



Année : 2021

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Thèse N° : 13

# TOXICOMANIE AUX OPIACÉS

## THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le:    /    / 2021*

PAR :

**Madame Hanan SEMLALI**

*Née le 01 Mai 1995 à Tiznit*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Toxicomanie - Opioides - Traitement de substitution aux opioïdes (TSO) -  
Méthadone

### **Membres du Jury :**

**Monsieur Rachid EL JAUDI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

**Monsieur Jaouad ELHARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| 1962 – 1969 | : Professeur Abdelmalek FARAJ        |
| 1969 – 1974 | : Professeur Abdellatif BERBICH      |
| 1974 – 1981 | : Professeur Bachir LAZRAK           |
| 1981 – 1989 | : Professeur Taieb CHKILI            |
| 1989 – 1997 | : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI    |
| 1997 – 2003 | : Professeur Abdelmajid BELMAHI      |
| 2003 - 2013 | : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI |

**ADMINISTRATION:**

**Doyen** Professeur Mohamed ADNAOUI

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :***

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignants Militaires

# 1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS-MÉDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR:

### **Décembre 1984**

Pr. MMOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - *Doyen de la FMPR*  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes  
Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOUIAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPQ*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie · *Di r. du Centre National PV Rabat*  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALIAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELIAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\*Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHIA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae  
Pr. IAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAoui Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAoui Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI  
Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL  
Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la  
FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie -Obstétrique  
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie

Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pédiatrie  
Néphrologie

\*Enseignants Militaires

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELIAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI Chafiq  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp.Ar.-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Ahdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al  
Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\*Enseignants Militaires

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUECHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. IAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

\*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie • [Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad.](#)  
[Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. Adj. HMI Mohammed V](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALIADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELIAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUI.AADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACH Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardia-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Rhumatologie *Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé*  
 Pédiatrie

\*Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim \*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie  
 Biophysique  
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie · Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELIAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo- Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie

\*Enseignants Militaires

Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa ""\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT AJAbdelmounaim \*

Chirurgie générale  
 Chirurgie cardia vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

\*Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. IAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

\*Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Di recteur Hôp. des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie, Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUEWAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*  
 Pr. DRISSI Mohamed \*  
 Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BEIAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSghir Mustapha \*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali \*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha \*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI  
 Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa

Pharmacologie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie

\*Enseignants Militaires

Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid \*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim \*

Neure-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignants Militaires

### **MARS 2014**

|                                  |                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Pr. ACHIR Abdellah               | Chirurgie Thoracique                 |
| Pr. BENCHAKROUN Mohammed *       | Traumatologie- Orthopédie            |
| Pr. BOUCHIKH Mohammed            | Chirurgie Thoracique                 |
| Pr. EL KABBAJ Driss *            | Néphrologie                          |
| Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira * | Biochimie-Chimie                     |
| Pr. HARDIZI Houyam               | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |
| Pr. HASSANI Amale *              | Pédiatrie                            |
| Pr. HERRAK Laila                 | Pneumologie                          |
| Pr. JANANE Abdellah *            | Urologie                             |
| Pr. JEA.IDI Anass *              | Hématologie Biologique               |
| Pr. KOUACH Jaouad*               | Génécologie-Obstétrique              |
| Pr. LEMNOUER Abdelhay*           | Microbiologie                        |
| Pr. MAKRAM Sanaa *               | Pharmacologie                        |
| Pr. OUIAHYANE Rachid*            | Chirurgie Pédiatrique                |
| Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar     | CCV                                  |
| Pr. SEKKACH Youssef*             | Médecine Interne                     |
| Pr. TAZI MOUKHA Zakia            | Génécologie-Obstétrique              |

### **DECEMBRE 2014**

|                                 |                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. ABILKACEM Rachid*           | Pédiatrie                                   |
| Pr. AIT BOUGHIMA Fadila         | Médecine Légale                             |
| Pr. BEKKALI Hicham *            | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. BENAZZOU Salma              | Chirurgie Maxillo-Faciale                   |
| Pr. BOUABDELIAH Mounya          | Biochimie-Chimie                            |
| Pr. BOUCHRIK Mourad*            | Parasitologie                               |
| Pr. DERRAJI Soufiane*           | Pharmacie Clinique                          |
| Pr. DOBLALI Taoufik             | Microbiologie                               |
| Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali    | Anatomie                                    |
| Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL MARJANY Mohammed*        | Radiothérapie                               |
| Pr. FEJJAL Nawfal               | Chirurgie Réparatrice et Plastique          |
| Pr. JAHIDI Mohamed*             | O.R.L                                       |
| Pr. IAKHAL Zouhair*             | Cardiologie                                 |
| Pr. OUDGHIRI Nezha              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. RAMI Mohamed                | Chirurgie Pédiatrique                       |
| Pr. SABIR Maria                 | Psychiatrie                                 |
| Pr. SBAI IDRISSE Karim*         | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |

### **AOÛT 2015**

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| Pr. MEZIANE Meryem | Dermatologie |
| Pr. TAHIRI Latifa  | Rhumatologie |

\*Enseignants Militaires

*PROFESSEURS AGREGES:*

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O. R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie

\*Enseignants Militaires

|                                  |                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------|
| Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi * | Gynécologie-obstétrique                     |
| Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *     | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL KAOUI Hakim *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL WALI Abderrahman *        | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. EN-NAFAA Issam *             | Radiologie                                  |
| Pr. HAMAMA Jalal *               | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale   |
| Pr. HEMMAOUI Bouchaib *          | O.R.L                                       |
| Pr. HJIRA Naoufal *              | Dermatologie                                |
| Pr. JIRA Mohamed *               | Médecine Interne                            |
| Pr. JNIE NE Asmaa                | Physiologie                                 |
| Pr. LARAQUI Hicham *             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. MAHFOUD Tarik *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. MEZIANE Mohammed *           | Anesthésie-réanimation                      |
| Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *       | Chirurgie Cardio-vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI Yassine *            | Ophthalmologie                              |
| Pr. NAOUI Hafida *               | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL Majdouline             | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI Abdelhakim *          | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB Rachida *             | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI Yassir *              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG Omar *               | Traumatologie Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH Saad *                | Anesthésie-réanimation                      |

\*Enseignants Militaires

## 2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

### PROFEURS/Prs. HABILITES

|                                 |                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie-chimie                       |
| Pr. AIAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr .BARKIYOU Malika             | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes      | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Environnement, Eau et Hygiène          |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |

*Mise à jour le 11/06/2020*

*Khaled Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\*Enseignants Militaires



# *DÉDICACES*

***A mes très chers parents,***

***Mr SEMLALI Taib et Mme AMALLAY Aicha***

*Le dévouement ne peut exprimer mon respect, mon amour éternel  
et la considération de votre sacrifice pour mon éducation, mon  
bonheur et mon bien être.*

*Merci pour votre amour inconditionnel, votre aide et vos énormes  
efforts pour m'offrir ce qui est de meilleur.*

*Papa chéri, Vous avez toujours été mon école de confiance,  
de patience et surtout de persévérance.*

*Maman chérie, ma source d'amour et tendresse, aucune dédicace  
ne pourrait décrire la profondeur de mes sentiments pour vous.*

*Ce travail est le fruit de vos nombreux sacrifices, même si je ne  
pourrai jamais en faire assez pour vous. C'est à vous en premier  
que j'offre ma réussite qui n'est autre que la vôtre.*

*Que le Dieu, tout puissant vous accorde une bonne santé, du  
bonheur et une longue vie, et veille à ne jamais vous décevoir.*

*Je vous aime*

***A mes chers frères MOHAMMED et ABDELLAH et leurs femmes***

*Tous les mots ne suffisent pas pour traduire la profondeur de  
l'amour et de mon respect pour vous. Mes protecteurs et mes héros,  
je suis profondément reconnaissante de vous avoir dans ma vie.  
Merci pour vos précieux soutiens, vos encouragements durant mon  
parcours. Je vous dédie ce travail pour exprimer mon attachement  
affectueux et indéfectible.*

*Que Dieu vous comble de santé, de bonheur et de succès dans vos  
vies conjugale et professionnelle.*

*Que Dieu protège ma chère nièce Amatou Allah et mes neveux  
Yahya et Akram.*

***A mes chères sœurs MINA et SOUAD,***

*Aucune expression ne pourrait exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme grandes sœurs. Vous comptez énormément pour moi, vous étiez mes sœurs, mes meilleures copines et mes confidentes.*

*Merci Adorables sœurs pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de ma vie. Je vous aime et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Puisse Dieu, tout puissant vous protéger et renforcer notre fraternité.*

***A ma grand-mère maternelle IHIHI Fadma,***

*Votre sagesse m'a toujours inspirée, vous m'avez tant couverte de votre tendresse et votre attention. Que Dieu vous apporte une bonne santé et une longue vie.*

***A ma chère cousine AKHERRAZ Khadija,***

*Merci de m'avoir accueillie et soutenue pendant mes études universitaires. Vous étiez mon deuxième foyer. Je vous remercie pour votre bonté et pour l'affection que vous m'avez accordée durant toutes ces années.*

***A ma chère ENNAAMA Rhizlane,***

*La fraternité n'est pas uniquement héréditaire : tu m'as toujours soutenue. Merci pour ton appui moral que je ne saurai décrire, toi qui étais présente à mon côté dans mes moments de force et de faiblesse.*

***A mes chères amies,  
Zineb, Kenza, Yasmine, Chama.***

*Je vous remercie sincèrement pour votre encouragement, votre sympathie et votre amour. Tous les mots ne peuvent pas exprimer mes sentiments envers vous.*

*Je m'estime énormément chanceuse de vous avoir comme amies.*

*Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude.*

*En souvenir de tous les moments heureux et de frustration passés ensemble ainsi que de l'amitié qui nous unie je vous dédie ce travail avec mes vœux sincères de bonheur, de réussite et de prospérité.*

***Ma meilleure d'amie d'enfance RAFIQ Fatima-zehra***

*Je tiens à te remercier chaleureusement et particulièrement pour le soutien moral inestimable et apaisé que tu m'as témoigné pendant mes études. Je suis reconnaissante de t'avoir toujours à mes côtés.*

***EL FAZNI Sarra, BENJADI Sana*** je vous remercie énormément  
pour votre soutien moral et intellectuel durant mon parcours  
universitaire.



# *REMERCIEMENTS*

***A notre maître et président de jury***

***Monsieur Rachid EL JAUDI***

***Professeur de Toxicologie***

*Nous vous remercions profondément de nous avoir fait  
l'honneur de présider ce travail de thèse et de le juger.*

*Nous tenons à vous remercier tout particulièrement de  
l'intérêt que vous avez porté au travail, ainsi que de vos  
précieux conseils et votre orientation ficelée tout au long de  
notre cursus.*

***A notre maître et rapporteur de thèse***

***Monsieur Yassir BOUSLIMAN***

***Professeur de Toxicologie***

*Nous exprimons nos remerciements de nous avoir fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse. Vous nous avez accompagné tout au long de ce travail et nous avez fait bénéficier de votre savoir-faire et de votre expérience professionnelle.*

*Nous vous remercions de l'attention que vous avez accordée à ce travail, en nous consacrant avec beaucoup d'amabilité une partie de votre temps précieux. Vos conseils pertinents et votre disponibilité m'ont été d'un fort appui pour la réalisation de ce travail.*

*Nous voudrions être digne de la confiance que vous nous avez accordée et vous prie, très cher professeur, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

***A notre maître et juge de thèse***  
***Monsieur Mustapha BOUATIA***  
***Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie***

*Nous tenons à vous adresser nos vifs remerciements d'avoir  
accepté de juger ma thèse. Je vous remercie ainsi pour le  
temps que vous avez consacré pour la lecture de ce travail.*

***A notre maître et juge de thèse  
Monsieur Jaouad ELHARTI  
Professeur de chimie thérapeutique***

*Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous nous  
avez fait pour être parmi notre jury de thèse. Votre présence  
en tant que membre de jury présente un grand honneur pour  
nous.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour la  
simplicité avec laquelle vous nous avez accueilli.*

*Veillez trouver ici, cher professeur, l'expression de notre  
gratitude et nos sincères remerciements.*



*LISTE DES  
ABRÉVIATIONS*

|               |                                                                                              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6-MAM</b>  | : 6-monoacétylmorphine                                                                       |
| <b>ACTH</b>   | : L'hormone corticotrope, ou adrénocorticotrophine,                                          |
| <b>AINS</b>   | : Anti-inflammatoire non stéroïdien                                                          |
| <b>AMM</b>    | : Autorisation de mise sur le marché                                                         |
| <b>AMP</b>    | : Adénosine mono phosphate                                                                   |
| <b>ANSM</b>   | : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé                        |
| <b>APA</b>    | : l'association américaine de psychiatrie                                                    |
| <b>ATV</b>    | : l'Aire Tegmentale Ventrale                                                                 |
| <b>BHD</b>    | : Buprénorphine Haut Dosage                                                                  |
| <b>CAARUD</b> | : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques<br>pour Usagers de Drogues |
| <b>CDC</b>    | : Center of Diseases Control And Prevention                                                  |
| <b>CIM</b>    | : Classification statistique internationale des Maladies.                                    |
| <b>CRH</b>    | : La corticolibérine                                                                         |
| <b>CSAPA</b>  | : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie                         |
| <b>DELM</b>   | : la Direction de l'Epidemiologie et de la Lutte contre les Maladies                         |
| <b>DRAMES</b> | : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances                              |
| <b>DSM</b>    | : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders                                      |
| <b>DTP</b>    | : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite                                                             |
| <b>ECG</b>    | : Un électrocardiogramme                                                                     |
| <b>EDDP</b>   | : Le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine                                       |
| <b>EP</b>     | : L'entretien pharmaceutique                                                                 |
| <b>FDA</b>    | : Food and Drug Administration                                                               |
| <b>GC-MS</b>  | : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse                       |
| <b>HAS</b>    | : Haute Autorité de Santé                                                                    |
| <b>IHRA</b>   | : l'International Harm Reduction Association                                                 |
| <b>IMC</b>    | : Indice de Masse Corporelle                                                                 |
| <b>IRMf</b>   | : L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle                                          |

|                 |                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>IST</b>      | : Une infection sexuellement transmissible                                 |
| <b>LC/MS-MS</b> | : la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem |
| <b>LCR</b>      | : Liquide céphalo-rachidien                                                |
| <b>M 1</b>      | : O-déméthyl-tramadol                                                      |
| <b>M3G</b>      | : La morphine-3-glucuronique                                               |
| <b>M6G</b>      | : La morphine-6-glucuronique                                               |
| <b>MDMA</b>     | : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine                                   |
| <b>MENA</b>     | : Moyen-Orient et l'Afrique du Nord                                        |
| <b>MFB</b>      | : Medial Forbrain Bundle                                                   |
| <b>MSO</b>      | : Les médicaments de substitution aux opiacés                              |
| <b>NA</b>       | : Narcotiques Anonymes                                                     |
| <b>NFS</b>      | : Numération de la Formule Sanguine                                        |
| <b>OFDT</b>     | : Observatoire français des drogues et des toxicomanies                    |
| <b>OMS</b>      | : Organisation mondiale de la santé                                        |
| <b>ONDCP</b>    | : l'Office of National Drug Control Policy                                 |
| <b>ONUSIDA</b>  | : Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida                    |
| <b>OPEMA</b>    | : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire              |
| <b>PCA</b>      | : Patient Controlled Analgésie ou analgésie autocontrôlée par le patient   |
| <b>PDYN</b>     | : La prodynorphine                                                         |
| <b>PENK</b>     | : La proenképhaline                                                        |
| <b>PESP</b>     | : Programme d'échange de seringue en pharmacie                             |
| <b>POMC</b>     | : La proopiomélanocortine                                                  |
| <b>RAMED</b>    | : Régime d'Assistance Médicale aux populations démunies                    |
| <b>RCP</b>      | : Résumé des caractéristiques du produit                                   |
| <b>RDR</b>      | : Réduction Des Risques                                                    |
| <b>RVS</b>      | : Réponse Virologique Soutenu                                              |
| <b>SCMR</b>     | : La salle de consommations à moindre risque                               |
| <b>SGPA</b>     | : La substance grise périaqueducule                                        |

|              |                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------------|
| <b>SPE</b>   | : Extraction en phase solide                            |
| <b>STFA</b>  | : La Société française de toxicologie analytique        |
| <b>TSO</b>   | : Traitement de substitution aux opiacés                |
| <b>UDI</b>   | : Les usagers de drogues par injection                  |
| <b>UNUDC</b> | : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime |
| <b>VHB</b>   | : Virus de l'Hépatite B                                 |
| <b>VHC</b>   | : Virus de l'Hépatite C                                 |
| <b>VIH</b>   | : Virus de l'immunodéficience humaine                   |



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*

## *TABLES DES FIGURES*

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Le nombre estimé d'utilisateurs de drogues à travers le monde : de 2006 à 2016.....                                                                                                  | 14 |
| Figure 2 : Fabrication de cocaïne et production d'opium dans le monde, 1998-2018.....                                                                                                           | 16 |
| Figure 3 : Nombre de personnes ayant consommé des drogues en 2016.....                                                                                                                          | 17 |
| Figure 4: crise mondiale des opioïdes .....                                                                                                                                                     | 18 |
| Figure 5 : les usagers de drogues par injections et infections virales .....                                                                                                                    | 21 |
| Figure 6 : Injection non sécurisée d'héroïne dans une rue de Tanger.....                                                                                                                        | 23 |
| Figure 7: Représentation schématique du récepteur $\mu$ et de l'interaction avec la protéine G .....                                                                                            | 29 |
| Figure 8 : action des opioïdes au niveau cellulaire .....                                                                                                                                       | 30 |
| Figure 9: Schéma des principales structures cérébrales et des systèmes de neurotransmission impliquée dans les effets renforçateurs de la drogue et de l'établissement dans la dépendance ..... | 33 |
| Figure 10: Représentation de la voie Dopaminergique reliant le tégument ventral au noyau accumbens et de la modulation de suractivité par les drogues.....                                      | 35 |
| Figure 11: Schématisation des courbes dose/effet : effet plafond des agonistes partiels ou des agonistes-antagonistes.....                                                                      | 38 |
| Figure 12: classification des principaux opiacés selon le mode d'actions .....                                                                                                                  | 38 |
| Figure 13 : les trois paliers d'antalgiques.....                                                                                                                                                | 39 |
| Figure 14 : différents aspects de l'héroïne .....                                                                                                                                               | 53 |
| Figure 15 : les différentes modes de consommation de l'héroïne.....                                                                                                                             | 55 |
| Figure 16 : part des 18-64ans ayant consommé au cours de l'année une des principales drogues illicites hors le cannabis en pourcentage. ....                                                    | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques des exacerbations d'asthme liées à la consommation d'opiacés.....                                                                                                                      | 63  |
| Figure 18 : Quantités consommées de BHD et de méthadone de 1995 à 2013 .....                                                                                                                                                      | 87  |
| Figure 19 : Évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018..... | 90  |
| Figure 20 : démarche analytique de l'analyse toxicologique des opiacés.....                                                                                                                                                       | 100 |
| Figure 21 : Tests non instrumentaux .....                                                                                                                                                                                         | 103 |
| Figure 22 : Le principe réactionnel de test immunologiques unitaires sur support solide. Exemple cassette FrontLine® .....                                                                                                        | 104 |
| Figure 23: Les molécules détectées et non détectées par les anticorps anti-opiacés.....                                                                                                                                           | 105 |
| Figure 24: le métabolisme des opiacés.....                                                                                                                                                                                        | 106 |
| Figure 25 : Fenêtre détection des opiacés dans l'urine .....                                                                                                                                                                      | 107 |
| Figure 26: Les étapes de la chromatographie .....                                                                                                                                                                                 | 109 |
| Figure 27 : les fenêtres de détection sanguines des opiacés.....                                                                                                                                                                  | 110 |
| Figure 28 : Prélèvement de cheveux .....                                                                                                                                                                                          | 114 |
| Figure 29 : le contenu de trousse de prévention.....                                                                                                                                                                              | 125 |
| Figure 30 : salle de consommation à moindre risque à Strasbourg.....                                                                                                                                                              | 126 |

## *TABLES DES TABLEAUX*

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine ..... | 45  |
| Tableau 2 : Pharmacocinétique de la Méthadone.....                                   | 73  |
| Tableau 3 : Interactions Médicamenteuses de la Méthadone.....                        | 80  |
| Tableau 4 : Interactions Médicamenteuses de la Buprénorphine.....                    | 85  |
| Tableau 5 : les seuils de positivité de dépistage de la méthadone.....               | 116 |
| Tableau 6: Les concentrations de la méthadone et EDDP mesurées dans les 4 cas .....  | 119 |



# *SOMMAIRE*

|                                                                                                                             |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                                                   | <b>1</b> |
| <b>PREMIERE PARTIE : Toxicomanie aux opiacés .....</b>                                                                      | <b>4</b> |
| I. Définitions .....                                                                                                        | 5        |
| 1. L'addiction .....                                                                                                        | 5        |
| 2. Dépendance à une drogue (pharmacodépendance) .....                                                                       | 7        |
| 3. La toxicomanie / Toxicomane .....                                                                                        | 8        |
| 4. Opiacés / opioïdes .....                                                                                                 | 9        |
| 5. La substitution / TTT de substitution aux opiacés (TSO) .....                                                            | 10       |
| II. Historique .....                                                                                                        | 11       |
| III. Épidémiologie de l'usage des opioïdes dans le monde .....                                                              | 13       |
| 1. Les drogues les plus consommées dans le monde .....                                                                      | 14       |
| 2. Situation épidémiologique de l'usage et de l'abus des opioïdes .....                                                     | 19       |
| 2.1. Dans le monde .....                                                                                                    | 19       |
| 2.2. Au Maroc .....                                                                                                         | 22       |
| 2.3. Situation particulière : la crise des opioïdes (USA, Canada) .....                                                     | 24       |
| IV. Action pharmacologique des opiacés .....                                                                                | 25       |
| 1. Les récepteurs aux opioïdes .....                                                                                        | 26       |
| 1.1. Les différents types des récepteurs opioïdes .....                                                                     | 26       |
| 1.2. Mécanisme d'action .....                                                                                               | 29       |
| 2. Les peptides endogènes .....                                                                                             | 31       |
| 3. Potentiel de dépendance aux opiacés : mécanisme neurobiologique impliqué .....                                           | 32       |
| 3.1. Le système de récompense .....                                                                                         | 32       |
| 3.2. Effets neuropharmacologiques de la consommation des opioïdes sur le<br>fonctionnement du système nerveux central ..... | 33       |
| V. Drogues concernées .....                                                                                                 | 37       |
| 1. Les médicaments opiacés .....                                                                                            | 37       |
| 1.1. La classification des morphiniques .....                                                                               | 37       |
| 1.2. Morphine .....                                                                                                         | 39       |
| 1.3. Codéine .....                                                                                                          | 47       |

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.4. Tramadol .....                                                                             | 48        |
| 1.5. Autres drogues (fentanyl).....                                                             | 50        |
| 2. Modalités de prescription et de délivrance des médicaments opiacés.....                      | 52        |
| 3. Héroïne.....                                                                                 | 52        |
| 3.1. Mode d'administration .....                                                                | 53        |
| 3.2. Métabolisme .....                                                                          | 56        |
| 3.3. Effet pharmacologique .....                                                                | 56        |
| 3.4. La tolérance et le syndrome de sevrage.....                                                | 57        |
| 3.5. Positionnement de consommation d'héroïne par rapport aux autres drogues<br>illicites ..... | 59        |
| 3.6. Héroïne et overdose (un risque réel) .....                                                 | 60        |
| VI. Toxicomanie aux opiacés .....                                                               | 61        |
| 1. Intoxications aiguë .....                                                                    | 61        |
| 2. Intoxication chronique .....                                                                 | 62        |
| 2.1. Les complications sanitaires.....                                                          | 62        |
| 2.2. Les complications sociales .....                                                           | 67        |
| <b>DEUXIEME PARTIE : Dispositif de prise en charge de la toxicomanie .....</b>                  | <b>68</b> |
| I. Sevrage direct .....                                                                         | 69        |
| II. Introduction des traitements de substitution aux opioïdes (TSO).....                        | 69        |
| 1. Définition et objectifs .....                                                                | 69        |
| 2. Les traitements de substitution aux opioïdes au Maroc .....                                  | 70        |
| 3. Cadre juridique au Maroc .....                                                               | 71        |
| 4. Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) .....                                      | 72        |
| 4.1. Méthadone .....                                                                            | 72        |
| 4.2. Buprénorphine Haut Dosage (BHD) .....                                                      | 81        |
| 4.3. Association buprénorphine haut dosage et naloxone .....                                    | 86        |
| III. Impacts des traitements substitutifs aux opiacés sur les toxicomanes.....                  | 86        |
| 1. Balance bénéfices /risques .....                                                             | 86        |
| 2. Mésusages des médicaments substitutifs aux opiacés .....                                     | 88        |

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.1. Mésusage .....                                                                                                | 88  |
| 2.2. Mortalité liée au MSO .....                                                                                   | 89  |
| 3. Limites de traitements substitutif aux opiacés .....                                                            | 91  |
| IV. Prise en charge globale .....                                                                                  | 91  |
| 1. Traitement des comorbidités psychiatriques .....                                                                | 91  |
| 2. Traitement des comorbidités somatiques .....                                                                    | 92  |
| 3. Psychothérapies .....                                                                                           | 95  |
| 4. Aspect psycho-social .....                                                                                      | 98  |
| V. Toxicologie Analytique des opiacés / opioïdes .....                                                             | 99  |
| 1. Intérêt de l'analyse toxicologique .....                                                                        | 99  |
| 2. Screening et Dépistage des opiacés .....                                                                        | 100 |
| 2.1. Les indications de dosage des opiacés .....                                                                   | 101 |
| 2.2. Les matrices biologiques .....                                                                                | 101 |
| 2.3. Les techniques Analytiques .....                                                                              | 103 |
| 3. Le Suivi biologique et analyse toxicologique de la méthadone lors de la prise en charge de la toxicomanie ..... | 111 |
| 3.1. Indications d'analyses toxicologiques de méthadone .....                                                      | 111 |
| 3.2. Matrices biologiques impliquées et leurs intérêts .....                                                       | 111 |
| 3.3. Les Techniques Analytiques .....                                                                              | 115 |
| 3.4. Cas clinique : Analyse Capillaire de la méthadone chez les jeunes enfants des parents toxicomanes .....       | 117 |
| VI. La stratégie thérapeutique contre la toxicomanie : Politique de la réduction des risques .....                 | 123 |
| 1. Définition du concept .....                                                                                     | 123 |
| 2. Le dispositif de la prise en charge et la prévention .....                                                      | 124 |
| 3. Adoption de la stratégie de la Réduction Des Risques au Maroc .....                                             | 127 |
| VII. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la toxicomanie .....                                 | 131 |
| 1. Les compétences et les outils du pharmacien d'officine .....                                                    | 132 |

|                                                                                                    |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2. Mesures hygiéno-diététiques & conseils lors de la délivrance et le suivi par le pharmacien..... | 133        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                             | <b>137</b> |
| <b>RÉSUMÉS.....</b>                                                                                | <b>139</b> |
| <b>REFERNECES.....</b>                                                                             | <b>143</b> |



# *INTRODUCTION*

La toxicomanie (du grec toxikon = poison et mania = folie) est un terme apparu depuis les années soixante-dix chez les jeunes notamment les personnes âgées de 18 à 30 ans traduisant l'usage excessif des substances toxicomanogènes (toxiques/médicaments), elle est davantage employée pour indiquer l'addiction aux substances psychoactives. La vente et l'utilisation de ces substances psychoactives appelées les « drogues » sont interdites ou soumises à un contrôle médical très règlementé. Parmi les substances consommées de façon toxicomaniaque, on retrouve les opioïdes.

Le terme opioïde englobe une classe d'un grand nombre de médicaments, à la fois des composés alcaloïdes naturels dérivés directement de la résine du pavot à opium, une des plus anciennes drogues du monde, appelés opiacés (y compris la morphine et l'héroïne), ainsi que des composés synthétiques apparentés (y compris le fentanyl et l'oxycodone.). Il s'agit de nombreux composés indiqués en tant que : analgésiques, antitussifs, thérapie de substitution aux opioïdes (ex : méthadone, buprénorphine ...). Cependant, lorsque ces molécules sont détournées, elles créent souvent une dépendance. En effet la progression de l'initiation à la dépendance totale aux opioïdes est fréquente et souvent accélérée par rapport à d'autres substances.

Ces dernières années, le nombre de personnes dépendantes aux opioïdes a grimpé en flèche et constitué l'une des crises de santé publique les plus difficiles dans le monde, en particulier les États-Unis, Canada et l'Europe. Cela est dû à la mortalité croissante et les coûts liés à l'abus des opioïdes notamment l'augmentation des visites annuelles à l'hôpital suite à des intoxications, la multiplication quadruple du syndrome d'abstinence néonatale et le doublement estimé de l'incidence des infections par le virus de l'hépatite C (VHC), entre autres comorbidités associés.

Cette crise des opioïdes n'est pas réservée seulement aux consommateurs d'héroïne présumant être la seule minorité de personnes concernées, mais elle inclut également des opioïdes prescrits pour soulager des douleurs intenses tels que la morphine, le fentanyl ou l'oxycodone. Toute personne qui utilise un opioïde peut développer des comportements addictifs et cela peut conduire à l'abus des opioïdes prescrits. C'est-à-dire l'usage des opioïdes sur ordonnance à des fins non médicales menant à la procuration de ces drogues illicitement.

En réponse à cette crise, une thérapie de substitution aux opioïdes (méthadone, buprénorphine) a été approuvée pour réduire la consommation des opioïdes ainsi que les comorbidités associées. Toutefois, le non-respect de ce traitement et l'absence d'un suivi lors de la prise en charge de toxicomane induisent à des comportements à risques typiquement sanitaires tels que l'intoxication accidentelle voir chronique des enfants des parents toxicomanes par la méthadone. De nombreux cas clinique concernant l'intoxication des enfants par la méthadone ont été rapportés dans les revues de littérature. D'où l'intérêt d'effectuer un suivi biologique et des analyses toxicologiques dans des matrices biologiques en utilisant des techniques spécifiques.

Le travail de ma thèse comprendra en premier, des rappels sur la toxicomanie toutes en citant les principales drogues ainsi que les comorbidités associées à celles-ci. Ensuite, il présentera les dispositifs de la prise en charge de la toxicomanie notamment le traitement de substitution aux opiacés en mettant en évidence l'intérêt du suivi biologique et analyse Toxicologique par l'étude d'un cas clinique. Finalement, il abordera la stratégie thérapeutique contre la toxicomanie en insistant sur le rôle du pharmacien d'officine.



*PREMIERE PARTIE :  
toxicomanie aux opiacés*

# I. Définitions

## 1. L'addiction

Le terme d'addiction est d'étymologie latine <<addictus>> qui signifie <<s'adonner à>>. Dans l'ancienne République romaine, l'addiction était employée pour décrire "un esclave pour dette", qui est contraint à travailler pour la personne à qui il doit de l'argent, afin de pouvoir rembourser sa dette. Cela aboutit en conséquence à une privation de liberté et d'indépendance.

En 1990, la notion de l'addiction est théorisée par le psychiatre Goodman qui la définit comme « tout comportement, permettant à la fois de produire du plaisir et de soulager un malaise intérieur, utilisé sous un mode caractérisé par : l'échec répété dans le contrôle de ce comportement et la persistance de ce comportement en dépit de conséquences négatives significatives » [1]. Il a également proposé des critères communs aux addictions qui ne sont pas réservés à un objet précis de dépendance.

Au début, l'addiction était centrée sur la consommation de produits tels que l'alcool, le tabac, les médicaments ou les substances illicites (héroïne, cocaïne, cannabis). Aujourd'hui avec l'introduction de la notion d'addiction comportementale, il est possible de développer une addiction vis-à-vis d'une expérience ou d'un comportement que l'on appelle aussi une addiction sans drogue ou sans substance. L'addiction comportementale est bien établie pour la pratique des jeux de hasard et d'argent (addiction aux jeux de hasard et d'argent ou jeu pathologique), mais reste encore débattue pour d'autres comportements sources de plaisir (alimentation, conduites sexuelles, utilisation d'Internet, achats compulsifs) [2].

L'addiction est une maladie chronique de cerveau [3], qui se caractérise par la perte de contrôle de l'usage d'un objet ou de pratiquer un comportement. C'est un phénomène involontaire impliquant des interactions complexes entre les circuits cérébraux, la génétique, l'environnement et les expériences de vie d'un individu. Les personnes addictives utilisent des substances ou adoptent des comportements qui deviennent compulsifs et persistent souvent malgré des conséquences néfastes.

La chronicité (sa durabilité) de l'addiction se traduit par la récurrence de la rechute qui est un signe clinique majeur et qui contribue à décourager les patients et leur entourage, le deuxième symptôme central et spécifique est le craving qui signifie une envie ou pulsion irrésistible de consommer à un moment où l'on ne s'y attend pas et où l'on ne le veut pas forcément.

Le diagnostic de l'addiction est basé sur des critères spécifiques précisés par des instances internationales de santé mentale. Ils sont répertoriés dans un manuel nommé « *Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders* » DSM rédigé par l'association américaine de psychiatrie (APA) ou dans la Classification statistique internationale des Maladies CIM-10.

La quatrième édition de la classification des troubles mentaux DSM-IV-TR a différencié trois types de consommation de substance psychoactive : l'usage, l'abus et la dépendance [4]. L'usage nocif était une forme légère de l'addiction, et la dépendance était une forme de l'addiction modérée ou sévère. Récemment, la nouvelle classification DSM5 a opéré un changement en regroupant les catégories «la dépendance » et « abus » sous l'appellation « trouble de l'usage de substance » et adoptant ainsi une approche plus dimensionnelle (gradient vers un usage de plus en plus problématique) plutôt que catégorielle cherchant à distinguer différents types d'usage [5].

La classification DSM-5 ne mentionne pas le terme d'addiction en tant que tel mais on parle de trouble de l'usage dont la sévérité est déterminée en fonction de nombre de critères présents : trouble léger (2 à 3 critères), modéré (4 à 5 critères) ou sévère (plus de 6 critères).

Les critères sont les suivants [6] :

1. Une consommation plus importante en quantité, ou durant une période plus longue que prévu
2. Un désir persistant, ou des efforts infructueux pour réduire cette consommation
3. Beaucoup de temps est consacré à l'obtention, l'utilisation, et la récupération des effets de la substance
4. Un besoin impérieux de consommation (craving)

5. Consommation répétée avec incapacité de remplir ses obligations socio-professionnelles
6. Consommation continue malgré des problèmes causés
7. Abandon ou réduction des activités socio-professionnelles et de loisir
8. Consommation répétée dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. Consommation poursuivie en toute connaissance de cause de problèmes persistants ou récurrents
10. La tolérance est définie par un besoin de quantité plus forte pour obtenir l'effet désiré, ou par la diminution de l'effet par usage d'une même quantité
11. Le sevrage se manifeste par un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou par la prise de la substance pour éviter ou soulager les symptômes de sevrage.

## **2. Dépendance à une drogue (pharmacodépendance)**

Le comité des experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS) a précisé pour la première fois la définition de la toxicomanie, en 1957, et a mis en parallèle celle de l'accoutumance en spécifiant les caractéristiques de chacune. Toutefois, en pratique les deux termes sont exploités de façon impropre ou considérés comme synonymes. Dans le but d'unifier les pratiques, l'OMS a adopté le terme de dépendance ; un terme général qui soit sans équivoque, qui corresponde à une conception médicale et scientifique, et qui ne comporte aucune connotation sociale ou économique et qui n'invoque aucune idée de contrôle [7].

⇒ Définition de la dépendance

Selon L'OMS la dépendance est : « un état psychique, quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance, caractérisé par des modifications du comportement et d'autres réactions qui comprennent toujours une impulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs produits. » [7]

Autrement dit, c'est l'usage inadapté d'une substance entraînant un dysfonctionnement ou une souffrance cliniquement significative.

La définition ci-dessus prend en compte les notions psychique, physique et la tolérance:

**La dépendance psychique** : correspond à un désir extrême de consommer, exigeant une administration périodique ou continue, afin de retrouver le sentiment de satisfaction, la sensation de bien-être et d'éviter le malaise entraîné par la privation de produit. Cette dépendance psychique est l'équivalent du terme anglo-saxon craving.

**La dépendance physique** : est la réponse physiologique de l'organisme lorsque la consommation de la drogue, d'une façon répétée et habituellement prolongée ou massive, est suspendue soudainement. Cet état de manque ou d'abstinence de produit se traduit par des troubles physiques constituant syndrome de sevrage. La gravité de ce syndrome varie en fonction du produit ; les symptômes de sevrages peuvent être à la fois psychologiques et physiologiques.

**La Tolérance** est l'adaptation de l'organisme à une consommation prolongée qui a par conséquent une perte progressive de l'efficacité au fil de temps. Cela signifie qu'une personne a besoin d'une dose plus élevée pour ressentir le même niveau de réponse que celui obtenu initialement.

### **3. La toxicomanie / Toxicomane**

**La toxicomanie** d'après L'OMS est un état d'intoxication périodique ou chronique engendré par la consommation répétée d'une drogue naturelle ou synthétique [9]. La toxicomanie se manifeste en parallèle avec la présence des caractéristiques suivantes :

- Un invincible désir ou besoin (obligation) de continuer à consommer la drogue et se la procurer par tous les moyens
- Une tendance à augmenter les doses
- Une dépendance d'ordre psychique et généralement physique à l'égard des effets de la drogue

- Des effets nuisibles à l'individu et à la société

Le comité d'experts de l'OMS a insisté sur la différence entre la toxicomanie et l'accoutumance qui répond à l'usage abusif d'une substance provoquant le désir de continuer la consommation sans tendance à augmenter la dose. Les effets nocifs, induits par l'accoutumance, ne mettent en jeu que l'individu sans risque pour la société.

Aujourd'hui, la toxicomanie est très largement admise comme étant un phénomène multifactoriel complexe. Pour une meilleure compréhension de ce phénomène le modèle tri-varié élaboré par Claude OLIEVENSTEIN « La toxicomanie est la rencontre d'un produit, d'une personnalité, et d'un moment socioculturel » est le plus satisfaisant car il a mis l'accent sur l'interaction existante entre divers éléments en tenant compte à la fois de l'individu et de ses caractéristiques personnelles, de la nature du produit (c'est-à-dire, les produits avec et sans toxiques) et enfin du contexte dans lequel cette consommation a lieu.

**Le toxicomane** est un individu sous emprise de la toxicomanie, autrement dit ; qu'il est sous le contrôle de l'usage excessif et répété de substances toxiques ou de médicaments déviés de leur usage normal et pouvant engendrer un état de dépendance ou une addiction.

#### **4. Opiacés / opioïdes**

**Les opiacés**, dans le sens le plus correct, se réfèrent spécifiquement aux substances extraites du latex du pavot à opium, *Papaverum somniferum*. Ces substances, d'origine naturels ou semi-synthétiques, exercent une action analgésique en se liant aux récepteurs opioïdes du système nerveux central, ainsi qu'une action psychotrope à cause de son usage illicite.

- Les opiacés naturels : opium, morphine, codéine.

- Les opiacés semi-synthétiques : héroïne, codéthyline, pholcodine.

**Les opioïdes**, englobent les substances endogènes ou les substances de structures chimiques très diversifiées, d'origine semi-synthétiques ou synthétiques, qui partagent néanmoins un certain degré d'activité agoniste (agoniste entier ou partiel) sur un ou plusieurs récepteurs opioïdes. C'est-à-dire, les composés n'étant pas chimiquement apparentés à l'opium mais ayant une action similaire aux opiacés / analogue de synthèse

-les opioïdes semi-synthétiques : buprénorphine

- les opioïdes synthétiques : fentanyl, méthadone, péthidine...

Lorsque l'action engendrée par l'opioïde est similaire à celle de l'opiacé, l'opioïde est nommé d'agoniste entier c'est le cas de la méthadone. Par contre si l'action n'est pas globale, l'opioïde est qualifié d'agoniste partiel ou agoniste/antagoniste.

## **5. La substitution / TTT de substitution aux opiacés (TSO)**

La substitution c'est le remplacement d'une substance par une autre. Le traitement de substitution aux opiacés appelé « traitement par agonistes aux opiacés », est un traitement consacré au patient toxicomane en particulier pour les opiacés. Ce traitement est basé sur l'administration, sous une surveillance médicale, d'une substance psychoactive prescrite ayant une action pharmacologique similaire ou identique à celle de la drogue consommée par le patient. Les agents adaptés à la thérapie de substitution aux opiacés possèdent la capacité de prévenir l'émergence de symptômes de sevrage et réduire l'envie ou le besoin de consommer. En même temps diminuer les effets de drogues illicites, car ils se lient aux récepteurs opioïdes du cerveau sans provoquer l'euphorie, et toute conséquence associée à cet usage, dans le but de l'intégration sociale du patient.

Il existe sous le terme de traitement de substitution aux opiacés, deux notions; la désintoxication qui correspond à la réduction progressive de la quantité de médicament sur une période courte, en agissant sur la suppression de symptômes de sevrage sans modifier la dépendance et le traitement de maintenance ou d'entretien qui permet de stabiliser les mécanismes cérébraux afin de réduire les comportements à risque en fournissant à l'utilisateur une quantité suffisante de médicament sur une période plus longue dans l'intention de maintenir l'abstinence d'héroïne et les autres opiacés illicites.

## II. Historique

Les plantes ont été la première source de médicaments vu qu'elles ont été à la portée de l'homme et continuent de jouer un rôle très important dans la médecine moderne. Par exemple: la scopolamine, un alcaloïde qui permet la prévention des symptômes du mal des transports et qui provient de la plante belladone ; et l'atropine, utilisée pour traiter le rythme cardiaque lent (bradycardie), se produit naturellement dans la famille des solanaceae, comme le datura et la belladone. La morphine, un alcaloïde dérivé du pavot, est l'un des exemples les plus connus d'un médicament d'origine végétale. La plante de pavot a une longue histoire d'utilisation médicinale [10].

⇒ Du pavot à l'opium

*Papaverum somniferum* est une espèce de *papaverum album* qui fait partie des plantes les plus anciennement connues. Actuellement, il existe plus de quarante espèces de *papaverum somniferum*. Cette dernière secrète un latex blanc riche en alcaloïdes. La capsule ou la tête de pavot est la partie la plus concentrée en alcaloïdes

L'opium est une substance extraite de capsule du pavot en pratiquant une incision superficielle permettant l'écoulement de suc laiteux. Le dessèchement et l'oxydation à l'air du latex produit l'opium de couleur brune foncée et de goût amer [11].

Les sumériens connaissaient le pavot à l'opium et ses effets d'après leurs tablettes gravées remontant à 3000 ans avant JC, et le qualifiant de « plante de la joie ».

Le papyrus égyptien, datant de 1500 avant JC, figure dans des formules utilisant l'opium pour soulager la douleur notamment, pour « calmer les pleurs des enfants ».

Les grecs savaient également l'usage de l'opium et avaient déjà indiqué ses propriétés pharmacologiques et son effet toxique.

Au IIème siècle, Galien soulageait les divers maux de ses patients : les maux de tête, les coliques, les maladies de la vésicule biliaire et l'asthme, à l'aide de « thériaque » qui est une préparation composée 70 ingrédients dont la teneur en opium est de 0.5% à 1%.

Au moyen Age et pendant l'âge d'or de l'islam le médecin philosophe et alchimiste Avicenne qualifiait l'opium comme un remède engourdissant et il le considérait l'un des éléments de base de sa pharmacopée. Vu que l'opium était un objet de commerce, sa culture dans le monde islamique assurait sa diffusion vers l'Inde et la Chine [11].

A la fin de XVIIème siècle, l'opium est employé sous forme d'une teinture alcoolique safranée appelée « laudanum ».

⇒ De l'opium à la morphine

Ensuite, c'est au 19 siècle que la morphine a été découverte, précisément en 1805 par le jeune pharmacien chimiste allemand, Friedrich-Wilhelm Sertüner. Ce dernier a réussi à isoler l'alcaloïde le plus puissant de l'opium sous forme d'une poudre blanche cristalline, il lui a nommé en 1817 « morphium », Morphée, en référence au Dieu grec des rêves.

La production commerciale de morphine a commencé dès les années 1820 en Europe et dans les années 1830 aux États-Unis [12].

La codéine est isolée de l'opium en 1832.

L'utilisation de la morphine s'est largement répandue dans les années 1850 grâce à l'invention de la seringue hypodermique par le médecin Charles-Gabriel Pravaz, cette innovation va permettre l'emploi de la morphine par voie parentérale et par conséquent un soulagement plus rapide de la douleur. Cette propriété a propulsé l'utilisation de la morphine dans le traitement des soldats pendant la guerre civile américaine (1861-1865) et pendant la guerre de 1870 en Europe.

Ces soldats vont développer une forte dépendance appelée maladie de soldats qui va créer un point de départ de la toxicomanie aux opiacés. En 1871, les premiers cas de morphinomanie sont décrits par levinstein [13].

En 1875 l'héroïne est synthétisée par Dreiser et employée comme un traitement de la tuberculose, puis elle est commercialisée en 1898 par l'industrie allemande Bayer en tant que traitement de la toux qui ne représente aucun risque de la toxicomanie contrairement aux autres extraits d'opium, mais au début du XXème siècle l'utilisation de l'héroïne a été abandonné à cause de la prise en conscience de son danger.

En 1912, les États-Unis et d'autres pays ont signé la Convention internationale de l'opium qui contrôlait l'importation, la fabrication et la vente des stupéfiants tels que la cocaïne, la morphine et d'autres opiacés réservés à des fins médicales, autrement dit, cette loi prête aux médecins le monopole de prescription et aux pharmaciens celui de la distribution.

Peu de temps après, des législations antidrogues ont commencé à apparaître dans de nombreux pays selon le contexte socioculturel et le mode prédominant de la toxicomanie. Cependant, les utilisations médicales de la morphine étaient encore nombreuses, la morphine orale ayant été introduite dans les années 1950 et les schémas posologiques améliorés dans les années 1970 et 1980 [14], ainsi que les législations en vigueur ont été modernisées dans les années 1970 et 1980 devant l'augmentation de la consommation des opiacés et de certaines drogues.

La synthèse des dérivés synthétiques de la morphine au début de XXème siècle, a permis par la suite la mise en évidence des récepteurs spécifiques aux opioïdes du système nerveux central dans les années 1970 et donc une meilleure compréhension de mécanisme de la douleur ce qui permet une prise en charge adaptée à chaque patient [15].

### **III. Épidémiologie de l'usage des opioïdes dans le monde**

L'évolution de la consommation des substances psycho-actives au cours de ces dernières années est devenue un problème majeur de santé publique, étant donné la dépendance potentielle de ces substances, l'abus et le mésusage qui en résultent et l'étendue des méfaits associés (tels que les décès par les overdoses : surdoses).

La quantification de la prévalence de la consommation et de la dépendance aux substances psycho-actives, ainsi que le fardeau sanitaire associé soient élaborées d'une manière rigoureuse, fréquemment mises à jour, géographiquement complètes et sensibles aux changements au fil du temps. En effet, il existe divers groupes de recherche qui compilent des estimations de la prévalence mondiale, régionale et nationale des toxicomanies, de la consommation des substances ainsi que le fardeau connexe. Ces collections mondiales sont principalement détenues par les organisations suivantes : l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Office

des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC), l'étude sur la charge mondiale de morbidité (GBD) et l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Bien que ces collections soient régulièrement mises à jour, le sondage épidémiologique est compliqué par le fait que la population des toxicomanes est difficile à interroger (fragilité des toxicomanes, présence des réseaux illégitimes, le trafic des substances psycho-actives ou les mésusages) [16].

Ce chapitre passe en revue les drogues les plus utilisées ainsi que des données sur la situation épidémiologique de l'usage et l'abus des opioïdes à l'échelle internationale et nationale sans oublier les facteurs intervenant dans l'aggravation de l'épidémie des opioïdes [16].

## 1. Les drogues les plus consommées dans le monde

Selon le dernier rapport mondial sur les drogues publié par Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (l'ONUDC) en 2019[17], il existe 271 millions de personnes, soit environ 5,5% de la population mondiale dont l'âge est compris entre 15 à 64 ans, qui ont pris au moins une fois une drogue en 2018.

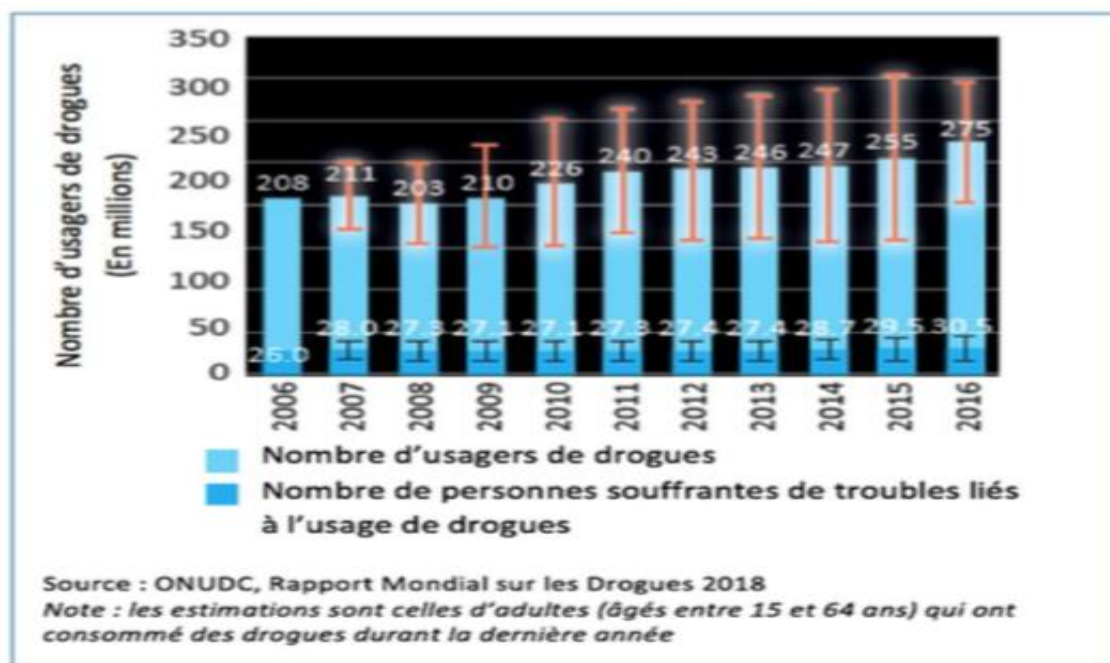
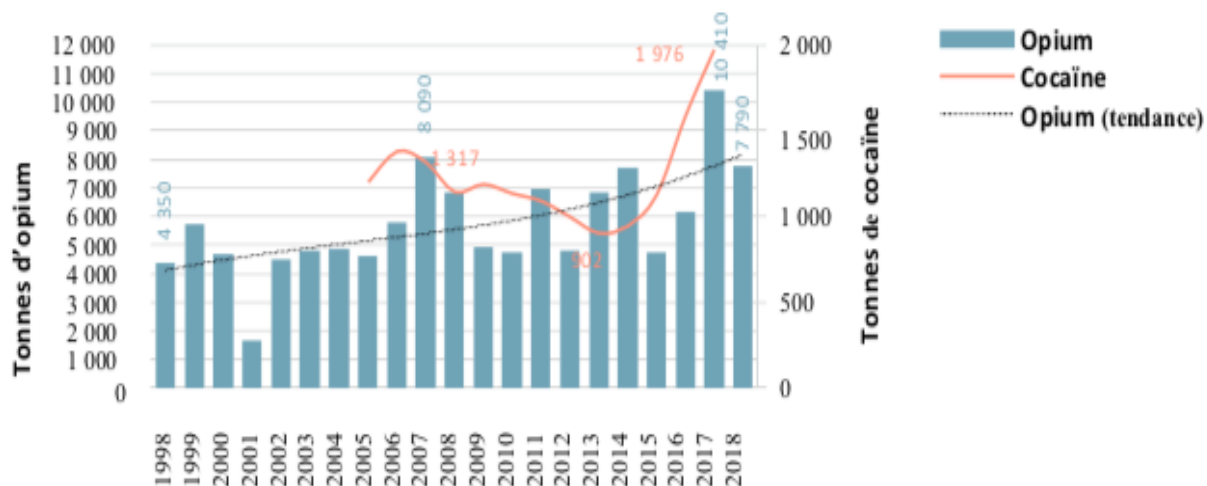


Figure 1 : Le nombre estimé d'utilisateurs de drogues à travers le monde : de 2006 à 2016 [18]

La figure ci-dessus correspond au nombre d'usagers de drogues dans le monde ainsi qu'au nombre de personnes souffrantes de troubles liés à l'usage de drogues. Ces chiffres issus du rapport mondial des drogues de l'année 2018, ressemblent à ceux de l'année 2019. En revanche, la comparaison du chiffre d'usagers de drogues en 2019 avec celui de l'année 2009, révèle une augmentation de 30 % c'est-à-dire 210 millions consommateurs durant l'année 2009. D'après les données actuelles cette augmentation est due à une hausse de 10% de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans, d'un autre côté une grande prévalence de l'usage d'opioïdes est observée en Asie, en Afrique, en Amérique du Nord et en Europe, ainsi qu'une augmentation de l'usage de cannabis est observée en Amérique du Nord, en Amérique du Sud et en Asie.

En cas d'utilisation multiple, Une drogue peut être consommée seule ou en combinaison avec d'autres substances dans le cadre de la poly consommation. Parmi les utilisateurs, 35,3 millions (environ 12,8%) souffrent de troubles liés à l'usage de drogues qui exigent un traitement. Il s'agit d'une croissance de 15% par rapport au nombre enregistré dans l'année précédente, qui était 30,5 millions en 2016, principalement en raison de la croissance des utilisateurs d'opioïdes et de la croissance du nombre des utilisateurs de cocaïne ; par exemple la production illégale mondiale de cocaïne en 2017 a atteint une quantité de 1976 tonnes, soit une augmentation de 25% par rapport à l'année précédente, de plus les saisies mondiales de cocaïne ont augmenté de 13% en atteignant 1275 tonnes en 2017 [17]. Dans le même temps, la quantité d'opium a augmenté jusqu'à 10 410 tonnes, le montant le plus élevé jamais enregistré (Voir figure 2)

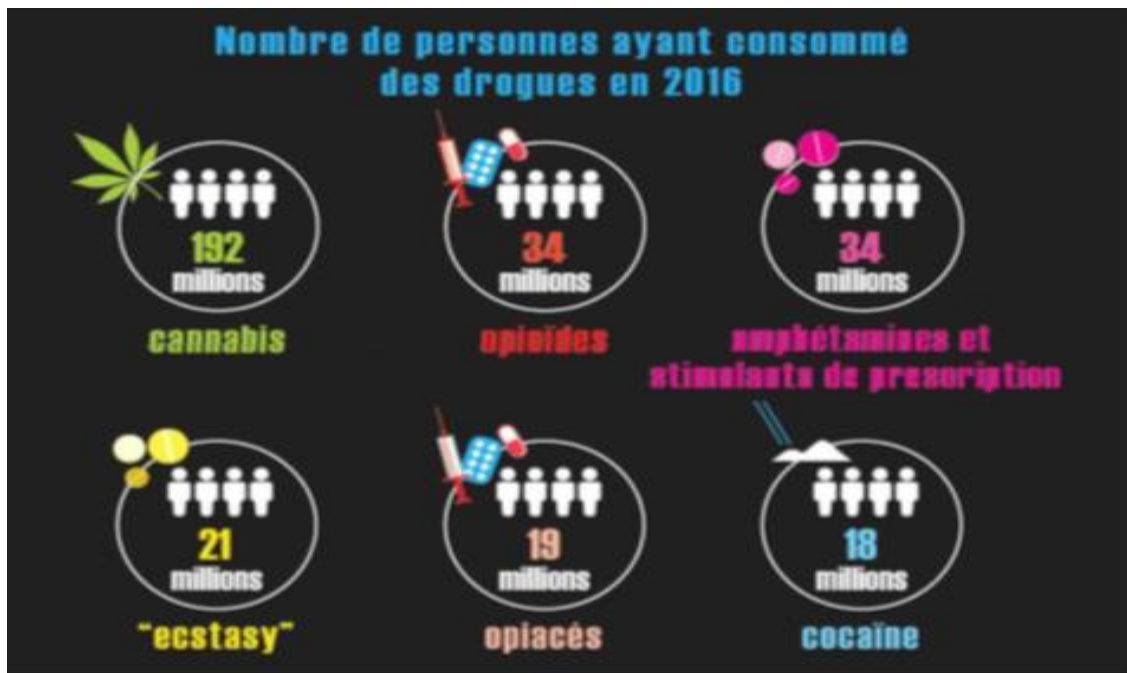


Sources : Enquêtes menées par l'ONUDC sur la coca et l'opium dans divers pays; réponses au questionnaire destiné aux rapports annuels; et États-Unis d'Amérique, Département d'État, *International Narcotics Control Strategy Report*, diverses années.

<sup>a</sup> Les quantités exprimées partent du principe que la cocaïne produite est pure à 100 % ; les quantités réelles de cocaïne produites, non corrigées pour tenir compte du degré de pureté, sont beaucoup plus élevées.

**Figure 2 : Fabrication de cocaïne et production d'opium dans le monde, 1998-2018 [19]**

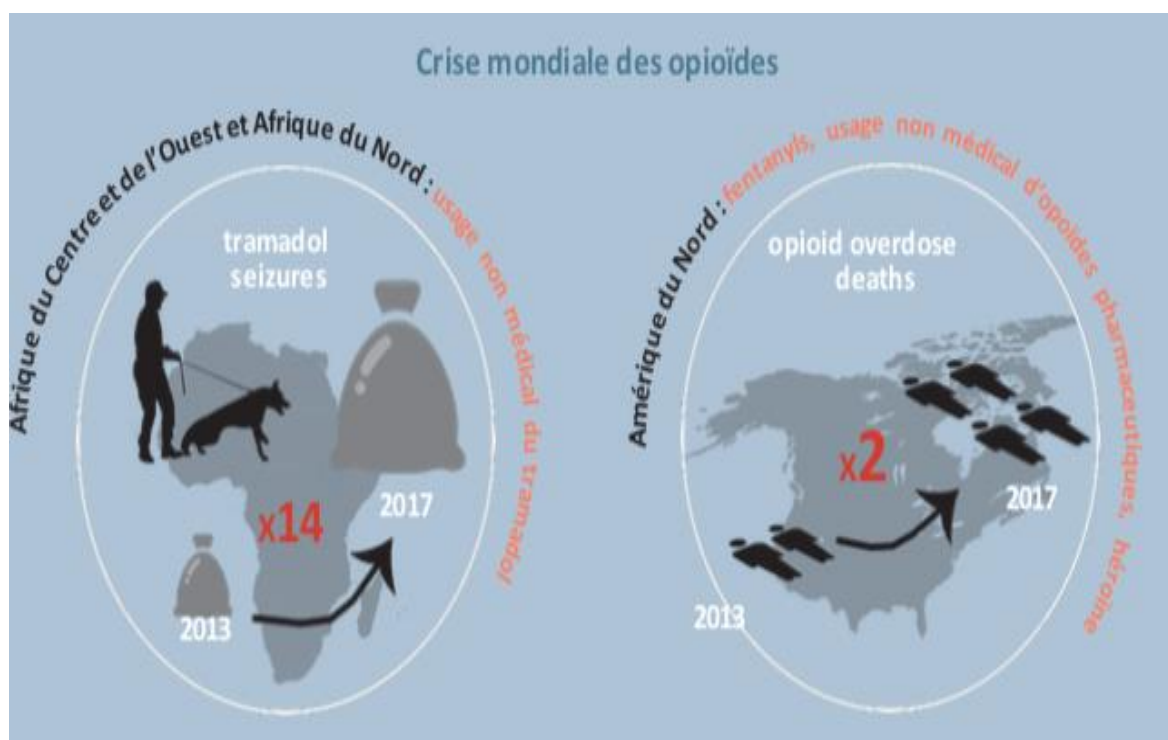
La gamme des différentes drogues disponibles pour la consommation dans le monde s'élargit. Jusqu'à présent, le cannabis est considéré comme étant la drogue la plus employée dans le monde, avec un nombre de 192,2 millions d'utilisateurs, tandis que les opioïdes et les opiacés sont les drogues les plus nocives sur la santé des utilisateurs puisqu'elles provoquent des principaux risques sanitaires liés à la consommation de drogues par injection. En 2016, l'ONUDC estime le nombre de consommateurs d'opioïdes à 53 millions, soit une augmentation de 56% par rapport aux estimations de l'année précédente, de plus ces opioïdes représentaient les deux tiers des 585 000 personnes décédées par l'emploi des drogues en 2017 [20]. Sans oublier que les utilisateurs de l'amphétamine et ses dérivés comptaient 34,2 millions dans le monde, la cocaïne est placée en dernière position avec un nombre de 18,2 millions d'usagers. (Voir figure 3)



**Figure 3 : Nombre de personnes ayant consommé des drogues en 2016 [18]**

Depuis le début des années 1990, l'emploi des opioïdes sur ordonnance a considérablement augmenté en réalisant une réelle progression dans le traitement de la douleur. Plusieurs enquêtes ont révélé récemment que les opioïdes sont de plus en plus prescrits à des fins non médicales. Ce qui est devenu une source d'inquiétude pour les professionnels de la santé publique ainsi que pour les responsables de détection et de répression. La crise de consommation des opioïdes et des opiacés en dehors du traitement englobe les différentes substances pourtant la substance consommée et l'ampleur de ce phénomène diffèrent d'une région à une autre. En Amérique du Nord, le fentanyl et ses analogues entraînent des décès par surdose. En Europe, l'héroïne reste la principale source préoccupante, des rapports ont signalé pourtant l'abus de fentanyl, de méthadone et la buprénorphine. En Afrique de l'Ouest et du Nord et au Proche et Moyen-Orient, le tramadol (un opioïde qui n'est pas sous le contrôle international) est la drogue la plus largement utilisée et qui est devenue une source d'une véritable inquiétude.

Au début, le fentanyl était répandu en Amérique du Nord, mais récemment les données sur les saisies indiquent que le fentanyl a fait l'objet d'un trafic dans le monde entier. Autrement dit ; le fentanyl s'est développé et s'est propagé à l'extérieur de l'Amérique du Nord. Bien que seuls 4 pays aient déclaré des saisies de fentanyl à l'ONUDC en 2013, il y avait 12 pays en 2016 et 16 pays en 2017. Le marché européen du fentanyl et ses analogues est toujours en croissance malgré sa faible superficie, par exemple en Europe occidentale et centrale, les saisies sont passées de 1 kg en 2013 à 5 kg en 2016 et 17 kg en 2017[17]. D'un autre côté, l'Afrique du Nord, l'Afrique centrale et l'Afrique de l'Ouest, sont en crise avec un autre opioïde de synthèse, le tramadol, qui est utilisé comme analgésique depuis des décennies. Il existe peu d'informations sur la fourniture de tramadol à des fins non médicales, ce qui indique que le tramadol est (illicitement) fabriqué en Asie du Sud et introduit en contrebande dans les pays africains et certaines parties du Moyen-Orient [17] . En effet les saisies mondiales de tramadol sont passées de moins de 10 kilogrammes en 2010 à 9 tonnes en 2013, et ont atteint un record de 125 tonnes en 2017.



**Figure 4: crise mondiale des opioïdes [22]**

## **2. Situation épidémiologique de l'usage et de l'abus des opioïdes**

### **2.1. Dans le monde**

#### **2.1.1. Quelques chiffres concernant l'usage des opioïdes**

La prévalence mondiale de la consommation des opioïdes a été estimée par l'ONUDC à 0,7% de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans en 2016, dont le taux d'usagers d'héroïne ou d'opium est de 19,4 millions et le taux des personnes vivants avec un trouble lié à l'usage des opioïdes d'origine pharmaceutiques ou illicites est de 27 millions. L'estimation de la prévalence du trouble lié à l'usage des opioïdes varie largement d'un pays à un autre, puisque la disponibilité et la qualité des données sont incomplètes et imparfaites, ce qui rend l'estimation incertaine pour de nombreux pays [21].

En 2017, une élévation de l'estimation de l'usage de drogues a été démontrée à la suite de nouvelles enquêtes menées dans deux pays densément peuplés, l'Inde et le Nigéria, en permettant une meilleure compréhension de l'ampleur de la consommation de drogues.

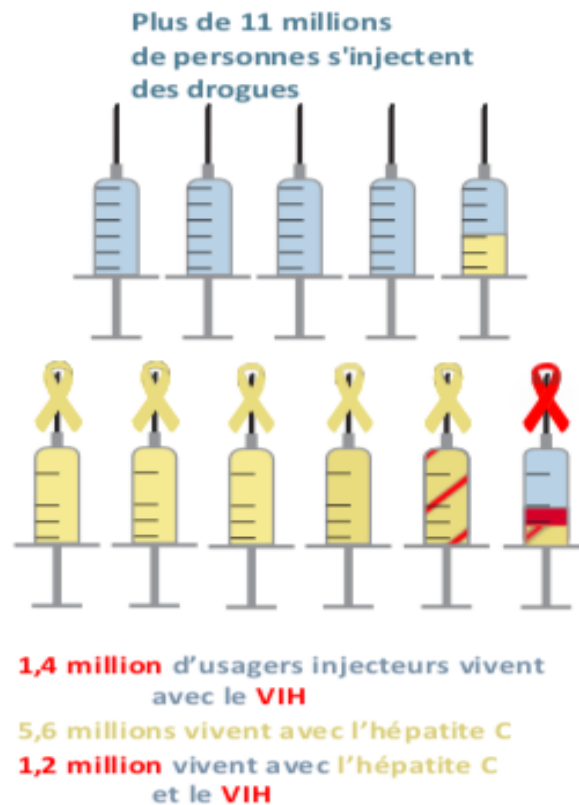
En Afrique, les données de l'enquête au Nigeria ont amené à une modification du nombre d'usagers d'opioïdes, qui est actuellement 6,1 millions contre 2,2 millions basé sur les estimations précédentes. En Asie, le nombre d'usagers d'opioïdes est actuellement estimé à 29,5 millions, soit plus que l'estimation précédente qui était à 13,6 millions [17].

Au total, la prévalence annuelle de l'usage d'opioïdes la plus élevée étant observée à l'Amérique du Nord avec un taux de 4,0% de la population utilisant ce type de substances. En ce qui concerne l'utilisation des opiacés (opium, morphine et héroïne), le Proche-Orient et le Moyen-Orient et l'Asie du Sud-Ouest établissent les sous-régions affichant un taux de prévalence annuelle le plus élevé, soit 1,6% de la population. Cependant, en terme de nombre d'utilisateurs, l'Asie du Sud représente 35% des utilisateurs d'opioïdes et près de la moitié des utilisateurs mondiaux d'opioïdes [17].

### **2.1.2. Conséquences de l'usage et l'abus des opioïdes**

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'usage des opiacés (la morphine ou la codéine) ou des opioïdes pharmaceutiques synthétiques ou semi-synthétiques hors du cadre thérapeutique approprié (c'est-à-dire dans la gestion de la douleur aiguë ou de l'anesthésie [21], ainsi que pour les douleurs chroniques non cancéreuses malgré l'insuffisance des données sur leur efficacité [23]) et l'usage des substances illicitement fabriquées ou distribuées (comme l'héroïne, le fentanyl et ses analogues) est un sujet préoccupant de la santé publique en raison des complications potentielles liées à l'usage de drogues (par exemple, les infections à diffusion hématogène telles que hépatite C, le VIH et la tuberculose). L'usage d'opioïdes en dehors des indications cliniques est associée non seulement à des complications sanitaires individuelles mais encore à des complications sociétales plus larges, telles que des atteintes de la cohésion familiale, une réduction de l'emploi et de la contribution économique, et une augmentation de la criminalité.

D'après l'ONUDC, le nombre de personnes qui s'injectent des drogues dans le monde s'élevait à 11,3 millions. La grande partie de ces consommateurs est concentrée dans quelques pays : la Chine, les États-Unis et la Fédération de Russie qui constituent environ de 43% de tous les usagers de drogues par injection (UDI) [17]. Selon une étude menée dans The Lancet en 2017, le nombre des usagers des opioïdes par injection était estimé à 82,9%, dont la moitié 52,3% sont porteurs du VHC et 17,8% sont porteurs de VIH. Les consommateurs de drogues par injection sont susceptible 22 fois d'être infectés par VIH que les autres d'après Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA).



**Figure 5 : les usagers de drogues par injections et infections virales [17]**

La figure ci-dessus montre que les utilisateurs de drogues par injection sont gravement touchés par l'hépatite C, soit 5,6 millions de personnes. Environ une personne, qui s'injecte des drogues, sur huit est contaminée par le VIH, soit 1,4 million de personnes [17].

S'agissant de la tuberculose, la prévalence chez les consommateurs de drogues par injections est estimée à 8% selon des études effectuées en Europe, dans les Amériques, et en Asie [24]. Par contre chez la population générale, elle est estimée à moins de 0,2% [25]. Cette grande différence est due aux facteurs de risque qui augmentent l'infection des (UDI) tels que les conditions sociales médiocres ; la pauvreté, la malnutrition, l'itinérance, périodes de l'incarcération, et infection par le VIH. D'après l'OMS les personnes vivant avec le VIH ont un risque 30 fois plus élevé d'infection tuberculeuse que les personnes séronégatives. Mais l'OMS souligne que les personnes qui consomment des drogues courent un risque très élevé

d'infection à *Mycobacterium tuberculosis* et de tuberculose active même si elles ne sont pas infectées par le VIH. Le risque de tuberculose était lié à l'injection de drogues - et même à l'utilisation de drogues non injectables - bien avant que le VIH ne soit dans l'image [26].

Donc, Il est bien établi que les personnes qui utilisent des opioïdes quelle que soit la voie d'administration courent un risque plus élevé de décès prématuré, soit directement par des surdoses fatales ou indirectement par les conséquences des surdoses non mortelles. Les surdoses non mortelles, qui sont des événements associés à des conséquences importantes telles que : des problèmes cardiaques, des infections à diffusion hématogènes, augmentent encore le risque de mort précoce [27,28], notamment la pratique d'une injection non sécurisée peut induire une hépatite C qui évoluera vers un cancer hépatique ou une cirrhose en cas d'absence de traitement.

## **2.2. Au Maroc**

La dernière estimation de la taille de la population des UDI (usagers de drogues par injection) marocains remonte à 2010. Cela fait partie de « l'Analyse des modes de transmission » assurée par le Ministère de la santé. On estime que la population du pays est de 18 500 UDI (cocaïne, stimulants, héroïne...) dont 5 000 à 6 000 regroupaient des injecteurs d'héroïne, et dont 2000 correspondaient aux femmes [29].

La consommation et l'injection intraveineuse d'héroïne au Maroc sont principalement focalisées dans les villes du Nord. La plupart des recherches ont été pratiquées dans ces villes, plus spécifiquement dans les quatre emplacements de Tanger, Tétouan, Nador et Al Hoceima. Ces dernières années, des études ont montré qu'il existe des différences significatives dans la prévalence du VIH et du VHC en fonction du lieu de recherche et des méthodes de collecte de données utilisées.



*Source : Lettre d'information n°12 de l'Observateur du Fond Mondial, 6 mars 2015*

**Figure 6 : Injection non sécurisée d'héroïne dans une rue de Tanger [30]**

Concernant la prévalence du VHC chez les UDI, Al Hoceima (2008) est de 9,3%, Tanger (2010) est de 45,4% et Nador (2011) est de 73% [31][32].

Bien que le taux de prévalence du VIH dans l'UDI d'Al Hoceima soit nul (aucun cas détecté en 2008), faible à Tanger (0,4% en 2010), le taux de prévalence à Nador était à 25% (2011) [31][33], et pour Tétouan la prévalence était incertaine, toutefois de nombreux indices indiquaient le foyer épidémique. Concernant la prévalence du VHC, Al Hoceima (2008) est de 9,3%, Tanger (2010) est de 45,4% et Nador (2011) est de 73% [31] [32].

En 2013, à Tétouan, la méthode RDS « échantillonnage orienté enquête » a été utilisée pour mener une étude de suivi biologique du comportement des consommateurs de drogues injectables. D'après cette étude, la prévalence chez la population injectée était de 3,7% pour le VIH et de 45,5% pour VHC [34].

## **2.3. Situation particulière : la crise des opioïdes (USA, Canada)**

La crise épidémiologique des opioïdes concerne non seulement les analgésiques opioïdes sur ordonnance, mais également les substances en vente dans le circuit informel comme le fentanyl et l'héroïne illicites (disponibles en ligne et dans la rue) qui contribuent également à la croissance actuelle de la morbidité et de la mortalité associées aux opioïdes [35].

### **2.3.1. Aux États-Unis**

Le taux de mortalité dû à une surdose d'héroïne aux États-Unis, a plus que triplé entre 2010 et 2014 [36]. En outre, les surdoses des opioïdes en 2014 ont dépassé pour la première fois les accidents d'automobile, en tant que principale cause de décès accidentel [37]. En effet le nombre de décès a dépassé 47000 en 2017, soit une hausse de 13% par rapport à l'année précédente [17]. Cette hausse est attribuable en grande partie à l'augmentation rapide de la prescription d'opioïdes mais comprend maintenant de l'héroïne puissante et du fentanyl illicite (On pense que le fentanyl illégal est mélangé à de l'héroïne et à d'autres drogues illicites (comme « l'ecstasy ») ou vendu comme un opioïde sur ordonnance contrefait). L'épidémie d'opioïdes pouvant contribuer à la baisse de l'espérance de vie moyenne survenue aux États-Unis [38] ; la preuve en est que la moyenne de l'espérance de vie a passé de 78,9 ans en 2014 à 78,6 ans en 2017. Le coût économique de l'usage abusif d'opioïdes a été estimée à plus de 78 milliards de dollars par an aux États-Unis [39], sans compter les dégâts humains ; la diminution de la qualité de vie, les relations familiales désordonnées, de la détresse psychologique et du dysfonctionnement social. En réponse à l'épidémie d'opioïdes, le Center of Diseases Control And Prevention (CDC) des États-Unis a créé une directive pour la prescription d'opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse (CNCP). La ligne directrice se concentre sur les points suivants : quand commencer ou continuer avec des opioïdes pour la douleur chronique ; la sélection des opioïdes, la posologie des opioïdes, la durée, le suivi et l'arrêt, évaluer les risques et s'occuper des méfaits de la consommation d'opioïdes [23].

### **2.3.2. Au Canada**

Grâce à l'utilisation de doses quotidiennes définies, Canada a le deuxième taux de prescription d'opioïdes le plus élevé au monde. Au Canada, depuis 2000, la délivrance de prescriptions d'opioïdes a augmenté progressivement, passant de 10 209 doses quotidiennes définies par million d'habitants par jour en 2001-2003 à 30 540 en 2012-2014 [40,41]. En 2017, près de 4000 sont décédés suite à une surdose des opioïdes, ce qui correspond à une augmentation de 33% par rapport aux 3000 décès déclarés l'année écoulée [17].

## **IV. Action pharmacologique des opiacés**

Les opioïdes constituent le traitement analgésique le plus utilisé et le plus efficace contre les douleurs aiguës, péri opératoires et chroniques. Étant donnée leur efficacité, le recours excessif des patients voire abusé a amené à des études en raison de l'apparition des niveaux épidémiques d'abus et de surdosage.

Les années 1970 ont inauguré une nouvelle époque dans le domaine des opioïdes, grâce à la découverte du système opioïde endogène.

C'est en 1973 que la présence des récepteurs membranaires opioïdes dans le système nerveux central, a été identifiée et démontrée par des expériences *in vitro* [42]. Quelques années plus tard plus précisément dans les années 1990, le clonage et la caractérisation moléculaire ont révélé l'existence des quatre différents types des récepteurs d'une part, et quatre précurseurs des peptides endogènes, qui ont des distributions cérébrales distinctes, d'autres part [43]. Cela a permis la compréhension de mécanisme de la douleur ainsi que le mécanisme d'action des médicaments opioïdes et le développement de nouveaux médicaments opioïdes hyper sélectifs et puissants tels que le fentanyl et l'oxycodone. Ces composés agissent sur le système opioïde endogène, un système neuromodulateur, qui comprend quatre récepteurs couplés aux protéines G ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  et récepteur ORL1) et quatre grandes familles de peptides ( $\beta$ -endorphine, enképhalines, dynorphines et nociceptine / orphanine FQ) [15] qui subissent une liaison préférentielle aux récepteurs ; récepteurs  $\mu$  opioïdes (endorphines), récepteurs  $\delta$  opioïdes (enképhalines), récepteurs  $\kappa$  opioïdes (dynorphines) et récepteurs ORL1 (nociceptine).

Les peptides opioïdes et leurs récepteurs sont exprimés à travers les systèmes nerveux centraux et périphériques. Ces peptides régulent de nombreux aspects de la physiologie, y compris le traitement de la douleur, la réactivité au stress, le contrôle des réponses émotionnelles (anxiété, la dépression), l'humeur, la respiration et les fonctions gastro-intestinales, endocrines et immunitaires [21].

Dans cette revue, nous décrivons l'organisation fonctionnelle et la pharmacologie du système opioïde endogène.

## **1. Les récepteurs aux opioïdes**

### **1.1. Les différents types des récepteurs opioïdes**

Les récepteurs opioïdes sont repartis en quatre familles ; Mu ( $\mu$ ), Delta ( $\delta$ ), Kappa ( $\kappa$ ) et récepteur ORL1. Ces récepteurs opioïdes sont situés dans différentes zones de système nerveux central :

- ⇒ **Les récepteurs Mu ( $\mu$ )**, nommés aussi (MOR, MOP, ou OP3), sont localisés au niveau thalamus, striatum, locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire [44] et exprimés au niveau pré et postsynaptique. Ils sont responsables de l'analgésie centrale, la sensation de l'euphorie avec la sédation, la dépression respiratoire, induction de la dépendance et le myosis.
- ⇒ **Les récepteurs Delta ( $\delta$ )**, appelés aussi (DOR, DOP ou OP1), sont distribués dans le cortex, le striatum et les noyaux de pont [44] et sont essentiellement présynaptiques. Ces récepteurs sont impliqués dans l'analgésie qui est également moindre que celle produite par les récepteurs Mu, en outre, ces récepteurs possèdent la capacité de réguler l'humeur. Des souris mutantes privées de gène codant le récepteur delta ont prouvé un degré d'anxiété plus élevé et des comportements dépressifs. Donc les agonistes de récepteurs Delta vont réduire l'anxiété et favoriser un effet positif en intervenant dans la régulation de libération de dopamine et la sérotonine.
- ⇒ **Les récepteurs kappa ( $\kappa$ )**, nommés aussi (KOR, KOP ou OP2), sont trouvés dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale, et le noyau du tractus solitaire [44]. Ils sont qualifiés de présynaptiques. Ces récepteurs

produisent un effet analgésique, la sédation, et le myosis. Ils interviennent également dans la réponse au stress puisque le système à dynorphine, agoniste endogène de kappa, contrôle certains circuits neuronaux liés au stress en conduisant à une dysphorie et un comportement dépressif. Encore ici, plus de données montrent que les récepteurs kappa provoquent des effets opposés à ceux produits par les récepteurs Mu et Delta, plus particulièrement l'action antidépressante. Ainsi, les antagonistes de kappa ont une signification thérapeutique pour le traitement de la douleur [45].

⇒ **Les récepteurs à la nociceptine ou (ORL1)** appelés (NOP, N/OFQ (nociceptine/orphanine FQ) ou OP1). Ces récepteurs sont situés dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus coeruleus et le noyau du raphé dorsal [44]. Le récepteur (ORL1), est le plus récemment démontré. Il se caractérise par une forte homologie avec les trois autres récepteurs opioïdes ; cependant présente une faible affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs. Des recherches suggèrent que l'activation de récepteur ORL-1 par la nociceptine, peut entraîner un effet anti-opioïde, en bloquant l'action analgésique des récepteurs Mu, delta et kappa via une injection intracérébroventriculaire chez les souris [46], ou un effet analgésique, comme en témoigne l'injection de la nociceptine par voie intrathécale, potentialise l'effet analgésique de la morphine et aussi provoque un effet anti nociceptif et hyperalgésique direct [47]. Donc la manifestation de l'effet dépend du site d'action autrement dit le point d'injection ainsi que la dose. En plus l'activation de ce récepteur peut affecter le taux de la dopamine de manière directe ou indirecte.

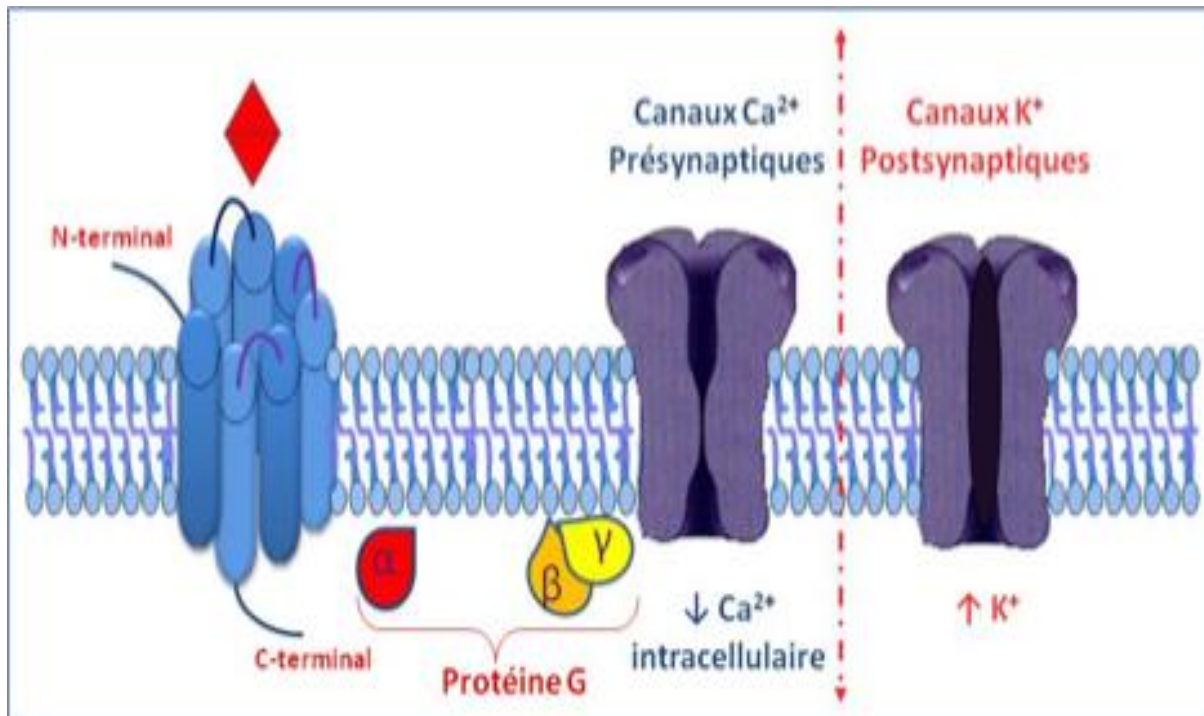
Il est à noter que chaque récepteur Mu, delta, kappa et orl1 est codé par un gène unique respectifs (Oprm1, Oprd1, Oprk, Oprl1) mais partage jusqu'à 60% de sa composition en acides aminés [15], il s'agit d'une forte homologie de séquence protéique. Ces récepteurs sont subdivisés en sous types selon l'épissage alternatif des gènes codant les récepteurs. L'épissage alternatif peut entraîner un changement de la séquence peptidique des gènes codant les récepteurs et donc une modification de leurs propriétés et leurs activités pharmacologiques. Par exemple le clonage du récepteur Mu a révélé la complexité de son gène OPRM1 et l'existence de multiples variantes d'épissage, ces études démontrent que les variantes peuvent influencer le degré de tolérance, la dépendance physique, la récompense et le degré de biais de signalisation

de certains agonistes. Comme l'indique exemple suivant ; les variantes 7TM sont essentielles pour l'analgésie morphinique alors que les variantes 6TM ne le sont pas. Par contre, les variantes 6TM sont importantes pour les effets analgésiques des autres agonistes Mu dans les modèles de douleur thermique, neuropathique et inflammatoire sans produire de dépression respiratoire, dépendance physique ou récompense [48].

De nombreuses études ont été consacrées aux récepteurs opioïdes, puisqu'ils présentent la principale cible des analgésiques opioïdes exogènes, à titre d'exemple le récepteur Mu qui a une forte sélectivité pour la morphine. L'activité pharmacologique de récepteur Mu a été déterminée grâce à l'étude des souris déficientes des gènes codants les récepteurs Mu (souris Knock-out, KO). C'est-à-dire chez les souris dépourvues des récepteurs Mu, on constate l'absence de tous les effets provoqués par morphine ; analgésie, dépendance physique, dépression respiratoire, ralentissement du tractus digestif et immunosuppression. L'utilisation des souris transgéniques montre aussi que la cible moléculaire majoritaire de la morphine est le récepteur mu, ainsi tous les effets souhaitables ou indésirables de la morphine sont exprimés via une seule entité au niveau moléculaire [49]. Cela a stimulé la recherche sur les récepteurs  $\delta$ -opioïdes et les récepteurs  $\kappa$ -opioïdes comme cibles alternatives pour le développement de nouveaux analgésiques mieux tolérés. Ces deux types de récepteurs évoquent une analgésie efficace, mais le stress et les réponses dysphoriques associés à l'activation des récepteurs kappa font des récepteurs delta une alternative plus attrayante pour le développement de médicaments analgésiques. En fait, les agonistes des récepteurs delta possèdent plutôt des actions de type anxiolytique et antidépresseur. Leur capacité à évoquer ces réponses émotionnelles est hautement souhaitable non seulement en termes de nouvelles applications thérapeutiques mais également en raison de l'association fréquente des troubles anxieux et de l'humeur avec la douleur chronique. Parallèlement à ce profil psychopharmacologique avantageux, les agonistes delta ont démontré une efficacité analgésique dans des modèles animaux de douleur chronique et leur profil d'effets secondaires est plus doux que celui des agonistes Mu, en particulier en ce qui concerne la dépression respiratoire, le transit gastro-intestinal et la dépendance physique [50].

## 1.2. Mécanisme d'action

Les récepteurs opioïdes font partie de la classe des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G. Ils sont composés des protéines à 7 domaines transmembranaires, possédant une partie C-terminale intracellulaire et une partie N-terminale extracellulaire, couplés préférentiellement à la protéine Gi/o. Cette dernière est formée de trois sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). (Voir figure 7)

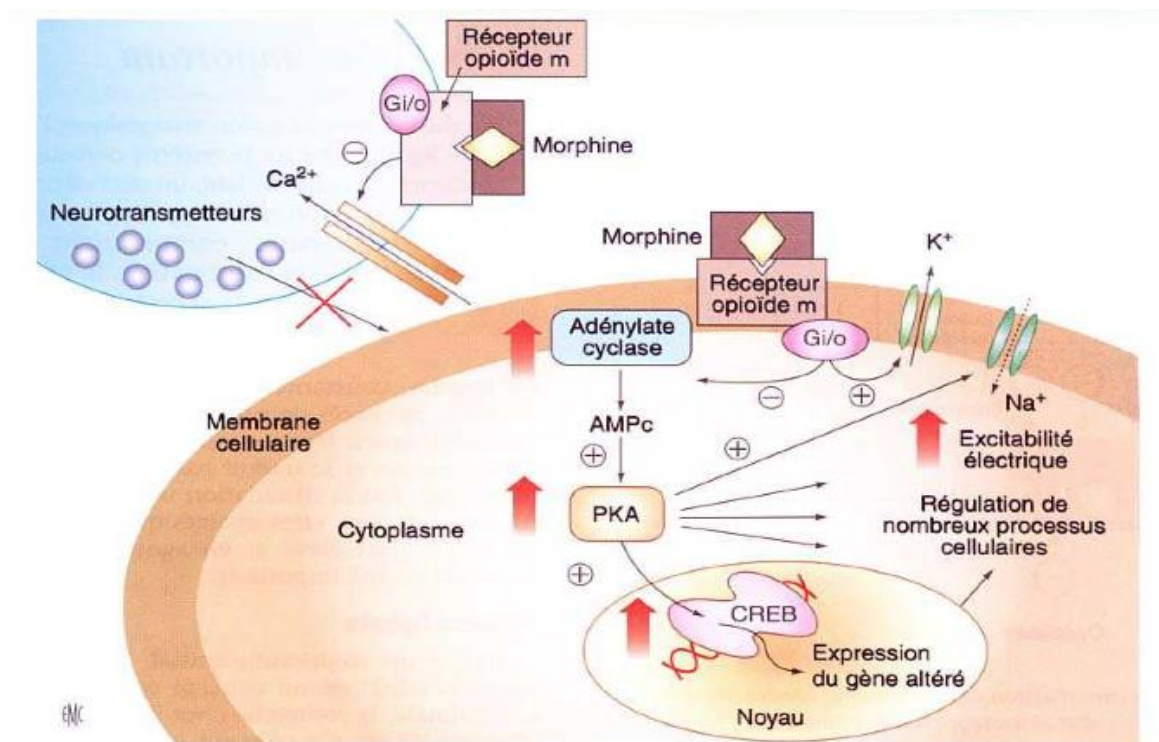


**Figure 7: Représentation schématique du récepteur  $\mu$  et de l'interaction avec la protéine G [51].**

La fixation d'un peptide opioïde endogène ou d'une substance opiacée d'origine externe sur un récepteur opioïde, provoque un changement conformationnel de ce dernier qui induit à son tour la dissociation de la sous-unité  $\alpha$  des sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$ , ces deux entités vont déclencher une cascade de réactions biochimiques intracellulaires inhibant l'activité nerveuse de la cellule. C'est-à-dire, qu'au niveau présynaptique, la perméabilité des canaux calciques voltages dépendants du calcium diminue, ce qui entraîne la diminution de l'influx

calcique et donc le blocage de la libération de neurotransmetteurs, spécifiquement la substance P et glutamate existant dans les afférences sensorielles nociceptives des fibres C. Au niveau post synaptique, la sous unité alpha inhibe l'adénylate cyclase. Cette inhibition implique la diminution de l'AMP cyclique (adénosine mono phosphate) qui est à l'origine d'une baisse d'excitabilité neuronale appelée l'hyperpolarisation par activation des canaux potassiques, à savoir une augmentation de l'entrée de potassium et donc l'élévation de l'influx potassique. (Voir figure 8)

L'ensemble de ces effets ; la réduction de la transmission d'un neuromédiateur au niveau présynaptique et l'hyperpolarisation dans le neurone post synaptique empêche la propagation d'un signal nociceptif. Ce blocage de ce signal est responsable de l'effet analgésique.



**Figure 8 : action des opioïdes au niveau cellulaire [51]**

## 2. Les peptides endogènes

Les peptides opioïdes endogènes, des neuromédiateurs, sont au nombre de trois grandes familles, et issus de trois précurseurs : la proopiomélanocortine (POMC), la proenképhaline (PENK) et la prodynorphine (PDYN), par un clivage des liaisons peptidiques grâce à des endopeptidases afin de les transformer en peptides actifs ; les endorphines, les enképhalines et les dynorphines respectivement, possédant une activité physiologique.

**Les enképhalines** ont été décrits au premier en 1975 par Hugues et Kosterlitz. La proenképhaline est clivée en deux penta peptides, qui ne diffèrent que par un seul acide aminé terminal ; La Met-Enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-NH<sub>2</sub>) et la Leu-Enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-NH<sub>2</sub>). Elles sont principalement distribuées dans le système nerveux central (cortex cérébral, hippocampe, amygdale, thalamus, hypothalamus, striatum, SGPA, noyaux du Raphé, noyau spinal du trijumeau et corne dorsale de la moelle épinière) et sont également retrouvées dans le système nerveux périphérique, notamment les fibres sensorielles primaires ou dans les fibres innervant les organes périphériques [42]. Ces enképhalines sont des ligands sélectifs des récepteurs delta mais peuvent être liés aussi aux récepteurs mu.

**Les endorphines** démontrées en 1977 par l'équipe de R. Guillemin, sont obtenues par l'hydrolyse d'une grosse protéine précurseur ; la Pro-Opio-Mélano-Cortine. Cette dernière est le précurseur de peptides exprimant des activités endocrines en plus de ceux exprimant des activités opioïdes [42]. Ces endorphines sont secrétées par le complexe hypothalamo-hypophysaire. La protéolyse de la Pro-Opio-Mélano-Cortine produit un agoniste des récepteurs opioïdes ;  $\beta$ -endorphine 1- 31, peptide de 31 acides aminés, qui peut être clivée à son tour en  $\alpha$ -endorphine et  $\gamma$ -endorphine. Ces peptides endogènes présentent une affinité préférentielle pour les récepteurs mu et delta.

**Les dynorphines** sont dérivées de l'élongation de la leu-enképhaline. Elles comportent principalement trois séquences peptidiques : les dynorphines A, B et les néo-dynorphines (néo-dynorphines  $\alpha$  et  $\beta$ ), les dynorphines A et B sont exprimées sous deux formes, une forme longue et une forme courte. Les neurones dynorphiniques sont très largement exprimés dans tout le système nerveux central, avec une distribution assez semblable à celle des neurones

enképhalinergiques [42]. Ces dynorphines montrent une meilleure affinité pour les récepteurs kappa, elles sont aussi capables de se lier aux delta et mu avec une faible affinité.

**La nociceptine** est dérivée de la prépronociceptine. Elle a une affinité significativement plus élevée pour le NOPR que pour les autres récepteurs opioïdes.

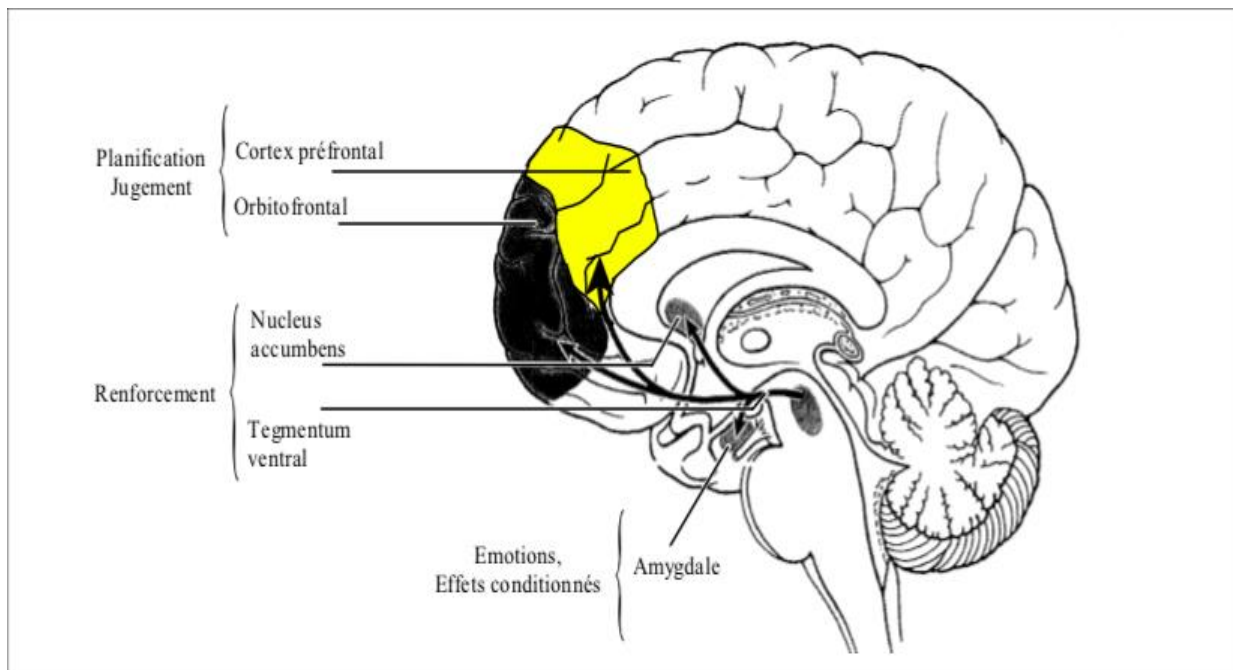
**Les endomorphines** ont été découverts plus récemment en 1997, sont au nombre de deux, les endomorphines 1 et 2. Ils présentent une forte sélectivité pour les récepteurs mu que les récepteurs delta et kappa. Ces peptides contrôlent les fonctions centrales ainsi que les fonctions respiratoires, gastro-intestinales et cardiovasculaires.

### **3. Potentiel de dépendance aux opiacés : mécanisme neurobiologique impliqué**

L'évolution des neurosciences a permis de mieux comprendre le mécanisme impliqué dans la dépendance à une substance psycho-active. En effet, les substances psycho-actives produisent des effets pharmacologiques différents selon leurs structures, cependant l'usage prolongé de toutes ces substances entraîne des modifications persistantes au niveau du système nerveux central plus particulièrement du système de récompense (ou de renforcement) appartenant au système limbique ; un réseau de voies nerveuses interconnectées régulant les émotions, la mémoire et les comportements essentiels pour la survie de l'individu ( la nourriture, la défense, la reproduction...). Ces modifications vont altérer les processus d'apprentissages cérébraux et par conséquent influencer les mécanismes de prise de décision et de motivation.

#### **3.1. Le système de récompense**

Le système de récompense (ou de renforcement) fait partie du système limbique, il s'agit d'un circuit neuronal constitué essentiellement des neurones dopaminergiques qui partent de l'aire tegmentale ventrale et se projettent dans le noyau accumbens à travers un faisceau de fibre nommé medial forbrain bundle (MFB) (voir figure 9)



**Figure 9: Schéma des principales structures cérébrales et des systèmes de neurotransmission impliquée dans les effets renforçateurs de la drogue et de l'établissement dans la dépendance [52]**

Les expériences gratifiantes permettent la sécrétion de la dopamine à partir de l'ATV qui est transmise par la suite au noyau accumbens. Cette sécrétion de la dopamine est considérée comme un signal d'apprentissage associée à une expérience plaisante. Cette dernière est repérée et mémorisée par le circuit de récompense ce qui incite l'individu à répéter ces expériences plaisantes apprises puisque le comportement pratiqué a des conséquences positives.

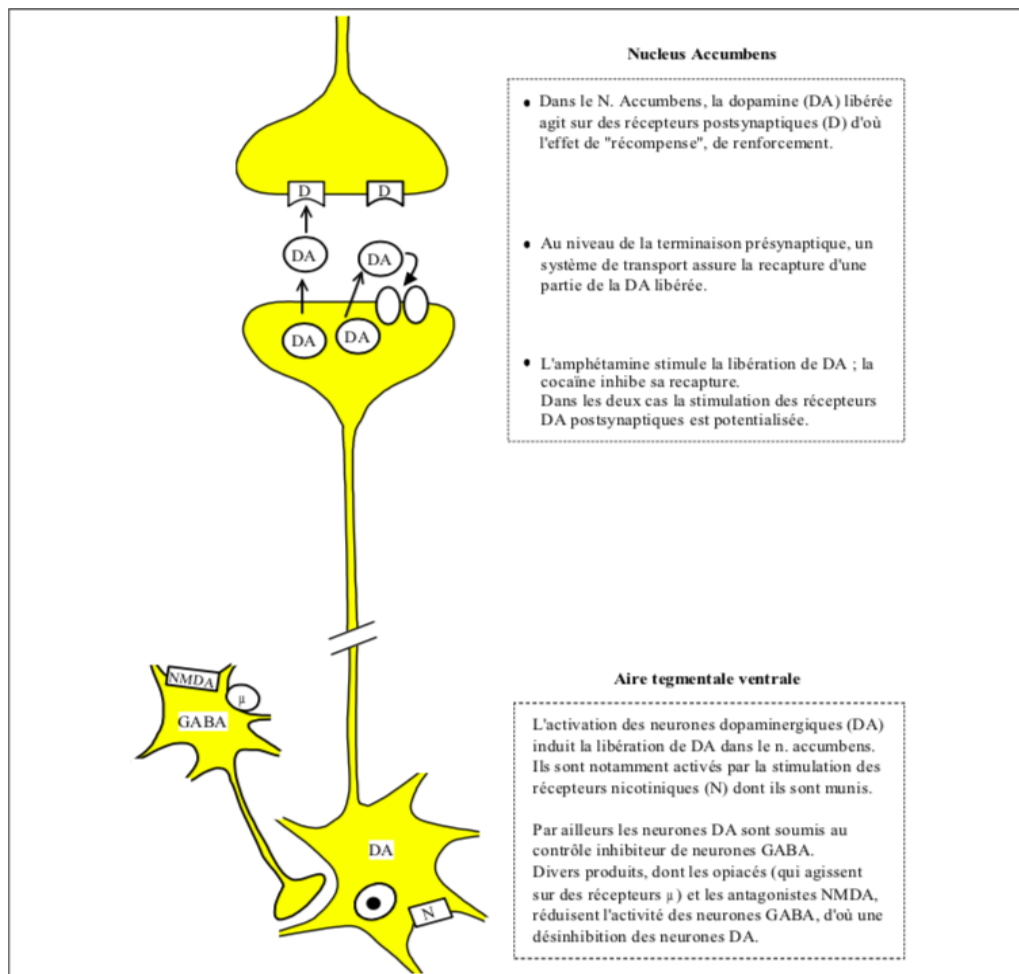
### **3.2. Effets neuropharmacologiques de la consommation des opioïdes sur le fonctionnement du système nerveux central**

L'administration prolongée des opioïdes sur ordonnance, chez les patients souffrant de douleur chronique, ou l'administration inappropriée développe chez l'individu des symptômes de dépendance via des neuroadaptations entraînant une tolérance aux opioïdes, un sevrage lorsque les opioïdes sont arrêtés, et dans certains cas elle peut induire une hyperalgésie. La sévérité de sevrage varie en fonction de la durée de prise, la dose journalière, le métabolisme

de la substance et certains facteurs psychologiques. Cette dépendance, forte à très forte, s'installe en passant par des différents stades ; tout d'abord l'initiation ensuite l'usage habituel et enfin l'usage compulsif qui se traduit par l'acquisition d'un comportement addictif renforcé par des interactions opioïdiques-dopaminergiques, conduisant à une connectivité dysfonctionnelle entre les réseaux de contrôle et cognitifs dans le cerveau et une dérégulation des circuits de stress et de récompense [53].

### **3.2.1. Effet des opioïdes sur la neurotransmission de la dopamine**

La quantité sécrétée de la dopamine varie en fonction de la récompense ; si elle est attendue, le taux sécrété de la dopamine est normal. En revanche si elle est inattendue, on observe un pic plus élevé que la normale de la dopamine. En outre si la récompense attendue n'est pas reçue, le pic de la dopamine est inhabituellement diminué. La consommation des opioïdes perturbe le fonctionnement du circuit de récompense puisqu'ils induisent une augmentation du taux de la dopamine sécrétée ; ces agonistes sélectifs des récepteurs mu comme la morphine, la codéine, l'héroïne, la méthadone et l'hydromorphone réagissent d'une manière indirecte en excitant les neurones sécrétant la dopamine via les mécanismes GABAergiques existants dans l'ATV. En effet les voies dopaminergiques sont soumises au contrôle inhibiteur des interneurons GABA. Ainsi lorsque les opioïdes sont administrés ; les récepteurs opioïdes existants sur les interneurons GABA sont activés, cela entraîne une réduction de la libération de GABA, une diminution de l'inhibition de la voie dopaminergique et donc une augmentation de la libération de la dopamine. (Voir figure 10)



**Figure 10: Représentation de la voie Dopaminergique reliant le tégument ventral au noyau accumbens et de la modulation de suractivité par les drogues. [52]**

Ce processus à médiation dopaminergique facilite l'apprentissage de la récompense ; lorsque les opioïdes entraînent un soulagement de la douleur, cela signale la valeur de récompense des stimuli liés aux opioïdes, ce qui augmente leur saillance incitative ; En d'autres termes, l'individu apprend que les opioïdes et les indices liés aux opioïdes (par exemple, la vue d'un flacon de pilules, d'un bon de prescription, ou même de la pharmacie où les opioïdes sont distribués) sont motivants et doivent être recherchés comme un moyen pour maintenir l'état hédonique positif ce qui favorise la répétition de cette consommation.

Par conséquent, la dépendance est due à l'appropriation du mécanisme normal d'apprentissage de la récompense, causée par la destruction pharmacologique répétée de la fonction cérébrale normale. Elle conduit à des nouvelles adaptations et à des changements à long terme dans la structure cérébrale. Parmi ces modifications, le système dopaminergique devient insensible à la compensation naturelle (telle que la nourriture, le sexe ou l'appartenance sociale), les récepteurs dopaminergiques de surface neuronaux sont réduits et / ou l'affinité des récepteurs pour les neurotransmetteurs est diminuée dans le but de limiter la stimulation extrême qui peuvent épuiser les ressources cellulaires. C'est à travers ce phénomène qu'on explique la tolérance (la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir un effet analgésique ou un effet plaisir). Ces changements lents peuvent aussi justifier le syndrome de sevrage, car un arrêt brusque de l'administration chronique d'une substance fera disparaître le pic de dopamine et le cerveau ne pourra pas s'adapter rapidement. On observe également des changements moléculaires et biochimiques par exemple ; la formation d'un facteur de transcription (appelé complexe API) responsable de la modification à long terme de l'expression de nombreux gènes suite à une accumulation des protéines de longue durée de vie dans le nucleus accumbens. Pour conclure, le cerveau s'adaptera par ces modifications pour retrouver son équilibre.

### **3.2.2. Effet des opioïdes sur la neurocognition**

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a fourni un aperçu des effets de l'administration d'opioïdes sur la fonction cérébrale humaine. L'administration d'une dose unique d'opioïdes par des personnes n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes et en bonne santé active les régions cérébrales impliquées dans le traitement de la récompense (nucleus accumbens, amygdale étendue, gyrus orbital frontal et hippocampe), tout en diminuant l'activation des régions cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif et l'attention (cortex préfrontal dorsolatéral, cortex cingulaire antérieur, lobe pariétal inférieur), ainsi que l'administration aiguë de concentrations plus élevée d'opioïdes réduit l'activité neuronale dans le tronc cérébral et les noyaux thalamiques médians, ce qui peut induire une diminution des fonctions sensorielles, motrices et cognitives jusqu'à l'inconscience[53].

D'autres recherches suggèrent que la perturbation du fonctionnement des circuits neuronaux du contrôle cognitif est couplée à une hyper activation initiale et transitoire des circuits de récompense. Cette perturbation du fonctionnement est indiquée par des déficiences cognitives et psychomotrices telles que les diminutions de la mémoire de travail, une flexibilité cognitive réduite et une impulsivité accrue chez les utilisateurs d'opioïdes à long terme. Ces déficits induits par les opioïdes au niveau des fonctions exécutives peuvent compromettre la capacité du patient à exercer le contrôle cognitif nécessaire pour faire face par des moyens non pharmacologiques, ou promouvoir par inadvertance la dépendance aux opioïdes comme un moyen d'obtenir un soulagement de la douleur [53].

## **V. Drogues concernées**

### **1. Les médicaments opiacés**

#### **1.1. La classification des morphiniques**

Selon leur action au niveau des récepteurs opioïdes, les opioïdes sont classés en trois catégories : (voir figure 13)

**Agonistes purs** : la liaison des médicaments à des récepteurs spécifiques, produisent des effets équivalents aux médiateurs naturels = effets mimétiques concernent la majorité des opioïdes. En outre que l'effet agoniste augmente en proportion de la dose, avec la limite d'occuper tous les récepteurs. (Voir figure 11)

**Antagonistes** : il s'agit d'une substance qui se fixe à un récepteur spécifique sans produire d'effet, mais qui empêche l'action d'un médiateur naturel (en empêchant sa liaison au récepteur = compétition) exemple de naloxone qui est un antidote de la morphine en cas d'intoxication.

**Agonistes/antagonistes ou agonistes partiels** : double potentialité d'agoniste et antagoniste.

\*S'il n'y a pas de médiateur endogène, l'effet est limité (agoniste partiel) malgré l'augmentation de la dose.

\*S'il y a un médiateur endogène, il n'y a pas d'effet (antagoniste)

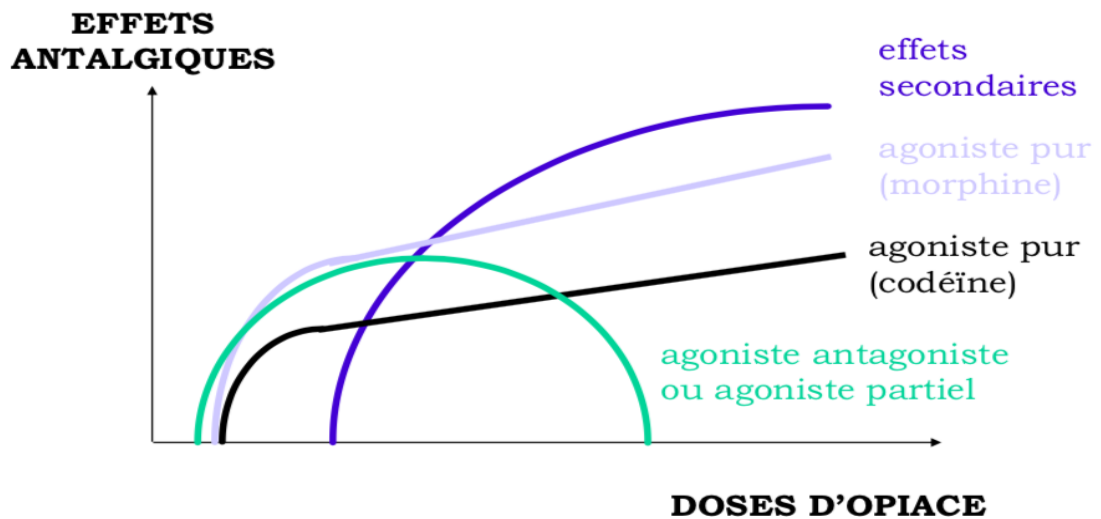


Figure 11: Schématisation des courbes dose/effet : effet plafond des agonistes partiels ou des agonistes-antagonistes [54]

La figure ci-dessous résume les opioïdes selon leurs classes chimiques et leurs classes pharmacologiques.

| Structure de base  | Agonistes forts                                                                | Agonistes mineurs à modérés                                                      | Agonistes Antagonistes mixtes | Antagonistes                                                             |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| PHÉNANTHRÈNES      | MORPHINE<br><chem>CCN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem>       | CODÉINE<br><chem>CCN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem>         | BUPRÉNORPHINE*                | NALOXONE<br><chem>CCN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem> |
|                    | HÉROÏNE<br><chem>CC(=O)OC1C=CC2=C3C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem> | OXYCODONE<br><chem>CC(=O)OC1C=CC2=C3C1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem> |                               | NALTREXONE<br><chem>CC1CC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)C3C(=C(C=C4)OC)C</chem> |
| PHÉNY-HEPTYLAMINES | MÉTHADONE<br><chem>CCN(C)CC(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem>                          | DENTROPROPXYPHÈNE<br><chem>CCN(C)CC(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem>                    |                               |                                                                          |
| PHÉNYL-PIPÉRIDINES | PÉTHIDINE<br><chem>CCN(C)CC(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem>                          |                                                                                  |                               |                                                                          |

\* La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs Mu et antagoniste des récepteurs Kappa.

Figure 12: classification des principaux opiacés selon le mode d'actions [51]

D'après l'OMS, les opiacés sont hiérarchisés en trois paliers en fonction de leurs effets analgésiques, allant du plus faible (palier I) au plus fort (palier III), du degré de douleur (légère, modérée ou forte) et du mécanisme de la douleur subie (douleur neuropathique, douleur par excès de nociception, douleur psychogène). La figure ci-dessous présente hiérarchisation des antalgiques selon leur puissance :

|                                | Palier I                                                                                       | Palier II                                | Palier III                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intensité de la douleur</b> | Faible                                                                                         | Modérée                                  | Sévère                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Type d'antalgique</b>       | Non morphiniques                                                                               | Opioides faibles                         | Opioides forts                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Médicaments</b>             | Aspirine<br>AINS<br>Paracétamol<br>Floctafénine ( <i>Idarac</i> )<br>Néfopam ( <i>Acupan</i> ) | Codéine ± paracétamol<br><i>Tramadol</i> | Agonistes purs :<br>– <i>Fentanyl</i><br>– <i>Hydromorphone</i><br>– <i>Oxycodone</i><br>– <i>Morphine</i><br>– <i>Péthidine</i><br>– <i>Sufentanil</i><br>– <i>Rémifentanil</i><br>– <i>Alfentanil</i><br>Agonistes mixtes :<br>– <i>Buprénorphine</i><br>– <i>Nalbuphine</i> |

**Figure 13 : les trois paliers d'antalgiques [55]**

## 1.2. Morphine

La morphine est un dérivé naturel de l'opium, elle est considérée comme l'alcaloïde principal de l'opium puisque sa teneur en morphine est à 10%. Comme nous l'avons vu précédemment, la morphine est classée en tant qu'un analgésique de palier III ; c'est-à-dire elle n'est réservée que pour les douleurs très intenses. Les effets pharmacologiques des analgésiques morphiniques sont similaires à ceux de la morphine elle-même. Pourtant, elle diffère des autres analgésiques morphiniques au niveau de la puissance.

Les analgésiques morphiniques agissent essentiellement sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et le système gastro-intestinal.

### **1.2.1. Action pharmacologique des analgésiques morphiniques**

#### **• L'action sur le système nerveux central**

##### **a) Analgésie**

L'action de la morphine s'exerce principalement en se liant aux récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  du système nerveux central. L'analgésie produite par la morphine est intense, constante et dose-dépendante, en d'autres termes :

\*A faible dose, la morphine a un effet analgésique qui peut être accompagné d'une sédation et d'une baisse de vigilance sans perte de conscience.

\*A forte dose, on observe une altération sensorielle ; le patient est dans un état de « rêverie » qui peut aller jusqu'au sommeil et perte de conscience.

La sédation ainsi que l'obscurcissement de l'état de conscience sont des symptômes fréquemment observés chez les personnes âgées.

La morphine provoque aussi un changement de la perception de la douleur ; elle augmente le seuil de la sensation de la douleur, tout en atténuant les symptômes de réaction associés à la douleur (peur, panique, anxiété) afin de rendre le patient plus apaisant et indifférent à la douleur ainsi qu'elle soit supportable. La morphine est plus efficace sur les douleurs chroniques, viscérales, intenses, et également pour les douleurs angoissantes et sourdes.

##### **b) Les réactions psychoaffectives**

Selon l'état de patient, la morphine peut induire deux types des réactions psychoaffectives : chez les patients souffrant d'une toxicomanie ou les patients algiques, la morphine produit une euphorie accompagnée d'un sentiment de bien-être dépourvue de toute anxiété. D'un autre côté chez les autres patients ou les sujets sains (qui ne présentent aucune souffrance de douleur), la prise des analgésiques morphiniques peuvent provoquer une sensation dysphorique associée à une irritabilité, de l'anxiété, de l'agitation et de l'inconfort.

**c) Les nausées-vomissements**

Les Nausées-vomissements sont considérés comme étant les effets indésirables les plus courants des analgésiques morphiniques en cas de douleur chronique ou en post opératoire. Ces effets peuvent survenir suite à une stimulation centrale plus précisément la stimulation de la zone chimio-sensible située au niveau de l'area postrema dans le bulbe rachidien. En outre une stimulation périphérique des afférences vestibulaires, peut aussi induire des vomissements et des nausées.

**d) Les actions respiratoires**

- La dépression respiratoire

Les analgésiques opioïdes produisent une dépression respiratoire en agissant sur le centre respiratoire bulbaire par la réduction de la réponse ventilatoire au stimuli hypercapniques, c'est-à-dire une diminution de la sensibilité aux taux sanguins de CO<sub>2</sub>. Cet effet de la dépression respiratoire est inséparable de l'effet analgésique, elle survient 5 à 10 minutes après l'injection intraveineuse de morphine et 30 à 90 minutes après l'injection sous-cutanée de morphine. La dépression respiratoire est la cause principale de morbidité chez les patients sous un traitement aux opioïdes et la principale cause de décès en cas d'intoxication aux opioïdes.

- Action anti-tussive

Les opioïdes peuvent supprimer la toux à partir de la dose la plus faible par inhibition du réflexe de la toux en agissant directement sur le cerveau. La codéine étant l'opioïde antitussif utilisé. Il est à noter que cet effet ne peut pas se produire en parallèle avec une dépression respiratoire.

- Bronchoconstriction

La bronchoconstriction est due à l'action directe des opioïdes sur le muscle lisse bronchique en raison de la libération d'histamine. Les opioïdes les plus courants sont la morphine et la péthidine.

- Rigidité thoracique

La rigidité musculaire provoquée par une action centrale est surtout évidente avec les opioïdes employés pour l'anesthésie du fait de leur puissance et de la voie et des doses utilisées.

- e) **Myosis**

Les opioïdes provoquent la contraction des pupilles en stimulant le noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun. Chez les toxicomanes et les intoxications aux opiacés, le myosis est parfois sévère « pupille en tête d'épingle ».

- f) **Convulsions et épilepsie**

Les analgésiques morphiniques sont capables de produire une action convulsivante. Cette dernière s'oppose à l'action de la morphine sur les neurones.

- **L'action sur le système cardiovasculaire**

La dilatation des veines et des artéioles périphériques induite par la morphine peut entraîner une hypotension orthostatique. De plus, la morphine provoque une diminution de la fréquence cardiaque via une bradycardie sinusale par stimulation du nerf vague au niveau du plancher du quatrième ventricule. Cette bradycardie est antagonisée par atropine.

Chez certains patients sous la méthadone, l'allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointe ont été observées.

- **L'action sur le Système gastro intestinal**

- a) **La constipation**

Parmi les patients traités avec les analgésiques morphiniques, 40 à 95 % souffrent de constipation en étant un effet indésirable major des agonistes opioïdes. En effet, la prise de la morphine entraîne non seulement la diminution des contractions propulsives de l'intestin grêle et le colon, mais encore une augmentation du tonus de la musculature lisse au niveau de tous les segments du tractus-intestinal. Cela induit à un ralentissement du transit intestinal ce qui augmente par la suite la réabsorption d'eau. A cela s'ajoute une augmentation du tonus du sphincter anal et une réduction de la sensation de distension rectale pour produire l'effet constipant.

La voie transcutanée est moins sujette à la constipation que la voie orale

### **b) Hyperpression dans les voies biliaire**

Hyperpression dans les canaux biliaires suite à l'administration de la morphine entraîne une contraction du muscle lisse des canaux biliaires qui conduit à une hyperpression dans ces voies, et qui se traduit ensuite par une douleur abdominale simple allant jusqu'à une colique biliaire.

### **• Actions diverses**

#### **a) Système urinaire :**

La prise de la morphine favorise la rétention d'urine par l'augmentation du tonus des voies urinaires.

#### **b) Système immunitaire :**

L'administration de la morphine à long terme, déprime le système immunitaire en diminuant l'activité des lymphocytes de type killer

#### **c) Histamino-libération :**

La vasodilatation cutanée et l'histamine libérée par les mastocytes peuvent provoquer des rougeurs et des démangeaisons sur le visage et le cou.

#### **d) Utérus :**

Contrairement aux autres muscles viscéraux, la morphine a un effet relaxant sur l'utérus.

#### **e) Axe hypothalamo-hypophysaire**

Le traitement par les opioïdes, a un impact potentiel sur l'axe corticotrope. En d'autres termes les sujets douloureux présentent un taux sérique très important de cortisol et d'ACTH. Mais dès l'introduction de la morphine, on observe une action inhibitrice sur l'axe corticotrope due au blocage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ; en diminuant la sécrétion du CRH ainsi que la sensibilité de l'hypophyse à activité stimulatrice du CRH [56].

### 1.2.2. Présentation

La morphine est un agoniste opioïde pur qui agit sur le système nerveux central en bloquant les récepteurs de la douleur, de sorte qu'elle ne transmette pas d'information nerveuse.

La morphine existe sous différentes formes galéniques en fonction de l'indication thérapeutique :

- **Voie orale** : elle est disponible sous forme de gélules, de comprimés (éventuellement sous formes à libération prolongée ou immédiat), des solutions et des ampoules buvables. L'absorption par voie orale est instable. La biodisponibilité est estimée faible, soit environ 20% à 30%, cela est due à l'effet de premier passage hépatique ce qui exige des doses orales élevées afin d'obtenir une bonne efficacité. En post-opératoire, la biodisponibilité orale de la morphine est faible en raison des changements du transit. La demi-vie d'élimination est relativement longue (4 à 5h).

- **Voie intraveineuse** : Selon état du patient, l'administration par voie intraveineuse s'effectue soit par titration jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) soit en perfusion intraveineuse, on peut également procéder à une analgésie autocontrôlée à l'aide d'une pompe programmable des doses prédéterminées de morphine par voie intraveineuse appelé PCA.

- **Voie intramusculaire et sous-cutanée** : Ces deux approches ont une cinétique similaire. L'effet le plus élevé est de 60 minutes après l'injection et l'effet est de 4 à 6 heures. La voie intramusculaire n'est pas recommandée car elle est plus douloureuse que la voie sous-cutanée et n'a aucun avantage cinétique.

- **Voie rectale** La morphine se présente également sous forme de suppositoires. La cinétique rectale est semblable à celle de la voie orale de sorte que le rythme d'administration soit le même. Cette approche est préférée en chimiothérapie provoquant les vomissements (induction émétique) ou le cancer de l'œsophage.

- **Voie péridurale, intrathécale et intraventriculaire** ces voies seront utilisées en cas de douleur chronique, lorsque d'autres modes d'administration entraînent des effets indésirables inacceptables.

### 1.2.3. Pharmacocinétique de la morphine

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine :

**Tableau 1 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la morphine**

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Absorption   | *Biodisponibilité morphine per os : ~25 % ; présence d'un effet important de premier passage hépatique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Distribution | *Fixation aux protéines plasmatiques : ~ 30 % à 35%<br>*Diffusion lente dans la barrière hémato encéphalique en raison de la nature basique de la morphine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Métabolisme  | *Métabolisme dans le foie tout d'abord par le cytochrome CYP2D6, puis par glycuconjugaison.<br>*il existe deux métabolites : la morphine-3-glucuronique (M3G ; métabolite à 50%) et la morphine-6-glucuronique (M6G ; métabolite à 10%). Malgré la quantité importante de M3G, elle n'a pas d'effet analgésique, mais peut avoir une neurotoxicité et un effet exciteur sur les animaux, et cet effet n'a pas été confirmé chez l'homme.<br>*L'effet analgésique de la M6G est le double de celui de la morphine et la demi-vie d'élimination est plus longue (10 heures dans le LCR). Le rôle de la M6G dans l'analgésie est essentiel pour l'administration à long terme de la morphine. |
| Élimination  | *La demi-vie d'élimination est de 2 heures<br>*les métabolites sont éliminés dans l'urine principalement sous forme de M3G. Par conséquent, l'insuffisance rénale augmente considérablement le risque d'accumulation du métabolite de la morphine<br>*La présence de la morphine dans les selles et les urines quelques jours après la dernière dose, est expliquée par recirculation entéro-hépatique.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### 1.2.4. Indications

La morphine est indiquée dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, nécessitant un traitement par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.

Autrement dit, la morphine est prescrite dans **les douleurs aiguës** notamment en post-opératoire et **les douleurs chroniques d'origine cancéreuses**. Malgré la mise en œuvre de nouvelles normes, des recommandations et des protocoles dans le cadre de la prise en charge des douleurs post-opératoire, la douleur ressentie n'a pas été significativement diminué [57]. Donc pour une meilleure analgésie plus efficace, il faut prendre en compte certains facteurs notamment les facteurs prédictifs de la douleur (jeune âge, l'anxiété, l'obésité, la douleur préopératoire, le type de chirurgie et la peur de l'opération), les facteurs prédictifs de la quantité consommée en post-opératoire (l'âge du patient, le stress, la clairance rénale Le type de chirurgie, et la consommation de psychotropes)[58], sans oublier les facteurs génétiques qui peuvent influencer à la fois la sensibilité à la douleur et les doses analgésiques nécessaire pour une analgésie efficace.

En ce qui concerne les douleurs chroniques, récemment en 2008 l'American Society of Interventional Pain Physicians a publié des recommandations pour la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses ; c'est-à-dire toute affection douloureuse qui dure au moins 3 mois ou plus et qui n'est pas liée à une malignité tels que : les douleurs arthrosiques des membres inférieurs, lombalgies chroniques réfractaires (discopathies dégénératives, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit), et les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement de la douleur. Leur introduction ne peut se faire qu'après une évaluation précise du diagnostic, après l'échec des traitements de première intention [59]. Des recherches en cours sont nécessaires pour créer des moyens de minimiser les risques de consommation d'opioïdes et pour fournir des preuves de stratégies efficaces du traitement de ce type de douleur puisque les données et les arguments sont insuffisants.

### **1.2.5. Surdosage**

En cas de surdosage, les symptômes remarqués sont principalement la somnolence, qui est un signe précoce de dépression respiratoire, de myosis, d'hypotension, d'hypothermie et de crises de coma. La conduite d'urgence à tenir en cas de surdosage consiste à assister la ventilation et le traitement par naloxone si nécessaire.

### **1.3. Codéine**

La codéine ou méthyl-morphine est un alcaloïde dérivé de l'opium à faible affinité pour les récepteurs. Après administration orale, sa biodisponibilité est d'environ 60%. La concentration plasmatique maximale est à une heure après l'administration de la codéine, sa demi-vie plasmatique est autour de 2 à 3 heures. 5% à 10% de la dose de codéine sont métabolisées en morphine ce qui explique effet analgésique. Le polymorphisme génétique du CYP2D6 conduit à une variabilité individuelle dans la production de morphine. La codéine est éliminée rapidement par voie urinaire ce qui impose une administration à plusieurs reprises.

La codéine possède une pharmacodynamique ressemblante à celle de la morphine. De plus elle est plus puissante que la morphine par voie orale en raison de la diminution de l'effet de premier passage hépatique.

Elle est indiquée en tant qu'un antalgique ou un antitussif. Pour l'action antitussive, elle existe sous forme de sirop ou comprimé. La codéine à usage analgésique permet la prise en charge des douleurs aiguës, de courte durée, telles que les douleurs post-traumatiques ou de stomatologie. Elle existe sous forme de comprimé toujours en association avec le paracétamol afin de potentialiser l'effet antalgique pour traiter les douleurs modérées à sévères qui ne répondent pas aux analgésiques périphériques seuls tels que le paracétamol, l'acide acétylsalicylique ou les AINS. L'association paracétamol/codéine correspond respectivement aux doses 350 à 1000 mg et 30 à 60 mg toutes les 4 à 6 heures.

Notez que dans certains cas la codéine est à proscrire notamment dans les douleurs aiguës de la crise migraineuse. Selon l'avis des professionnels, la codéine n'appartient pas au traitement des crises migraineuses ou au traitement de fond, au contraire c'est un traitement à

éviter pour la prise en charge parce que son utilisation peut entraîner un abus médicamenteux et un comportement addictif.

Au vu des données récentes, la codéine a connu un mésusage que ça soit thérapeutique ou non thérapeutique. En terme de consommation chronique des antalgiques à base de la codéine, ce mésusage motivé par un but thérapeutique est dû à la souffrance des patients des douleurs chronique comme les céphalées ressenties lors d'une crise migraineuse et les douleurs des troubles musculosquelettiques, ce qui les incitent à administrer la codéine en automédication en dehors des indications, des posologies et de la durée de traitement recommandée par AMM tout en développant une dépendance à des médicaments d'automédication. À l'égard de mésusage avisé non thérapeutique de la codéine, on observe qu'il est pratiqué par les héroïnomanes et les consommateurs actuels ou anciens de la morphine pour soulager les symptômes de sevrage, en particulier lorsqu'ils ne sont pas capables de gérer financièrement leurs consommations en morphine ou en héroïne. Donc l'usage détourné de la codéine dans le cadre d'une polytoxicomanie ou d'une auto-substitution est largement exercé en raison de son faible prix et sa délivrance libre sans ordonnance qui en font un produit attractif. Cependant, ces dernières années le détournement d'usage de la codéine a diminué suite au développement des traitements substitutifs médicalisés. En dépit de cela le détournement d'usage de la codéine reste un phénomène d'actualité, en effet l'ANSM a émis une alerte en mars 2015 concernant l'usage abusif des spécialités de la codéine et d'autres opiacés sans ordonnance en particulier dans le cadre du Purple Drank : « usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes ».

#### **1.4. Tramadol**

Le tramadol est un analgésique de synthèse de puissance intermédiaire qui présente une analogie de structure avec la codéine ce qui justifie une faible affinité pour les récepteurs opioïdes [60].

Le tramadol est indiqué dans les douleurs d'intensité modérée à sévère, ses voies d'administration sont la voie orale, rectale, intraveineuse et intramusculaire. Sa dose quotidienne maximale est de 400 mg.

Après administration orale, le tramadol est rapidement absorbé. Sa biodisponibilité est estimée de 70% à 90% et le pic plasmatique est atteint environ de 2 heures. Il est ensuite métabolisé à 90% au niveau du foie puis éliminé totalement par les reins ; sa demi-vie d'élimination est d'environ 5 à 7 heures.

Le tramadol est un agoniste morphinique faible mais son métabolite M 1 (O-déméthyl-tramadol) a une forte affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , le rend plus puissant que la molécule mère. Il s'agit d'un mélange racémique de deux énantiomères qui agissent d'une façon synergique et complémentaire quant à l'action antalgique et n'agit pas de manière complémentaire pour les effets indésirables [60].

Le tramadol possède à la fois une activité agoniste partiel du récepteur  $\mu$  et une activité monoaminergique ; il inhibe la recapture de la sérotonine et noradrénaline d'où le nom un opioïde atypique. Des données cliniques et expérimentales indiquent que le tramadol contrairement aux agonistes opioïdes typiques présente un faible potentiel de pharmacodépendance et ne produit qu'une dépression cardiaque ou respiratoire minime [60]. En outre les études ont démontré que le nombre des cas d'accoutumance avec le tramadol est moins que celui avec les autres opioïdes. Cependant de plus en plus de cas d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage ont été signalés à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis [61]. Effectivement l'abus du tramadol est devenu une préoccupation par le fait de ses effets euphoriques, stimulants, et relaxants souhaitables qui augmentent son potentiel d'abus.

En termes des saisies mondiales, l'ONUDC a déclaré que les pays à revenu intermédiaire et faible sont en proie à une crise liée au tramadol ; particulièrement en Égypte et d'autres pays africains, l'abus de tramadol illicite chez les adolescents et les jeunes adultes aurait atteint 8,8% à 12,3%, respectivement [62]. Bien que le tramadol soit enregistré sur la liste I des substances vénéneuses et sa délivrance nécessite une prescription médicale, il est considéré l'antalgique le plus consommé en France selon les enquêtes du réseau d'addictovigilance. C'est pour ça L'ANSM à limiter le mésusage en fixant de nouvelle recommandation en ce qui concerne la durée de validité de prescription. Autrement dit l'ordonnance sera valable à 12 semaines. Au-

delà de 3 mois, une nouvelle prescription doit être établie pour continuer le traitement sous le tramadol. Ces nouvelles modalités de prescription ont fait l'objet d'un arrêté ministériel publié au Journal officiel du 16 janvier 2020 [63].

## **1.5. Autres drogues (fentanyl)**

### **1.5.1. Le fentanyl**

Le fentanyl est un puissant opioïde entièrement synthétique stimulant le récepteur  $\mu$ , a été synthétisé pour la première fois par le Dr Paul Janssen et la Janssen Company de Beerse, Belgique, en décembre 1960. Il est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine. Comme les autres agonistes opioïdes, les effets du fentanyl comprennent l'analgésie, la sensation de relaxation et d'euphorie, cette dernière étant moins prononcée qu'avec l'héroïne et la morphine, sédation, fatigue, étourdissements, hallucinations anxieuses, dépression du système respiratoire (conduisant à une apnée à doses plus élevées), diminution de la conscience, anxiété, hallucinations, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire et bradycardie, mais aussi syncope posturale et rigidité de la paroi thoracique soudaine, en particulier en cas d'administration intraveineuse.

Le fort pouvoir lipophile du fentanyl permet une diffusion rapide à travers les membranes comprenant la barrière hémato-encéphalique et les compartiments riches en lipides notamment la muqueuse buccale, par contre il est lentement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Le fentanyl est métabolisé au niveau du foie et éliminé par les reins. Sa cinétique paraît peu modifiée par l'insuffisance rénale et par l'épuration extrarénale.

Le début d'action du fentanyl et son pic plasmatique des concentrations dépendent de la dose utilisée et le mode d'administration. Le fentanyl est administré sous différentes voies : patchs transdermiques, injectable (à utilisation anesthésique), transmuqueuse orale, et voie nasale. Il est indiqué en cas des accès paroxystiques douloureux malgré un traitement de fond par opioïdes à posologie stable, en cas des douleurs chroniques sévères et enfin l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée.

Le fentanyl a été initialement abusé par le personnel de santé, comme les médecins (notamment les anesthésiologistes), les infirmières, les pharmaciens et le personnel auxiliaire qui ont facilement accès à la substance contrôlée. Cependant, des rapports épidémiologiques et médico-légaux alarmants indiquent une augmentation croissante de la consommation illicite de fentanyl par les toxicomanes d'opioïdes, y compris des sujets sous traitement d'entretien aux opioïdes de différentes classes sociales aux États-Unis, au Canada et dans plusieurs pays européens et Australie. Les données toxicologiques indiquent que l'utilisation de fentanyl est complexement liée à la polytoxicomanie. Parmi les décès principalement attribués au fentanyl, il existe d'autres substances qui sont fréquemment identifiées aux côtés du fentanyl ; telles que l'éthanol, aux drogues illicites - principalement l'héroïne, mais aussi les analogues du fentanyl, la cocaïne et les amphétamines, et les médicaments - en particulier, les benzodiazépines, l'oxycodone et l'hydrocodone [64].

Les sources principales de fentanyl sur le marché des drogues sont au nombre de deux : la production illicite et le détournement de médicaments. La plupart des abus de fentanyl en Amérique du Nord et en Europe de l'Est impliquent des drogues produites illicitement à partir de sources clandestines, alors qu'en Europe occidentale et en Australie, une part importante du fentanyl abusé provient de produits pharmaceutiques détournés [64]. Dans le cas des pays européens, la production de fentanyl illicite a généralement lieu dans des zones frontalières de l'Union européenne, telles que la Russie, la Biélorussie et l'Ukraine ; des sites de fabrication ont également été trouvés en Bulgarie, en Grèce, au Portugal et en Slovaquie. Une part importante du fentanyl et de ses précurseurs pour sa synthèse sur le marché américain et canadien des médicaments provient vraisemblablement de laboratoires asiatiques, précisément en Chine. Selon l'Office of National Drug Control Policy (ONDCP), 668 kg de poudre de fentanyl, originaire de Chine, ont été saisis aux États-Unis en 2016 [35] 40'. Le fentanyl illicite est également fabriqué au Mexique et introduit en contrebande aux États-Unis et au Canada, où il est vendu localement. On estime qu'un kilogramme de fentanyl pourrait générer entre 5 et 20 millions de dollars de contrefaçon au détail ventes [64].

## **2. Modalités de prescription et de délivrance des médicaments opiacés**

La prescription des médicaments opiacés s'effectue avec un certain formalisme ; c'est-à-dire les ordonnances contenant des spécialités à bases des opiacés, appelés aussi les stupéfiants, sont soumises à une réglementation et doivent répondre à certaines conditions de prescription et de délivrance[65] : les stupéfiants sont prescrits sur une ordonnance rédigée obligatoirement sur des feuillets extraits d'un carnet à souches, qui doit mentionner le nom et l'adresse du malade, nom, qualité du prescripteur (médecins, vétérinaires, chirurgiens-dentistes et sages-femmes) et son adresse, date de la prescription, les posologies rédigées en toutes lettres, mode d'administration et signature. La durée de la prescription des stupéfiants est limitée à 28 jours non-renouvelable, parfois la durée de traitement peut être réduite à 3 jours, 7 jours ou 14 jours selon le traitement. Puis le pharmacien s'occupe de la délivrance en respectant les conditions fixées par le régime juridique des stupéfiants. Il est à noter que le pharmacien doit transcrire immédiatement cette ordonnance dans le registre spécial (l'ordonnancier) sans aucun blanc, rature, ni surcharge (l'ordonnancier doit être conservé pendant dix ans) et que l'original de l'ordonnance doit être réservé pour une période de 3 ans par le pharmacien d'officine.

Les spécialités à base du tramadol et de codéine, sont classées comme des médicaments appartenant à la liste 1 ou tableau A des médicaments. Contrairement aux stupéfiants la détention peut se faire dans les 3 mois suivant la date indiquée dans la prescription. Cette dernière peut être renouvelée jusqu'à 1 an.

## **3. Héroïne**

L'héroïne ou (diacétylmorphine) est un opioïde hautement addictif semi-synthétisé de la morphine. Elle existe principalement sous deux formes de poudre ; une poudre blanche très fine, pure et légère au goût amer « L'héroïne chlorhydrate » composée de sels solubles dans l'eau, c'est la forme acide ou une poudre brune granuleuse « L'héroïne brune », c'est la forme basique. Cette dernière est composée de 30% à 50% d'héroïne associée à d'autres produits tels que caféine, paracétamol, excipients, autres drogues, et les médicaments (benzodiazépines ou barbituriques).

L'aspect et la couleur de l'héroïne dépend de sa pureté ; autrement dit la couleur de poudre peut varier allant du beige au grise ou rosâtre... selon les additifs. Elle est disponible également sous forme pâteuse ou solide de couleur noirâtre due aux impuretés appelé black tar.



**Figure 14 : différents aspects de l'héroïne [66]**

L'apparence de l'héroïne permet de prédire le pays originaire ; par exemple lorsque le produit est très pur, elle est issue du "Triangle d'or" (aux frontières de la Birmanie, du Laos et de la Thaïlande) par contre s'il est brun ou beige, elle provient d'Afghanistan.

### **3.1. Mode d'administration**

Le choix du produit ainsi que son mode d'administration par les toxicomanes sont en fonction de l'intensité et la rapidité des effets recherchés. L'héroïne est une substance d'action rapide et efficace, elle est consommée généralement par les 18-25 ans. L'héroïne peut être administrée par voie orale ; mais en raison du son premier passage hépatique important, l'administration orale présente peu d'intérêt pour les toxicomanes car toute l'héroïne est convertie en morphine dans le foie avant de retourner au cerveau, de sorte que son administration soit la même que la morphine. Elle peut être sniffée, en traversant la muqueuse

nasale avant de gagner le sang, fumée seule ou mélangée à du cannabis ou du tabac dans une pipe classique ou une pipe à l'eau ou bien en inhalant la fumée à travers une paille tout en brûlant doucement la poudre sur un papier d'aluminium ; cette pratique est appelée « chassant le dragon » (voir figure 15). L'héroïne est surtout employée par voie intraveineuse (bras, jambe, cheville, pied...) par les toxicomanes en raison de son effet violent le « flash » ; une sensation forte de type orgasmique c'est-à-dire euphorique suivi de somnolence. Parfois l'héroïne est associée avec la cocaïne sous le nom de speedball. Donc l'héroïne est employée dans le cadre de la polytoxicomanie.



**Figure 15 : les différentes modes de consommation de l'héroïne [66].**

### **3.2. Métabolisme**

Une fois que l'héroïne pénètre dans l'organisme et en raison de sa liposolubilité, elle franchit la barrière hémato-encéphalique plus rapidement que la morphine et ensuite elle est désacétylée en 6-monoacétylmorphine puis désacétylée en morphine. C'est pour ça elle est considérée comme une prodrogue qui agit par ses métabolites. Par conséquent, sa durée de vie plasmatique est très courte, environ 3 à 10 minutes.

La molécule ne se trouve pas dans l'urine. D'autre part, ses métabolites peuvent être détectés jusqu'à 7 heures après l'utilisation du produit.

### **3.3. Effet pharmacologique**

#### **3.3.1. L'effet immédiat**

Un effet « flash » se manifeste, il correspond à une sensation de plaisir brusque et intense, et d'euphorie. Cette sensation est accompagnée de certaines modifications physiologiques telles que : la sècheresse buccale, le réchauffement cutané, le myosis, lourdeurs des membres, hypotension, hyperglycémie, bradycardie, des nausées et des vomissements souvent lors des premières prises qui s'atténuent au fil de temps. Ensuite une phase de somnolence, une sensation de bien-être nommée « Planète », s'installe et se traduit par un ralentissement des fonctions respiratoires, cardiaques, et cérébrales. Cette phase peut durer plusieurs heures. Parfois l'overdose peut provoquer une dépression et coma qui peut aller jusqu'au décès. Enfin il y a un retour à la réalité et l'insatisfaction appelée la descente.

#### **3.3.2. L'effet à long terme**

Quelle que soit la façon dont ils ingèrent la drogue, les consommateurs d'héroïne chroniques éprouvent une variété des complications médicales :

⇒ *Sur le plan psychique* : les consommateurs souffrent de l'insomnie, les troubles de l'humeur tels que la dépression et le trouble de la personnalité antisociale ; c'est à dire l'heroïnomane présente un état d'indifférence envers autre chose que la drogue et qui s'accompagne d'une détérioration des performances intellectuelles.

⇒ *Sur le plan physique* : les hommes souffrent souvent de dysfonctionnement sexuel et les cycles menstruels des femmes deviennent souvent irréguliers. On trouve aussi que les consommateurs de l'héroïne à long terme présentent une faiblesse de masse osseuse et parfois d'ostéoporose [67], une altération de la dentition et inflammation de la gencive, une constipation fréquente, perte de l'appétit et l'altération de l'état général. Il existe également des conséquences spécifiques liées aux différentes voies d'administration. Par exemple, les personnes qui reniflent de l'héroïne à plusieurs reprises peuvent endommager les tissus muqueux de leur nez et perforer la cloison nasale (le tissu qui sépare les voies nasales). Les conséquences médicales de l'injection chronique comprennent des veines cicatrisées et / ou effondrées, des infections bactériennes des vaisseaux sanguins et des valves cardiaques, des abcès et d'autres infections des tissus mous. De nombreux additifs contenus dans l'héroïne de rue peuvent inclure des substances qui ne se dissolvent pas facilement et qui obstruent les vaisseaux sanguins menant aux poumons, au foie, aux reins ou au cerveau. Cela peut provoquer une infection ou même la mort de petites plaques de cellules dans les organes vitaux. Les réactions immunitaires à ces contaminants ou à d'autres peuvent causer de l'arthrite ou d'autres problèmes rhumatologiques. Le partage de matériel d'injection ou de liquides peut entraîner certaines des conséquences les plus graves de l'abus d'héroïne - infections par les hépatites B et C, VIH et une foule d'autres virus transmissibles par le sang, que les toxicomanes peuvent ensuite transmettre à leurs partenaires sexuels et les enfants.

### **3.4. La tolérance et le syndrome de sevrage**

La consommation répétée d'héroïne modifie la structure physique et la physiologie du cerveau, elle provoque un déséquilibre à long terme dans les systèmes neuronaux et hormonaux qui ne sont pas facilement inversés. Des études ont montré une certaine détérioration de la substance blanche du cerveau due à la consommation d'héroïne, ce qui peut affecter la capacité de réguler le comportement et les réponses aux situations stressantes.

L'héroïne est une substance très addictive qui cause des degrés profonds de **tolérance** et de **dépendance physique**. La tolérance se produit lorsque l'héroïne est de plus en plus

nécessaire pour obtenir les mêmes effets, autrement dit il faut augmenter les doses de l'héroïne et les fréquences de prises pour atteindre l'effet ressenti lors des premières prises. Avec la dépendance physique, le corps s'adapte à la présence d'héroïne et des symptômes de sevrage surviennent si l'utilisation est brusquement réduite ou arrêtée.

Le syndrome de sevrage se caractérise principalement par une forte activité adrénergique, qui constitue un état de « stress » endogène. Les premiers signes commencent 6 à 12 heures après la dernière consommation de drogue et se termine après 12 à 24 heures. Il dure environ une semaine puis diminue : finalement le toxicomane est physiquement désintoxiqué. Parfois certains consommateurs peuvent signaler des signes de sevrage permanents pendant des mois. Ce syndrome se manifeste par des symptômes physiques et un profond malaise psychologique. Les douleurs sont de types osseuses, viscérales et musculaires [68].

⇒ Au niveau digestif : anorexie, crampes d'estomac, les nausées surtout, ensuite les vomissements, une diarrhée qui peut pousser à une déshydratation.

⇒ Les signes neurovégétatifs sont : frissons, sueurs, chaud et froid, rhinorrhée, bâillements, chair de poule, tremblements, mydriase.

Pendant cette période de sevrage, le toxicomane est torturé par l'envie d'administrer la drogue : l'indétermination, les tentations ne feront qu'accroître tous ces signes. Le sevrage peut être traumatisant, mais grâce aux traitements actuels (notamment l'utilisation d'opioïdes comme la méthadone) rendent ces syndromes "héroïque" encore plus rares. Après cette période aiguë, le patient est parfois dans un état de fragilité mentale, extrêmement émotif et très sensible à tout événement [68].

Pour conclure, la consommation régulière d'héroïne entraîne souvent une dépendance extrême - une maladie chronique récurrente qui va au-delà de la dépendance physique et se caractérise par l'envie irrésistible et recherche incontrôlable de drogues quelles qu'en soient les conséquences. Une fois qu'une personne devient dépendante à l'héroïne, la recherche et la consommation de la drogue deviennent son objectif principal dans la vie.

### 3.5. Positionnement de consommation d'héroïne par rapport aux autres drogues illicites

Comme nous l'avons déjà vu l'héroïne est la principale source de préoccupation en Europe, car elle augmente largement les coûts sanitaires et sociaux liés aux drogues en étant l'opioïde illicite le plus répandu sur le marché européen. D'après l'ONUDC, la quantité d'héroïne saisie en 2017 a augmenté de 13 % de plus qu'en 2016, soit 103 tonnes. Cependant, la comparaison de la consommation d'héroïne avec celle de la cocaïne, d'hallucinogènes, d'amphétamines et du MDMA/ecstasy selon l'OFDT, a révélé une augmentation faible de la consommation de l'héroïne depuis le début des années 1990, qui a évolué par la suite entre 2000 et 2005 et actuellement se trouve dans une phase stabilité (Voir la figure 16)

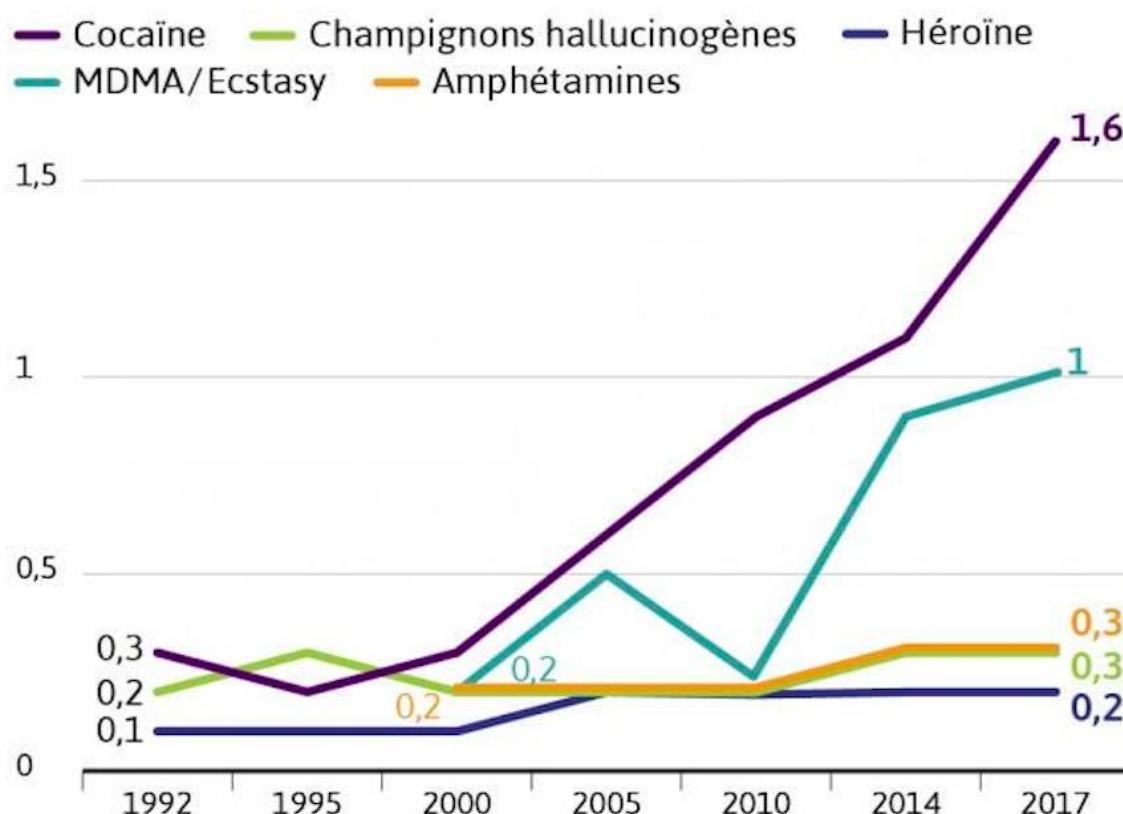


Figure 16 : part des 18-64ans ayant consommé au cours de l'année une des principales drogues illicites hors le cannabis en pourcentage. [69]

### **3.6. Héroïne et overdose (un risque réel)**

La surdose ou overdose est une urgence médicale potentiellement mortelle. Elle se manifeste au moment où la quantité d'héroïne inhalée ou injectée dépasse la limite tolérée par le corps humain. En fonction des habitudes de consommation, cette limite varie d'un usager à l'autre. Elle se produit le plus souvent : à fortes doses d'héroïne, après une abstinence prolongée (cure de sevrage ou séjour en prison), associée aux benzodiazépines ou l'alcool. Parfois en cas de première dose, lorsqu'une personne fait une surdose, des troubles apparaissent rapidement suivant les minutes de l'administration notamment ; engourdissement du corps et de l'esprit qui s'accompagne d'indifférence envers le monde extérieur, respiration anormalement lente et moins profonde, hypothermie, bleuissement des lèvres, des mains et des pieds en raison de manque du taux d'oxygène, rythme cardiaque lent et une hypotension, œdème aigu du poumon. La personne peut entrer dans le coma ou même mourir.

Malgré les mesures réglementaires et l'application de la loi destinée à freiner la prescription inappropriée d'usage non médicale d'opioïdes sur ordonnance aux États-Unis, l'épidémie d'opioïdes a continué de s'étendre, en raison de l'augmentation récente de la consommation d'héroïne et des décès par surdose liés à l'héroïne. De 2010 à 2015, le pourcentage de décès par surdose d'héroïne a triplé, passant de 8% à 25% à l'échelle nationale, tandis qu'au cours de la même période, les décès par surdose impliquant des analgésiques opioïdes ont diminué de 29% à 24%. En 2016, l'héroïne était impliquée dans 55% de toutes les surdoses mortelles, tandis que l'usage non médicale d'opioïdes sur ordonnance n'était impliqué que dans 18%. Les jeunes adultes sont la population touchée par ces tendances ; Au cours de la dernière décennie, les 18-25 ans avaient le taux de consommation d'héroïne le plus élevé de tous les groupes d'âge. Cette augmentation de décès par surdose d'héroïne est due à la transition vers l'héroïne, autrement dit les nouveaux consommateurs d'héroïne ont commencé à consommer des opioïdes avec l'usage non médical, ensuite ils ont passé à l'héroïne, motivés par le coût moins cher de l'héroïne et l'accessibilité au produit.

## **VI. Toxicomanie aux opiacés**

### **1. Intoxications aiguë**

Selon l'OMS, l'intoxication aiguë fait référence à une intoxication d'une importance dite clinique. Il s'agit d'un état transitoire suite à l'administration d'une dose toxique d'un produit en une seule prise, produisant, en cas d'une substance psychoactive, un déséquilibre au niveau des fonctions de perception, de conscience, et des réponses psychophysiologiques. L'intoxication dépend de la dose toxique de substance administrée. Pourtant les analgésiques opioïdes n'ont pas une dose maximale déterminée, elle est spécifique à chaque personne et correspond à la dose à laquelle surviennent les effets indésirables. L'intoxication peut être volontaire ou accidentelle.

En cas d'une intoxication aiguë aux opioïdes, la triade classique du coma, de la dépression respiratoire et des pupilles ponctuelles est commune à tous les agonistes opioïdes (chez les individus tolérants à la mépéridine, les pupilles peuvent être dilatées). L'hypoventilation entraîne une hypoxémie et une cyanose marquées, un œdème pulmonaire aigu mis en évidence par des expectorations roses et mousseuses peut survenir, en particulier avec une surdose d'héroïne. Les nausées et les vomissements peuvent être importants. L'hypotension, résultant d'une ischémie cérébrale, se développe progressivement et peut éventuellement conduire à un choc circulatoire.

Le traitement de choix est l'administration IV rapide de 0,4 mg de naloxone, répétée si nécessaire à des intervalles de 2 à 3 minutes [70]. Une amélioration spectaculaire se produit en quelques minutes, avec une ventilation et une dilatation améliorée des pupilles ponctuelles. Le patient doit être étroitement surveillé car l'effet de l'antagoniste ne dure que 1 à 4 heures. La surveillance est particulièrement importante en cas de surdosage de méthadone, car la dépression respiratoire peut durer 48 heures. Si les signes vitaux reviennent à la normale, aucune tentative ne doit être faite pour réveiller le patient avec de la naloxone supplémentaire car si le patient est opioïde-dépendant, de fortes doses de l'antagoniste peuvent déclencher un syndrome de sevrage aigu [70].

Auparavant, l'utilisation de la naloxone était autorisée uniquement dans le milieu hospitalier. Cependant, compte tenu du fait que les décès due à une surdose d'opioïdes, due en grande partie à l'abus d'ordonnances, avaient régulièrement augmenté depuis 2000, la naloxone administrée par une auto injection a été rendue disponible en 2014 sur ordonnance à l'usage des membres de la famille ou des soignants des toxicomanes opioïdes.

## **2. Intoxication chronique**

Comme on l'a cité auparavant, l'usage des opioïdes à long terme engendre une tolérance, et une dépendance qui se manifeste par des signes physiques et psychiques. De plus les autorités de santé publique ont décrit, avec une inquiétude croissante, une augmentation de la morbidité (présence des complications d'ordre sanitaire et sociale) et de la mortalité associée à l'utilisation chronique d'analgésiques opioïdes. Ce qui rend la prise en charge et le pronostic vital plus difficile malgré l'implication des usagers de drogues dans des programmes de la prise en charge.

### **2.1. Les complications sanitaires**

#### **2.1.1. Les pathologies pulmonaires**

##### **• L'œdème pulmonaire**

Plusieurs études ont décrit que l'Œdème Pulmonaire Aigue survient simultanément à la prise l'héroïne, généralement en cas de surdosage [71]. Cela commence rapidement et peut apparaître le plus souvent 24heures après l'injection et rarement après le sniff de l'héroïne. De nombreux mécanismes ont été rapportés ; la déficience cardiaque soudaine, l'hypoxie, et les actions nocives de l'héroïne et des agents de coupes.

##### **• Les pneumopathies d'inhalations**

Comme les opiacés provoquent des troubles de conscience et / ou un effet émétisant, l'usager des opiacés peut inhaler un contenu gastrique ou oro-pharyngé par inconscience. Ce qui peut engendrer des effets dont la gravité varie de l'asphyxie brutale à l'infection broncho-pulmonaire.

## • Exacerbation d'asthme

Des études rapportaient l'existence d'une relation temporelle entre l'usage d'héroïne et l'aggravation de l'asthme [71]. Différents mécanismes ont été proposés pour justifier l'exacerbation de l'asthme chez les usagers d'héroïne. (Voir Figure 17)

| Mécanisme                                                                                                                                             | Conséquences                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mécanisme direct (non allergique)</b>                                                                                                              |                                                                                                                                |
| Libération de médiateurs inflammatoires préformés, notamment d'histamine par dégranulation des mastocytes                                             | Bronchoconstriction<br>Augmentation de la perméabilité capillaire<br>Vasodilatation<br>Œdème local                             |
| <b>Mécanisme allergique</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                |
| Anaphylaxie ou hypersensibilité<br>Augmentation des polynucléaires basophiles et éosinophiles                                                         |                                                                                                                                |
| <b>Inhibition réversible des cholinestérases</b>                                                                                                      |                                                                                                                                |
| Augmentation des concentrations d'acétylcholine                                                                                                       | Bronchoconstriction                                                                                                            |
| <b>Irritation et inflammation non spécifique des voies aériennes</b>                                                                                  |                                                                                                                                |
| Agression thermique directe des voies aériennes<br>Irritation de la muqueuse par les impuretés, agents de coupe et vapeurs dégagées par la combustion | Bronchoconstriction<br>Inflammation des voies aériennes                                                                        |
| <b>Action sur le système nerveux central</b>                                                                                                          |                                                                                                                                |
| Dépression respiratoire d'origine centrale                                                                                                            | Augmentation de la sévérité des exacerbations de l'asthme<br>Hypoventilation alvéolaire favorisant un arrêt cardiorespiratoire |
| Diminution de la perception de la dyspnée (au cours des surdoses)                                                                                     | Retard à consulter et retard au traitement<br>Augmentation de la sévérité de l'asthme (risque de décès)                        |

**Figure 17 : Mécanismes physiopathologiques des exacerbations d'asthme liées à la consommation d'opiacés [71].**

## • Les pneumopathies infectieuses

Les infections respiratoires sont fréquentes chez les usagers de l'héroïne par voie IV ou par voie inhalée, à cause de la diminution des défenses locales. En d'autres termes la diminution de l'efficacité de l'immunité naturelle ou acquise influence les complications des infections virales ou bactériennes.

### **2.1.2. Les pathologies dermatologiques**

La présence des manifestations cutanées chez les toxicomanes est due à la fois à la nature de la drogue et à la voie d'administration. La prise des opiacés par voie intraveineuse provoque des lésions locales : la pigmentation des veines, la thrombophlébite, les veines sclérosées ainsi que les ulcères nécrotiques et la cellulite. D'une autre part l'injection sous-cutanée engendre des nodules aux points d'injection qui se développent en abcès. Concernant le type de drogue utilisée, la prise de l'héroïne en général est responsable des poussées urticaire, du prurit et des lésions de grattage associées. Cependant l'injection de l'héroïne brune diluée dans le jus de citron s'est accompagnée d'un syndrome comprenant les folliculites, les pustules cutanées, l'atteinte oculaire et ostéo-articulaire par *Candida Albicans*. En outre les cicatrices sont les principales caractéristiques d'un toxicomane, y compris les cicatrices linéaires sur les trajets veineux, et les pop scars qui résultent des injections intradermiques directes d'héroïne. Donc la peau est un bon indicateur de l'état du toxicomane [72].

### **2.1.3. Les pathologies cardiovasculaires**

#### **• Effets cardiaques**

L'action stimulante du système parasympathique par les opiacés a pour effet, une bradycardie associée à une accélération de l'apparition de certains troubles du rythme : la fibrillation auriculaire, le rythme idioventriculaire, et la fibrillation ventriculaire.

Le risque cardiaque majeur lié à l'usage de l'héroïne par voie IV, est celui de l'endocardite bactérienne. Cette dernière est due au manque d'asepsie de matériel d'injection utilisé, la présence des contaminants dans les solvants injectés, et enfin l'absence de l'hygiène corporelle des usagers.

#### **Effets vasculaires**

En dehors de l'effet hypotenseur qui est en rapport avec la vasodilatation veineuse et artériolaire, l'injection régulière des drogues provoque une lésion des veines aboutissant le plus souvent à une veinite. La conséquence à long terme est la destruction du système veineux périphérique. Cela incite le toxicomane à exploiter des sites d'injection de plus en plus septiques.

## **2.1.4. Risques infectieux**

### **2.1.4.1. Infection à VIH**

La consommation de drogues injectables est un facteur de risque bien établi de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le monde, les utilisateurs de drogues injectables (UDI) représentent plus de 40% des nouvelles infections à VIH dans certains pays [73]. En partageant des aiguilles et des seringues contaminées, l'injection de drogues rend les gens plus vulnérables à l'acquisition du VIH, et les consommateurs de drogues infectés par le VIH ont constamment un risque accru de progression vers le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et la mort par rapport aux patients infectés par le VIH par d'autres voies de transmission.

De plus, il existe d'autres facteurs qui interviennent dans la contamination par le VIH : le niveau socio-économique bas, la qualité de vie médiocre, des conduites sexuelles non protégées, l'usage élevé des injections, et l'association intraveineuse avec d'autres drogues illicites conduisant à un geste à risque.

D'une part, les UDI sont plus susceptibles d'être associés à une probabilité réduite de se voir prescrire un traitement antirétroviral, à une mauvaise observance du traitement et à une rétention réduite dans les soins qui se traduisent par une progression plus rapide de la maladie et une mortalité plus élevée dans cette population [73].

### **2.1.4.2. Hépatites virales**

Les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) se transmettent de la même manière que le virus VIH. Cependant, comme la prise en charge du VIH est nécessaire en premier lieu, la prise en charge de l'hépatite est toujours au deuxième plan.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est devenue une menace de santé publique en raison de son association avec des maladies graves comme l'hépatite chronique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'une maladie potentiellement mortelle qui attaque le foie. Les personnes infectées par le virus ne présentent généralement aucun symptôme pendant de nombreuses années, de sorte qu'elles sont rarement diagnostiquées.

Les utilisateurs de drogues intraveineuses sont l'un des groupes où la prévalence de l'infection par le VHC est la plus élevée. Ce groupe présente un risque d'infection significativement plus élevé que les utilisateurs de drogues non injectables ou les personnes qui ne consomment pas de drogues illégales. Actuellement ce groupe représente de 60% à 90% des nouveaux cas.

### **2.1.5. Troubles psychiatriques**

Les troubles psychiatriques peuvent être résumés en tant que troubles de l'humeur, troubles anxieux, troubles de personnalité, et psychose ou épisodes dépressifs. La prévalence de ces troubles psychiatriques chez les toxicomanes, est plus élevée que dans la population générale. Effectivement, les toxicomanes ont cinq fois plus de troubles d'humeur, qui peuvent être traités, selon l'état du patient, soit par un traitement de substitution aux opiacés, soit par un traitement spécifique. Ajoutons que l'incidence des troubles anxieux est trois fois supérieure à celle de la population générale. Ces troubles anxieux se manifestent généralement par sevrage. Concernant les troubles schizophréniques, ils sont difficiles de les distinguer des symptômes d'anxiété. Les troubles schizophréniques entraînent une consommation importante des toxiques illégaux et légaux. La coprescription d'un antipsychotique et la méthadone est indispensable. Enfin, la personnalité psychopathique est souvent retrouvée chez les toxicomanes, cette caractéristique qui augmente le risque d'un comportement inapproprié.

### **2.1.6. Les complications obstétricales**

Une intoxication chronique aux opioïdes peut entraîner : une naissance prématurée, retard de croissance intra-utérin, décès fœtal in utero. Les nouveau-nés développent quelques jours après l'accouchement un syndrome de sevrage qui se traduit par l'insomnie, les tremblements, la diarrhée, les vomissements, la fièvre, la rhinorrhée, l'hyperréflexie, la détresse respiratoire. La néonatalogie est souvent nécessaire.

### **2.1.7. Pathologies diverses**

En dehors de ces troubles, elles existent d'autres complications telles que :

Les affections ostéo-articulaires d'origine infectieux, les maladies sexuellement transmissibles, et la dénutrition. Cette dernière est favorisée par la nature anorexigène des toxiques employés, et le pouvoir d'achats consacré totalement aux drogues.

### **2.2. Les complications sociales**

La recherche et l'administration de drogue contrôle le mode de vie du toxicomane, c'est-à-dire le seul but dans sa vie est de trouver la drogue. Cela conduit par la suite à des conséquences néfastes ; la perte de travail par la diminution des performances intellectuelles, donc le toxicomane se retrouve dans des situations financières catastrophiques qui affectent non seulement l'usager de drogue mais aussi leurs proches qui dépendent des mêmes ressources financières. La difficulté à maintenir un comportement honnête et responsable avec les proches ainsi que le maintien d'un comportement agressif et dangereux envers eux induisent à la rupture des relations familiales, dans certains cas le toxicomane se retrouve rejeté, seul et sans logement. Afin de payer ses besoins en drogue, le toxicomane peut même recourir au vol ou à toute autre activité illégale, ce qui lui rend vulnérable à de nouvelles pertes de revenus.



*DEUXIEME PARTIE :  
Dispositif de prise en charge  
de la toxicomanie*

## **I. Sevrage direct**

Le sevrage direct ne peut être réalisé que dans une structure hospitalière professionnelle, et uniquement pour des patients motivés dont la consommation de drogue est encore récente et bénéficie de relations sociales fortes. Le sevrage aigu des opiacés peut être géré avec succès par la prescription des alpha-2 agonistes (Clonidine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anticholinergiques, des antiacides, des spasmolytiques, et les antalgiques permettant l'atténuation des signes de manque. L'insomnie, l'agitation et l'anxiété doivent être gérées par les sédatifs tels que l'hydroxyzine, alimémazine, etc. La prescription de benzodiazépines n'est pas recommandée (risque de transfert de dépendance). S'ils ne peuvent être évités, ils doivent être utilisés à la dose la plus faible possible et pendant la durée la plus courte possible.

## **II. Introduction des traitements de substitution aux opioïdes (TSO)**

### **1. Définition et objectifs**

Le traitement substitutif aux opiacés (TSO), est une thérapie destinée à la prise en charge des personnes pharmacodépendantes aux opiacés (abus des drogues illicites, l'usage des opioïdes sur ordonnances à des fins non médicales). C'est un traitement associé à des interventions psychosociales, basé sur la substitution de la drogue par un produit similaire et actif sur les récepteurs aux opioïdes [74]. Il s'agit de l'administration de quantités contrôlées d'opioïdes à action plus longue avec moins d'effets euphoriques. Le traitement de substitution aux opioïdes implique souvent l'utilisation de médicaments à long terme, voire à vie. Les deux thérapies de substitution les plus courantes sont la méthadone et la Buprénorphine. Environ un quart des personnes souffrant de toxicomanie aux opioïdes ont reçu un traitement d'entretien à la méthadone, ce qui en fait le traitement de remplacement le plus couramment utilisé pour la toxicomanie aux opioïdes.

Le TSO est reconnue comme le traitement pharmacologique le plus efficace pour les patients souffrant de dépendance aux opioïdes. Sur le plan psychopharmacologique, les TSO

sont bien plus efficaces que les approches non pharmacologiques pour retenir les patients et pour maintenir l'abstinence des patients [74] :

- ⇒ De l'héroïne ou d'autres opiacés illicites,
- ⇒ Des opioïdes sur ordonnances à des fins non médicales.

Les objectifs de la pharmacothérapie par agonistes aux opioïdes comprennent [75] :

- ⇒ La prévention ou la réduction de symptomatologie de sevrage et de tolérance ;
- ⇒ La prévention ou la réduction du besoin impérieux de drogue ;
- ⇒ La minimisation au maximum du risque de morbidité (VIH, les infections virales de l'hépatites) et de mortalité due à une overdose ou un comportement criminel,
- ⇒ La prévention de la rechute à la toxicomanie,
- ⇒ Le retour à la normalité de la fonction physiologique perturbée par l'abus de drogues,
- ⇒ La stabilisation psychique et la réhabilitation sociale que ça soit professionnelle ou familiale.

En guise de conclusion, la stratégie vise donc à libérer l'utilisateur de la recherche compulsive de drogue et à empêcher l'utilisateur d'affronter seul le produit, afin qu'il puisse apprendre à se libérer des forts effets psychologiques provoqués par la drogue pour améliorer sa qualité de vie.

## **2. Les traitements de substitution aux opioïdes au Maroc**

En 1997, le Maroc a discuté le premier article traitant l'importance de l'introduction des TSO. Cet article a proposé un exemple de plan de maintenance à la méthadone conforme au contexte socioculturel marocain [65]. Dix ans après sa publication, la méthadone a été inscrite au Maroc dans le contexte du plan d'action national de Réduction des Risques RDR 2008-2011 [77]. En 2009, la méthadone a obtenu l'autorisation de mise sur le marché, ensuite elle a été enregistrée dans la liste des médicaments essentiels du ministère de la Santé.

La phase primitive du programme national méthadone a renforcé le développement des infrastructures de soins et la formation de ressources humaines qualifiées pour la toxicomanie [77], plus spécifiquement :

- ⇒ Ouverture de Diplôme Universitaire en matière d'addictologie dans les facultés de médecine et pharmacie de Casablanca (2008) et Rabat (2009) ;
- ⇒ Formation des médecins généralistes en addictologie, des psychiatres et du personnel de centres d'addictologie dans le cadre de réduction des risques et des dégâts associés à l'utilisation des substances psychoactives ;
- ⇒ L'augmentation du nombre d'infirmiers spécialisés en psychiatrie ;

L'introduction, à titre pilote, du traitement de substitution aux opioïdes aux toxicomanes, a été le 29 juin 2010 dans trois centres (Casablanca, Tanger et Salé).

Le succès de la phase pilote a permis au programme de s'étendre au 30 juin 2016 à trois autres centres (Tanger, Nador et Tétouan). Actuellement le Maroc dispose 14 unités du traitement de substitution aux opioïdes par la méthadone.

### **3. Cadre juridique au Maroc**

Selon le dahir de 1922 lié aux substances vénéneuses, la méthadone a été qualifiée en tant que stupéfiant sur le plan national (Tableau B). Elle est régie également par le régime de contrôle international aux termes de la Convention de 1961 sur les Stupéfiants [78].

Le statut juridique de la méthadone exigeait une coordination des pratiques et des procédures au niveau national, afin de garantir l'accès au produit et son usage en toute sécurité par les toxicomanes, tout en évitant l'abus et les détournements possibles. Cela a incité la Direction de l'Epidémiologie et de la Lutte contre les Maladies (DELM) à rédiger un manuel de gestion de la méthadone en considérant l'ensemble des étapes d'approvisionnement, de détention, de prescription et de délivrance de ce produit et en respectant les exigences de la réglementation en vigueur [78].

## **4. Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)**

### **4.1. Méthadone**

La méthadone est un opioïde de synthèse. Comme il s'agit d'un agoniste pur des récepteurs opiacés plus particulièrement les récepteurs mu, la méthadone est dotée des propriétés analgésiques, antitussives et responsables d'un syndrome de dépendance pharmacologique. Pourtant son activité euphorisante est faible.

La méthadone est indiquée dans : la désintoxication des opioïdes (une étape nécessaire pour faire passer les patients d'une utilisation illicite d'opioïdes à un traitement d'entretien aux opioïdes), et le traitement d'entretien des toxicomanes.

#### **4.1.1. Présentation et dosage**

La méthadone existe actuellement au Maroc sous forme de sirop de chlorhydrate de méthadone conditionné dans un flacon de 1 litre à concentration de 10 grammes. Donc 10 mg de méthadone sont contenus dans 1ml. La méthadone est administrée en une seule prise quotidienne à l'écart de tout autre traitement et de préférence le matin.

L'administration de la méthadone par voie orale évite le besoin d'injection, de surcroît elle limite l'effet psychotrope immédiat pendant l'injection de l'héroïne en vertu du prolongement du temps d'absorption. Ainsi, la méthadone a un profil plus avantageux.

#### **4.1.2. Pharmacocinétique**

Le sirop est composé d'un mélange racémique des isomères de la méthadone, l'isomère lévogyre étant le plus actif pharmacologiquement et le plus toxique. Le tableau ci-dessous récapitule les caractéristiques pharmacocinétiques de la méthadone [78].

**Tableau 2 : Pharmacocinétique de la Méthadone [79]**

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Absorption</b>   | La méthadone possède un caractère liposoluble qui lui confère une absorption quasiment complète par voie digestive. Donc la biodisponibilité atteint 90-95%. Ajoutons que le pic plasmatique apparaît dans 4heures.                                                                                                                            |
| <b>Distribution</b> | La méthadone est liée fortement aux protéines plasmatiques (60% à 90% à l'albumine) et d'autres protéines tissulaires. Cela justifie les effets cumulatifs et la vitesse d'élimination lente ainsi que les concentrations tissulaires importantes (rein, poumon, foie). La demi-vie est longue, varie de 13 à 47 heures (moyenne : 25 heures). |
| <b>Métabolisme</b>  | La méthadone est métabolisée essentiellement au niveau du foie où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Son métabolisme se produit par le biais du système CYP 450. Les métabolites obtenus sont inactifs.                                                                                                       |
| <b>Élimination</b>  | Élimination de méthadone s'effectue principalement par voie urinaire (20% sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée). Elle est aussi excrétée par les fèces via la bile sous forme métabolisée en outre une partie est éliminée dans la sueur et la salive.                                                                           |

### **4.1.3. Réglementation et prescription**

#### **4.1.3.1. Commande et livraison**

D'après le guide national des aspects réglementaires de la gestion de la méthadone, la commande de méthadone est assurée par le pharmacien remontant à la délégation ou au centre hospitalier universitaire (CHU). Cette commande, établie par le pharmacien responsable de la gestion de la méthadone, s'effectue obligatoirement via un carnet de commandes à trois volets qui lui est délivré par la Direction du Médicament et de la Pharmacie - Service des Stupéfiants. Le pharmacien est dans l'obligation d'avoir un registre spécial aux substances du tableau B (Stupéfiants), pour inscrire les quantités de méthadone fournies par le service d'approvisionnement (entrées) et les quantités renvoyées au médecin du centre d'addictologie (sorties), et pour maintenir la balance de ce mouvement. Le registre doit être conservé pendant 10 ans pour être présenté à tout contrôle ou inspection [78].

Au niveau du centre, le médecin addictologue prend en charge la réception et la gestion de la méthadone. En utilisant un bon de commande interne à deux volets, le pharmacien responsable reçoit de la part du médecin concerné une demande écrite. Après la livraison, tant le pharmacien que le médecin responsable sont censés garder respectivement la première et la deuxième partie du bon de commande pendant trois ans afin de la présenter à l'autorité compétente en cas d'inspection.

Comme la méthadone est classée en tant que stupéfiants, le responsable de la dispensation du centre d'addictologie est obligé de la conserver dans une armoire sécurisée fermée à clef. Le réapprovisionnement de l'armoire s'effectue en dehors des horaires d'ouverture au public, notamment les patients.

#### **4.1.3.2. Prescription et dispensation**

Seul le médecin pratiquant au centre d'addictologie a le droit de prescrire la méthadone en utilisant une ordonnance extraite d'un carnet à souches. L'infirmier spécialiste en psychiatrie assure la dispensation quotidienne. Selon l'état du patient ; en cas de stabilité, le médecin pourra lui prescrire jusqu'à 28 jours de traitement dans le cadre d'un emport à domicile de méthadone

ou pendant un voyage à l'intérieur du Maroc. Dans certains cas le médecin délivre un certificat qui prouve que le patient est bénéficiaire d'un traitement de substitution aux opiacés en précisant la quantité de méthadone autorisée à l'export.

#### **4.1.3.3. Élimination**

L'élimination de la méthadone inapte à l'usage thérapeutique (altérée, périmée, retournée ou avariée par l'utilisateur) se réalise selon les instructions de la procédure d'élimination des stupéfiants et/ou psychotropes impropres indiquée par la Circulaire du Ministère de la Santé n°12 du 12 Mars 2015. En d'autres termes le pharmacien responsable de la gestion de la méthadone doit envoyer un écrit, un mois avant l'opération prévue de destruction, au délégué / ou médecin chef de l'hôpital en mentionnant, les numéros de lots, les quantités, dates de péremption et le procédé de dénaturation proposé pour la destruction. Les documents de la destruction seront conservés pendant dix ans et pourront être fournis aux autorités de contrôle en cas d'inspection.

#### **4.1.4. Mise en place du traitement et suivi**

D'après le guide Pratique de la Thérapie de Maintenance à la Méthadone au Maroc, le traitement de substitution à la méthadone se déroule en trois étapes : Inclusion/stabilisation, entretien et sevrage [79].

**Étape d'inclusion/stabilisation :** comme son nom l'indique, cette étape vise à obtenir l'approbation du patient au traitement et la stabilité fonctionnelle en termes de consommation de drogue et de besoins psychosociaux immédiats.

**Étape d'entretien :** cette phase met l'accent sur des objectifs du moyen et long terme. C'est-à-dire après l'adhésion du patient au traitement ainsi que la stabilité vis-à-vis la consommation des drogues, elle vise à la réinsertion professionnelle et familiale, le traitement des comorbidités.

**Étape de réduction de dosage et/ ou sevrage :** cette étape s'intéresse particulièrement à l'adaptation liées à l'arrêt de la méthadone ainsi que la privation de toute substance opiacée.

Les réglementations relatives à la prescription et l'utilisation de la méthadone ont été établies pour promouvoir la sécurité des patients et diminuer les détournements, mais elles peuvent également compliquer l'accès aux soins. Pour pouvoir bénéficier d'un traitement d'entretien à la méthadone, les patients doivent démontrer une dépendance aux opioïdes datant plus d'un an ou des antécédents de tentative répétitive d'arrêt de consommation sous surveillance médicale échouée, sauf pour les femmes enceintes et celles qui ont été incarcérées au cours des 6 derniers mois. Les patients âgés de moins de 18 ans doivent avoir deux échecs de traitement documentés ainsi que l'approbation d'un tuteur pour recevoir le traitement. Avant d'intégrer au programme, il est impératif de procéder à une évaluation médicale, psychiatrique, addictologique, sociale et judiciaire du patient. Ce dernier doit également répondre à certains critères, appelés critères d'inclusion [79] :

- Libre consentement du patient. L'intégration à la demande ou sous la pression de la famille est strictement déconseillée ;
- Addiction aux opioïdes confirmée et marquée par des traces d'injections, un test urinaire positif ;
- Résider à une distance permettant de venir tous les jours au centre pendant la phase d'inclusion et au cours de la phase de stabilisation telle qu'estimée par le médecin traitant
- Avoir dix-huit ans révolus ou le consentement des parents pour les mineurs ;

Cependant, si la capacité du centre ne permet pas de répondre positivement à toutes les demandes, certains patients ont un accès prioritaire. Il s'agit essentiellement de ceux ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes [79] :

- Les personnes vivant avec le VIH (séropositifs)
- Les cas d'hépatite C ou de pathologie somatique à traiter
- Les femmes, et femmes enceintes
- Les injecteurs d'héroïne et autres opiacés
- Les personnes inscrites sur liste d'attente.

La mise en place de traitement de substitution par la méthadone est graduelle. En règle générale, le traitement débute par une dose faible située entre 20 et 30 mg selon la consommation préalable du patient.

Ensuite, l'augmentation de la dose dans les prochains jours s'effectuera par paliers de 5 à 10mg, à condition de ne pas dépasser 60mg la première semaine, jusqu'à l'adaptation de la posologie. L'adaptation s'effectue en tenant compte de la variabilité interindividuelle de l'activité des cytochrome P450 et la variabilité des paramètres pharmacocinétiques (le transport, l'absorption, la distribution ou l'élimination rénale). Après l'administration de toute dose, le patient doit être surveillé toutes les 30 minutes et évalué par intervalle de trois heures pour évaluer les signes d'intoxication (sédation).

L'escalade thérapeutique dure jusqu'à obtention d'une dose d'entretien ou d'une dose optimale suffisamment élevée ; permettant à la fois la suppression des signes de manque et la protection contre attirance de consommer l'héroïne ou de la méthadone du marché parallèle sans provoquer une sédation même légère. La posologie d'entretien se situe souvent entre 80 et 100mg/j. Elle est obtenue par palier de 1 à 3 jours durant les 10-15 premiers jours jusqu'à la suppression des symptômes de manque puis paliers (5 à 10 mg) de 4 à 7 jours. Cette dose optimale est maintenue pendant plusieurs mois. Il est indispensable d'établir un suivi régulier et une évaluation globale du patient (prise en charge des comorbidités).

L'arrêt du traitement de substitution n'est pas spécifique à une dose ou une durée déterminée. Cependant, plus la durée du traitement est longue, plus les résultats obtenus sont excellents. La diminution des posologies se fait très lentement. Il est préconisé de réduire la dose de 10 mg par semaine jusqu'à 40 mg par jour, puis réduire de 5 mg par semaine. En raison d'apparition des symptômes de sevrage durant cette phase et dans le but d'éviter la rechute du patient, il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière. Davantage il est recommandé de discuter avec le patient les changements de la posologie.

Enfin, quelle que soit la situation motivante l'arrêt du traitement (Effets indésirables graves, tentative de sevrage, décision volontaire prise par le patient, etc.), cette phase nécessite une prudence et une surveillance étroite pour dépister tout symptôme clinique éveillant un syndrome de sevrage qui peut être compensé par un retour immédiat au palier posologique précédent.

#### **4.1.5. Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde**

##### **4.1.5.1. Contre-indication**

La prise de méthadone est contre indiquée dans les cas suivants [80] :

⇒ Hypersensibilité à la méthadone.

⇒ Age inférieur à 15 ans.

⇒ Insuffisance respiratoire grave.

⇒ Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) : diminution de l'effet antalgique en bloquant les récepteurs avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

##### **4.1.5.2. Mises en garde et Précautions d'emploi**

###### **• Mises en garde**

L'usage de chlorhydrate de méthadone est exclusivement attribué au traitement de toxicomanie aux opiacés, aussi le succès de traitement dépend de la posologie, mesures socio-éducatives, et médico-psychologiques associés. Par ailleurs la prise en charge est adaptée à chaque patient [80].

La méthadone peut entraîner des allongements de l'intervalle QT et de torsades de pointe chez les personnes présentant des antécédents notamment ATCD familiaux de mort subite, ATCD connu d'allongement intervalle QT, une posologie élevée de méthadone supérieur à 120 mg/j, une administration simultanée des médicaments allongeant intervalle QT, des pathologies cardiaques avancées. Ainsi une surveillance biologique, clinique et de ECG est indispensable [80].

A noter que le sirop contient 14 mg d'alcool par ml. Par conséquence, la prise concomitante avec d'autres médicaments comportant de l'alcool ou des boissons alcoolisées ou naltrexone est déconseillée [80].

#### ⇒ **Précautions d'emploi**

Enfin, la méthadone est à utiliser avec précaution chez [80] :

⇒ Les femmes enceintes,

⇒ Les personnes âgées,

⇒ Les personnes présentant de comorbidités telles que, l'insuffisance rénale, respiratoire, ou hépatique grave, l'asthme insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypertrophie prostatique, épilepsie, diabète.

#### **4.1.6. Les effets indésirables**

La méthadone est généralement un médicament bien toléré, néanmoins moins de 20% de patients présentant des effets indésirables d'ordre :

⇒ Digestifs notamment la constipation, la prise de poids, les problèmes bucco-dentaires.

⇒ Neurologiques tels que la somnolence, les vertiges, myosis, augmentation de la pression intracrânienne.

#### **4.1.7. Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses de la méthadone sont présentées dans le tableau ci-dessus selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) [80].

**Tableau 3 : Interactions Médicamenteuses de la Méthadone [80]**

| Contre-indications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morphiniques agonistes-antagonistes<br>(nalbuphine, buprénorphine)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ↓ effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage                                                                                                                                                                                                                          |
| Morphiniques antagonistes partiels<br>(naltrexone, nalméfène)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Citalopram, escitalopram                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dompéridone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Hydroxyzine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Associations déconseillées                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe :<br><b>Antiarythmiques de classe Ia</b> (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et <b>classe III</b> (amiodarone, dronédarone sotalol),<br><b>Antiparasitaires</b> (halofantrine, luméfántrine, pentamidine, arténimol, chloroquine, piperazine),<br><b>Arsénieux</b> ,<br><b>Macrolides en IV</b> (érythromycine IV, spiramycine IV),<br><b>Neuroleptiques</b> (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol),<br><b>Dolasétron IV et ondansétron IV</b> ,<br><b>Moxifloxaciné, méquitazine, mizolastine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine IV</b> | Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.<br><br>Pour les antiparasitaires : interrompre l'un des 2 traitements si cela est possible. Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance par ECG doit être mise en place |
| Consommation d'alcool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Majoration de l'effet sédatif                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Précautions d'emploi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Alfuzosine, anagrélide, bédacuiline, fluoxétine, olanzapine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe                                                                                                                                                                                                                    |
| Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cimétidine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fluvoxamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains anti-arythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, digitaliques, pilocarpine, etc...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Médicaments hypokaliémisants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémisants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inducteurs enzymatiques</b> : carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine...                                                                                                                                                                                          | Risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone par augmentation du métabolisme hépatique avec apparition d'un syndrome de sevrage -> Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour) |
| <b>Fosamprenavir et inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Télaprévir</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Risque d'augmentation de l'intervalle QT et de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone                                                                                                                       |
| <b>Voriconazole</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage<br>Risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.                             |
| <b>Associations à prendre en compte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines et apparentés, antitussifs morphine-like</b> (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), <b>antitussifs morphiniques vrais</b> (codéine, éthylmorphine)                                                                                                                                                                                                     | Risque majoré de dépression respiratoire, fatale en cas de surdosage                                                                                                                                                         |
| <b>Autres médicaments sédatifs</b> : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H <sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux, du baclofène et thalidomide | Majoration de la dépression centrale avec diminution de la vigilance                                                                                                                                                         |
| <b>Rilpivirine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Aucun ajustement posologique lors de l'initiation d'un traitement<br>Surveillance clinique recommandée lors de l'ajustement posologique pour déterminer la dose d'entretien                                                  |
| <b>Traitements de substitution nicotinique</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif                                                                                                                                              |

## 4.2. Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

Au Maroc, la méthadone est le seul médicament impliqué en traitement d'entretien dans le programme de la prise en charge médicale par substitution aux opiacés. Pourtant il existe d'autres médicaments qui sont utilisés en traitements de substitution aux opiacés afin de réduire la consommation des drogues illicites, notamment la Buprénorphine. Ce produit est commercialisé en France depuis 1996 sous la dénomination Subutex®.

### **4.2.1. Présentation et dosage**

La buprénorphine se présente sous différentes formes galéniques : implant, solution, patch dermique ou comprimé sublinguale. En revanche, la voie sublinguale est la seule voie efficace et bien tolérée pour la prise de la buprénorphine. Les différents dosages commercialisés en France de ce produit depuis 1996 sont : 0,4mg, 2mg, et 8mg. Des médicaments génériques, qui peut couvrir des doses plus importantes, ont été mis sur le marché depuis 2006. En fait, en plus des doses précédentes, nous avons : 1mg, 4mg, et 6mg.

### **4.2.2. Mécanisme d'action et Pharmacocinétique**

La buprénorphine est un dérivé alcaloïde de la thébaïne. Il s'agit d'un agoniste mixte des substances morphiniques ; un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et un antagoniste partiel des récepteurs  $\kappa$ . Elle a une forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  et présente donc une action prolongée, stable et importante. En raison de cette propriété agoniste des récepteurs  $\mu$ , la buprénorphine est exploitée à une posologie plus élevée dans le traitement des dépendances aux opioïdes en réduisant rapidement les signes de sevrage de l'héroïne. Elle prévient ainsi à long terme la rechute en diminuant l'envie aux substances stupéfiantes. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus 15 ans ainsi que les pharmacodépendants exclusifs aux produits opiacés. De plus, elle a un effet plafond, c'est-à-dire une absence d'une relation dose-effet linéaire [81].

L'administration de buprénorphine est privilégiée par voie sublinguale, en raison de l'importance de l'effet du premier passage hépatique, qui rend le traitement inefficace. La concentration plasmatique maximale est atteinte après environ 90 minutes et la biodisponibilité est d'ordre 30%. La phase de distribution étant rapide. La buprénorphine est ultérieurement métabolisée par le cytochrome 3A4, sa demi-vie d'élimination est longue environ 30 heures. L'élimination se fait principalement par les fèces à travers l'excrétion biliaire des métabolites 70 %, le reste 30% étant éliminé par les urines [81].

### **4.2.3. Réglementation et prescription**

La prescription de buprénorphine doit être procédée sur une ordonnance sécurisée par le médecin, en mentionnant en toutes lettres :

- ⇒ Dénomination du médicament
- ⇒ Posologie
- ⇒ Dosage
- ⇒ Nom de la pharmacie
- ⇒ Durée maximale de prescription

La durée maximale de prescription de traitement est limitée à 28 jours, fractionnée à 7 jours si la mention « la délivrance en une seule fois » est mentionné par le médecin. De surcroit, il est interdit d'attribuer la buprénorphine par des procédures exceptionnelles ou par renouvellement, sauf si le prescripteur le mentionne sur l'ordonnance. Au cours de la dispensation, le pharmacien est dans l'obligation de mentionner sur l'ordonnance :

- Le numéro d'ordonnancier propre à chaque dosage délivré,
- La date de délivrance
- Le nom du médicament
- La quantité délivrée en unités de prise

En outre, le pharmacien doit conserver la photocopie de l'ordonnance pendant 3 ans.

### **4.2.4. Mise en place du traitement**

Avant d'initier le traitement, il est indispensable de prendre en compte les éléments rassemblés lors des entretiens précédents (ancienneté et importance des consommations d'opiacés, comorbidités, consommations concomitantes). La mise en œuvre de traitement commence par des doses faibles quotidiennes comprises entre 0,8 et 4mg en une seule prise. Le choix de la posologie est indépendant du poids ou le genre du patient. L'effet substitutif apparaît au bout de 45 à 90 minutes.

Ensuite, la posologie de stabilisation sera obtenue par paliers quotidiens sans dépasser la posologie maximale recommandée par AMM 16 mg/jour. L'arrêt du traitement constitue une étape délicate. En effet, la diminution des doses s'effectue d'une manière progressive en tenant compte de l'état clinique du patient afin d'assurer absence de rechutes ou la compensation par d'autres substances.

Par la suite, un suivi attentif du patient est nécessaire durant les semaines qui viennent après l'arrêt du traitement.

#### **4.2.5. Suivi du traitement**

La buprénorphine est connue pour être dépendante, mais elle peut également être abusée et détournée. Pour cela, elle est suivie en France par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) dans le cadre du réseau d'addictovigilance et de pharmacovigilance [82].

#### **4.2.6. Contre-indications, précautions d'emploi**

Les contre-indications précisées à l'administration de buprénorphine sont :

- Âge inférieur à 15 ans
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Hypersensibilité à la buprénorphine
- Intoxication alcoolique aiguë.

Cette substance est à utiliser avec précautions chez certains sujets :

- ⇒ Insuffisants rénaux (30% de la buprénorphine est éliminée par voie rénale, mais en présence de cette pathologie, elle peut être prolongé).
- ⇒ Insuffisants hépatiques (si le stade de la pathologie est modérée, une surveillance étroite est nécessaire pour éviter altération de la fonction hépatique).
- ⇒ Insuffisants respiratoires (certains cas de dépressions respiratoires ont été exposés avec la buprénorphine)

⇒ En cas de traitement avec les inhibiteurs du CYP3A4, il faut adapter la posologie car une faible dose peut engendrer l'augmentation des concentrations de ce produit).

#### 4.2.7. Interactions médicamenteuses

Le tableau ci-dessous résume les interactions médicamenteuses de la buprénorphine, d'après le RCP [81].

**Tableau 4 : Interactions Médicamenteuses de la Buprénorphine [81].**

| Contre-indications                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Méthadone</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs avec risque de syndrome de sevrage                                                                               |
| <b>Antagonistes des opioïdes</b><br>(naltrexone, nalméfène)                                                                                                                                                                                                                                                  | Blocage des effets pharmacologiques de la buprénorphine pouvant être à l'origine de symptômes de sevrage brutaux                                                                             |
| <b>Analgésiques morphiniques de palier III</b><br>(sulfate et chlorhydrate de morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl)                                                                                                                                                                                  | Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage                                                      |
| Associations déconseillées                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                              |
| <b>Analgésiques de palier II</b><br>(tramadol, codéine et dihydrocodéine)                                                                                                                                                                                                                                    | Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage                                                      |
| <b>Consommation d'alcool</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Augmentation de l'effet sédatif de la buprénorphine par l'alcool                                                                                                                             |
| <b>Ethylmorphine</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage                                                      |
| Précautions d'emploi                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                              |
| <b>Benzodiazépines</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale                                                                                                                               |
| <b>Antidépresseurs</b><br><b>Antihistaminiques H1 sédatifs</b><br><b>Anxiolytiques</b> (autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées)<br><b>Barbituriques</b><br><b>Dépresseurs du système nerveux central</b><br><b>Dérivés opioïdes</b> (analgésiques, antitussifs) | Majoration de la dépression du système nerveux central<br>Risque de dépression respiratoire avec les Barbituriques                                                                           |
| <b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :</b><br>- inhibiteurs de protéase : ritonavir, nelfinavir ou indinavir<br>- antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole                                                                                                              | Risque d'augmentation de la concentration maximale (50%) de buprénorphine et d'aire sous la courbe (70%) nécessitant une surveillance étroite des patients et une diminution de la posologie |
| <b>Inducteurs du CYP3A4 :</b><br>- Phénobarbital<br>- Carbamazépine<br>- Phénytoïne<br>- Rifampicine                                                                                                                                                                                                         | Risque de diminution des concentrations plasmatiques de buprénorphine et ainsi de sous dosage du traitement nécessitant une surveillance étroite                                             |

### **4.3. Association buprénorphine haut dosage et naloxone**

Une nouvelle association de BHD et la naloxone a été commercialisée en France sous le nom de Suboxone®. Il existe sous forme de comprimé sublinguale à trois dosages différents : 2/0,5mg ; 4/1mg et 8/2mg. Ce produit a pour but la réduction du risque d'injections de buprénorphine.

La naloxone antagonise les récepteurs  $\mu$  en empêchant l'action morphinomimétique, y compris celle la buprénorphine. L'administration per os de Suboxone, n'altère pas les propriétés pharmacologiques de la buprénorphine en vertu de l'importance de son effet de premier passage hépatique par contre l'administration intraveineuse bloque l'activité de la buprénorphine en provoquant un syndrome de sevrage.

## **III. Impacts des traitements substitutifs aux opiacés sur les toxicomanes**

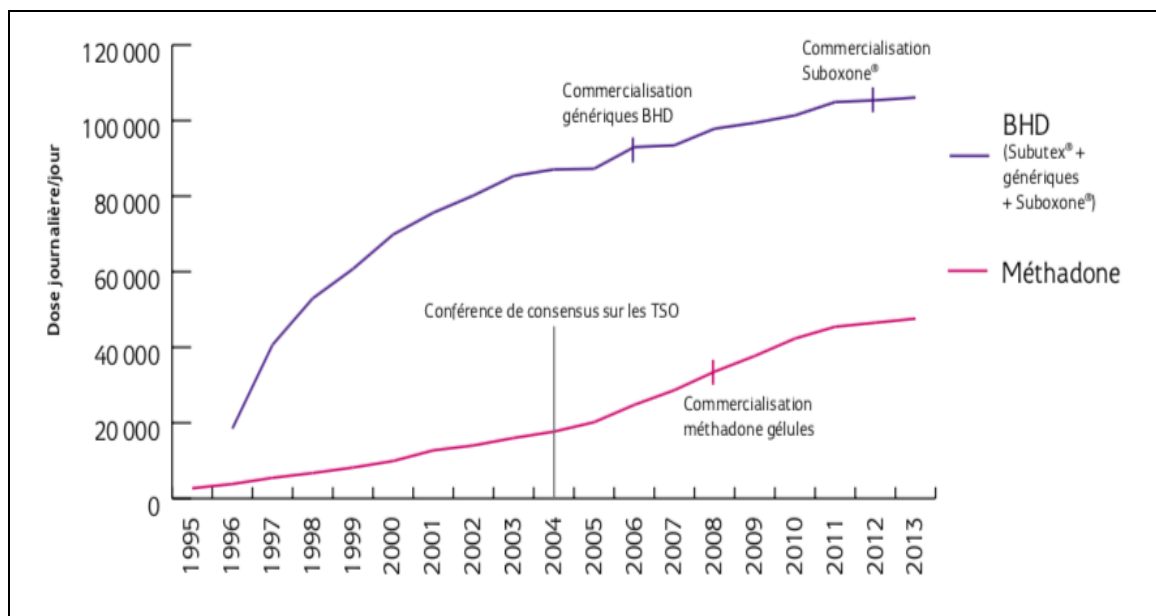
### **1. Balance bénéfices /risques**

L'efficacité des traitements substitutifs aux opiacés peut être définie de diverses manières. Les preuves accumulées au cours de nombreuses années montrent que les patients qui abandonnent le traitement de maintenance à la méthadone, ont des taux de rechute approchant 80 à 85% en 1 an. Par contre chez les patients maintenus à la méthadone, on observe un impact clairement positif plus particulièrement des réductions démontrées au niveau des taux de mortalité, des taux de consommation de drogues par voie intraveineuse, des taux de la criminalité, des taux de séroconversion au VIH, et des taux d'infections par VHC [75].

En effet, dans une étude menée auprès des jeunes adultes utilisateurs de drogues injectables, nous avons constaté que le traitement d'entretien aux agonistes opioïdes (méthadone ou buprénorphine) était associé à une réduction de plus de 60% de l'incidence de l'infection par le VHC au fil du temps par rapport à l'absence de traitement [83]. En plus de la réduction des méfaits, il y a aussi des améliorations dans l'emploi et dans le fonctionnement social chez les patients sous méthadone [75].

D'ailleurs, la conférence de consensus concernant les Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés publié par la HAS en 2004, a mis en évidence les résultats obtenus par le TSO, qui sont exprimés par [84] :

⇒ L'accès au traitement de substitution. C'est-à-dire en termes de patients recevant un MSO ; leur nombre a augmenté en passant de quelques dizaines en 1995 à près de 100 000 en 2003 dont 20% d'entre eux étant traités par méthadone et 80% par la buprénorphine. (Voir la figure 18)



**Figure 18 : Quantités consommées de BHD et de méthadone de 1995 à 2013 [85]**

⇒ Intégration dans un processus de soins et la réduction des risques (mortalité, morbidité et dommages sociaux) : notamment entre 1994 et 2002, le nombre de décès suite à l'overdose par l'héroïne a diminué 5 fois. Les TSO ont permis également de sauver 3500 vies en 8 ans. Ajoutons l'amélioration du pronostic de grossesse en diminuant le taux de la prématurité (la prématurité est estimée à 30% avant les TSO, et à 12% aujourd'hui), la diminution du nombre des patients injecteurs (la proportion des injecteurs est estimée de 70% à 80% en 1995 avant les TSO, et estimée de 14% à 20% en 2003) et par conséquent la baisse de l'infection par le VIH suite à diminution des pratiques d'injection. Sur l'échelle social, 50%

des patients avaient améliorés leurs situations sociales ainsi que la diminution des infractions à la législation des stupéfiants (l'héroïne) en passant de 17000 à 5000 respectivement de 1995 à 2003 [84].

Enfin, la balance bénéfice / risque est en faveur des bénéfices à condition que le traitement administré régulièrement soit associé strictement à un suivi pluridisciplinaire : médical, psychologique et social, car MSO n'est pas suffisant en soi. Ainsi les TSO constituent une pratique impliquant la prescription des MSO et accompagnement thérapeutique du patient.

## **2. Mésusages des médicaments substitutifs aux opiacés**

### **2.1. Mésusage**

Bien que la méthadone (un agoniste opioïde) et la buprénorphine (un agoniste opioïde partiel) présentent des preuves de leur efficacité dans le traitement d'entretien chez les sujets dépendants aux opioïdes, ils demeurent aussi un sujet de conteste en vertu de son mésusage ces dernières années. Effectivement, le développement des TSO est associé à un détournement des médicaments et un abus des prescriptions médicales. Le mésusage des TSO comprend le mode d'obtention, notamment l'acquisition illicite de la substance à travers le marché noir ou l'entourage ou par échange, l'association avec d'autres substances, les benzodiazépines en tant que produits de « défonce » afin de potentialiser la buprénorphine, ainsi que les voies d'administration (sniff, injection, inhalation).

Plusieurs études ont signalé l'usage des patients de la méthadone ou la buprénorphine par voie nasale ou par injection (l'injection de sirop de méthadone ou de comprimé de buprénorphine) en raison du délai beaucoup plus court avant le pic de concentration plasmatique qui entraîne un effet de renforcement plus important [86]. D'un côté le détournement de la méthadone est dû spécifiquement aux doses prescrites dans le cadre de l'emport à domicile. Cela induit au non-respect de la posologie par le patient, l'usage inapproprié de forme galénique ; injection de sirop après la dilution même s'il apparaît très difficile, et l'échange ou également la revente contre l'héroïne. D'un autre côté le mésusage de buprénorphine est favorisé par certaines conditions [87] :

⇒ La possibilité de l'injecter

⇒ Large Accessibilité liée à son cadre de prescription (une dose journalière supérieure à 32 mg de buprénorphine ou le fait d'avoir plusieurs médecins prescripteurs ou pharmacies délivrant, peut être la cause de la revente d'une partie de traitement).

En plus de l'effet négatif sur le traitement et la réadaptation de l'usage des opioïdes, l'injection de méthadone et de buprénorphine soulève des inquiétudes concernant les infections sanguines, les effets indésirables ou les réactions allergiques aux composés présents dans les formulations de sirop méthadone et de comprimés de buprénorphine (par exemple, le sorbitol ou la silice), la dépression respiratoire, les dommages locaux au point d'injection car les aiguilles utilisées sont souvent de gros calibre, avec une thrombose veineuse et des effets indésirables pulmonaires [86].

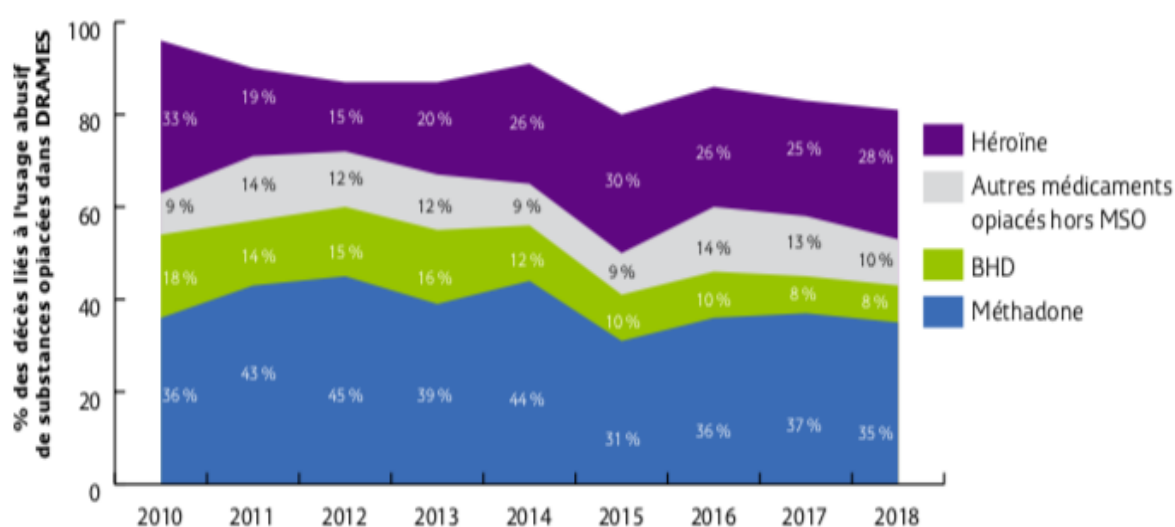
Le détournement des TSO par les usagers, consommant de la méthadone provenant du marché noir, est une pratique qui peut conduire à un pas vers la prise en charge médicale ou une porte d'entrée.

## **2.2. Mortalité liée au MSO**

Le traitement de substitution aux opioïdes, soit à la méthadone soit à la buprénorphine, s'est démontré sûr et efficace pour supprimer l'usage illicite d'opioïdes, améliorer le bien-être physique et mental et réduire la mortalité. Des preuves de plus en plus nombreuses, cependant, suggèrent que la mortalité pendant et après le traitement de substitution aux opiacés varie dans le temps et diffère selon le type de drogue [88].

La méthadone, un agoniste opioïde complet, pourrait présenter un risque excessif de décès par surdose durant la phase d'induction du traitement, si les doses initiales sont trop élevées ou coexistent avec l'utilisation d'autres opiacés illicites, après une période d'arrêt de traitement, en cas d'administration en dehors du suivi médical ou chez les sujets naïfs. Ce risque de mortalité qui est dû à une dépression respiratoire ou une torsade de pointe, est majoré par la consommation concomitante des benzodiazépines ou d'alcool [88].

D'après le tableau de bord annuel de « Traitements de substitution aux opioïdes » mené par OFDT, les décès provoqués par la méthadone ont considérablement augmenté. En effet, l'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) réalisée par Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance de Grenoble, sous la responsabilité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), a reporté l'évolution des décès engendré par abus de médicaments ou les substances psychoactives durant la période (2010-2018). Le nombre des décès impliquant MSO en 2018 est estimé à 43%, dont 35% et 8% correspond respectivement à la méthadone et la buprénorphine [89]. (Voir figure 19)



**Figure 19 : Évolution du pourcentage de décès par surdose selon la substance opioïde impliquée parmi l'ensemble des décès directement provoqués par un abus de médicaments ou de substances psychoactives entre 2010 et 2018 [89]**

La buprénorphine, un agoniste partiel, est moins efficace pour retenir les patients en traitement, ce qui semble être une faiblesse majeure car la mortalité augmente de manière significative dans la période qui suit immédiatement l'arrêt du traitement. Cela explique la diminution du nombre des décès de buprénorphine, fluctuation entre 18% et 8%, par rapport à la méthadone [88].

### **3. Limites de traitements substitutif aux opiacés**

Les gens ont des opinions divergentes sur le traitement par agonistes opioïdes. Certains pensent que "échanger un médicament contre un autre" n'est pas une stratégie thérapeutique légitime, et ils peuvent avoir honte de suivre un traitement d'entretien. De même, certains soutiennent que la réponse à l'établissement d'une abstinence stable ne réside pas simplement dans la prescription de médicaments.

L'argument contraire est que ces médicaments, s'ils sont utilisés de manière appropriée, confèrent de nombreux avantages tels que la réduction des séquelles médicales et psychosociales de la dépendance aux opioïdes. En fait, les patients correctement traités ne répondent plus aux critères diagnostiques du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, et la méthadone et la buprénorphine figurent toutes deux sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

En dépit de l'approbation de l'OMS, la stigmatisation liée aux agonistes opioïdes a été difficile à surmonter. Les patients souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes peuvent être considérés avec méfiance par les prestataires de soins de santé et ne se sentent souvent pas les bienvenus dans les établissements de soins de santé ou dans les groupes d'entraide pour le rétablissement.

## **IV. Prise en charge globale**

L'existence des comorbidités somatiques et/ ou psychiatriques, ou même des polyconsommations, complique la prise en charge des troubles liés à l'usage des opioïdes ou opiacés. A cet égard, les données de la littérature ont proposé des approches pragmatiques et des recommandations pour une prise en charge globale.

### **1. Traitement des comorbidités psychiatriques**

L'existence des pathologies psychiatriques chez les patients dépendants aux opioïdes telles que l'anxiété, les troubles d'humeur et de personnalité est très fréquente. En effet, elles touchent plus des deux tiers des patients recevant un traitement de substitution aux opioïdes.

(méthadone, buprénorphine). Plus les troubles addictifs sont compliqués et importants, plus les comorbidités psychiatriques devraient être recherchées davantage.

Un traitement plus approprié exige un diagnostic adéquat aux comorbidités car elles peuvent être à la fois une cause ou une conséquence de la dépendance aux opioïdes. D'où la présence des équipes performantes pour assurer une prise en charge minutieuse.

Les manifestations d'anxiété et de dépression sont observées en début de prise en charge des personnes dépendantes aux opioïdes. Pourtant, le traitement substitutif aux opiacés peut corriger considérablement ces symptômes. Parfois des traitements spécifiques doivent être proposés en cas d'absence d'amélioration des patients (les antidépresseurs, les anxiolytiques, etc.) [90].

Le traitement des troubles d'usage liés aux opiacés ainsi que le traitement des comorbidités psychiatriques associées doivent être simultanés, puisque le risque de rechute ou d'échec de stabilisation est majoré en cas d'absence de traitement de l'une des 2 pathologies. Dans une approche globale et cohésive, l'évaluation et le traitement de ces deux troubles doivent commencer le plus tôt possible. Le choix de l'agoniste dépend des médicaments co-administrés et des interactions consécutives. Selon le tableau clinique, la méthadone semble plus adéquate, pour les patients présentant des symptômes d'anxiété sévère ou psychotique, grâce à ses propriétés sédatives. D'un autre côté, la buprénorphine est plus appropriée pour les personnes dépendantes aux opiacés présentant une dépression. [90]

## **2. Traitement des comorbidités somatiques**

La prise en charge des comorbidités somatiques nécessite un examen clinique globale, comprenant :

IMC : pour détecter les complications nutritionnelles due à la négligence de l'alimentation chez une personne toxicodépendante.

ORL-STOMATOLOGIE : les troubles parodontales et gingivales sont observés fréquemment chez les personnes toxicodépendantes. Cela est due à un manque d'hygiène, selon l'enquête OPEMA 30% des participants à l'enquête ont négligé leur hygiène bucco-dentaire, et

une insuffisance de la réponse immunitaire humorale et cellulaire. Ces troubles peuvent évoluer vers une nécrose pulpaire qui peuvent générer par la suite un risque de fracture notable. Les médicaments substitutifs n'influencent pas directement l'évolution ou l'apparition des pathologies parodontales. Cependant, les patients sous un traitement de substitution sont dans l'obligation des soins dentaires puisque ces soins participent au perfectionnement de leur image de soi et donc stimulent leur désir de réinsertion sociale [91].

**PNEUMOLOGIQUE :** la recherche des pathologies pulmonaires en particulier la tuberculose, par une radiographie pulmonaire, est très importante en raison de l'augmentation de risque d'exposition à la tuberculose active chez les consommateurs de drogues. Durant l'interrogatoire une hémoptysie est principalement recherchée. Le métabolisme de la méthadone est influencé par la rifampicine en raison de la stimulation des enzymes hépatiques impliqués dans son métabolisme. Pour cela, il est recommandé d'augmenter le dosage de méthadone ou fractionner la dose quotidienne.

**CARDIO-VASCULAIRE :** il est important de savoir que la consommation des opiacés ou des opioïdes engendre des pathologies cardiovasculaires notamment des œdèmes pulmonaires non cardiogénique, de l'hypotension, d'endocardite et des troubles de rythme cardiaque. Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme initial en présence d'une co-administration des médicaments susceptible d'allonger l'intervalle QT, de provoquer des troubles électrolytiques, ou troubles d'arythmies cardiaques. Une réévaluation annuelle de l'ECG durant le traitement est requise pour contrôler les modifications provoquées depuis le début de traitement ou les facteurs de risques pouvant aggraver la situation dans le but d'une prise en charge rapide (changer rapidement la molécule de substitution ou les molécules Co-administrées) [92].

**DERMATOLOGIQUE :** l'élément principal recherché dans l'examen dermatologique est l'abcès. La plupart des pathologies dermatologiques sont d'origine infectieuses, presque entièrement due à l'injection intraveineuse. Il est souhaitable de vérifier le statut vaccinal. De plus, il est recommandé de rappeler le DTP (diphtérie-Tétanos-Poliomyélite) tous les dix ans à partir de 16 à 18ans.

**GYNECOLOGIQUE** : la contraception est recommandée chez les toxicodépendants en vertu des conditions de leur vie instable. Il convient également d'informer sur la possibilité d'une grossesse non désirée lors d'un rapport non protégé malgré la perturbation des cycles hormonaux. L'usage de préservatifs est nécessaire en cas d'un comportement sexuel à risque, Pour cela, il faut prioriser des contraceptifs exigeant un peu d'observance tels que le stérilet ou les implants d'hormones. En cas de grossesse, la méthadone peut être administrée.

**NEUROLOGIQUE** la methadone est contre-indiquée en présence d'épilepsie, il est nécessaire de rechercher des antécédents d'épilepsies. De plus lors de cet examen, des compressions nerveuses périphériques, dues à une injection, un abcès, une position prolongée inadaptée, sont également recherchés.

Il existe des examens biologiques complémentaires qui sont considérablement recommandés, notamment un bilan sanguin de base comportant la formule sanguine NFS, la glycémie, hépatorénal et la sérologie :

**EXAMEN SEROLOGIQUE** : l'incidence des comorbidités infectieuses (VIH, hépatites A, B, C), est important chez les personnes dépendantes aux opioïdes en raison du partage des aiguilles entre les consommateurs. D'où l'intérêt de réaliser un dépistage du VHC. S'il est positif, le test est suivi d'une virémie, d'un génotype, d'un ultrason hépatique, de conseils concernant la prise de risque et d'une consultation chez le spécialiste. Le traitement de l'hépatite C repose sur l'association des antiviraux à action direct, l'efficacité de traitement implique 12 semaines avec un taux de Réponse Virologique Soutenu (RVS) élevé [93]. S'il y a un anticorps anti-VHC positif mais aucune virémie détectable (l'hépatite C apparemment guérie), le patient doit être informé du risque de réinfection malgré la présence d'anticorps. Actuellement, il est admis que l'inscription de traitement du VHC dans la prise en charge globale des usagers des drogues et la pratique des injections sûres dans les centres médicaux sont l'un des enjeux favorisant la diminution de la transmission du VHC. Ajoutons qu'un dépistage de virus du VIH et VHB doit être fortement imposé à toutes les personnes exposées. En effet, les patients qui n'ont jamais été infectés par le VHB indiquant des anticorps anti-HBs négatifs doivent être vaccinés. Il est préconisé de choisir un vaccin combiné contre les hépatites A et B, divisé en 3 doses (J0, 1 mois et 3 mois) [94].

Concernant le VIH, si la personne exposée est diagnostiqué séropositif au VIH, le traitement est basé sur la combinaison au moins de trois antirétroviraux [95]. Le patient est dans l'obligation de respecter la prise régulière afin d'éviter la résistance issue d'administration irrégulière. De plus, Il faut ajuster la dose de la méthadone car le métabolisme des antiviraux influence celui de la méthadone [79]. Ce traitement combiné permet de contrôler la multiplication de VIH et d'éviter l'évolution du sida. Après six mois de début de traitement, il est recommandé de faire un suivi par le biais du test de la charge virale, ensuite une fois par an.

La prévention de la propagation de VIH implique l'accentuation des efforts et des mesures des soins à l'intention des usagers de drogues en particulier ; le renforcement de la politique d'échange de seringues (l'appui sur la nécessité d'usage de matériels stériles), la prise en charge prioritaire des patients co-infectés (VHC-VIH) ou de toutes maladies susceptibles d'effondrer le système immunitaire, la distribution des préservatifs pour éviter les maladies sexuellement transmissibles, la formation et l'éducation thérapeutiques des patients exposés ainsi que leur apprendre les mesures qu'ils peuvent prendre pour réduire le risque de ces maladies [96]. La diminution d'incidence de VIH démontre que la politique de réduction des risques avait un impact évident sur l'épidémie VIH.

### **3. Psychothérapies**

La toxicomanie n'est pas simplement une dépendance à la substance. La désintoxication médicalement assistée n'est que la première étape du traitement. Une fois la désintoxication terminée et que le corps ne cherche plus le médicament, on observe toujours un risque énorme de rechute. En effet, des facteurs sociaux et psychologiques particuliers sont de puissants déclencheurs qui peuvent conduire une personne à recommencer la consommation de la drogue. Par exemple, si l'individu ne sait pas comment faire face au stress de manière saine, cela peut le pousser à prendre une substance toxique. Il se pourrait aussi que la visite des endroits habituels où ils prenaient autrefois des médicaments puisse déclencher l'envie. Et bien sûr, les amis qui utilisent encore des substances illicites peuvent inciter une personne les réutiliser, convaincus que cela ne nuira pas à l'ensemble du processus de récupération. Tous ces exemples peuvent susciter de fortes envies de continuer à consommer de la drogue. Il n'existe pas de

méthode de traitement de la toxicomanie meilleure que l'autre. De la même manière, aucune technique ne fonctionnera pour tous ceux qui ont une dépendance. Chaque toxicomane en phase de convalescence est un cas unique où le traitement doit être spécifique à ses besoins.

Un traitement efficace doit répondre à tous les besoins du patient, pas seulement à sa consommation de drogue, d'où l'importance de la psychothérapie. Cela signifie que la psychothérapie aide les patients [97] :

- À modifier leurs attitudes et leurs comportements liés à la consommation de drogues,
- À accroître leurs aptitudes à une vie saine,
- Persister avec d'autres formes de traitement, notamment les médicaments.

La psychothérapie, appliquée aux toxicomanes, comprend une grande variété de modalités. Parmi elles, celles qui se basent sur des évidences scientifiques [98] :

**Les entretiens motivationnels** est un style de conversation collaborative visant à renforcer la motivation et l'engagement d'une personne à changer et à s'engager dans le protocole de traitement. Il peut être fourni par des thérapeutes, des conseillers ou d'autres professionnels spécialement formés. Il est utilisé pour aider les personnes ayant différents types de problèmes de drogue. Souvent, les individus ne sont pas pleinement conscients de leurs problèmes de drogue ou ils peuvent être ambivalents au sujet de leurs problèmes. L'entretien motivationnel est souvent appelé conversation sur le changement et il est utilisé pour aider les consommateurs de drogues à identifier leur besoin de changement. Il cherche à remédier à l'ambivalence d'une personne à propos de ses problèmes de drogue, car elle est considérée comme le principal obstacle au changement. Par conséquent, elles favorisent la reconstruction de l'estime de soi et la confiance en soi.

**La Psychoéducation familiale multidimensionnelle** : étant donné que la dépendance est la cause principale d'un bouleversement de la dynamique familiale, Les proches et les membres de la famille doivent participer au processus de traitement dans la mesure du possible. Autrement dit, l'éducation et la sensibilisation de la famille sur l'importance de traitement intervient activement au succès de la prise en charge et les soins du patient. Elle est

particulièrement pertinente à l'adolescence, lorsque l'abus de substances provoque généralement un groupe de problèmes, notamment des symptômes psychiatriques, des problèmes à l'école et des comportements sexuels à haut risque [98]. La thérapie familiale est généralement dispensée lorsque le problème de drogue d'un jeune et les moyens de le traiter sont considérés comme les mieux traités par une approche systémique. Ici, l'idée sous-jacente est que traiter un individu de manière isolée ne résoudrait pas les problèmes du système familial qui entraînent l'usage de drogues [98]. La Psychoéducation familiale est conçue pour améliorer le fonctionnement global de la famille [97].

**La thérapie cognitivo-comportementale**, est un terme générique qui englobe la thérapie cognitive seule et en conjonction avec différentes stratégies comportementales. La thérapie cognitive repose sur le principe que la façon dont les individus perçoivent et traitent la réalité influence la façon dont ils se sentent et se comportent [98]. Dans le cadre du traitement médicamenteux, la thérapie cognitive aide les personnes dépendantes à développer leur confiance en eux et à aborder les pensées qui sont censées être à l'origine de leurs problèmes. Les patients sont aidés à reconnaître les déclencheurs de la consommation de substances et à apprendre des stratégies pour gérer ces déclencheurs. Les prestataires de traitement s'efforcent d'aider les patients à identifier des pensées alternatives à celles qui mènent à leur consommation de drogue et facilitent ainsi leur rétablissement [98]. Les thérapies cognitives sont dispensées par des psychothérapeutes agréés en ambulatoire, et des séances peuvent également être disponibles dans les établissements de traitement résidentiels et les prisons. Une méta-analyse d'études sur l'utilisation des thérapies cognitives a trouvé des résultats positifs en termes de réduction de la consommation de substances.

**La psychothérapie de soutien** permet au patient de reprendre son équilibre psychique. Elle utilise des renforcements pour encourager l'abstinence médicamenteuse et rassurer les symptômes en appuyant sur ses capacités d'autonomie.

Ces techniques psychothérapeutiques jouent un rôle essentiel dans le suivi des patients pour éviter et prévenir les rechutes. Il existe d'autres thérapies qui peuvent être complémentaires au traitement. Ces techniques peuvent aider à favoriser le rétablissement par la gestion du stress

et le bien-être général. Certaines des thérapies sont : l'activité physique ou artistique, la méditation, atelier de créativité, etc.

#### **4. Aspect psycho-social**

L'intervention psychosociale fait partie de la prise en charge non pharmacologique des problèmes liés à la toxicomanie, en particulier la désocialisation. En effet, Les patients intégrés dans le programme de traitement ont également des problèmes sociaux que médicaux. Donc la résolution de l'un facilite la résolution de l'autre [78]. Les interventions psychosociales peuvent être utilisés à différentes étapes du parcours de traitement, elles permettent également d'identifier les problèmes psychologiques, les traiter et aider à la réinsertion sociale. L'accompagnement et l'intégration sociaux sont assurées par l'assistance sociale de l'hôpital dont le rôle est d'accomplir les besoins suivants [79] :

- ⇒ Accès aux droits sociaux
- ⇒ Le soutien juridique
- ⇒ Aide à obtenir des documents administratifs de base comme l'acte de naissance, la carte nationale d'identité, etc.
- ⇒ L'Aide à trouver un logement, une formation qualifiée et un emploi de qualité.
- ⇒ L'adhésion au Régime d'Assistance Médicale aux populations démunies «RAMED»
- ⇒ Le maintien et le rétablissement du contact entre les patients et leurs familles.
- ⇒ L'orientation vers les autres structures de soins spécialisés.

L'association de RDR intervient également dans l'accompagnement sociale. De surcroît le soutien psychosocial, elle organise aussi des activités de réinsertion à l'intention des anciens toxicomanes qui permettent de :

- ⇒ Prendre la responsabilité
- ⇒ Réapprendre le rythme social
- ⇒ Apprendre à gérer le budget

⇒ Restaurer des relations interpersonnelles plus stables grâce à l'expression, à travers des activités sportives ou artistiques.

Dans le cadre de la réintégration sociale et professionnelle, des groupes d'entraides libres et ouverts ont été organisés en matière d'addictologie, notamment le groupe de soutien de Narcotiques Anonymes (NA), une fois par semaine pour les patients hospitalisés et en suivis ambulatoire. Ce groupe de soutien aide les personnes dépendantes à sortir de l'addiction et reprendre une vie normale en transférant aux toxicomanes un message d'espoir. Il s'appuie sur le partage sans jugement des choix des individus ou leurs comportements. Cela permet aux personnes dépendantes de s'exprimer librement et de se débarrasser de leurs préoccupations.

## **V. Toxicologie Analytique des opiacés / opioïdes**

La toxicologie analytique permet une détermination qualitative (détection, identification) et quantitative (le dosage) des xénobiotiques. Les analyses toxicologiques peuvent avoir lieu dans un milieu biologique ou non biologique. Dans le cadre de la toxicologie hospitalière et d'addictologie, ils ont pour but l'orientation de clinicien dans la démarche diagnostique, thérapeutique, voire l'estimation du pronostic vital en cas d'intoxication que ça soit chronique ou aiguë [99].

### **1. Intérêt de l'analyse toxicologique**

L'analyse toxicologique a plusieurs domaines d'applications en particulier ; le suivi des traitements de substitution, et le suivi du sevrage des produits toxicomanogènes. Les rapports toxicologiques discutant les surdoses mortelles de méthadone et la buprénorphine ont fait les preuves [100].

Selon les données les plus récentes, les décès liés à la méthadone ont dépassé les décès liés à l'héroïne dans certains pays. En réponse à cette crise mondiale de santé publique, de nombreux pays ont travaillé sur leurs politiques de santé, principalement pour améliorer la réglementation des prescriptions et limiter l'usage abusif de ces substances. La détection ainsi que la quantification des opioïdes et de leurs dérivés dans les fluides biologiques est d'une importance considérable en toxicologie clinique et médico-légale dans de nombreuses

situations telles que la conduite sous influence, la compréhension de la cause du décès, la recherche sur les agents dopants ou la soumission chimique [100]. En effet, la prescription des opiacés ou les opioïdes synthétiques dans le cadre de la législation nécessite obligatoirement un suivi toxicologique des patients afin de déterminer l'efficacité de traitement, documenter l'abstinence ainsi que l'absence d'une consommation concomitante des autres substances illicites (l'héroïne) ou d'autres substances déprimeurs de système nerveux central (benzodiazépines, alcool, ...) [101].

## 2. Screening et Dépistage des opiacés

Comme on l'a vu précédemment, les opiacés d'origine naturels (codéine, morphine) ou semi-synthétique (l'héroïne) et les opioïdes synthétiques (le fentanyl et l'oxycodone), ont été mésusés à des fins de toxicomanie. D'où l'intérêt d'appliquer un screening toxicologique notamment le dépistage et la quantification de la substance en cause. (Voir figure 20)

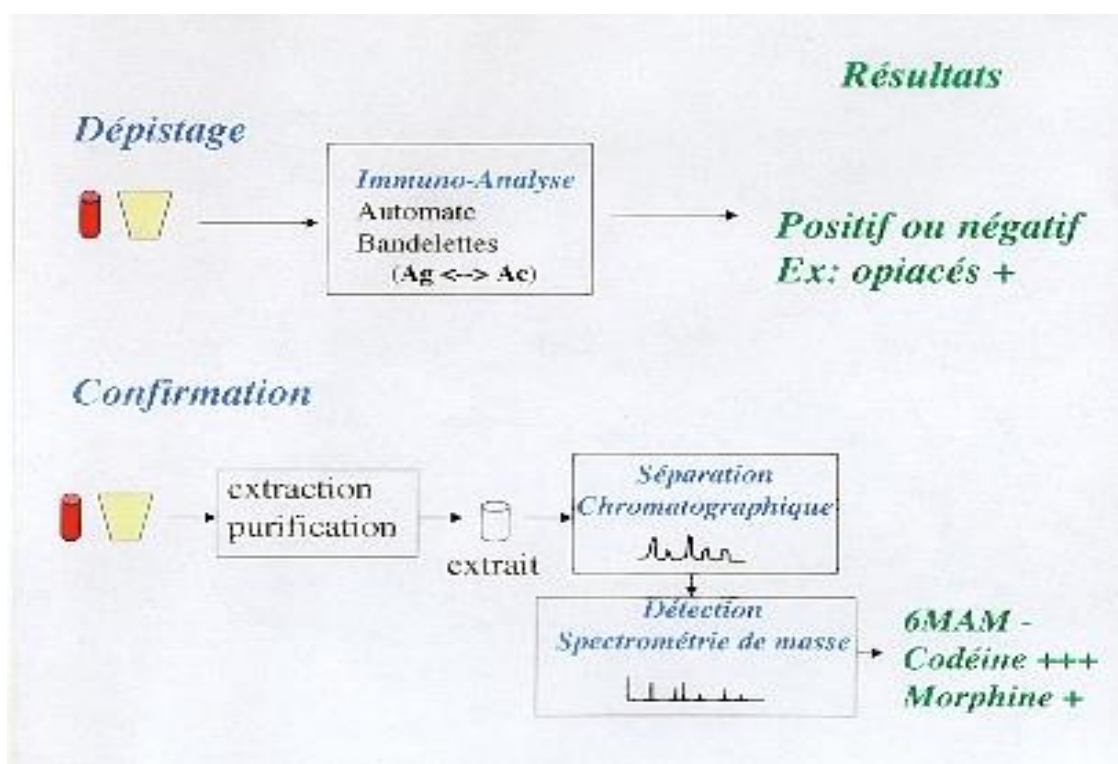


Figure 20 : démarche analytique de l'analyse toxicologique des opiacés [102]

Dans le but de minimiser le risque associé aux opioïdes sur ordonnance, il est recommandé de documenter objectivement l'observance au moins une fois par an par un dépistage périodique urinaire, salivaire, capillaire, ou sanguin pour chaque patient recevant un traitement aux opioïdes.

## **2.1. Les indications de dosage des opiacés**

Le dépistage des opiacés est indiqué soit dans le contexte de la surveillance des analgésiques à savoir la surveillance de l'observance des opioïdes prescrits chez les patients souffrant de la douleur chronique, soit dans un contexte médical particulièrement la recherche ou la confirmation d'une intoxication aux opiacés, les abus ou le détournement en cas de suspicion du patient sous le traitement, ou dans un contexte médico-légal.

## **2.2. Les matrices biologiques**

Le choix de la matrice biologique est conditionné par le contexte de l'analyse toxicologique, la simplicité de prélèvement, l'accessibilité et la fiabilité des méthodes d'analyses, et le temps de consommation suspecté.

### **Prélèvement [103]**

⇒ Urine

La réception d'urine est effectuée dans des flacons « à usage unique » sans conservateurs selon un protocole rigoureux. Ce prélèvement doit respecter :

- La confidentialité et l'anonymat du patient (numéro au lieu du nom de la personne),
- L'absence d'adultération du prélèvement,
- La division de l'échantillon en trois parties pour le dépistage, la confirmation et l'expertise.
- La mention de la date et l'heure de prélèvement.

La concentration urinaire en métabolites est plus élevée que celle en molécule mère.

⇒ Sang

Comme le prélèvement est invasif, il doit être réalisé par un personnel médical. Il est préférable d'effectuer la prise de sang simultanément que le prélèvement urinaire afin d'obtenir des résultats pertinents.

⇒ Salive

Le recueil est facile et non invasif. Il se fait à l'aide d'un écouvillon mis entre les gencives et la joue inférieure pendant quelques minutes, soit en récupérant des expectorations, soit en balayant la cavité buccale.

La concentration dans la salive est bien inférieure à la concentration dans l'urine. En augmentant la production de liquide oral, la première stimulation de la salive avec des cristaux d'acide citrique ou des bonbons acides réduira la concentration des molécules requises. La viscosité de la salive pose un problème technique.

⇒ Cheveux

Les cheveux peuvent également être examinés, le prélèvement est non invasif (ils sont généralement collectés sur le dessus de la tête, mais peuvent également être collectés à d'autres endroits, tels que la poitrine et les aisselles). En effet, l'analyse capillaire nécessite une étape préliminaire de décontamination pour éviter le risque d'une contamination ainsi que l'interprétation des résultats est difficile et nécessite des experts. L'analyse capillaire est souvent réalisée dans un cadre médico-légal.

A l'exception des cheveux, ces prélèvements biologiques doivent être conservés à l'abri de la lumière et rapidement congelés à - 20 °C.

Comme première ligne d'analyse, l'urine est considérée la matrice biologique de choix. En effet les tests urinaires à lecture rapide sont souvent employés dans les centres et les services hospitaliers spécialisés en addictologie et peuvent être placés chez un médecin généraliste. De plus, les CDC et les autres organisations médicales préconisent également les tests urinaires d'opioïdes pour confirmer le respect du traitement aux opioïdes sur ordonnance [104].

## 2.3. Les techniques Analytiques

### 2.3.1. Le dépistage immunologique

Le dépistage est une étape primordiale, qui permet la détection de la prise d'un stupéfiant ou médicaments (unique ou famille). Il est généralement utilisé pour un premier screening avant d'envisager les méthodes de la confirmation spécifique.

Les méthodes de première ligne nécessitent une matrice biologique non invasive n'exigeant pas des compétences complexes pour le recueil de prélèvement. De plus, elles nécessitent des techniques d'analyses faciles à réaliser. La réponse à cette question s'est tournée évidemment vers un dépistage immunologique urinaire. En effet, le dépistage des opiacés consiste sur des méthodes immunochimiques mettant en jeu comme réactifs des anticorps qui reconnaissent la structure moléculaire commune des opiacés naturels en particulier le noyau morphinane.

Les tests immunochimiques sont au nombre de deux :

⇒ Tests non instrumentaux appelés aussi bandelettes, ou cassettes (voir figure 21). Ils s'agissent des tests à lecture rapide, donnant des résultats en moins de 10 min.

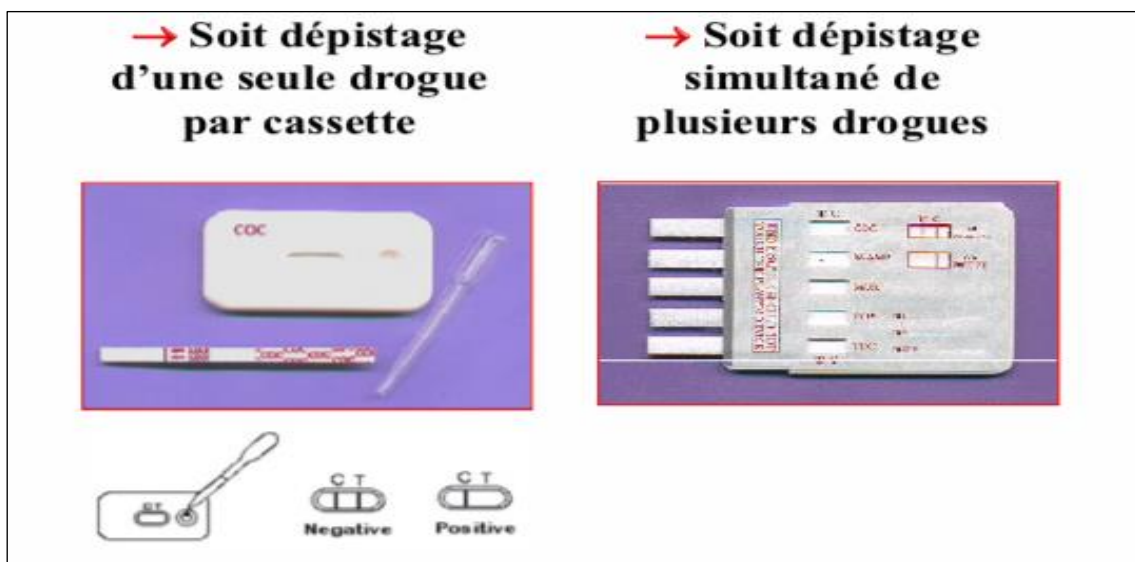
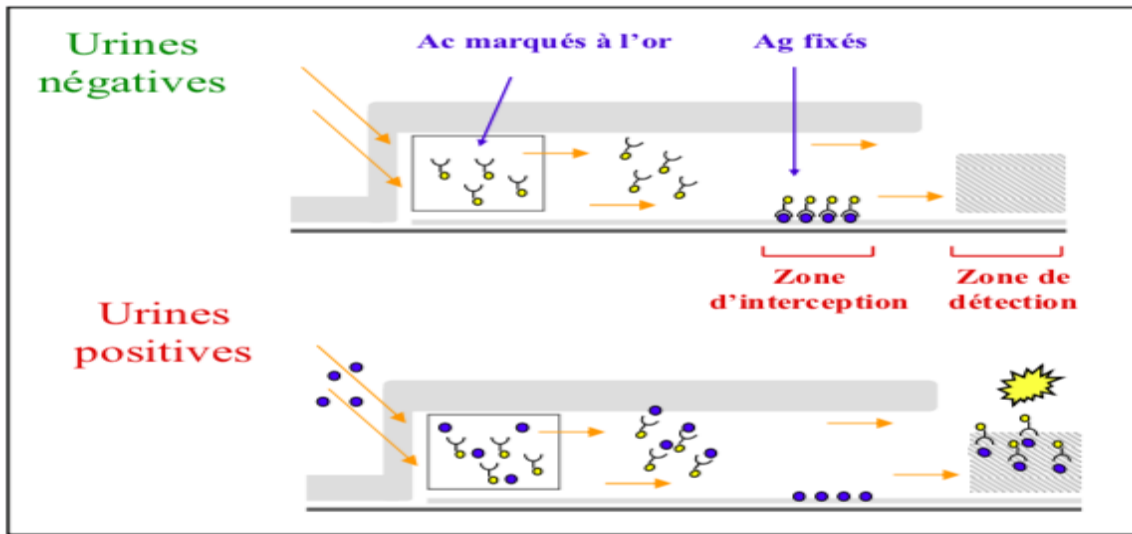


Figure 21 : Tests non instrumentaux [105]

Le principe réactionnel de ces tests unitaires repose sur l'immunochromatographie. (Voir figure2)



**Figure 22 : Le principe réactionnel de test immunologiques unitaires sur support solide. Exemple cassette FrontLine® [105]**

Ces tests se caractérisent par la rapidité et la simplicité. Ainsi, ils peuvent être réalisés chez un médecin généraliste.

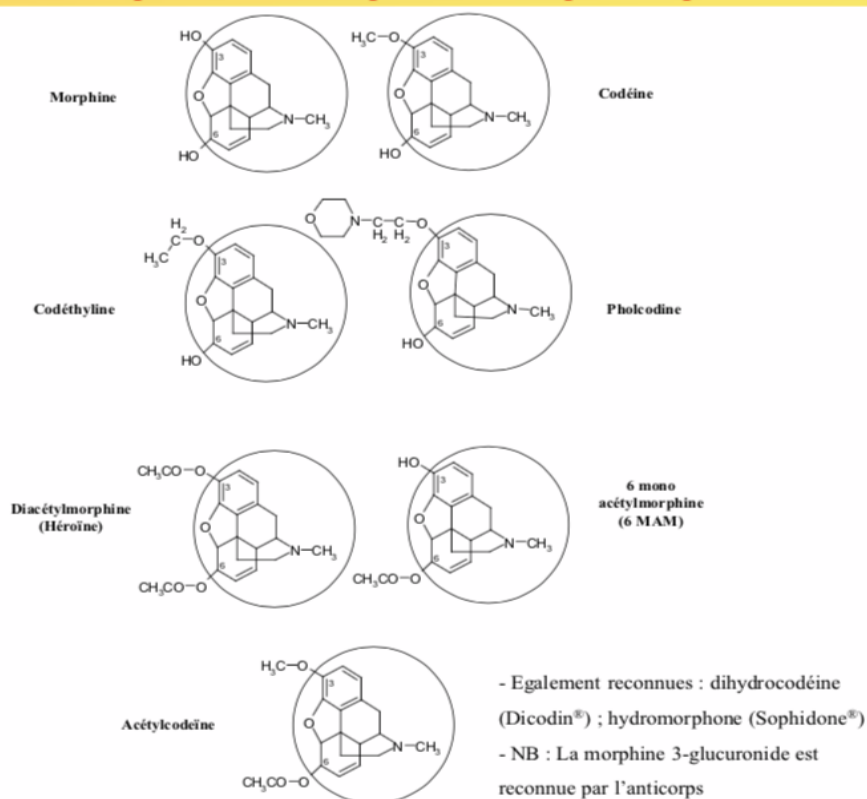
⇒ Tests sur automates multiparamétriques dont la révélation s'effectue à l'aide d'une «coloration» (kit unitaire) ou un lecteur photométrique (analyseur). Parmi ces analyses, on retrouve :

- EMIT® (*Enzyme multiplied immunoassay technique*),
- FPIA (*Fluorescence polarisation immunoassay*),
- CEDIA (*Cloned enzyme donor immunoassay*),
- KIMS (*Kinetic interaction of microparticules in solution*).

Ces méthodes de dépistage sont automatisables, sensibles, rapides et adaptés à l'urgence. Les résultats se traduisent de manière qualitatifs (négatif ou positif). Autrement dit la détection de la présence ou l'absence de noyau morphinane (voir figure 23).

## Molécules d'opiacés reconnues par les anticorps anti-opiacés

### Positif



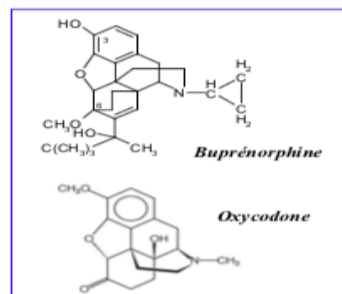
## Molécules non reconnues par les anticorps anti-opiacés

### Négatif

#### Certains opiacés « modifiés »

**Buprénorphine** (Temgesic® - Subutex®)

**Oxycodone** (Eubine®)



#### Tous les opioïdes de synthèse

**Dextropropoxyphène** (Di-Antalvic®)

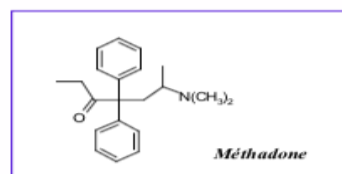
**Fentanyl** (Durogésic®)

**Méthadone**

**Péthidine** (Dolosal®)

**Pentazocine** (Fortal®)

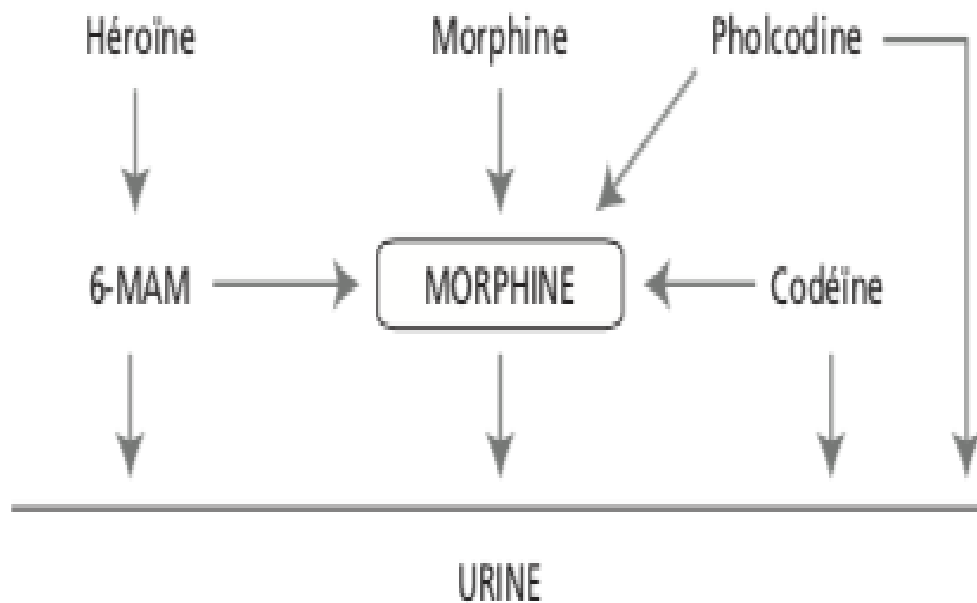
**Tramadol** (Topalgic®)



**Figure 23: Les molécules détectées et non détectées par les anticorps anti-opiacés [105]**

### **Interprétation des résultats et limite de la recherche immunologique des opiacés**

Le métabolisme des opiacés entraîne l'élimination de la morphine libre ou liée dans l'urine (Voir figure 24). Les anticorps contenus dans le kit de test peuvent reconnaître le noyau morphinane. Par conséquent, la présence des molécules ayant un noyau morphinane dans les urines positive le test sans différencier entre l'usage thérapeutique (codéine, morphine) ou / et l'usage illicite (l'héroïne) une fois la concentration atteint le seuil de positivité (300 µg/L de morphine)



**Figure 24: le métabolisme des opiacés [104]**

L'interprétation des résultats doit être basée sur les connaissances pharmacocinétiques des produits. (Voir figure 25)

|                      | Métabolites                                                                                                | Temps de détection dans l'urine suivant la prise    | Interprétation - traitement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Héroïne</b>       | - Héroïne                                                                                                  | - entièrement métabolisée                           | Taux toxiques très variables selon les individus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      | - 6-MonoAcétylMorphine (6MAM)                                                                              | - 7 h                                               | La présence de 6MAM signe l'absorption d'héroïne.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      | - Morphine                                                                                                 | - 12 à 48 h                                         | Traitement de la dépression respiratoire et/ou naloxone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                      | - Métabolites urinaires glucuroconjugés                                                                    | - 36 à 72 h                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Morphine</b>      | Différents métabolites glucurono et sulfoconjugés dont la morphine 6-glucuronide très active et la codéine | - 12 à 48 h (morphine)<br>- 36 à 72 h (morphine LP) | En théorie, un résultat positif correspond à la prise de morphine (attention aux interférences, cf ci-dessous).<br>Traitement de la dépression respiratoire et/ou naloxone                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Codéine</b>       | Morphine (10 %)                                                                                            | - 24 à 54 h                                         | Entre 10 et 20 h après l'ingestion de codéine, le rapport urinaire codéine/morphine > 1 et la présence de norcodéine signent la prise de codéine comme première drogue. Entre 20 et 40 h, le rapport devient < 1, la norcodéine n'est plus présente et il n'est plus possible de distinguer par l'analyse la drogue prise initialement.<br>Traitement en cas d'ingestion massive : charbon activé |
|                      | Norcodéine                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                      | Sulfo et glucuroconjugés                                                                                   |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Buprénorphine</b> | Norbuprénorphine<br>Glucuroconjugés, élimination 20 % dans les urines                                      | - 20 à 25 h                                         | Un dosage sanguin est nécessaire pour déterminer l'intoxication.<br>Traitement de la dépression respiratoire + naloxone                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Méthadone</b>     | Principal métabolite : EDDP (2 éthylidène-1,5 diméthyl-3,3diphénylpyrrolidine) inactif                     | - 72 h                                              | Technique de dépistage : peu d'interférences et seuil de positivité satisfaisant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                      |                                                                                                            |                                                     | Traitement de la dépression respiratoire + naloxone                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Figure 25 : Fenêtre détection des opiacés dans l'urine [106]**

Un résultat négatif de test indique :

- ⇒ L'absence de la consommation des opiacés
- ⇒ La consommation des opioïdes de synthèse (méthadone)
- ⇒ La durée entre le prélèvement et l'analyse est considérable
- ⇒ La falsification des urines (faux négatif)

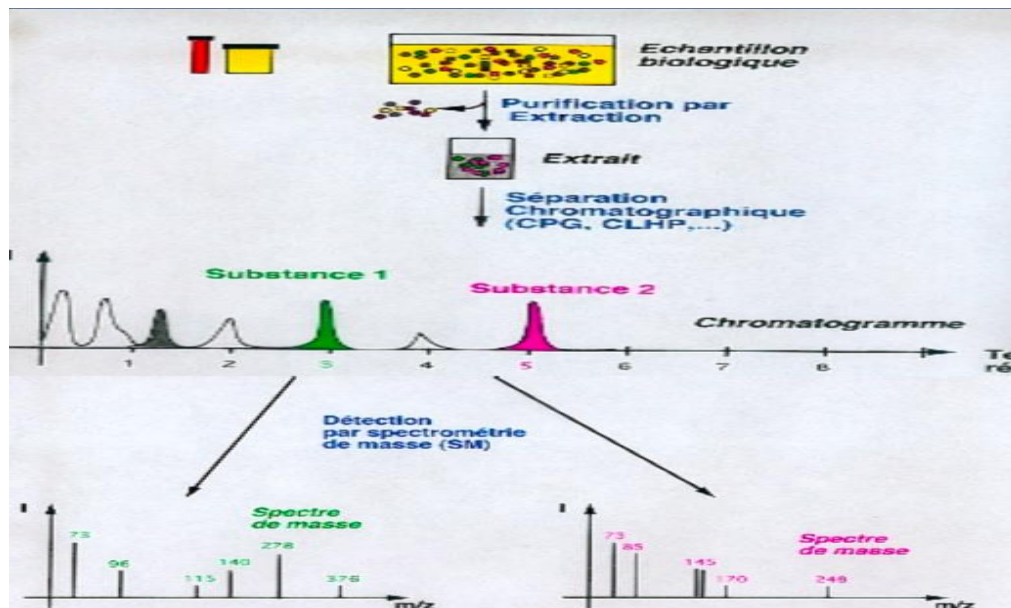
Un résultat positif implique la présence des opiacés naturels (un ou plusieurs). Ce résultat immunochimique doit être confirmé par des méthodes physico-chimiques performante notamment la chromatographie en phase gazeuse ou liquide couplée à des détecteurs sensibles et spécifiques.

Ces méthodes immunochimiques urinaires ont également leurs limites, elles ne fournissent pas de détails sur la posologie des opiacés. Les résultats ne sont pas toujours interprétés avec précision vu le manque de spécificité. En effet, les anticorps employés dans la réaction immunologique peuvent réagir avec des molécules de structure chimique similaire. Cela peut conduire à des résultats faux positif ou faux négatif en cas de défaut de réaction immunologique par adultération.

### **2.3.2. La Méthode de confirmation**

La positivité de dépistage immunologique des opiacés implique impérativement le recours à une méthode de confirmation adaptée permettant la détection du niveau spécifique de métabolite de substances médicamenteuses ou stupéfiantes. La chromatographie couplée à la spectrométrie est réservée à l'identification « absolue » et le dosage des stupéfiants notamment les opiacés. D'après la Société française de toxicologie analytique (Stfa), la chromatographie couplée à la spectrométrie (Mode simple MS / Mode tandem MS/MS) que ça soit en milieu liquide ou gazeux est maintenue comme une recommandation analytique pour la recherche des opiacés et des stupéfiants [107].

La chromatographie couplée à la détection par la spectrométrie de masse comprend une phase de la séparation et une phase de la détection. La première étape permet d'analyser les éléments de l'échantillon par le partage ou l'absorption sélective entre la phase mobile (gazeuse ou liquide) et la phase stationnaire. La deuxième étape consiste sur l'identification de la substance selon sa masse et sa charge électrique. (Voir figure 26)



**Figure 26: Les étapes de la chromatographie [102]**

Le choix d'un bon milieu biologique dépend du contexte de l'analyse toxicologique et le délai entre le prélèvement et l'exposition.

Le sang et l'urine sont souvent employés en screening, par la chromatographie (GC-MS, LC-MS-MS), dans le contexte d'une intoxication grave (la prise de médicament ou substance illicite) ou d'une conduite addictive pour [108]

- ⇒ Confirmer les résultats de dépistage immunologique
- ⇒ Identification et dosage de la présence de tout autre médicament
- ⇒ Identification et dosage de la présence de toute autre substance illicite.

Cependant, l'urine semble plus intéressante que le sang dans certains cas, notamment lorsque les analyses sanguines ne peuvent pas confirmer l'intoxication par une substance illicite ou par un médicament. En réalité, les analyses sanguines ne traduisent pas souvent le tableau clinique suite à la réception retardée du patient, l'incapacité de mettre en évidence des substances déjà existantes dans le sang. En termes de l'élimination, l'excrétion sanguine des opiacés est plus rapide que celle de l'urine à cause de la demi-vie plasmatique courte. (Voir figure 27)

|                             | Temps de demi-vie plasmatique | Fenêtre de détection sanguine |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Héroïne                     | 4–6 min                       | < 5–10 min                    |
| 6-acétylmorphine            | 6–25 min                      | 1–2 h                         |
| Morphine                    | 2–4 h                         | 6–20 h                        |
| Codéine                     | 1,2–3,9 h                     | 6–16 h                        |
| Éthylmorphine (codéthyline) | 2–3 h                         | 6–10 h                        |
| Oxycodone                   | 1,8–3,7 h                     | 6–10 h                        |
| Dihydrocodéine              | 3,4–4,5 h                     | 10–12 h                       |
| Pholcodine                  | 35–75 h                       | 48–72 h                       |

**Figure 27 : les fenêtres de détection sanguines des opiacés [107]**

Prenons l'exemple de l'héroïne : le 6-MAM est le premier métabolite ainsi que le seul marqueur indiquant la prise de l'héroïne. Ce métabolite est détectable dans le sang seulement avec une fourchette de deux heures. Quant à l'urine, la fenêtre de détectabilité est de sept heures en particulier la première miction qui vient après la prise de l'héroïne.

Ajoutons que lors du métabolisme de l'héroïne, son métabolite 6-MAM se transforme au niveau hépatique en morphine de demi-vie plus longue.

Donc, l'interprétation des résultats de l'analyse urinaires et sanguines en cas de présence de la morphine seulement implique de mettre en doute la source de la morphine (codéine, morphine lui-même, l'héroïne, pholcodine, ou codéthyline), puisque tous les opiacés naturels ou d'hémisynthèse sont tous métabolisés en morphine, jusqu'à l'obtention des informations plus précises sur la drogue consommée.

Concernant les opioïdes synthétiques notamment le tramadol et le fentanyl ne sont pas métabolisés en morphine glucuronide. Ainsi, ils ne sont pas détectés lors du dépistage des opiacés.

Actuellement ELISA est la seule technique immunologique permettant la recherche du fentanyl dans les urines en raison de la concentration sanguine extrêmement faible ; 1 à 2 ng/ml pour une action analgésique et de 10 à 15 ng/ml pour une action anesthésique [101]. Cependant la chromatographie liquide ou gazeuse permet de doser le fentanyl et le tramadol [101].

### **3. Le Suivi biologique et analyse toxicologique de la méthadone lors de la prise en charge de la toxicomanie**

#### **3.1. Indications d'analyses toxicologiques de méthadone**

Le dosage de la méthadone est indiqué lors [109] :

**Du Suivi du traitement substitutif** par des analyses urinaires périodiques. Ces analyses étant des indicateurs d'évolution de traitement afin d'améliorer la prise en charge et garantir la sécurité du patient. En d'autres termes, un test urinaire positif n'implique pas la sanction du patient en l'excluant du programme ou la réduction de dosage, il amène à une réévaluation en discutant avec le patient la consommation d'opioïdes pour ajuster la dose (fractionnement /augmentation) et assurer l'adhésion du patient au protocole.

**D'Intoxication à la méthadone** : suite à une prise volontaire d'une grande quantité de méthadone, ou l'administration accidentelle d'un enfant de parents toxicomanes, ou la prise après une durée importante d'arrêt.

#### **3.2. Matrices biologiques impliquées et leurs intérêts**

La justification pour effectuer une analyse dans un échantillon particulier diffère selon la ou les questions auxquelles il faut répondre. Il existe autant de questions auxquelles une analyse spécifique pourrait répondre, notamment la consommation de drogues, la toxicomanie, les situations de surdosage de médicaments ou d'abus de drogues, l'exposition chronique, pratiquée activement ou passivement. Mais tous les tissus ou les fluides ne sont pas adaptés pour répondre à toutes les questions qui pourraient être imposées. Les matrices corporelles habituellement utilisées pour l'analyse toxicologique d'intérêt clinique et médico-légal sont l'urine, le sang, la salive, les cheveux, la sueur, l'haleine, le méconium et, dans les cas post-mortem, tout tissu ou

fluide est considéré comme approprié pour l'analyse particulière demandée. Sans aucun doute, le sang et l'urine sont les matrices de routine de choix pour l'analyse des médicaments. De nos jours, outre le sang et l'urine, les cheveux sont reconnus comme un échantillon biologique alternatif et fondamental pour le dépistage des drogues [110].

Ainsi, les différentes matrices biologiques qui peuvent être utilisées pour l'analyse toxicologique des opioïdes et de leurs dérivés sont :

**Les urines :** nous rappelons que la voie urinaire constitue la principale voie d'élimination de la méthadone et de son métabolite le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (*EDDP*) qui en résulte de la déméthylation et de la cyclisation de la méthadone au niveau du foie.

Par conséquent, l'urine étant le milieu biologique principalement employé pour le dépistage. Elle assure la mise en évidence de la Co-élimination de méthadone et son métabolite en raison de sa forte concentration en ces produit. Toutefois, l'urine est un milieu facile à falsifier malgré les précautions strictes mises au moment de recueil, ce qui explique les faux négatifs du test de dépistages immunologiques.

Ainsi, la vérification supplémentaire de la conformité des urines est nécessaire pour garantir la fiabilité des analyses en particulier [112] :

- ⇒ Le pH : le pH prévu se situe entre 5 et 6. En dehors de cet intervalle, le pH est falsifié par des acides ou bases forts ce qui implique la comparaison avec une échelle colorée.
- ⇒ La créatinine : la concentration en créatinine dans les urines d'une miction varie entre 8 et 35 mmol/l. Dans certains cas une forte dilution, par boisson abondante d'eau dans l'heure préalable au prélèvement se traduit par une concentration inférieure à 5 mmol/l, et engendre également la dilution des constituants de l'urine notamment les opioïdes.
- ⇒ L'odeur et La couleur : elles sont physiologiques.
- ⇒ Recherche des produits falsifiés : l'ajout des produits chimiques tels que les nitrites, l'eau de javel

**Le sang :** Le sang total représente la matrice de choix pour la quantification de la méthadone [113]. En fait, l'évaluation de l'efficacité de traitement implique la quantification en déterminant la fenêtre thérapeutique propre au sujet en vertu de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques et la variabilité interindividuelle de l'activité cytochromes P450 (élimination rapide de la méthadone / sous dosage responsable de signes de manque). L'avantage du sang est qu'il traduit l'imprégnation du patient lors du prélèvement. De plus, c'est un milieu qui ne peut pas être falsifié par le patient

**La salive :** De même que les tests urinaires, les tests salivaires sont utilisés pour détecter la consommation ou l'exposition de la méthadone.

La salive constitue une alternative à l'urine (le prélèvement salivaire est facile à recueillir pour les sujets qui ont des complications à uriner et les patients dialysés) et dont le risque d'adultération est limité, pourtant le test salivaire est moins sensible que celui de l'urine ainsi que la fenêtre de détection est étroite comparativement à celle des autres milieux biologiques [114] car la concentration en méthadone est faible dans la salive.

**Les cheveux :** Comparativement aux matrices biologiques usuelles (les urines, le sang), le cheveu est une matrice biologique idéale grâce à ses propriétés au moment du prélèvement. Le prélèvement est simple et non invasif, et s'effectue comme suit [111] :

On coupe avec un ciseau une mèche de 80 cheveux, en respectant l'orientation racine-extrémité à l'aide d'une cordelette, les mèches doivent être prélevées aussi proches que possible de la peau (en essayant de ne pas arracher). (Voir figure 28)

Le transport ainsi que la conservation s'effectuent à une température ambiante dans une enveloppe ou un tube sec. Notant que le cheveu est un milieu non biodégradable, présentant une stabilité spéciale.



**Figure 28 : Prélèvement de cheveux [111]**

La pratique des analyses capillaires présente des avantages [110] :

- ⇒ La fenêtre de détection est plus grande (de 3 jours à plusieurs années), en fonction de la longueur de la tige du cheveu, par rapport à celles de l'urine / du sang (des heures à 2 à 4 jours pour la plupart des médicaments)
- ⇒ Évaluation à long terme et la documentation de l'historique de la consommation d'une substance, contrairement aux urines fournissant une évaluation à court terme
- ⇒ La recherche de la méthadone permet la traçabilité d'évolution et l'efficacité de la prise en charge des sujets sous le traitement substitutif mieux que celle fournis par les urines.
- ⇒ Quant à la fréquence de consommation, l'analyse capillaire a rendu possible la différenciation entre l'usage chronique et l'exposition unique. Il s'agit d'établir une cartographie des substances consommées ainsi que leur fréquentation.

En outre, l'analyse capillaire a trouvé des applications encore plus larges dans l'évaluation de l'exposition aux substances toxiques ou même à partir de la période intra-utérine de la vie, dans les contrôles du dopage et dans les études sur l'abus de drogues dans les domaines de la toxicologie légale, de la toxicologie clinique et chimie clinique [110].

### **3.3. Les Techniques Analytiques**

#### **3.3.1. L'analyse immunochimique**

Le dépistage immunologique est une méthode analytique qualitative qui se base sur l'usage d'un réactif chimique anticorps dirigé contre une molécule antigénique.

Cette technique est très répandue en analyse toxicologique, en particulier dans le suivi urinaire de la méthadone, vu la rapidité d'analyse ce qui la rend plus appropriée en urgence.

Il existe deux types d'anticorps exploités dans le dépistage immunologique urinaire de ce produit, l'un spécifique à la molécule mère (méthadone) et l'autre spécifique au métabolite (EDDP)]. L'usage de ce dernier présente l'avantage de détecter les urines falsifiées [101] ; Lorsque les urines sont alcalines, la méthadone est réabsorbée contrairement au métabolite EDDP qui est retrouvée souvent. Donc, il faut privilégier la recherche du métabolite pour éviter les faux négatifs.

Les méthodes impliquées sont nombreuses et dépendent du milieu réactionnel [112] :

S'il est totalement liquide (méthodes FPIA, EMIT ou CEDIA), les méthodes utilisées sont rapides et conformes à la réalisation de petites séries.

S'il est solide avec des étapes de lavages intermédiaires (méthodologie ELISA). La durée du procédé est longue (minimum deux heures) et adéquat pour les grandes séries d'analyses.

D'après les données issues de la littérature, l'analyse immunologique de la méthadone est validée dans d'autres matrices tels que le sang, la salive, et les cheveux. Cependant les seuils de positivité diffèrent d'une matrice à une autre [112]. Voir tableau 5

**Tableau 5 : les seuils de positivité de dépistage de la méthadone [100]**

| Matrice                                                  | Molécule détectée par l'Ac         | Seuil de positivité | Composé majoritaire |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Urines                                                   | - Méthadone                        | 300 ng/mL           | EDDP                |
|                                                          | - EDDP                             | 100–200 ng/mL       |                     |
| Sang total même<br><i>post mortem</i> ,<br>sérum, plasma | - Méthadone<br><br>- Méthadone (R) | 25–50 ng/mL         | Méthadone           |
| Salive                                                   | Méthadone                          | 5–30 ng/mL          | Méthadone           |
| Cheveux                                                  | Méthadone                          | 200 pg/mg           | Méthadone           |

Selon les résultats d'une étude menée sur 998 salives [112], il est important d'employer des anticorps dirigés contre la méthadone vue que les concentrations, au niveau de la salive, sont nettement élevées en molécule mère. D'un autre côté les cheveux présentent une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % [112].

### 3.3.2. Les techniques chromatographiques séparatives

Selon les données de la littérature, les techniques analytiques les plus fiables et les plus performantes pour la détermination de la méthadone et son métabolite sont la chromatographie en phase gazeuse ou la chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur spécifique (spectrométrie de masse ou la barrette de diodes), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est considérée comme une méthode de référence pour le dosage des stupéfiants dans le sang total. En effet, dans les années 1990, la quantification des opioïdes a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) [100]. Ces dernières années, grâce à l'amélioration de la technologie en termes de spécificité, de précision et de sensibilité, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS) a remplacé le « vieil or standard », la GC-MS [100]. La LC/MS-MS est largement utilisée pour le dépistage et la quantification de nombreuses molécules dans différentes matrices biologiques complexes [100] avec une grande précision et un haut degré de spécificité [113].

Les échantillons biologiques sont généralement préparés pour l'analyse instrumentale avec extraction en phase solide (SPE) ou extraction liquide-liquide. La séparation des substances est due à une différence de vitesse de déplacement entre une phase stationnaire, placée dans une colonne chromatographique, et une phase mobile (liquide/gaz). L'identification des substances s'effectue à partir du chromatogramme ; chaque molécule correspondante à un pic, est déterminée par son temps de rétention (lié à sa vitesse dans la colonne) et son spectre dans l'ultra-violet ou son spectre de masse.

Les méthodes séparatives chromatographiques sont décrites pour les différentes matrices biologique en particulier le sang, les urines et les cheveux. Elles permettent la mise en évidence de la méthadone et son métabolite EDDP, néanmoins en terme technique elles nécessitent un appareillage lourd, onéreux, et un délai de réponse important contrairement au dépistage immunologique [115]. Les seuils de positivité (confirmation) varient en fonction de la matrice biologique utilisée.

### **3.4. Cas clinique : Analyse Capillaire de la méthadone chez les jeunes enfants des parents toxicomanes [116]**

Nous présentons ici une série de tests capillaires pour la méthadone où l'interprétation concluante était presque impossible à établir [116].

#### **3.4.1. Matériels et méthodes**

##### **Matériels**

Il s'agit de traitement de 4 dossiers médico-légaux par institut de la médecine légale. Le traitement des dossiers consiste en la détection d'une exposition antérieure à la méthadone. C'est à dire Le personnel médical ou le procureur souhaitait vérifier l'administration potentielle de médicaments aux enfants. Les prélèvements ont été obtenus après l'admission dans un hôpital local pour sédation intense et dyspnée (1 cas) ou après autopsie (3 cas).

**Cas1** : Un garçon de 4 ans a été admis aux urgences pour sédation intense et difficultés respiratoires (dyspnée) après un séjour chez sa mère. Une mèche de cheveux de 4 cm de

longueur et de couleur blonde a été collectée le jour de l'admission. Huit semaines après l'événement, une autre mèche de cheveux (5 cm) a été collectée

**Cas 2 :** Un garçon de 2 ans est décédé d'une surdose de méthadone (test sanguin fémoral à 354 et 72 ng / ml respectivement pour la méthadone et l'EDDP). Une mèche de cheveux de 3 cm de longueur et de couleur marron clair a été collectée.

**Cas 3 :** Une jeune fille de 18 mois a été retrouvée morte chez elle. Les deux parents auraient suivi un traitement à la méthadone. L'analyse du sang central s'est révélée positive pour la méthadone et l'EDDP à 285 et 102 ng / ml, respectivement. Une mèche de cheveux de 5 cm de longueur et de couleur brune a été collectée.

**Cas 4 :** Des parents étaient soupçonnés d'avoir administré de la méthadone à un enfant de 16 mois retrouvé mort à la maison. L'analyse du sang fémoral s'est avérée positive pour la méthadone et l'EDDP à 245 et 61 ng / ml, respectivement. Une mèche de cheveux de 6 cm de longueur et de couleur blonde a été collectée.

**Méthodes :** Analyse toxicologique

Les échantillons ont été analysés par la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC–MS/MS). Après la décontamination par le chlorure de méthylène (5 ml, 2 min), les mèches ont été segmentées en petits morceaux (<1 mm). Les prélèvements ont été préparés, la courbe de calibration a été réalisée à partir d'une prise d'essai de 20mg et des étalons internes de 10 ng de méthadone-d3 et EDDP-d3. Après l'extraction liquide-liquide et évaporation à sec, le résidu a été reconstitué.

La chromatographie a été réalisée en utilisant une colonne Waters Acquity HSS C18 (150 × 2.1 mm × 1.8 µm) maintenu à 50 °C dans un four thermostaté. Une élution en gradient a été réalisée en utilisant un tampon formiate ajusté à pH 3 (phase mobile A) et 0,1% d'acide formique dans l'acétonitrile (phase mobile B). Le débit était de 0,4 ml / min. Le gradient initial était de 87% de phase A et le gradient final, à 15 min, de 5% de phase A. Un volume d'injection de 10 µl a été utilisé dans tous les cas. Un spectromètre de masse triple quadripôle Xevo TQD a été utilisé pour la détection de la molécule. L'ionisation a été réalisée en utilisant l'électropulvérisation en mode d'ionisation positive (ES +).

### 3.4.2. Résultats – Discussion

Le tableau 6 ci-dessous représentent les données pour chaque enfant. Toutes les concentrations de méthadone étaient inférieures à 1 ng / mg à l'exception de l'enfant vivant n1. Contrairement à ceux des sujets adultes sous traitement qui sont généralement comprises entre 1 et 50 ng / mg [117]. Par ailleurs les concentrations correspondantes d'EDDP ont toujours été inférieures à celles de la méthadone.

**Tableau 6: Les concentrations de la méthadone et EDDP mesurées dans les 4 cas [116]**

| Case | Time of hair collection | Segment  | Methadone  | EDDP        |
|------|-------------------------|----------|------------|-------------|
| 1    | Admission               | 0–1 cm   | 1.59 ng/mg | 0.20 ng/mg  |
|      |                         | 1–2 cm   | 1.51 ng/mg | 0.18 ng/mg  |
|      |                         | 2–3 cm   | 1.48 ng/mg | 0.22 ng/mg  |
|      |                         | 3–4 cm   | 1.56 ng/mg | 0.17 ng/mg  |
|      | 8 weeks after event     | 0–1 cm   | 0.09 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 1–2 cm   | 0.31 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 2–3 cm   | 0.11 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 3–5 cm   | 0.08 ng/mg | <0.01 ng/mg |
| 2    | Autopsy                 | 0–1 cm   | 0.51 ng/mg | 0.04 ng/mg  |
|      |                         | 1–2 cm   | 0.56 ng/mg | 0.04 ng/mg  |
|      |                         | 2–3 cm   | 0.50 ng/mg | 0.02 ng/mg  |
| 3    | Autopsy                 | 0–1 cm   | 0.08 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 1–2 cm   | 0.10 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 2–3 cm   | 0.07 ng/mg | <0.01 ng/mg |
|      |                         | 3–5 cm   | 0.06 ng/mg | <0.01 ng/mg |
| 4    | Autopsy                 | 0–1.5 cm | 0.98 ng/mg | 0.24 ng/mg  |
|      |                         | 1.5–3 cm | 0.77 ng/mg | 0.19 ng/mg  |
|      |                         | 3–4.5 cm | 0.81 ng/mg | 0.22 ng/mg  |
|      |                         | 4.5–6 cm | 0.90 ng/mg | 0.17 ng/mg  |

Deux mèches de cheveux ont été analysées chez l'enfant n1. Les concentrations obtenues pour la méthadone et l'EDDP dans la première analyse étaient plus élevées que celles des autres enfants et relativement homogènes.

La concentration élevée du métabolite chez l'enfant pourrait être considérée comme une preuve de l'exposition. Ce profil peut être invariable à des expositions répétées à la méthadone. Cependant, une autre explication peut être adressée notamment la contamination externe potentielle.

Comme l'hypersudation est un effet indésirable commun des opiacés [118], la contamination des cheveux par la sueur a été couramment décrite pour la méthadone. Les concentrations dans les segments distaux peuvent être expliquées par la diffusion suite à la

porosité des cheveux. Plus les cheveux sont plus fins et plus poreux, plus le risque de contamination par la sueur est élevé. Sachant que les cheveux des enfants sont plus fins et plus poreux, cela explique la diffusion de la méthadone le long de la mèche.

Le profil des résultats du deuxième prélèvement recueilli 8 semaines plus tard, était différent. Le métabolite n'est plus identifié. Cette seconde mèche était plus significative car la collecte a été réalisée à distance de l'exposition aiguë. De plus, les visites familiales étaient interdites et les cheveux de l'enfant étaient régulièrement lavés durant cette période.

Il est convenu que la croissance des cheveux est d'environ 1 cm par mois et leur analyse s'effectue par segment, (cm par cm), de la racine vers la pointe des cheveux indiquant respectivement l'exposition la plus récente vers l'exposition la plus ancienne dans le temps [111].

La concentration la plus élevée de méthadone a été mesurée en deuxième segment (1–2 cm). Ce segment comprenait la période d'intoxication à la méthadone, car il présente une augmentation de la teneur capillaire en méthadone.

Les résultats ont montré que le premier segment de cette seconde mèche restait positif malgré l'hospitalisation de l'enfant. Cela pourrait s'expliquer par la diffusion axiale du médicament et par le fait que les cheveux ne poussent pas continuellement, mais par cycles, alternant période de croissance et période de repos [119]. Contrairement à la première mèche probablement contaminée, les concentrations de méthadone dans la deuxième mèche n'étaient pas homogènes et ces résultats ne supportaient pas une hypothèse de contamination externe comme raison unique d'un résultat positif au test capillaire.

L'homogénéité des concentrations détectés de la méthadone le long de la mèche de cheveux étant considérée comme un indicateur d'une contamination extérieure potentielle [120] et peut être considérée comme la première raison d'avoir des tests capillaires positifs chez les enfants [121]. Étant donné que l'EDDP est également présent dans la sueur en grandes quantités [122], la présence du métabolite n'est plus réservée à la circulation sanguine et donc n'implique pas une administration du médicament. Le transfert par la sueur peut être le résultat de contacts avec la literie, la vaisselle, les meubles (de mauvaises conditions d'hygiène domestique) ou avec les parents.

Les difficultés d'interprétation sont illustrées par l'article de Chatterton et al. [123]. La méthadone a été identifiée dans les cheveux d'un enfant de 14 mois, retrouvé mort à la maison, à 0,65 et 0,99 ng / mg en analysant 2 segments de 3 cm. EDDP était inférieur à la limite de quantification. L'expert a conclu que les résultats capillaires à la méthadone étaient le résultat d'une exposition passive. Cependant, au cours du procès, les parents ont admis avoir administré de la méthadone à l'enfant à plusieurs reprises.

Dans cette série des cas du tableau 6, elle ne fait aucun doute que les enfants ont été exposés à la méthadone, compte tenu des résultats des tests sanguins. Cependant, la question importante était de savoir si c'était la première fois que les enfants étaient exposés ou si cela était la conséquence d'administrations répétitives à long terme.

Il est bien évident que la différenciation entre l'incorporation systémique (ce qui signifie la prise de méthadone par consommation orale directe unique) et la contamination externe par dépôt sur les cheveux (exposition passive), a une importance capitale pour documenter chaque cas. Toutefois, L'interprétation de ces résultats dans un contexte post mortem semble difficile.

Cette différenciation a souvent été mentionnée comme l'une des limites du dépistage des drogues dans les cheveux. Il a été proposé de collecter une deuxième mèche de cheveux plusieurs semaines après l'intoxication aiguë pour minimiser l'apport de contamination. Ceci, bien sûr, ne peut être réalisé qu'avec un sujet vivant. Le cas du bébé n1 illustre l'intérêt du deuxième prélèvement ; Le laboratoire a reçu une deuxième mèche de cheveux de l'enfant n1 environ 8 semaines après l'exposition aiguë et clairement, les résultats du test capillaire étaient en faveur d'une exposition unique avec un schéma d'exposition plus facile à interpréter. Par conséquent, les auteurs recommandent fortement, lorsque cela est possible, de prélever un deuxième échantillon de cheveux à distance de l'intoxication aiguë.

Ainsi, alors qu'un résultat négatif exclut à la fois l'usage répétitif et le contact avec des médicaments, un résultat positif ne peut être interprété comme un signe certain de l'administration de médicaments. Quels que soient les résultats, une interprétation correcte des résultats des tests capillaires est essentielle et devrait idéalement être effectuée avec beaucoup de rigueur et précautions en exploitant d'autres informations disponibles, par exemple : les

antécédents médicaux, les déclarations de témoins, les circonstances de l'accident, les variations physiologiques et pharmacocinétiques de l'incorporation d'un xénobiotique propre à chaque individu (croissance capillaire inhomogène, cheveu frisé/lisse, ethnicité, couleur / pigmentation, longueur, taux de croissance, site de prélèvement, traitements cosmétiques) pouvant influencer la teneur en produit et en métabolite dans le cheveux. Un dosage capillaire unique de la méthadone ne doit pas être fermement utilisé pour indiquer l'exposition à long terme au médicament.

Pour conclure, l'interprétation finale des résultats de la méthadone dans les cheveux des enfants est très compliquée car cela peut résulter d'une exposition in utero, de l'administration orale de méthadone par les parents pour obtenir une sédation, d'un contact étroit avec les consommateurs de méthadone (mains, literie, vaisselle) et d'une administration ou d'une ingestion accidentelle. De plus, le manque de données publiées sur les concentrations capillaires chez les enfants rend l'interprétation des résultats analytiques problématique ; on ne peut pas simplement appliquer la même interprétation (pour les adultes) aux résultats des tests d'échantillons d'enfants. La contamination potentielle par des sources externes de drogues reste le point critique lorsqu'il s'agit d'enfants.

Une surinterprétation des résultats de la méthadone dans les cheveux peut avoir des implications juridiques très graves dans les affaires de protection de l'enfance.

Par conséquent, les résultats capillaires ne doivent pas être utilisés isolément, malgré le profil avantageux, mais doivent être considérés comme faisant partie du tableau d'ensemble et confirmés par des investigations complémentaires avant les décisions en faveur de l'enfant.

## **VI. La stratégie thérapeutique contre la toxicomanie : Politique de la réduction des risques**

### **1. Définition du concept**

La « réduction des risques » RDR est un concept dont la désignation diffère selon les différentes communautés scientifiques. Les anglo-saxons emploient le terme « Harm reduction » la réduction des méfaits pour désigner la réduction des risques. Le terme méfait signifie les dommages et les dégâts contrairement au risque qui indique le danger. La réduction des méfaits comprend la réduction des risques d'une conséquence négative de même que la réduction des conséquences négatives en termes de qualité et de quantité [124]. Par conséquent, l'objectif primordial de la réduction des risques est la diminution des dommages liés à une utilisation ou à un comportement dangereux, en particulier le risque lié à un comportement addictif.

D'après l'International Harm Reduction Association (IHRA), la Réduction des risques fait référence aux politiques notamment les programmes et les pratiques qui visent à minimiser les impacts sanitaires, sociaux et juridiques négatifs associés à la consommation de drogues [125].

La stratégie de réduction des risques est basée sur deux grands principes qui ont pour le but la protection des droits de l'homme et l'amélioration de la santé publique [125] :

- ⇒ Respecter les droits des personnes qui consomment des drogues ; il s'agit de traiter les personnes qui consomment les drogues - ainsi que leurs familles et leurs communautés - avec compassion et dignité car l'usage de drogues ne signifie pas que les gens perdent leurs droits humains. Ils ont le droit d'être au meilleur état possible, de profiter des services sociaux et d'adopter les comportements favorables à leurs santé (hygiène, prévention des risques infectieux...)
- ⇒ Éviter la stigmatisation ; les praticiens acceptent les personnes qui consomment des drogues telles qu'elles sont et s'engagent à les rencontrer « là où elles se trouvent » dans leur vie sans jugement. La terminologie et le langage doivent toujours véhiculer le respect et éviter les termes stigmatisants ou les divisions entre « bonnes » et « mauvaises » drogues.

## **2. Le dispositif de la prise en charge et la prévention**

La réduction des risques englobe une gamme de services et de pratiques sanitaires et sociaux qui s'appliquent aux drogues illicites et licites. Ces interventions sont réalisables, efficaces, sûres et rentables dans divers contextes sociaux, culturels et économiques [125]. La plupart des interventions de réduction des risques sont faciles à mettre en œuvre et peu coûteuses, et ont toutes un impact positif important sur la santé individuelle et communautaire [125]. Elles incluent les salles de consommation de drogues, les programmes d'aiguilles et de seringues stériles, les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues CAARUD, le contrôle des drogues, la prévention, le soutien psychosocial et la fourniture d'informations sur une consommation plus sûre. De telles approches sont rentables, fondées sur des preuves et ont un impact positif sur la santé individuelle et communautaire.

### **• Les trousse de prévention**

On prendra l'exemple de la France où les trousse de prévention, appelées également le Stéribox, Kit+®, sont adressées aux usagers de drogues par injection. Elles permettent la diminution de la réutilisation ainsi que de partage de seringues afin de réduire le risque de la contamination et la propagation de maladies infectieuses (hépatite B et C, VIH ...). Elles sont composées de 2 seringues à insuline, 2 tampons alcoolisés, 2 récipients de chauffe et de dilution, 2 filtres, 2 tampons secs, 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection, 1 préservatif [126]. (Voir figure 29)

Il existe également des kits d'inhalation destinés aux sniffeurs, chacun contient 2 pailles, 1 mini plateau, 1 pestle (pour broyer et affiner la poudre), 2 unidoses de sérum physiologique, 2 mouchoirs, 1 préservatif et 1 dosette de gel lubrifiant.



Figure 29 : le contenu de trousse de prévention [126]

Ces trousses de prévention sont distribuées par : [126]

- Les locaux ou les bus mobiles des associations de réduction des risques gratuitement,
- CAARUD, CSAPA gratuites,
- Les distributeurs automatiques installés dans certaines rues,
- Certaines pharmacies à prix modérées

• **Les salles de consommations à moindre risque ou « salle de shoot »**

La salle de consommations à moindre risque SCMR ou « salle de shoot » est un endroit permettant aux toxicomanes la consommation et l'injection des substances psychoactives dans des conditions hygiéniques et sanitaires favorables à la vue d'un personnel bien formé.

Le rôle de ces salles est la prévention d'overdose et la réduction de la transmission de maladies infectieuses plus spécifiquement chez une catégorie d'utilisateurs très marginalisée et difficile à atteindre. Par conséquent une orientation implicite vers une prise en charge des troubles addictifs s'applique. (Voir figure 30)

«ARGOS», salle de consommation à moindre risque de Strasbourg

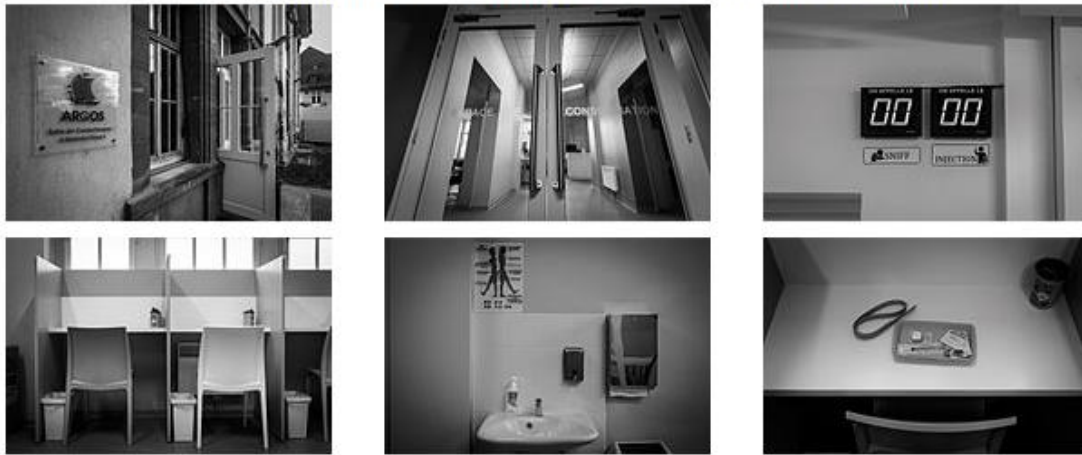


Figure 30 : salle de consommation à moindre risque à Strasbourg [127].

• **Programme d'échange de seringue en pharmacie PESP**

Ce programme a pour objectif, l'approvisionnement du matériel stérile d'injection aux usagers de drogues ainsi que la réception du matériel usagé d'eux à travers les pharmacies avec l'aide d'associations locales de RDR. Les PESP permettent la création d'un climat de confiance entre les consommateurs et les officinaux, l'orientation des consommateurs vers les centres de soin en cas de besoin, l'encouragement de dépistage des maladies infectieuses et donc la prévention de la propagation du matériel usagé entre les patients.

• **Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues CAARUD**

Le Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de Risques pour Usagers de Drogues, appelé aussi la structure à bas seuil d'exigence, fait partie des centres médico-sociaux. Ils accueillent les consommateurs de substances psychoactives avec un minimum de conditions : interdire l'administration de drogues sur place et respecter les autres usagers ainsi que les personnels du centre. Ce dernier n'exige pas l'arrêt de drogue ou un projet de sevrage comme condition préalable au soutien.

Les missions de CAARUD sont :

- La réception des patients ainsi que l'approvisionnement des informations et des conseils adéquats à l'état de l'utilisateur.
- Accès aux soins ; qui comporte par le dépistage des maladies infectieuses transmissibles, la direction vers les centres de soins spécialisés ainsi que l'approvisionnement des soins de base.
- L'accompagnement des patients en termes de droits, de logement, d'insertion professionnelle et sociale.
- Établissement des outils de prévention.
- La mise en place d'un contact avec les patients en dehors du centre par des interventions locales.
- La prévention des risques liés à l'administration des drogues par des actions sociales afin d'assurer une meilleure insertion.
- La surveillance des drogues et des toxicomanies ainsi que la formation sur les changements de comportement des utilisateurs pour une meilleure prévention.

### **3. Adoption de la stratégie de la Réduction Des Risques au Maroc**

Comme c'est le cas ces dernières années sur l'échelle internationale, le Maroc a connu également une augmentation de consommation de nouvelles drogues ainsi qu'une variété des modes de consommation en plus de l'utilisation du cannabis. La propagation de la consommation des nouvelles drogues au Maroc et le fardeau sanitaire connexe, est due essentiellement à la situation géographique du Maroc par rapport à l'Europe et aux interactions consécutives de cette proximité et qui est soutenue par les flux migratoires des populations [77]. Par conséquent, les autorités sanitaires ont été attentives à ce phénomène et donc ont mené à étudier et analyser la situation épidémiologique, qui a mis en évidence à une transition de la consommation traditionnelle du cannabis à d'autres drogues [77]. En effet, la croissance de l'usage de drogues par voie injectable ainsi que l'augmentation de cas de contamination par

Hépatite B, C et VIH consécutives, a réformé les modalités de la prise en charge des toxicomanes.

Dans le cadre de l'élaboration d'une stratégie nationale contre les addictions, une évaluation nationale a été menée en 2005 au niveau de 4 villes notamment, Casablanca, Tétouan, Tanger et Rabat- Salé par le ministère de la sante afin d'estimer le risque de VIH/SIDA lié à l'usage de drogues par voie injectable. Les résultats de l'étude ont déterminé avec précision les profils des utilisateurs ainsi que leurs consommations ; Les trois quarts des toxicomanes se sont injectés des drogues et la moitié ont employé des seringues usées. Cela a permis de documenter la relation entre l'augmentation de la transmission du (VIH, HVC, IST) et les comportements à risque. En réponse à ce problème sanitaire, le gouvernement a lancé une nouvelle stratégie de prévention, de traitement, et de réhabilitation qui comprend un volet de « réduction des risques » en prenant en considération des données épidémiologiques nationales, des caractéristiques démographiques, socio-économiques et culturelles de la population marocaine.

C'est entre 2008 - 2011 que le programme de Réduction des Risques (RDR) chez les usagers de drogues injectables (UDI) a été débuté à Tanger sous forme un programme pilote par le ministère de la santé en collaboration avec des experts internationaux tels que les experts de l'ONUSIDA et l'UNODC puis il a été répandu dans les autres villes (Tétouan, El Hoceima Nador, et Oujda). Ce programme vise principalement à « **Assurer aux usagers de drogues un accès à des services de prévention, dépistage du VIH, de traitement et de prise en charge de qualité** » à travers quatre objectifs spécifiques [77] :

- Consolider les activités de prévention en réagissant aux besoins des consommateurs de drogues injectables susceptibles d'être infectés par le VIH et l'hépatite C.
- Introduire les UDI déterminés au dépistage, assurer leurs accès au traitement et les soins nécessaires.
- Activer et fortifier les réponses communautaires des consommateurs de drogues dans la lutte contre le VIH/sida et VHC.

- Mettre en place un système national de gestion de réduction des risques et renforcer son évaluation et son suivi.

Les services de ce programme comportent la formation et la sensibilisation au niveau des sites de fréquentation, la dispensation des kits d'injection et des préservatifs, le ramassage des seringues usagées, l'auto-soutien et le soutien social. Ajoutons que le TSO (méthadone) fait partie du dispositif de réduction des risques infectieux chez les UDI. Il s'agit d'une prévention des maladies infectieuses surtout chez la population marginalisée et une prise en charge implicite des troubles addictifs. Les consommateurs actifs sont attirés au système de soins par l'absence des conditions d'intégration exigeantes ; c'est-à-dire l'arrêt d'administration des drogues n'est pas une condition préalable.

La politique de RDR a réalisé de nombreuses interventions considérables pendant les quatre années 2008-2011 tels que : l'agrandissement et la mise en place des programmes de substitution à la méthadone dans trois sites expérimentaux (Tanger, Salé et Casablanca), L'élaboration du matériel préventif pour les usagers de drogues injectables; la mise en marche des activités de réadaptation professionnelle avec le soutien de la coopération catalane (Casal Del Infante) ; La formation des professionnels sur la stratégie de réduction de risques; et la fondation d'une commission de pilotage national de réduction des risques.

L'évaluation du plan d'action national de la réduction des risques 2008-2011 a documenté les actions notables, elle a entouré également les éléments vulnérables du plan en démontrant les obstacles ainsi que les difficultés rencontrées. Les résultats positifs obtenus de l'évaluation, ont mené à établir un deuxième plan national 2012-2016 d'élargissement de la couverture des services de réduction des risques. Ce plan stratégique secondaire a été instauré dans la même période que celui de lutte contre le SIDA, en renforçant les thèmes importants de réduction des risques notamment : les modalités d'intervention des unités fixes et mobiles, la substitution aux opiacés (méthadone) et la prise en charge globale. L'objectif principal de ce deuxième plan étant la réduction de 50% des nouvelles infections de VIH chez les usagers de drogues injectables d'ici 2016. L'atteinte de cet objectif principal se traduit sur le terrain par quatre objectifs spécifiques :

- L'introduction UDI de l'ensemble des sites prioritaires aux services de prévention coordonnés réguliers et de qualité par l'intermédiaire d'équipes spéciales locales.

- Admission des UDI au traitement de substitution aux opiacés dans tous les sites prioritaires pour empêcher l'injection des drogues.

- La prise en charge médicale et psychosociale globale et combinées des UDI.

- Les dispositifs de réduction des risques sont coordonnés et gérés sur le plan national et local.

Pour conclure, la politique marocaine de Réduction des Risques était le résultat d'un développement long de concertation et de préparation entre les décideurs, les professionnels de la prise des addictions, de la prévention et de soins VIH/Sida, les associations thématiques, les représentants de la société civile et les usagers de drogues eux-mêmes. Cette expérience a également fait du Maroc un modèle pour tout le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord MENA [77].

Un nouveau plan stratégique national de prévention et de prise en charge des troubles addictifs 2018-2022 a été préparé sous l'égide du ministère de la santé. Ce plan est une réponse globale de la situation des troubles liés à l'usage de drogues au Maroc tout en tenant compte des principales recommandations de l'OMS, de l'UNODC, et de l'ONUSIDA, il implique de nombreux participants notamment les professionnels, les acteurs communautaires, et les usagers. Le plan stratégique national de prévention et de prise en charge des troubles addictifs 2018-2022 est basé sur 7 axes [128] :

**1. Promotion de la santé mentale, prévention et détection précoce des addictions :** Le thème prioritaire est d'impliquer les partenaires actuels et potentiels dans la prévention auprès du grand public et des personnes à risque.

**2. Thérapie et offre de soins :** la couverture territoriale comporte un système correspondant et polyvalent dans les 12 régions sanitaires. Cela est dû à la mise en place des centres, d'une équipe qui sera renforcée en termes de compétences et de nombre

**3. Réduction des risques :** comporte centres qui fournissent des lieux de dépistage des maladies à la toxicomanie, l'accès aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) et aux programmes d'échange de seringues (PES).

**4. Renforcement des compétences :** la formation de tous les professionnels liés aux personnes usagères de drogues pour renforcer l'équipe.

**5. Gouvernance et partenariat :** la continuité des actions et des activités nécessite des orientations ministérielles, une harmonisation régionale, une coordination entre le secteur public et le centre de gouvernance unique.

**6. Suivi-évaluation et recherche :** par la collecte de données, le suivi épidémiologique, l'identification des structures ainsi que le suivi des actions au niveau régional et par la suite la coordination au niveau nationale.

**7. Réduction de la stigmatisation et de la discrimination des consommateurs de drogues :** À travers des stratégies de communication alliant les professionnels les associations de défense des droits de l'homme et les associations d'usagers.

Ce plan a pour but l'élargissement et la diversification de l'offre de soins, la qualité du diagnostic précoce et la prise en charge sont également améliorées.

## **VII. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la toxicomanie**

Le pharmacien, étant un **professionnel du médicament** est chargé d'assurer une délivrance de qualité en utilisant ses connaissances complètes sur l'utilisation sûre et efficace des médicaments et sur les effets indésirables de leurs utilisations inappropriées. Lorsqu'ils dispensent des soins pharmaceutiques à des patients, les pharmaciens évaluent la pertinence de la pharmacothérapie, conseillent les patients et surveillent les effets des médicaments. Ils ont également la responsabilité d'assumer un système d'utilisation des médicaments sûr et efficace, y compris les responsabilités juridiques et organisationnelles pour la distribution et le contrôle des médicaments dans tout le continuum des milieux de pratique au sein des organisations de

soins de santé. Grâce à cette combinaison de connaissances et de responsabilités organisationnelles, les pharmaciens, en collaboration avec d'autres professionnelles, sont prêts à assumer des rôles dans la prévention et l'éducation de la toxicomanie et à participer à une variété de soins aux patients et d'activités communautaires afin de garantir une prise en charge idéale. [129].

## **1. Les compétences et les outils du pharmacien d'officine**

Les compétences et des outils permettant au pharmacien d'officine d'assumer son rôle sont :

**L'analyse du dossier pharmaceutique :** L'établissement d'un dossier médical pour les patients dépendants sous le traitement substitutif contribue principalement dans le suivi qualitatif du traitement. De cette manière, le pharmacien a la possibilité de vérifier le respect du patient vis-à-vis le traitement, de détecter les changements déraisonnables de la dose, en facilitant ainsi la découverte d'interactions médicamenteuses.

L'accessibilité géographique ainsi que la proximité notamment la dispensation journalière du pharmacien font parties des facteurs permettant de renforcer le suivi et d'assurer la continuité des soins.

**Le bilan de médication :** l'étude détaillée des antécédents médicamenteux du patient aide à prévenir les interactions médicamenteuses et par conséquence, améliorer l'observance du traitement par le patient. Le bilan de médication permet également de mieux coordonner les soins entre les différents professionnels de la santé (l'addictologue, le psychothérapeute, etc.) puisque le succès de la prise en charge de la toxicomanie implique un travail pluridisciplinaire. L'accomplissement des bilans de médication s'accompagne la réalisation des dossiers médicaux partagés, ce qui permettra d'assurer un meilleur suivi des patients en partageant les informations du patient notamment l'apparition des nouveaux symptômes, analyse des ordonnances et le contact avec le prescripteur pour modifier la posologie en cas de nécessité (surconsommation des médicaments, la survenue des interactions, etc.).

**L'entretien pharmaceutique (EP)** : d'après la convention de 2012, l'EP est défini comme l'un des moyens permettant aux pharmaciens d'assurer une prise en charge personnalisée et optimale du patient [130]. Ce nouvel outil vise à :

- ⇒ Renforcer les rôles des conseils, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- ⇒ Valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- ⇒ Évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- ⇒ Rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- ⇒ Évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

**La confidentialité** : la pharmacie est un lieu social. En effet, les entretiens pharmaceutiques doivent se dérouler dans des locaux adaptés au respect de confidentialité du patient afin de garantir un dialogue attentif, en toute discrétion, et une meilleure collecte d'informations. Ces locaux adaptés permettent de créer une atmosphère de confiance au patient. De plus, la soumission du pharmacien au secret professionnel doit être clairement confirmé au patient malgré le travail en réseau. Cela lui permet de gagner la fidélité de sa patientèle. Un meilleur suivi assuré par pharmacien implique une connaissance idéale de ses patients, leurs modes de vie ainsi que leurs habitudes. Cette connaissance approfondie peut également aider à orienter le patient vers d'autres structures de soins spécialisées si nécessaire.

## **2. Mesures hygiéno-diététiques & conseils lors de la délivrance et le suivi par le pharmacien**

La réussite de la prise en charge de la toxicomanie implique principalement la motivation de deux éléments ; les intervenants (le médecin prescripteur, pharmacien dispensateur, psychothérapeute, etc.) et le patient, puisque la prise en charge nécessite une durée longue. En plus de la motivation, l'adhésion du patient à son traitement est considérée comme un facteur majeur du succès de traitement. Avant d'initier le traitement, le pharmacien doit expliquer et assurer la compréhension du patient au traitement. Autrement dit le MSO n'est qu'un outil pour

pallier le syndrome du manque et éviter la rechute. Concernant les rechutes, le pharmacien doit rassurer le patient que celles-ci font parties du processus de guérison.

Dans le cadre de la mise en place d'un protocole de la prise en charge, le pharmacien doit prendre en considération des caractéristiques du patient afin d'établir un protocole thérapeutique claire, précis et personnalisé répondant au besoin du patient. La première délivrance est une étape délicate, le pharmacien doit être vigilant aux problèmes et les questions du patient. Une fiche de conseil, peut être également rédigé et délivré pendant la première délivrance de traitement. Cette fiche comporte des informations concernant la nature de substance, les modalités de prise, les effets indésirables, le mésusage, le stockage et l'élimination :

**Les modalités de prise :** L'administration de MSO s'effectue en une seule prise à une heure fixe. La prise concomitante de traitement avec l'héroïne peut engendrer un risque d'overdose. En cas d'oubli de la prise, le MSO doit être administré dès que possible pour prévenir le syndrome de manque. Le respect et l'observance au traitement implique la réussite de la prise en charge. L'arrêt brusque de traitement développe un syndrome de sevrage. Si le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, le traitement ne doit pas être recommencer à la même dose car cela peut entraîner un surdosage ce qui peut être fatal.

**Les effets indésirables :** la surveillance des effets indésirables est indispensable. Elle permet de classer le risque et proposer des solutions afin de délimiter l'influence de ces effets indésirables sur le patient :

- ⇒ Les nausées et vomissements sont des symptômes qui disparaissent avec le temps à la poursuite du traitement.
- ⇒ La constipation : une hydratation suffisante, une consommation de fibre, un exercice physique régulier peuvent gérer la constipation. Si la constipation persiste, des laxatifs osmotiques peuvent être conseiller.
- ⇒ Il est préconisé de prendre la méthadone le soir pour éviter les complications résultantes d'une fatigue iatrogène ou somnolence notamment la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

- ⇒ Les boissons alcoolisées et les médicaments sédatifs sont à proscrire en vertu de la majoration d'effet sédatif de MSO.
- ⇒ Pour prévenir les manifestations de l'hypotension orthostatique, il est recommandé de procéder à un lever progressif.
- ⇒ L'hypersudation fait partie des principaux effets indésirables notamment la méthadone. Une bonne hydratation ou une bonne hygiène corporelle peuvent compenser cette transpiration excessive.

**Les interactions médicamenteuses** : la recherche des interactions médicamenteuses est importante pour contrôler la survenue des risques. Par exemple la co-administration des benzodiazépines et d'opioïdes majore la morbidité et la mortalité des patients en augmentant le risque de dépression respiratoire.

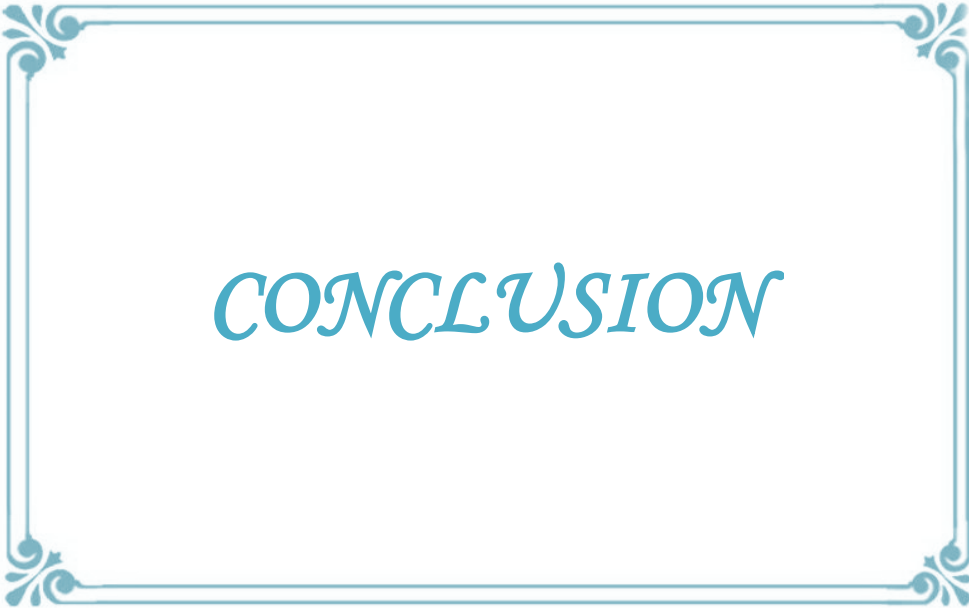
**Le stockage et l'élimination** : le MSO doivent être conservées dans un lieu fermé et sûr pour échapper la prise par une tierce personne. Il est obligatoire de remettre le MSO inemployé à la pharmacie pour assurer sa destruction par une personne habilitée.

**Le mésusage** : le pharmacien doit être attentif durant le traitement à certains signes qui indique le mésusage et/ou abus, la dépendance psychique et / ou physique. Ces signes se traduisent par :

- Majoration inhabituelle des doses,
- Augmentation de la plainte douloureuse,
- La variété des praticiens prescripteurs de traitement,
- L'absence de présentation des ordonnances en raison de la perte de la prescription ou le traitement,
- Une résistance au changement de traitement, et le refus de traitement générique.
- L'apparition des troubles du caractère (anxiété, irritabilité) et la détérioration du sommeil.

- L'altération des activités familiales, professionnelles, et sociales,

Dans le cadre du suivi thérapeutique, il est préconisé de rappeler le patient sur les risques liés au mésusage. Effectivement, l'éducation du patient sur les effets indésirables améliore la compréhension du traitement et par conséquent limite le risque de mésusage. En outre la délivrance quotidienne en présence du pharmacien permet au patient de sortir et de se libérer de son environnement toxicomane.



# *CONCLUSION*

La dépendance aux opioïdes est devenue un phénomène, qui prend de plus en plus une ampleur et qui inquiète les autorités de la santé publique. Effectivement la prévalence accrue de la dépendance aux opioïdes suite à l'usage détournés des médicaments opioïdes et l'usage d'héroïne a conduit en parallèle à une augmentation de décès par des overdoses. Aujourd'hui la dépendance aux opioïdes n'introduit pas seulement les morphiniques naturels ou semi-synthétiques, mais aussi les opioïdes synthétiques employés pour des fins médicales ou non médicales. De surcroît, les médicaments de substitution aux opiacés prescrits aux toxicomanes font l'objet de l'abus. Or, La reconnaissance de la source de dépendance aux opioïdes due aux utilisation médicales et non médicales, est un facteur clé de la morbidité et de la mortalité liées aux opioïdes qui se traduira par une réponse plus efficace à cette crise. Dans le cadre de la prise en charge, des efforts coordonnés entre les différents acteurs de soin de santé (médecin, pharmacien, infirmier, clinicien, toxicologue) sont nécessaires pour réduire l'incidence de la dépendance. La prévention à cette dépendance nécessite des stratégies qui favorisent une prescription plus prudente et sélective en assurant le suivi. Avec un traitement médical plus approprié, les patients sont plus susceptibles de se rétablir complètement. La thérapie aux opioïdes (le traitement de substitution aux opioïdes) a permis de réduire la mortalité et la morbidité associés en augmentant la rétention du traitement. Cependant, l'absence du suivi peut engendrer dans la plupart des cas soit à l'abus des opioïdes sur ordonnance soit à l'arrêt de la thérapie aux opioïdes ce qui augmente le risque de la rechute.



# *RÉSUMÉS*

# RÉSUMÉ

**Titre :** Toxicomanie aux opiacés

**Directeur de Thèse :** Yassir BOUSLIMAN

**Auteur :** Hanan SEMLALI

**Mots clés :** toxicomanie, opioïdes, traitement de substitution aux opioïdes (TSO), méthadone.

La toxicomanie est un terme apparu depuis les années soixante-dix chez les jeunes indiquant l'usage excessif des substances toxicomanogènes (toxiques/médicaments). La toxicomanie aux opiacés et la dépendance résultante sont devenues un phénomène préoccupant les autorités de santé publique qui prend de l'ampleur. Aujourd'hui, l'augmentation de la dépendance aux opioïdes suite à l'usage détourné des médicaments opioïdes et l'usage des opioïdes illicites ont abouti à une augmentation de mortalité par les overdoses et de morbidité associée. En réponse à cette crise préoccupante, des stratégies de prévention de la dépendance aux opioïdes ont été développées pour réduire efficacement la morbidité et la mortalité liées aux opioïdes, en particulier la thérapie de substitution aux opioïdes (méthadone, buprénorphine). Effectivement, ce traitement a réalisé une progression notamment la diminution de la consommation d'opioïdes, la réduction des rechutes, la réduction des surdoses et la transmission de maladies infectieuses, l'amélioration de la rétention dans le traitement et la fonction psychosociale, entre autres avantages. Cependant, il existe des obstacles comportementaux qui augmentent le risque d'abus / ou surdose malgré le traitement tels que le manque d'adhérence au traitement ou l'absence d'un suivi biologique et / ou toxicologique permettant de documenter l'observance de ce traitement. D'où la nécessité de développer des approches préventives et anticipatives multidisciplinaires plus efficaces et plus faciles à adopter.

# ABSTRACT

**Title:** Opiates Toxicomania

**Supervisor:** Yassir BOUSLIMAN

**Realized by:** Hanan SEMLALI

**Key words:** toxicomania, opiates, opioid substitution therapy, methadone

Toxicomania is a term that has appeared since the 1970s among youth indicating the excessive use of addictive substances (toxics/medication), this thesis examines a single-family addiction known as *Opiate Toxicomania*. The latter and its resulting dependency have become a growing concern to public health authorities. Due to the abusive usage of opioid drugs especially in illicit ways nowadays have resulted in the increase in opioid dependence which led to increased overdose mortality and associated morbidity. In response to this worrisome crisis, opioid dependence prevention strategies have been developed to effectively reduce opioid-related morbidity and mortality, especially opioid substitution therapies such as methadone and buprenorphine. Indeed, such treatments have shown to be effective in reducing opioid consumption, relapse, overdose, transmission of infectious diseases, improving retention in treatment, and psychosocial function among other benefits. However, there are behavioral barriers that increase the risk of abuse and/or overdose despite treatment such as lack of adherence to treatment, in addition to lack of biological and/or toxicological monitoring to document adherence to treatment. Hence, the need to develop preventive and anticipatory multidisciplinary approaches that are more effective and easier to adopt.

## ملخص

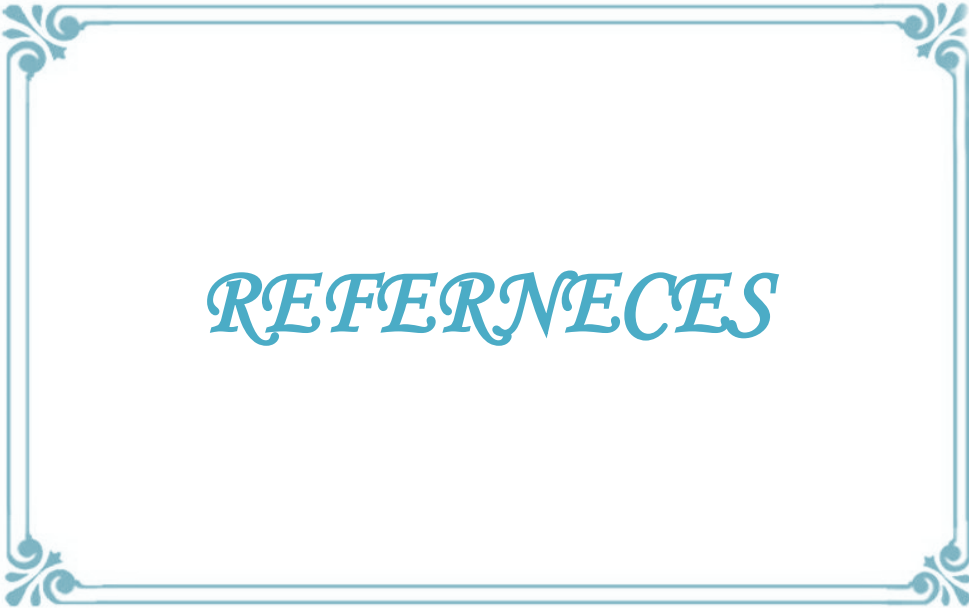
العنوان: إدمان المواد الأفيونية

مدير الاطروحة: ياسر بوسليمان

الكاتبة: حنان السملالي

الكلمات المفتاحية: الإدمان، المواد الأفيونية، العلاج ببدائل المواد الأفيونية، الميثادون

الإدمان هو مصطلح ظهر منذ سبعينيات القرن الماضي بين الشباب ويشير الى الاستخدام المفرط للمواد المسببة للإدمان. تتناول هذه الرسالة الإدمان لعائلة مخدر الأفيون حيث أصبح مخدر الأفيون و ما ينتج عنه من إدمان مصدر قلق متزايد لسلطات الصحة العامة، ويرجع ذلك إلى إساءة استعمال المواد الأفيونية بالإضافة إلى إستخدام الغير مشروعة منها في الوقت الحاضر مما أدى إلى ارتفاع في معدل الوفيات الناتجة عن الجرعات الزائدة و الأمراض المرتبطة بها. استجابة لهذه الأزمة المقلقة تم تطوير استراتيجيات وقائية للحد بشكل فعال من الاعتماد على المواد الأفيونية و كذلك الأمراض وعدد الوفيات المرتبطة بها، ومن أهم هذه الإستراتيجيات العلاجات البديلة للمواد الأفيونية مثل الميثادون والبوبرينورفين. و بالفعل أثبتت هذه العلاجات فعاليتها في الحد من استهلاك المواد الأفيونية والانتكاس والجرعات الزائدة ونقل الأمراض المعدية، كما ساهمت في تحسين الاستبقاء في العلاج والوظيفة النفسية والاجتماعية بالإضافة إلى فوائد أخرى. ومع ذلك ، هناك حواجز سلوكية تزيد من خطر سوء المعاملة و\أو الجرعة الزائدة على الرغم من العلاج مثل عدم الالتزام بالعلاج ، بالإضافة إلى نقص المراقبة البيولوجية و\أو السمية لتوثيق الالتزام بالعلاج. ومن هنا تأتي الحاجة إلى تطوير مناهج وقائية. واستباقية متعددة التخصصات تكون أكثر فعالية وأسهل في تبنيها



## *REFERNECES*

- [1]. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Addiction* 1990 ;85(11) : 1403–8.
- [2]. Cathelain S, et al. L'addiction à l'alimentation : définition, mesure et limites du concept, facteurs associés et implications cliniques et thérapeutiques. *Presse Med.* (2016)
- [3]. National Institute for Drug Abuse Américain (National Drug Intelligence Center). The Economic Impact of Illicit Drug Use on American Society. Washington, DC: United States Department of Justice, 2011.
- [4]. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4 ed, Washington, DC, US: American Psychiatric Association; 2000.
- [5]. Blaise M, Grégoire M, Valleur M. Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites. *EMC - Psychiatrie* 2017 ;14(4) :1-18 [Article 37-396-A-40].
- [6]. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-5. Washington DC : APA, 2013.
- [7]. OMS. Evaluation des drogues engendrant la dépendance, rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Genève, 1964.
- [8]. *AFDER - Association Française Dépendants En Rétablissement, Définition de la maladie de la dépendance | Association Française des Dépendants en Rétablissement*, 28 août 2017. <http://www.afder.org/2017/08/28/definition-de-la-maladie-de-la-dependance/> (consulté le 3 mars 2020)
- [9]. OMS. Comité d'experts des drogues engendrant la toxicomanie. Genève, 1957.

- [10]. The Chemical History of Morphine: An 8000-year journey, from resin to de-novo synthesis, *Journal of Anesthesia History* (2017).
- [11]. LE MAREC C. Histoire de l'opium médicinal : Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. Douleurs: Évaluation - Diagnostic-Traitement. 2004, 5, 2: 83-98.
- [12]. Hodgson B. In the arms of Morpheus: The tragic history of laudanum, morphine, and patent medicines. Buffalo, New York: Firefly Books; 2001.
- [13]. REPERE MEDICAL – Anciens numéros – Numéro 4 – Histoire de la morphine « Une si longue histoire » In : repere-medical.com – Disponible sur : [www.repere-médical.com/article-317.html](http://www.repere-médical.com/article-317.html)
- [14]. Bryan J. Even today, morphine remains a popular opioid analgesic for cancer-related pain. The Pharmaceutical Journal, <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/even-today-morphine-remains-a-popular-opioid-analgesic-for-cancer-related-pain/11120070.article?firstPass=false>. (Consulté le 10 Avril 2020)
- [15]. G. Corder, D. C. Castro, M. R. Bruchas, G. Scherrer, Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu. Rev. Neurosci.* 41, 453–473 (2018)
- [16]. Peacock A., Hall W., Degenhardt L. (2019) Epidemiology of Substance Use Internationally. In: Sloboda Z., Petras H., Robertson E., Hingson R. (eds) *Prevention of Substance Use. Advances in Prevention Science*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-00627-3\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-00627-3_2)
- [17]. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2019. New York: United Nations; 2019.

- [18]. ONUDC Rapport Mondial sur les Drogues 2018
  
- [19]. Enquêtes menées par l'ONUDC sur la coca et l'opium dans divers pays, réponses au questionnaire destiné aux rapports annuels ; et États-Unis d'Amérique, Département d'État International Narcotics Control Strategy Report, diverses années.
  
- [20]. [https://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2019/June/world-drug-report-2019\\_-35-million-people-worldwide-suffer-from-drug-use-disorders-while-only-1-in-7-people-receive-treatment.html](https://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2019/June/world-drug-report-2019_-35-million-people-worldwide-suffer-from-drug-use-disorders-while-only-1-in-7-people-receive-treatment.html) (Consulté le 20 Avril 2020)
  
- [21]. Strang, J., Volkow, N.D., Degenhardt, L. *et al.* Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers* 6, 3 (2020).
  
- [22]. ONUDC, Rapport mondial sur les drogues 2019
  
- [23]. Shipton EA, Shipton EE, Shipton AJ. A review of the opioid epidemic: what do we do about it? *Pain Ther.* 2018;7(1):23–36. doi:10.1007/s40122-018-0096-7
  
- [24]. Grenfell P, Baptista Leite R, Garfein R, de Lussigny S, Platt L, Rhodes T. Tuberculosis, injecting drug use and integrated HIV-TB care: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2013;129(3):180-209.
  
- [25]. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization; 2015
  
- [26]. Csete J, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Altice F, Balicki M, Buxton J *et al.* Public health and international drug policy. *Lancet.* 2016;387(10026):1427–80

- [27]. S. Darke, C. Marel, K.L. Mills, J. Ross, T. Slade, L. Burns, M. Teesson Patterns and correlates of non-fatal heroin overdose at 11-year follow-up: findings from the Australian Treatment Outcome Study Drug Alcohol Depen., 1 (2014), pp. 148-152
- [28]. Rowe C, Vittinghoff E, Santos G-M, et al. Performance measures of diagnostic codes for detecting opioid overdose in the emergency department. Acad Emerg Med. 2017 ;24 :475–483.
- [29]. Direction d'Epidemiologie et de Lutte contre les Maladies. Analyse des modes de transmission au Maroc. Royaume du Maroc : Ministère de la Santé ; 2010.
- [30]. Bourgoing R. L'expérience du Maroc dans la prévention du VIH auprès des héroïnomanes inspire d'autres pays. Observateur du Fond Mondial - AIDSPAN. 6 mars 2015;(12).
- [31]. DELM. Enquête intégrée de surveillance bio-comportementale auprès des Usagers de Drogues Injectables à Tanger et à Nador. Royaume du Maroc : Ministère de la Santé ; 2011 2012.
- [32]. DELM. Programme de Réduction des Risques VIH Parmi les Usagers de Drogues Injectables : Plan d'action 2012-2016. Royaume du Maroc : Ministère de la Santé ;
- [33]. Mumtaz GR, Weiss HA, Thomas SL, Riome S, Setayesh H, Riedner G, et al. HIV among People Who Inject Drugs in the Middle East and North Africa: Systematic Review and Data Synthesis. PLoS Med.17 juin 2014 ;11(6)
- [34]. Mise en œuvre de la déclaration politique sur le VIH/sida : Rapport National 2015. Royaume du Maroc: Ministère de la Santé; 2015 p. 96.

- [35]. Pergolizzi JV, Jr, LeQuang JA, Taylor R, Jr, Raffa RB, NEMA Research Group Going beyond prescription pain relievers to understand the opioid epidemic: the role of illicit fentanyl, new psychoactive substances, and street heroin. *Postgrad Med.* 2018;130(1):1–8.
  
- [36]. Justice USDo. 2016 National drug threat assessment summary Washington (DC): Drug Enforcement Administration; 2016. Available from : <https://www.dea.gov/resource-center/2016%20NDTA%20Summary.pdf>.
  
- [37]. Wilson-Poe AR, Morón JA. The dynamic interaction between pain and opioid misuse. *Br J Pharmacol.* 2018
  
- [38]. Chang KC, Wang JD, Saxon A, Matthews AG, Woody G, Hser YI. Causes of death and expected years of life lost among treated opioid-dependent individuals in the United States and Taiwan. *Int J Drug Policy.* 2017; 43:1–6.
  
- [39]. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The economic burden of prescription opioid overdose, abuse, and dependence in the United States, 2013. *Med Care.* 2016;54(10):901–906.
  
- [40]. International Narcotics Control Board (INCB) Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016—statistics for 2014. United Nations Publication Sales. 2016; No. T:16.XI.2.
  
- [41]. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, Agoritsas T, Akl EA, Carrasco-Labra A, Cooper L, Cull C, da Costa BR, Frank JW, Grant G, Iorio A, Persaud N, Stern S, Tugwell P, Vandvik PO, Guyatt GH. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189(18): E659–E666. doi: 10.1503/cmaj.170363.

- [42]. Bernard Calvino. La morphine, les systèmes opioïdes et la douleur. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*, Volume 20, Issue 2, April 2019, Pages 63-77
- [43]. MALDONADO R., « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues ». *Annales pharmaceutiques Française*, 2010, vol.68, p. 3-11.
- [44]. Florin S, Leroux-Nicollet I, Meunier JC, Costentin J. Autoradiographic localization of [3H] nociceptin binding sites from telecephalic to mesencephalic regions of the mouse brain. *Neurosci Lett* 1997; 230:33—6.
- [45]. Beardsley, P.M., Howard, J.L., Shelton, K.L., and Carroll, F.I. (2005). Differential effects of the novel kappa opioid receptor antagonist, JDTic, on reinstatement of cocaine-seeking induced by footshock stressors vs cocaine primes and its antidepressant-like effects in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 183, 118–126.
- [46]. Mogil, J.S., Grisel, J.E., Zhangs, G., Belknap, J.K., and Grandy, D.K. (1996). Functional antagonism of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ - opioid antinociception by orphanin FQ. *Neurosci. Lett*. 214, 131–134.
- [47]. Tian, J.H., Xu, W., Fang, Y., Mogil, J.S., Grisel, J.E., Grandy, D.K., and Han, J.S. (1997). Bidirectional modulatory effect of orphanin FQ on morphine-induced analgesia: Antagonism in brain and potentiation in spinal cord of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 120, 676–680; Xu, X.J., Hao, J.X., and Wiesenfeld-Hallin, Z. (1996). Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport* 7, 2092–2094.
- [48]. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology*. 2018 ;43(13):2514-2520. doi :10.1038/s41386-018-0225-3

- [49]. Gaveriaux-Ruff, C. (2007). *O02 Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie. Douleurs: Evaluation - Diagnostic - Traitement*, 8, 28–29. doi:10.1016/s1624-5687(07)73099-8
- [50]. Gendron L, Cahill CM, von Zastrow M, Schiller PW, Pineyro G. Molecular Pharmacology of  $\delta$ -Opioid Receptors. *Pharmacol Rev.* 2016 ;68(3):631-700. Doi :10.1124/pr.114.008979
- [51]. Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université de Paris Descartes et de l'université Saint Joseph, Disciplines : Pharmacologie-Biologie cellulaire Présentée et soutenue publiquement le 15 Mai 2012 par Aline HAJJ « RECHERCHE DE FACTEURS GÉNÉTIQUES INTERVENANT DANS LA VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE AUX OPIOÏDES DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ET LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION »
- [52]. Thomasson, N., 2001. Addiction et cerveau : Rôle des neurotransmetteurs dans la cause et le traitement de la dépendance. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats*, 14, pp.45–48.
- [53]. Garland EL, Froeliger B, Zeidan F, Partin K, Howard MO. The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 ; 37(10 Pt 2):2597-2607. Doi : 10.1016/j.neubiorev.2013.08.006
- [54]. Janvier, G., & Maurette, P. (2004). *Morphiniques : pharmacologies comparées*.
- [55]. <https://clemedicine.com/14-antalgiques/> (consulté le 5 juillet)
- [56]. E. Flamarion *et al.*, Opioid-induced adrenal insufficiency: Case report and synthesis of the literature. *Revue de Medecine Interne.* 40, 758–763 (2019).

- [57]. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 ;25(4) :267-74. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003 ;97(2):534-40, table of contents.
- [58]. Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 ;79 :316–24. Wu HL, Tsou MY, Chao PW, Lin SM, Chan KH, Chang KY. Evaluation of the relationships between intravenous patient-controlled analgesia settings and morphine requirements among patients after lumbar spine surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 ;48(2) :75-9. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 ;377(9784) :2215-25.
- [59]. N. Delage, P. Brillaxis, W. Lowenstein, Strong and weak opioid, what's new in 2019? *Douleurs*. 20, 265–271 (2019).
- [60]. Dayer, P., Desmeules, J. & Collart, L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs* 53, 18–24 (1997). <https://doi.org/10.2165/00003495-199700532-00006>
- [61]. Brinker A, Bonnel R, Beitz J. Abuse, dependence, or withdrawal associated with tramadol. *Am J Psychiatry* 2002; 159:881.
- [62]. Dunn KE, Bergeria CL, Huhn AS and Strain EC (2019) A Systematic Review of Laboratory Evidence for the Abuse Potential of Tramadol in Humans. *Front. Psychiatry* 10 :704. Doi : 10.3389/fpsy.2019.00704
- [63]. [https://www.vidal.fr/actualites/24168/tramadol\\_per\\_os\\_prescription\\_limitee\\_a\\_3\\_mois\\_a\\_partir\\_du\\_15\\_avril\\_2020/](https://www.vidal.fr/actualites/24168/tramadol_per_os_prescription_limitee_a_3_mois_a_partir_du_15_avril_2020/) (consulté le 15 juillet 2020)

- [64]. Katarzyna Kuczyn'ska, Piotr Grzonkowski, Łukasz Kacprzak, Jolanta B. Zawilska, Abuse of fentanyl: an emerging problem to face, *Forensic Science International* <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.05.042>
- [65]. <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11095.htm#medicaments> (consulté le 20 aout 2020)
- [66]. Justine CONARD. (2019, juillet). L'addiction à l'héroïne et sa prise en charge. <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/13b67123-b36b-4c4a-a3af-95ab3cfdc0e0>
- [67]. Demaret I, Lemaître A, Anseau M. L'héroïne. *Rev Med Liege* 2013 ;68 :287–93.
- [68]. Blaise M, Grégoire M, Valleur M. Addictions à l'héroïne, à la cocaïne, au cannabis et autres substances illicites. *EMC - Psychiatrie* 2017 ;14(4) :1-18 [Article 37-396-A-40]
- [69]. [https://draguignan.maville.com/actu/actudet\\_-le-cannabis-est-la-premiere-drogue-illicite-consommee-en-france\\_54135-3699698\\_actu.Htm](https://draguignan.maville.com/actu/actudet_-le-cannabis-est-la-premiere-drogue-illicite-consommee-en-france_54135-3699698_actu.Htm) (consulté le 28 aout 2020)
- [70]. Bockman, C. S., Abel, P. W., & Dowd, F. J. (2017). Drugs of Abuse. In *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition* (pp. 584-602). Elsevier.
- [71]. Underner M, et al. Asthme et usage d'héroïne. *Presse Med.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.06.002>
- [72]. Noble, J.-P. (2003). Manifestations cutanées chez les toxicomanes. *Le Courrier des addictions*, 5(1), 20-22. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6853.pdf>

- [73]. Zhu J-W, et al., Heroin use is associated with lower levels of restriction factors and type I interferon expression and facilitates HIV-1 replication, *Microbes and Infection* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2017.01.002>
  
- [74]. Kourounis, G., et al., Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug Alcohol Depend.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.12.021>
  
- [75]. Salsitz, E., Wiegand, T. Pharmacotherapy of Opioid Addiction: “Putting a Real Face on a False Demon”. *J. Med. Toxicol.* **12**, 58–63 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13181-015-0517-5>
  
- [76]. Jallal T. Perspectives d’un programme de maintenance à la méthadone au Maroc pour les toxicomanes aux opiacés. *Espérance Médicale*. Mai 1997
  
- [77]. Toufiq J, El Omari F, Sabir M. Rapport annuel de l’Observatoire National des Drogues et Addictions. ONDA ; 2014.
  
- [78]. DELM. Guide National de Référence : aspects règlementaires de la gestion de la méthadone. Royaume du Maroc ; 2018.
  
- [79]. DELM. Traitement de substitution aux opiacés : guide pratique de la thérapie de maintenance à la méthadone au Maroc. Royaume du Maroc ;
  
- [80]. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS [Internet]. 2017. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

- [81]. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2016. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&typedoc=R>
- [82]. NSM. SUBUTEX et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>
- [83]. Tsui JJ, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of Opioid Agonist Therapy with Lower Incidence of Hepatitis C Virus Infection in Young Adult Injection Drug Users. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(12):1974–1981. Doi :10.1001/jamainternmed.2014.5416
- [84]. Haute Autorité de Santé. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2004.
- [85]. Données de ventes Siamois (InVS), Medic'AM (CNAM-TS), données de vente du laboratoire Bouchara-Recordati, extrapolation OFDT. Ces données couvrent l'ensemble des quantités prescrites, que le médecin prescripteur exerce en libéral, en hôpital ou dans un CSAPA.
- [86]. Lugoboni F, Zamboni L, Cibir M, Tamburin S: Intravenous Misuse of Methadone, Buprenorphine and Buprenorphine-Naloxone in Patients Under Opioid Maintenance Treatment: A Cross-Sectional Multicentre Study. *Eur Addict Res* 2019 ;25 :10-19. Doi : 10.1159/000496112

- [87]. Anne-Claire Brisacier, C. Collin, Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes Octobre. *Tendances OFDT*, 6 (2014).
- [88]. Sordo, L., Barrio, G., Bravo, M. J., Indave, B. I., Degenhardt, L., Wiessing, L., ... Pastor-Barriuso, R. (2017). Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 357, j1550. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1550>
- [89]. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT). Tableau de bord “Traitements de substitution aux opioïdes”. Mise à jour 2019. (2019).
- [90]. M. Dematteis\*, G. Brousse, M. D. G. B. (2019). Approches thérapeutiques du trouble de l’usage des opiacés et opioïdes. *Le Courrier des Addictions*, XXI (2), 26-27. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/28205.pdf>
- [91]. Marie Julie JACQUES. (2011, juillet). Evaluation des bilans somatiques effectués lors de la primo-prescription de Méthadone au centre Méthadone de Nancy en 2009. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734035/document>
- [92]. Drs GAËTAN CONTI a, b, LAURIANNE MER b, GHAZI KARDOUS b et OLIVIER PASCHE c. (2017). Traitement de la dépendance aux opioïdes en médecine générale. *REVUE MÉDICALE SUISSE*, 13, 1896-1900. <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-581/Traitement-de-la-dependance-aux-opioides-en-medecine-generale>
- [93]. <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2017/vers-un-traitement-universel-de-lhepatite-c/> (consulté le 18 octobre 2020)
- [94]. <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-581/Traitement-de-la-dependance-aux-opioides-en-medecine-generale>. (Consulté le 19 octobre 2020)

- [95]. <https://www.unaids.org/fr/topic/treatment>. (Consulté le 19 octobre 2020)
- [96]. <https://www.who.int/hiv/topics/idu/about/fr/> (consulté le 19 octobre 2020)
- [97]. NIDA. 2019, January 17. Treatment Approaches for Drug Addiction Drug Facts. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/treatment-approaches-drug-addiction-on> (consulté le 8 novembre 2020)
- [98]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015). *Perspectives on drugs: The role of psychosocial interventions in drug treatment* (p. 7)
- [99]. Badrane, Narjis & Naima, Aitdaoud & Mouna, Bentafrat & Ghandi, Mohammed & Asmae, Abkari & el bouazzi, Oumaima & Naima, Hicham & Fatima, Zalah & Soulaymani, Abdelmajid & Bencheikh, Rachida. (2016). SCREENING TOXICOLOGIQUE DANS LES MILIEUX BIOLOGIQUES PAR MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES : EXPÉRIENCE DU LABORATOIRE DU CAPM (2013-2015). *Toxicologie Maroc*. 29.
- [100]. Feliu, C. et al. Quantification of methadone, buprenorphine, naloxone, opioids, and their derivatives in whole blood by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry: Analysis of their involvement in fatal forensic cases. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 1152, (2020).
- [101]. Alvarez, Jean-Claude. (2009). Le dépistage immunochimique des médicaments substitutifs de l'héroïne et autres opioïdes. *Annales De Toxicologie Analytique*. 21. 13-19. 10.1051/ata/2009033.

- [102]. [http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/addictologie/docs/20110215112609/TD\\_Toxicologie\\_H.Eysseric.pdf](http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/addictologie/docs/20110215112609/TD_Toxicologie_H.Eysseric.pdf) (consulté le 1décembre 2020)
- [103]. Mme Marie-José Royer-Morrot\*, Pr Martine Galliot-Guilley\*\*. (2013). Mésusage de substances psychoactives en milieu professionnel. *Alcoologie et Addictologie*, 35((4)), 341-354.
- [104]. CDC's new opioid guidelines. American Association for Clinical Chemistry. Available online at <https://www.aacc.org/publications/cln/cln-stat/2016/april/21/cdcs-new-opioid-guidelines>. Accessed January 2018.
- [105]. [https://www.researchgate.net/profile/Francois\\_Parant/publication/312214109\\_Depistage\\_des\\_drogues\\_illicites/links/5876c42d08ae329d62260ea3/Depistage-des-drogues-illicites.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Francois_Parant/publication/312214109_Depistage_des_drogues_illicites/links/5876c42d08ae329d62260ea3/Depistage-des-drogues-illicites.pdf)
- [106]. Biomnis. (2014). OPIACES. Dans *PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES* (p. 1-2). Biomnis.
- [107]. G. Pepin, M. Cheze, V. Dumestre-Toulet, H. Eysseric, L. Labat, Driving under the influence of opiates: Bibliographic data for a consensus of the French Society of Analytical Toxicology. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 27 (2015), pp. 153–164.
- [108]. 1. P. Compagnon, V. Danel, J. P. Goullé, Place des analyses toxicologiques. *Reanimation*. 15(2006), pp. 370–373.
- [109]. biomnis. (2013a). METHADONE. Dans BIOMNIS (Éd.), *PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES* (p. 1-2). <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/METHADONE.pdf>

- [110]. Boumba, V. A., Ziavrou, K. S., & Vougiouklakis, T. (2006). Hair as a Biological Indicator of Drug Use, Drug Abuse or Chronic Exposure to Environmental Toxicants. *International Journal of Toxicology*, 25(3), 143–163. <https://doi.org/10.1080/10915810600683028>
- [111]. Pascal KINTZ, Marion VILLAIN, Vincent CIRIMELE. (2006). Dépistage des conduites addictives. Intérêt de l'analyse des cheveux. *SPECTRA BIOLOGIE*, 150, 33-36. [http://www.spectrabiologie.fr/wp-content/uploads/2012/05/SB150\\_33-36.pdf](http://www.spectrabiologie.fr/wp-content/uploads/2012/05/SB150_33-36.pdf) ].
- [112]. COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE. (2009, septembre). METHADONE AP-HP® GELULE ET SIROP. [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport\\_CCTV\\_Methadone\\_a\\_1\\_an.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Methadone_a_1_an.pdf) (consulté le 1 octobre 2020)
- [113]. Feliu, C., Fouley, A., Millart, H., Gozalo, C., Marty, H., & Djerada, Z. (2015). Toxicologie clinique et analytique des opiacés, de la cocaïne et des amphétamines. *Annales de Biologie Clinique*, 73(1), 54–69. <https://doi.org/10.1684/abc.2014.1009>.
- [114]. Dépistage salivaire des drogues : physiologie de la sécrétion et fenêtre de détection. (2008). *Le Courrier des addictions*, 10(4), 8-10. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14813.pdf> (consulté le 3 octobre 2020)
- [115]. A. Mialon, C. Berny, « Contribution d'un Laboratoire de Toxicologie à la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprénorphine », Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et structures de soins auprès des usagers de drogue, Le Flyer, nu 23, February 2006, <http://www.rvh-synergie.org/documents/FLYER23.pdf>

- [116]. Kintz, P., Farrugia, A., Ameline, A., Eibel, A., and Raul, J.S. (2017). High risk of misinterpreting hair analysis results for children tested for methadone. *Forensic Science International* 280, 176–180.
  
- [117]. R. Moeller, P. Fey, R. Wennig, Simultaneous determination of drugs of abuse (opiates, cocaine and amphetamine) in human hair by GC/MS and its application to a methadone treatment program, *Forensic Sci. Int.* 63 (1993) 185–206.
  
- [118]. A. Al-Adwani, N. Basu, Methadone and excessive sweating, *Addiction* 99 (2004) 259.
  
- [119]. P. Kintz, Contribution of in utero drug exposure when interpreting hair results in young children, *Forensic Sci. Int.* 249 (2015) 314–317.
  
- [120]. M. Grabenaure, N.D. Bynum, K.N. Moore, *Analysis of Drugs of Abuse in Human Hair: Surface Contamination and Localization Analysis*, (2017)
  
- [121]. P. Kintz, Experiences in child hair analysis, in: P. Kintz, A. Salomone, M. Vincenti (Eds.), *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology*, Academic Press, London, 2015, pp. 161–178.
  
- [122]. P. Kintz, A. Tracqui, C. Marzullo, A. darreye, F. Tremeau, P. Greth, B. Ludes, Enantioselective analysis of methadone in sweat as monitored by liquid chromatography/ion spray mass spectrometry, *Ther. Drug Monit.* 20 (1998)
  
- [123]. C. Chatterton, K. Turner, N. Klinger, M. Etter, M. Duez, V. Cirimele, Interpretation of pharmaceutical drug concentrations in young children's head hair, *J. Forensic Sci.* 59 (2014) 281–286.

- [124]. Brisson P. L'approche de réduction des méfaits : sources, situation, pratiques. Montréal: Comité permanent de la lutte à la toxicomanie ; 1997.
- [125]. <https://www.hri.global/what-is-harm-reduction> (consulté le 2 octobre 2020)
- [126]. INPES. (2009). Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse - Document pour les professionnels en contact avec les usagers.
- [127]. *L ' addiction à l ' héroïne et sa prise en charge*. (2019, juillet). (Consulté le 10 octobre 2020)
- [128]. DELM Direction de l'Epidemiologie et de Lutte contre les Maladies. (2018). *PLAN STRATEGIQUE NATIONAL DE PREVENTION ET DE PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ADDICTIFS 2018-2022*.
- [129]. Hemming, K. (2016). ASHP statement on the pharmacist's role in substance abuse prevention, education, and assistance. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(9), e267–e270. <https://doi.org/10.2146/ajhp150542>
- [130]. Marie CHEVALIER. (2013, mai). ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ADDICT AUX OPIACES PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



الأطروحة رقم: 13

سنة: 2021

# إدمان المواد الأفيونية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيدة حنان السملالي

المزودة في 01 ماي 1995 بتزيت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الإدمان – المواد الأفيونية – العلاج ببدائل المواد الأفيونية – الميثادون

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

السيد رشيد الجودي

مشرف

أستاذ في علم السموم

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد مصطفى بوعطية

عضو

أستاذ في الكيمياء التحليلية

السيد جواد الحارتي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية