psychologiques. Aussi les médicaments sont parfois plus faciles à obtenir que les drogues illégales, et l'utilisation des médicaments des membres de la famille peuvent conduire au développement d'une dépendance psychologique et physique aux substances chimiques contenues dans ces médicaments. Aussi les drogues dures sont plus coûteuses, et ne sont accessibles qu'aux nantis.



Conclusion

Conclusion

La situation de trafic et de toxicomanie a la wilaya de Mila semblent devenir un enjeu majeur avec une augmentation croissante de ce problème touchant principalement une population de plus en plus jeune.

La gestion efficace des drogues nécessite une approche équilibrée tenant compte à la fois des bénéfices thérapeutiques potentiels et des risques pour la santé publique. Cela implique non seulement des mesures réglementaires et législatives, mais aussi des efforts continus pour sensibiliser, éduquer et soutenir les individus confrontés à des problèmes liés à l'utilisation de drogues, afin de promouvoir des choix éclairés et des comportements responsables.



***Références
Bibliographiques***

Références

A

Abramowicz,M., Zuccotti, G., Pflomm,J.M., Daron,M., Corinne, E., Zanone, B. M., Swanson,P., Carl, W., Vanessa, K., Dalton, E. J. Amy Faucard,M. (2016). On drug and therapeutics. The medical letter. Vol. 38 No18.

Ait Ali, M. (2017). Cannabisme et décompensations psychiatriques. Pour l'obtention de grade de docteur en sciences médicales. Université d'Alger Benyoucef Benkhedda. 293p.

Ammari , M., Harzallah, C., Nagoudi, H., Saighi, I. (2022). Enquête sur la consommation des hallucinogènes et leurs effets sur les toxicomanes cas de la wilaya d'el oued. Mémoire pour l'obtention de diplôme master académique. Université Echahid Hamma Lakhdar El oued.

Andersen, G., Christrup, L., & Sjøgren, P. (2003). Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. Journal of pain and symptom management, 25(1), 74-91.

Anger, J. P. (2002). Principaux effets psychiques des stupéfiants: risques en milieu professionnel. In Annales de toxicologie analytique. (Vol. 14, No. 1, pp. 68-73).

Anger, J.P., Alvarez, J.C., Pepin, G., Mura, P. (2011). Cocaine et crack. In : Mura, P., Kintz, P, editors. Drogues et accidentalité. Paris EDP science. P 183-201.

Anger, JP. (2003). effets des stupéfiants sur la conduite automobile. Annales de toxicologie analytique. (vol.15, No. 2, pp. 71-76).

Anonyme. (2020). Cannabis à des fins médicales. Société GI. www.mauxdeventre.org.

Aquatias, S., Arditti, J., Bailly, I., Biecheler, MB., Bouaboula, M., Coqus, JC., Grémy, I., Laqueille, X., Maldonado, R., Mallaret, M., Manzoni, O., Mura, P., Reynaud, M., Venance, L. (2001). Cannabis Quels effets sur le comportement et la santé. INSERM . p :143 -149.

B

- Ball, c., Westhorp, R. (2004).** Local anaesthesia after cocaine. *anaesth intensive care*. 32(2):157-157
- Baselt, R.C. (1989).** Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 2nd ed, Davis, California, Biomedical publications.208-213.
- Bear, M. F., Connors, B.W., Paradiso, M. A. (2016).** NEUROSCIENCE à la découverte du cerveau. 4 ème Ed. Ed Pradel. Paris. 72p.
- Beck , F., Guignard, R., Cadet-Taïrou, A., Sasco , A. (2009).** Risque de cancers et cannabis. Institut National du Cancer(INCa).
- Belleau, J. (2015).** Neuropédagogie : cerveau, intelligences et apprentissage. Copie de conservation autorisée par l'ayant droit –centre de documentation collégiale. 165p.
- Belnat, P., Bernard, J., Riou, G. (1980).** Traitement des douleurs chroniques chez les cancéreux: efficacité de la morphine per os. *ADPHSO*. 5, 39-43.
- Ben Amar, M. (2004).** Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts. *Drogues, santé et société*, 2(2).
- Ben Amar, M. (2006).** Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Ethnopharmacology*. 105 , vol 1-25. P, 2.
- Benard, V., Rolland, B., Messaadi, N., Petit, A., Cottencin, O., Karila, L. (2015).** Consommation de cannabis: conduite à tenir en médecine générale. *La Presse Médicale*, 44(7-8), 707-715.
- Benhalla, M.A. (2018).** Effort de l'Algérie pour la réduction de l'offre de la drogue. Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie ONLCDT. 4 ème réunion Vienne.
- Benyhe, S. (1994).** Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life sciences*, 55(13), 969-979.
- Berg, O.C., Schmidt, C.F. (1863).** Collection de blanches medicinales. Leipzig.
- Bernard, C., Gautier, N., Lert, F., Moracchinice, A., Pall, C. (2007).** Drogues et dépendance . le livre d'information. Editions INPES. Lmoureux philippe. Pp 36.

Besson, J. (2009). Neuroscience de l'addiction. COROMA, collège Romand de médecine de l'addiction. 26p.

Bian, F., Li, Z., Offord, J., Davis, M. D., McCormick, J., Taylor, C. P., Walker, L. C. (2006). Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: An ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Research*.1075(1), 68–80.

Biebuyck, J. F., Fleming, J. A., Byck, R., & Barash, P. G. (1990). Pharmacology and therapeutic applications of cocaine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 73(3), 518-531.

Biog, A. (2008). « Psychologie clinique et psychopathologie ». Edition Marie laure davezac-Duhem- dunod Paris. P 216.

Blaise, M., Grégoire, M., Valleur, M. (2017). Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites. *EMC-psychiatre*. 14(4), 1-18.

Bockbrader, H. N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. (2010). A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics*. P13-21 .

Boerner, U., Abbott, S., & Roe, R. L. (1975). The metabolism of morphine and heroin in man. *Drug metabolism reviews*, 4(1), 39-73.

Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, 227, 300-315.

Bovens, M., Schlapfer, M., Fiddian, S., Holmes, A., Huizer, H., Jackaria, K., Kooi, L. T.....et al. (2010). Méthodes recommandées pour l'identification et l'analyse du cannabis et des produits du cannabis. UNODC : office des nations unies contre la drogue et le crime. (8) 64p.

Boyer, M. (2022). La cocaïne, histoire de ses usages thérapeutiques et prise en charge des patients dépendants à l'officine. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Dangers. 123(75).

Bramness, O., Bretteville-Jensen, A.L., Fitzcharles. M.A., Freckelton, I., Hoch,E., Martin,J., Pacula,R.L.(2018). Medical use of cannabis and cannabinoids. EMCDDA, European Monitoring Centre for Drug Addiction. 48P.

Brook, K., Bennett, J., & Desai, S. P. (2017). The chemical history of morphine: an 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis. *Journal of anesthesia history*, 3(2), 50-55.

Burnat, P., Le Brumant-Payen, C. (1992). Intoxication par la cocaïne. *Lyon Pharm.* 43,149-156

Butnariu, M., Quispe, C., Jesús, H, B., Pentea, M., Sarac, I., Aylin Seylam Küşümler, A, S., Özçelik, B., Painuli, S., Semwal, P., Imran, M., Gondal, T, A., Simin, E, Y et al (2022). Papaver Plants: Current Insights on Phytochemical and Nutritional Composition Along with Biotechnological Applications .*Journal of Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 1-23

C

Cadet-Tairou, A., Dambélé, S. (2013).Opiacées, drogues et données essentielles. observatoire français des drogues et toxicomanies. 242-50.

Calvino, B. (2019). La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. *Douleurs: Évaluation-Diagnos.*

Carl, L., Hart, Ph .,Csete, J., Don, H. (2014). METHAMPHETAMINE fact vs fiction and lessons from the crack hysteria. *New York psychiatric institute.* P3.

Carrera, M. R. A., Meijler, M. M., & Janda, K. D. (2004). Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(19), 5019-5030

Castelain, V., Lavigne, T., Jaeger, A., Schneider, F. (2005). Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives :alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis. *Réanimation.* 14(3),186-195.

Castelain, V., Lavigne, T., Jaeger, A., Schneider, F. (2005). Manifestations cardiovasculaires des substances récréatives: alcool, cocaïne, amphétamines, ecstasy, héroïne et cannabis. *Réanimation*, 14(3), 186-195.

Chaoui, H., Rhalem, N., Ouammi, L., Badrane, N., Semlali, I., Soulaymani –Bencheikh, R. (2011). L'intoxication par les drogues au Maroc. [Publication officielle du Centre Anti Poison du Maroc]. Ministère de santé. N°8 premier trimestre.

Charles-nicolas, A., Lacoste, J., Ballon, N. (2009). le pont sur l'addiction a la cocaïne et au crack. in *Annales médico-psychologiques revue psychiatrique*. (Vol. 176, no. 7, pp 504-507).

Chaumont, O. (2017). Addiction dépendance et drogues. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de bordeaux. P 34, 42,45.

Chevalier, C., Nguyen, I., Villeger, P. (2015). Comprendre le phénomène de l'addiction. *Actualités pharmaceutiques*. 54(544), 1-5.

Chouvy, P.A. (2001). Le pavot à opium et l'homme : origine géographique et premières diffusions d'un cultivar. *Annales de géographie*. 618 : 182-94.

Christrup, L. L. (1997). Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(1), 116-122

Cirriez, J.P. (2015). Les drogues illicites courantes utilisées par les toxicomanes. *Journal de pharmacie de Belgique*. N° 1.P9.

Clarke, E.G.C. (1986). Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem materials. 2nd ed, London, The Pharmaceutical Press.

Coe, M.A., Jufer Phipps, R.A., Cone, E.J., Walsh, S.L. (2018). Bioavailability and Pharmacokinetics of Oral Cocaine in Humans. *J Anal Toxicol*. 42(5):285-92.

Cone, E.J., Weddington, W.W. (1989). Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. *J Anal Toxicol*. 13:65-68.

Costes, J. M. (2007). Cannabis, données essentielles. Saint-Denis: OFDT. (p. 232).

D

Dauthieux, C.(2019). Consommation de cannabis chez l'adolescent : quels sont les risques ; quels sont les outils à la disposition du médecin généraliste pour le dépistage et la prise en charge? État des connaissances au travers d'une revue de littérature. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen. P36.

Delile, J. M. (2005). Usages du cannabis: repérage et évaluation des facteurs de gravité. La revue du praticien, 55, 51.

Delile, J. M. (2005). Usages du cannabis: repérage et évaluation des facteurs de gravité. La revue du praticien, 55, 51.

Delile, J. M., & Couteron, J. P. (2017). Cannabis et santé. Pratiques en santé mentale, 63(2), 9-14.

Delmas, V., Bremond Gignac, D., Douard, R., Dupont, S., Latremouille, C., le Minor, J., Pirro, N., Sebe, P., Vacher, C., Yiou, R. (2008). anatomie generale. Ed Elsevier masson. Paris. 323p.

Delmont, J., Lucht, F. (1995). « Guide pratique de Psychiatrie ». Berti Edition. Alger. P 268.

Derkinderen, P., Valjent, E., Darcel, F., Damier, P., & Girault, J. A. (2004). Cannabis et récepteurs cannabinoïdes: de la physiopathologie aux possibilités thérapeutiques. Revue Neurologique, 160(6-7), 639-649.

Dervaux, A., Krebs, M. O., Laqueille, X. (2014). Les troubles cognitifs et psychiatriques liés à la consommation de cannabis. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 198(3), 559-577.

Deschenau, A., Iftimovici, A., & Touzeau, D. (2016). Usages de drogues et mésusages de médicaments: repères utiles sur la polyconsommation. La Presse Médicale, 45(12), 1102-1107.

Diab, T. (2017). Le dépistage de la consommation de cannabis chez l'adulte par les médecins généralistes :enquête auprès des médecins généralistes en Picardie. pour l'obtention du diplôme doctorat en Médecine generale. Universite de PICARDIE JULES VERNE. P 44-45.

Domic, Z., Richard, D., Senon, J. L., Ingold, R., Toussirt, M., & Domic, Z. (1996). La cocaïne. Toxibase, 2.

Dooley, D. J., Donovan, C. M., Meder, W. P., & Whetzel, S. Z. (2002). Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition, Vol 45,171–190.

Dooley, D. J., Donovan, C. M., Meder, W. P., Whetzel, S. Z. (2002). Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse*. 250-272.

Drake, L. R., & Scott, P. J. (2018). DARK classics in chemical neuroscience: cocaine. *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2358-2372

Drake, L.R., Scott, P.J.H. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cocaine. *ACS Chem Neurosci*. 9(10):2358-72.

DUCASSÉ, J., & Bounes, V. (2007). L'utilisation de la morphine par l'urgentiste. *Urgences*, 2007, 163-75.

Dufau, M. (2020). Le mésusage de la pregabaline chez les toxicomanes. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de bordeaux. P50.

Dysseleer, A., & Maiter, D. (2023). Effets secondaires endocriniens des opioïdes. *Louvain médical*, 142, 10

E

Eescher, M . (2023). La morphine pour traiter la douleur. *Hopitaux universitaires Genève*. 11p.

El Haddad, R., Lemonge, C., Matta, J., Goldberg, M., Melchior, M., Roquelaure, Y.,&Airagnes, G. (2022). L'association entre la consommation de substances et le retour à l'emploi chez les chômeurs, résultats prospectifs de la cohorte constances. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 70, s 164.

Ellenhorn, M.J., Barceloux, D.G. (1988). *Medical Toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*. New York.Elsevier science publishing company. 644-661.

F

Fabresse, N., Becam, J., Carrara, L., Descoeur, J., Di Mario, M., Drevin, G., ... & Salle, S. (2019). Cannabinoïdes et thérapeutique. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 31(3), 153-172.

Farrar, H. C., & Kearns, G. L. (1989). Cocaine: clinical pharmacology and toxicology. *The Journal of pediatrics*, 115(5), 665-675

Fatséas, M., Auriacombe, M. (2009). Opiacés: épidémiologie, étiologie et clinique. In *le joyeux med abrégé d'addictologie*. Paris : masson. 186-198.

Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 565-575.

Freye, E. (2009). Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs: A comprehensive review on their mode of action, treatment of abuse and intoxication.

G

Gauchet, B., Gerard, V., & Fourneau, H. (2021). Hépatite aiguë sur consommation de cocaïne: vignette clinique et revue de la littérature. *Louvain médical*. 1(140), 32 .

Gelot, B., Fatséas, M., & Auriacombe, M. (2018). Mésusage, addiction et dépendance (douleur et addiction). *Les douleurs chez les patients atteints de cancer*. Paris: Editions expression Groupe, 315-35.

George, M. (2018). Toxicité pulmonaire des principales drogues respiratoires. *Actualités*. 10(2), 149-155.

Ghuran, A., Nolan, J. (2000). Recreational drug misuse: issues for the cardiologist. *Heart*. 83(6), 627–633.

Girault, L. (2009). Cannabis et cannabinoïdes en médecine. *Actualités pharmaceutiques*, 48(486), 19-25.

Giroud, C., Bollman, M., Thomas, A., Mangin, P., & Favrat, B. (2008). Consommation de cannabis quels sont les risques. In *annals de toxicology analytique* (vol. 20, no. 4, pp.183-205).

Gosse, L.A. (1861). Monographie de l'erythroxyton coca. Hayez. Vol, 12.

Goullé, J. P., Guerbet, M. (2014). Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC); les nouveaux cannabinoïdes de synthèse; le cannabis et la sécurité routière. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 198(3), 541-557.

Goullé, J. P., & Lacroix, C. (2006). Mise en évidence des cannabinoïdes: quel milieu biologique?. In Annales pharmaceutiques françaises. Elsevier Masson. (Vol. 64, No. 3, pp. 181-191).

Goullé, J. P., Saussereau, E., Lacroix, C. (2008). Pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). In Annales pharmaceutiques françaises. Elsevier Masson. (Vol. 66, No. 4, pp. 232-244).

Goumaz, C., Cau, J., & Broers, B. (2014). Le 'cannabis medical club', un modèle d'accès au cannabis thérapeutique. Dépendances, Juillet, 2014(53), 20-23.

Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1981). Coca and cocaine as medicines: an historical review. Journal of ethnopharmacology. 3(2-3), 149-159.

Grinspoon, L., Bakalar, J. B. (1987). Medical uses of illicit drugs. Dealing with Drugs: Consequences of Government Control, 183-219.

Grzybowski, A. (2008). Cocaine and eye a historical overview. Ophthalmologica. 222(5),296-301.

Guerfali, Y., Zdanowicz, N. (2020). Cannabis: du festif au pathologique. La revue de la médecine générale-SSMG, (373), 6.

Guillaume, M. (2015). Le cannabis, les deux versants : drogue et médicament. Thèse Pour L'obtention du diplôme doctorat en pharmacie. Université de LORRAINE. pp 32 (85).

H

Hakimi, Y. (2021). Abus et mésusage de prégabaline : enquête auprès des professionnels de santé. Thèse pour l'obtention le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse iii. P62.

Hamon, M. (2002). Mécanismes neurobiologiques de la dépendance : implication de la sérotonine. Bull. Acad, natle med. 186, n° 2. 307-317.

Homstedt, B., Lindgren, J.E., Rivier, L., Plowman, T. (1979). Cocaine in blood of coca chewers. J Ethnopharmacol. 1(1):69-78.

Howard,W.,Zekry, O., Schug, S. (2013). Conversion of gabapentin to pregabalin simple, easy. The Australian pain society newsletter. (5), 33.

Huynh, C., Roxhette, L., Jutras-aswad, D., Pelletier, E., Larocque, A., Fleury, M.J., Kisely, S., Lesage, A. (2019). Les troubles liés aux substances psychoactives prévalence des cas identifiés à partir des banques de données administratives 2001 20016. Institut nationale de sante publique du Quebec. 66p.

I

Ingold, F. R., Sueur, C., & Kaplan, C. D. (2015). Contribution à une exploration des propriétés thérapeutiques du cannabis. In Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique (Vol. 173, No. 5, pp. 453-459).

J

Janicki, P. K. (1997). Pharmacology of morphine metabolites. Current Pain and Headache Reports, 1, 264-270.

Jeffcoat, A.R., Perez-Reyes, M., Hill, J.M., Sadler, B.M., Cook, C.E. (1989). Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. 17(2):153-9.

Joye, F., Donzé, N., Frochaux, V., Niquille, M., & Selz Amaudruz, F. (2013). Drogues récréatives: le plaisir des complications. Rev Med Suisse, 9(394), 1454-60.

K

Kaddour, M. (2015). Toxicomanie et comorbidité psychiatriques. Thèse en sciences médicales. Université Aboubakar Belkaid. Tlemcen.

Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. Pain Research and Management, 6, 80-91.

Kalant, H. (2012). Dissiper la fumée entourant le cannabis: Usage de cannabis et de cannabinoïdes à des fins médicales. Des Labris. 12p.

Karila, L., Lafaye, G., Coscas, S., Blecha, L., Benyamina, A. (2017). Le cannabis: addiction. Conséquences aiguës et chroniques. Pratiques en santé mentale, 63(2), 15-20.

Karila, L., Petit, A., Lowenstein, W., & Reynaud, M. (2012). Diagnosis and consequences of cocaine addiction. Current medicinal chemistry. 19(33), 5612-5618.

Kasmi, A. (2006). Situation actuelle du phénomène des drogues en Algérie. Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie. P 5.

Khelfi, A., Hedhili, A., Nebbali, M., Achour, S., Fabresse, N., Brousse, G., Eiden, C. (2023) .tout en un de toxicology. Elsevier health sciences. 847p.

Kintz, P. (2020). Cannabis et cannabinoïdes de synthèse. À propos de leur détection biologique. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 204(6), 577-582.

Kpomezouen, A., Ahanhazo, Y.G., Paraiso, M.N., Oudraogo, L.T., Munezero, F., Saizonou, J.Z., Makoutode, M. (2015). Facteurs associés à l'usage de substances psychoactives chez les adolescents au Bénin. Sante publique. (6) ,871- 880.

L

Lacour, B., Belon, JP. (2016). Physiologie humaine. Ed Elsevier Masson. 512p.

Laimeche, A., Lourguioui, I., Bourouis, N., Chouki, S. (2021). Dépistage des drogues dans le cadre de la cure de désintoxication au centre d'enseignement de recherche et de traitement des addictions Tizi Ouzou. Pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie. Université Mouloud Mammeri. p 9.

Laimeche, A., Lourguioui, I., Bourouis, N., Chouki, S. (2021). Dépistage des drogues dans le cadre de la cure de désintoxication au centre d'enseignement de recherche et de traitement des addictions Tizi Ouzou. Pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie. Université Mouloud Mammeri. p 9, 22,23.

Laribi, M., Chaouali, N., Jaballah, S., Amira, D., Hedhili, A. (2023). Détournement de la prégabaline à des fins toxicomaniaques-état de la situation, risques et moyens de lutte. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 81, No. 3, pp. 419-424)

Le Marec, C. (2004). Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 5(2), 83-98.

Lemordant, D. (1992). thérapeutique toxicomanie et plantes américaines. *Les cahiers d'outre-mer*. 45(179), 263-286.

Lequarré, F., Pierre Verjans, P. (1996). Les drogues prohibées. [Courrier hebdomadaire du CRISP], (1), 1-48.

Levrat, N. (2023). Place de la feuille de coca en prévention du mal aigu des montagnes histoire physiologie et littérature. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de bordeaux. P13.

Lévy- Chavagnat, D. (2010). L'usage d'heroine une problématique renouvelée. *Actualités pharmaceutique*. 49(501), 29-33.

Li, Z., Taylor, C. P., Weber, M., Piechan, J., Prior, F., Bian, F., Donevan, S. (2011). Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha 2\delta$ -1 and $\alpha 2\delta$ -2 calcium channel subunits. *European Journal of Pharmacology*, 667(1), 80-90.

Listos, J., Lupina, M., Talarek, S., Mazur, A., Orzelska-Górka, J., & Kotlińska, J. (2019). The mechanisms involved in morphine addiction: an overview. *International journal of molecular sciences*, 20(17), 4302.

Lugo, R. A., & Kern, S. E. (2002). Clinical pharmacokinetics of morphine. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 16(4), 5-18.

Luks, A.M., Auerbach, P.S., Freer, L., Grissom, C.K., Keyes, L.E., McIntosh, S.E.,& Hackett, P.H. (2019). Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2019 update. *Wilderness & environmental medicine*. 30 (4 suppl), S3-S18.

Luu, T. M. L., Long, H., & Gervais, M. (2006). Utilisation de la prégabaline pour soulager les douleurs neuropathiques: questions et réponses. *Pharmactuel*, 39(5).

M

Mabrouk, H ., Mechria, H., Mechri, A., Douki, W., Gaha, L., Najjar, M. (2011). Consommation de cannabis dans une région du centre tunisien. *Sante*. 21(4), 233-239.

Marie, N. (2009). Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation*, 18(7), 626-632

Marie, N., Noble, F. (2012) .Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 41(12), 1259-1270.

Maurer, H. H., Sauer, C., Theobald, D. S. (2006). Toxicokinetics of drugs of abuse: current knowledge of the isoenzymes involved in the human metabolism of tetrahydrocannabinol, cocaine, heroin, morphine, and codeine. *Therapeutic drug monitoring*, 28(3), 447-453.

McCabe, S.E., Teter, C.J., Boyd, C. J. (2006). « Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs ». *Journal of American College Health*. 54 (5), p. 269-278.

Michenot, N., Rostaing, S., Baron, L., Faure, S., Jovenin, N., Hubault, P., ... & Poulain, P. (2018). La morphine dans le cadre du changement d'opioïdes ou de voie d'administration, chez l'adulte avec une douleur due au cancer. *Bulletin du Cancer*, 105(11), 1052-1073

Montastruc, J. L., Arnaud, P., Barbier, C., Berlin, I., Gatignol, C., Haramburu, F., ... & Micallef, J. (2003). Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. *Thérapies*, 58(2), 123-125.

Morris, R., Fillenz, M. (2003). *Neurosciences les sciences du cerveau*. 1 ière Ed. Ed the British Neuroscience Association. 56p.

Mura, P. (2000). La recherche et le dosage des cannabinoïdes: pourquoi et comment?. *Revue Francaise des Laboratoires*, 2000(322), 31-33.

Mura, P., Brunet, B., PAPET, Y., HAUET, T. (2004). Cannabis sativa var.indica: une plante complexe aux effets pervers. *Annales de Toxicologie Analytique*. (Vol. 16, No. 1, pp. 7-17).

Mura, P., Brunet, B., PAPET, Y., HAUET, T.(2004). Cannabis sativa var.indica: une plante complexe aux effets pervers. Annales de Toxicologie Analytique. (vol. 16, No. 1,pp. 7-17).

N

Nau, J. Y. (2004). Nouvelles lumieres sur la nocivite du cannabis (6). MEDECINE ET HYGIENE., 1459-1460.

Noble, F. (2008). Connaissances précliniques actuelles sur la neurobiologie de la cocaïne. La Presse Médicale, 37(12), 1767-1772

O

ONLCDT (Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie), (2022). Activités de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Bilan annuel 2022.

ONUDD, Rapport mondial sur les drogues 2018

ONUDD, (2015). Rapport mondial sur les drogues, résumé analytique 2015

P

Paczesny, M. (2014). Cannabis sativa L. : étude botanique et chimique : propriétés médicales et état des lieux sur la réglementation. Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. UNIVERSITE joseph fourier. P40.

Palma, A., & Pancheri, P. (2007). Anticonvulsants in anxiety disorder and the role of prégabaline. Giorn ital psicopat. 13,105-27.

Pepin, G., Cheze, M., Dumestre-Toulet, V., Eysseric, H., & Labat, L. (2015). Conduite automobile et opiacés: bases bibliographiques pour un consensus de la Société française de toxicologie analytique. Toxicologie Analytique et Clinique, 27(3), 153-164

Pépin, G., Dubourvieux, N., & Chèze, M. (2000). Opiacés et opioïdes: usages, effets, dépistage, dosage. Revue Francaise des Laboratoires, 2000(322), 41-45

Perdrieau, J.F., Bacle, F., Lalande, M., Fontaine, A. (2001). Suivi de patients usagers de drogues en médecine générale. Etude prospective de suivi. 95.

Point, C., Hein, M. (2022). Mésusage de la prégabaline: un problème de santé publique en pleine émergence. *Revue médicale de Bruxelles*, 43(2), 165-168.

Pol, D. (2002). dictionnaire encyclopedique des drogues. Paris, ellipses. pp256.

Pomara, C., Cassano, T., D'Errico, S., Bello, S., Romano, A. D., Riezzo, I., & Serviddio, G. (2012). Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Current medicinal chemistry*, 19(33), 5647-5657.

Pousset, M. (2012). Cocaïne, données essentielles. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Saint-Denis: OFDT. (1vol, p 207-223).

Q

Queneau, P. (2008). Stupéfiante morphine! Deuxième partie: morphine et endorphines. *Médecine*, 4(7), 332-333. .

R

Raehal, K. M., & Bohn, L. M. (2014). β -arrestins: regulatory role and therapeutic potential in opioid and cannabinoid receptor-mediated analgesia. *Arrestins-Pharmacology and Therapeutic Potential*, 427-443.

Restrepo, C. S., Carrillo, J. A., Martínez, S., Ojeda, P., Rivera, A. L., & Hatta, A. (2007). Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances: imaging manifestations. *Radiographics*. 27(4), 941-956.

Richard, D., Senon, J. L. (1995). Le cannabis: revue bibliographique générale. *REVUE-TOXIBASE*, (1), 1-25.

Richard, D., Senon, J.L. (1995). Le Cannabis. *Toxibase*. 1-26.

Rius, C. (2023). La réglementation du cannabis à usage médical en France. Thèse pour l'obtention de grade de docteur en droit spécialité : droit public. Université de pau et des pays de l'adour. p3.

Rivera, M.A., Aufderheide. A.C., Cartmell, L.W., Torres, C.M., Langsjoen, O. (2005). Antiquity of coca-leaf chewing in the south central Andes: a 3,000 year archaeological record of coca-leaf chewing from northern Chile. *J Psychoactive Drugs*. 37(4):455-8.

Roche, S., & Blaise, M. (2020). Prégabaline et risque d'addiction: une nouvelle demande de soin?. *L'Encéphale*, 46(5), 372-381.

Roque Bravo, R., Faria, A. C., Brito-da-Costa, A. M., Carmo, H., Mladěnka, P., Dias da Silva, D., ... & Oeconom Researchers. (2022). Cocaine: an updated overview on chemistry, detection, biokinetics, and pharmacotoxicological aspects including abuse pattern. *Toxins*, 14(4), 278.

Roques, B. (1998). Une nouvelle classification des drogues selon leur degré de dangerosité. France. Disponible sur : <https://blospot.qc.ca/fr/rapport-du-professeur-bernard-roques-france-1998>

Roux , J.C. (2008). La culture de la coca, une plante andine d'usage millénaire in Mollard, E., Walter, A. *Agricultures singulières*. IRD Ed : Institut de recherche pour le développement, paris. P305-310

S

Sastre, C., Baillif-Couniou, V., Fabresse, N., Ameline, A., Kintz, P., Gaulier, J. M., ... & Péliissier-Alicot, A. L. (2022). Mésusage de prégabaline: à propos de sept cas de décès en région marseillaise. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 34(3), 151-158.

Schaub, M., Stohler, R. (2006). Les dommages à long terme de la consommation du cannabis—un problème sous-estimé?. In *Forum Medical Suisse* (Vol. 6, pp. 1128-1132).

Schuurmansa , M. M., Befruia, N., Barbenb, J. (2016). Fiche no 1: Cannabis.

Scuvée-moreau, j. (2013). neurobiologie de l'addiction. *Revue médicale de liège* ,68(5-6).

Seddour, D., Mamou, H. (2017). Etude sur la consommation des psychotropes chez les toxicomanes au niveau de centre de désintoxication de Blida. Thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie. Université de Saad Dahleb Blida.

Senay, E. C. (1979). Cocaine: 1977. NIDA Research Monograph 13. 210pp.

Shackelton, M.F., Tondora, C.M., Whiting, S., Whitney, M. (2000). The effect of homeopathic coca on high altitude mountain sickness: Mt Everest base camp. *Complementary health practice review*. 6(1), 45-55.

Shim, J. H. (2011). Clinical Application of $\alpha 2$ - δ Ligand. *Hanyang Medical Reviews*, 31(2).55.

Si youcef, k. (2015). Drogues et toxicomanie entre prévention ,traitement et répression . revue Maaref : département des sciences juridique. p245. **Cussac, F . (2013).** Critères de stabilité chez les patients sous traitement substitutifs opiaces. Thèse pour l'obtention de diplôme d'état de docteur en médecine. Université paris Diderot paris-7. p13.

Souza,S., Montestrucq,L., Sonko,A., Maquinghen,S.(2019). La santé des jeunes de 6 à 24 ans dans l'Ardèche et la Drôme. Observatoire Régional de la Santé (ORS) Auvergne-Rhône-Alpes. 166p.

Spigset, O., Westin, A. A. (2013). Detection times of pregabalin in urine after illicit use: when should a positive specimen be considered a new intake? *Therapeutic Drug Monitoring*, Vol 35, 137–140.

T

Tassin, J.P. (2021). le circuit de la récompense. *Planet vie*.

Tassin, jp. (1998). drogues ,dépendance et dopamine : le toxicomane est assujetti à sa production cérébrale de dopamine. *La recherche (paris, 1970) ,306 : 48-53*

Tassin, JP. (2002). La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 186(2) : 295-305.

Tassone, D. M., Boyce, E., Guyer, J., & Nuzum, D. (2007). Pregabalin: A novel γ aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clinical Therapeutics*, Vol 29(1), 26–48.

Taylor, G. (2011). Anesthésie et cannabis. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 15(1), 13-16.

Thoër, C., Pierret, J., Lévy, J. J. (2008). Quelques réflexions sur des pratiques d'utilisation des médicaments hors cadre médical. *Drogues, santé et société*, 7(1), 19-54.

Thouvenin, B. (2012). Coca et cocaïne de l'usage traditionnel à l'addiction. Thèse pour l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie. Université de lorraine. p11.

Touami, H., Tayeb, N. (2018). Effets des substances psychoactives alcool . Drogues et médicaments sur certains paramètres biochimiques et hématologiques chez les toxicomanes de la wilaya de Mostaganem. Mémoire pour l'obtention de diplôme master en biologie. Université de Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.

U

UNODC, (2023). world drug report 2023 (united nations publication , 2023).

V

Vandhuick, O., Pistorius, M. A., Jousse, S., Ferreira-Maldent, N., Guilmot, J. L., Guias, B., & Bressollette, L. (2004). Toxicomanie et pathologies cardiovasculaires. *Journal des maladies vasculaires*, 29(5), 243-248.

Vaney, C. (2015). Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques: possibilités et limites. *Rev Med Suisse*, 11, 312-4.

Varsescon, I. (2005). Psychologie des conduits addictive. Ed belin, Paris. 239p.

Vottero, G. (1999). Drogues et stupéfiants sur paracelse. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université joseph fournier. p8.

Z

Zapata, F., Matey, J.M., Montalvo, G., García-Ruiz, C. (2021). Chemical Classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*. 163. P,105877.

Zayed, J., Panisset, M., Mergler, D. (2003). Système nerveux In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques. Ed Tec & Doc. Paris. pp. 699-712.

Zehraoui, M. (2022). La consommation chez les jeunes s'étend en Algérie. Rapport annuel de 2022 de l'ONU sur la drogue.

Zeng, X. S., Geng, W. S., Wang, Z. Q., & Jia, J. J. (2020). Morphine addiction and oxidative stress: The potential effects of thioredoxin-1. *Frontiers in pharmacology*, 11, 506-533(2), 63-77

Ziegler, F.M. (2023). Psychotropes et stupéfiants : de l'importation de la substance active à l'exportation de la spécialité pharmaceutique. Cas d'un comprimé pelliculé. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie université de bordeaux des sciences pharmaceutiques. P 12.

Zuardi, A.W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Braz JP sychiatry*. 28(2):153-7.

Résumé

L'objectif visé par ce travail est consacré sur ,un aperçu théorique qui comprend la classification des drogues, une description de quelques-unes d'entre elles ainsi que leur mode d'action. Elle examine également l'utilisation médicale des drogues ainsi que leurs usage toxique et les conséquences néfastes qui en découlent. Dans la partie pratique, l'étude se concentre sur la situation des drogues dans la wilaya de Mila au cours des trois dernières années. Accompagnée d'une analyse sociodémographique des toxicomanes suivis au centre intermédiaire de soin en addictologie Oued Alathmenia a Mila.

Mots clés : drogues, usage médicale, usage toxique, toxicomanes.

Abstract

The objective of this work focuses on a theoretical overview that includes the classification of drugs, a description of some of them, as well as their modes of action. It also examines the medical use of drugs, as well as their toxic use and the harmful consequences that result from it. In the practical part, the study focuses on the drug situation in the Mila province over the past three years, accompanied by a sociodemographic analysis of drug users treated at the Oued Alathmenia intermediate addiction care center in Mila.

Key words : drugs, medical use, toxic use, drug users.

ملخص

الهدف من هذا العمل مكرس لدراسة نظرية تتضمن تصنيف المخدرات ، ووصف بعضها، بالإضافة إلى طرق عملها. كما يتضمن الاستخدام الطبي للمخدرات، وكذلك إساءة استخدامها والنتائج الضارة التي تنتج عن ذلك. في الجزء العملي، تركز الدراسة على وضع المخدرات في ولاية ميلة خلال السنوات الثلاث الماضية، بالإضافة إلى تحليل اجتماعي ديموغرافي لمستخدمي المخدرات الذين يتلقون العلاج في مركز رعاية إدمان وادي العثمانية الوسيط في ميلة

الكلمات المفتاحية : المخدرات, استعمال طبي, المدمنين, استخدام ضار.