

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

Toxicomanie : Evaluation des tendances récentes et la consommation des nouvelles drogues chez la population psychiatrique du CHU-Tlemcen

Présenté par :
BEKHTI Yousra
BOUGUETTAYA Faiza

Soutenu le :
30 Juin 2022

Jury

Président :

Pr RAHOUI Asmaa

Maitre de conférences A en Psychiatrie

Membres :

Dr BENABED Fatema Zohra

Maitre-assistante en Pharmacologie

Dr KRID Meriem

Assistante en Toxicologie

Encadrant :

Dr MILOUD-ABID Dalila

Maitre-assistante en Toxicologie

Co-Encadrant :

Dr FEKAR Nesrine Khadidja

Assistante en Psychiatrie

Année universitaire : 2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements :

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant de nous avoir illuminé la route et ouvert ses portes de savoir, de clémence et d'aide et de nous avoir accordé la volonté et le courage d'élaborer ce travail jusqu'à sa fin.

A notre directrice de mémoire : Dr MILOUD-ABID Dalila

Maître assistante en toxicologie

Nous tenons à vous remercier, pour avoir participé à la réalisation de notre travail, ainsi que pour vos conseils judicieux et vos critiques constructives qui ont contribué à alimenter nos réflexions. Nous vous sommes infiniment reconnaissantes, pour la qualité de votre suivi et la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.

Ces moments passés ensemble, seront gravés à jamais dans nos mémoires. Un grand Merci à vous.

A notre co-encadrante : Dr FEKAR Nesrine

Assistante en Psychiatrie

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour votre disponibilité, votre professionnalisme et votre encouragement, ainsi que pour vos qualités humaines qui nous ont été d'une aide inestimable. Un grand merci à vous pour la convivialité et la bonne humeur dont vous avez fait preuve durant toute la période de préparation de ce mémoire.

A notre présidente de jury : Pr RAHOUI Asmaa

Maitre de conférences A en Psychiatrie

Nous sommes très honorées de vous avoir comme Présidente de jury. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le Respect de tous.

Aux membres du jury :

Dr BENABED Fatema Zohra Maître assistante en pharmacologie

Dr KRID Meriem Assistante en toxicologie

Nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail, Nous vous remercions d'avoir accepté aimablement de juger ce mémoire de fin d'étude et de l'enrichir par vos propositions et remarques, soyez assurées de notre estime et de notre admiration.

A toute l'équipe du service de psychiatrie

Nous sommes reconnaissantes de nous avoir accueillies au sein de votre service tout en nous laissant une grande liberté de manœuvre quant au déroulement et à l'organisation de notre propre démarche scientifique.

A toute l'équipe de toxicologie

Nous vous remercions pour votre professionnalisme, votre sérieux et votre aide précieuse.

A toute l'équipe du service d'épidémiologie et spécialement à Dr HENAOUI Latifa

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide, votre patience et d'avoir partagé avec nous vos connaissances qui ont contribué à alimenter notre travail.

Enfin, nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces :

الحمد لله ما انتهى جهد، ولا تم فضل ولا وصلنا دربا الا برحمته وكرمه، فالحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

A l'homme le plus important dans ma vie, celui qui m'a appris à être combative, déterminée et rigoureuse, celui qui m'a appris à avoir confiance en moi et voir le côté stimulant des problèmes et des contraintes rencontrées. A mon cher père Djamel, Je suis tellement fière d'être ta fille. Je t'aime tellement, papa.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, celle qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, celle qui m'a appris à rêver et à aller énergiquement de l'avant. A mon école de patience, d'espoir et surtout d'amour. A ma chère mère Samira, Je t'aime tellement, maman.

Mes chers parents, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez. J'implore le tout-puissant pour qu'il vous garde une bonne santé et vous procure une vie longue et heureuse.

A mon grand frère Anes et sa femme Fatiha, malgré la distance vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant vous protège.

A mon frère Nasrallah, je ne pourrais jamais exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Puisse Dieu te garder, éclairer ta route et t'aider à réaliser tes vœux les plus chers.

A ma chère nièce Lina, je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A toute ma famille, plus particulièrement à mes tantes et ma cousine Rajaa qui ont toujours été là pour me soutenir. Que dieu vous comble de santé et de bonheur.

A mes grands-parents maternel et paternel. J'espère que de là-haut vous êtes fiers de moi, reposez en paix.

A mon binôme, et ma très chère amie Faiza Bouguettaya : Merci pour la bonne ambiance de travail et les nombreux bons moments passés ensemble, j'ai de la chance de faire ta connaissance, je te souhaite une bonne continuation.

A ma meilleure amie Dounya Zidani : merci de me motiver lorsque je n'en ai besoin, d'être là dans les moments difficiles à m'écouter et me comprendre.

A mes précieuses amies : Kenza Merabtene, Khadija Derbale, Yasmine Bechlaghem, Leila Malti, Fatima Zohra Bedou, Souhila Amrani, Ikram baghli, Ghizlene Inal, Hadjer khokhel, Zeeneb Taleb. Je vous remercie chaleureusement pour votre compréhension, et votre amitié forte qui m'a aidée énormément à avancer.

A l'hommage de mon ami Adil Seddiki : Ton départ a laissé un grand vide dans nos cœurs, mais je suis très heureuse d'avoir partagé avec toi une partie de ta vie, toi qui avais l'art de cultiver l'amitié et la bonne humeur. Je te souhaite de reposer en paix, mon cher ami.

A mes collègues de promotion, je suis fière de cette expérience professionnelle et personnelle avec vous.

Yousra...

Dédicaces :

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement. Tu n'as épargné aucun effort pour me rendre heureuse, et tu n'as pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

A mon très cher père, celui qui s'est sacrifié pour me voir réussir. Ce travail est le fruit de ton soutien infailible, et des sacrifices consentis pour mon éducation et ma formation.

Puisse Dieu, le tout puissant, préserver et accorder santé, longue vie et bonheur à mes chères parents.

A mon petit frère Salim : Je te dédie ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien. Je te souhaite beaucoup de bonheur et du succès dans tes études.

A mes grands-parents, merci de prier pour moi durant toutes ces années d'études, que dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.

A mon oncle, feu Docteur Elouchdi Faouzi, celui qui a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Puisse Dieu le tout puissant et miséricordieux lui accorder sa sainte miséricorde et l'accueillir en son vaste paradis.

A toute ma famille, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection. Je prie dieu le tout puissant pour vous combler de santé et de bonheur.

A mon binôme Yousra, ma sœur, celle qui a eu la patience de me supporter durant la réalisation de ce mémoire, et qui m'a soutenue et encouragée pendant tous les moments difficiles vécus. Puisse Dieu te donner santé, bonheur et réussite.

A mes chères amies Ghizlene, Imene, Amina, Zineb, Hanane, Ikram, Ilhem, Manel, Neirouz et Kawter pour vos précieux conseils et votre indéfectible soutien. Je vous souhaite le meilleur et que Dieu le tout puissant vous bénisse.

A tous mes enseignants, du primaire à l'université, pour leur patience et leur encouragement.

A madame Ait Abderrahim Amina, pour ses conseils judicieux et son encouragement. Que ce travail traduit mon affection et ma gratitude.

Enfin je le dédie à mes collègues, ce fut un réel plaisir de partager avec vous toutes ces belles années. Je vous souhaite une bonne continuation et de la réussite dans vos parcours professionnels.

Faiza...

Table des matières :

Liste des abréviations :	Vii
Liste des tableaux :	X
Liste des figures :	Xi
Introduction :	1
Chapitre I : Généralités :	
1 Toxicomanie et trouble addictif :	4
1.1 Historique :	4
1.2 Définitions et critères du trouble addictif :	5
1.2.1 Définitions :	5
1.2.2 Critères du trouble addictif :	6
1.3 Neurobiologie de l'addiction :	8
1.3.1 Les neurotransmetteurs :	8
1.3.2 Circuits cérébraux impliqués dans l'addiction :	9
2 Drogues :	11
2.1 Définition :	11
2.2 Classification des drogues :	12
2.2.1 Classification mécanistique :	12
2.2.2 Classification selon la dangerosité (Classification de l'OMS) :	14
2.3 Modes de consommation des drogues :	14
2.3.1 L'ingestion :	14
2.3.2 La fumée et l'inhalation :	15
2.3.3 Le sniff :	15
2.3.4 L'injection :	15
2.3.5 Autres modes de consommation :	15
3 Epidémiologie :	16
3.1 La consommation de drogues au niveau mondial :	16
3.2 La consommation de drogues en Algérie :	16
Chapitre II : Monographies des drogues (Tendances récentes) :	
1 Prégabaline (PGB) :	18
1.1 Propriétés physicochimiques :	18
1.2 Toxicocinétique :	18
1.2.1 Absorption :	18
1.2.2 Distribution :	19

1.2.3	Métabolisme :	19
1.2.4	Élimination :	19
1.3	Mécanisme d'action :	20
1.4	La prégabaline et l'addiction :	21
1.5	Symptomatologie de l'intoxication :	21
1.5.1	Intoxication aiguë :	21
1.5.2	Intoxication chronique :	22
1.6	Traitement de l'intoxication :	22
1.6.1	Traitement évacuateur	22
1.6.2	Traitement symptomatique :	22
2	Tramadol (Tramadol hydrochloride) :	23
2.1	Propriétés physicochimiques du tramadol :	23
2.2	Toxicocinétique :	23
2.2.1	Absorption :	24
2.2.2	Distribution :	24
2.2.3	Métabolisme :	24
2.2.4	Élimination :	24
2.3	Mécanisme d'action :	25
2.4	Le tramadol et l'addiction :	25
2.5	Symptomatologie de l'intoxication :	26
2.5.1	Intoxication aiguë :	26
2.5.2	Intoxication chronique :	26
2.6	Traitement de l'intoxication :	27
2.6.1	Traitement évacuateur :	27
2.6.2	Traitement symptomatique :	27
2.6.3	Traitement épurateur :	27
2.6.4	Traitement spécifique :	27
3	Alpha-pyrrolidinovalérophénone (Flakka) :	28
3.1	Propriétés physicochimiques :	28
3.2	Toxicocinétique :	28
3.2.1	Absorption :	29
3.2.2	Distribution :	29
3.2.3	Métabolisme :	29
3.2.4	Élimination :	30
3.3	Mécanisme d'action :	30

3.4	L'α-PVP et l'addiction :	30
3.5	Symptomatologie de l'intoxication :	31
3.5.1	Intoxication aiguë :	31
3.5.2	Intoxication chronique :	31
3.6	Traitement de l'intoxication :	32
4	Le protoxyde d'azote (proto /gaz hilarant) :	32
4.1	Propriétés physicochimiques :	32
4.2	Toxicocinétique :	33
4.3	Mécanisme d'action :	33
4.4	Le protoxyde d'azote et l'addiction :	34
4.5	Symptomatologie de l'intoxication :	34
4.5.1	Intoxication aiguë :	34
4.5.2	Intoxication chronique :	35
4.6	Traitement de l'intoxication :	36
5	La DMT :	36
5.1	Propriétés physicochimiques :	37
5.2	Toxicocinétique :	37
5.3	Mécanisme d'action et effets :	37

Chapitre III : Analyse des drogues :

1	Dépistage des drogues :	39
2	Le prélèvement urinaire :	39
3	Les techniques de dépistage des drogues dans les urines :	40
3.1	Les techniques de détection :	40
3.2	Les techniques de confirmation :	41
4	Falsification des urines :	41
4.1	Dilution :	41
4.2	Substitution :	42
4.3	Adultération :	42
4.3.1	Adultération in vitro :	42
4.3.2	Adultération in vivo :	43
5	Les tests de dépistage des adultérations :	44

Travaux réalisés :

Chapitre I : Matériels et méthodes :

1	Présentation de l'étude :	47
---	---------------------------------	----

1.1	Type d'étude :	47
1.2	Objectifs de l'étude :	47
1.2.1	Objectif principal :	47
1.2.2	Objectifs secondaires :	47
1.3	Durée et lieu d'étude :	47
1.4	Population d'étude :	48
1.5	Recueil d'informations :	48
1.6	Prélèvement et conservation :	49
1.7	Paramètres étudiés, expression et interprétation des résultats :	49
1.8	Matériel utilisé :	50
1.8.1	Consommables :	50
1.8.2	Réactifs et solutions :	50
1.8.3	Equipements :	50
1.9	Méthode analytique :	50
1.9.1	Principe d'analyse :	51
1.9.2	Mode opératoire :	51
1.10	Saisie et analyse des données :	53
1.10.1	Statistique descriptive :	53
1.10.2	Statistiques comparatives :	53
Chapitre II : Résultats :		
1	Description de la population d'étude :	55
1.1	Le genre :	55
1.2	La tranche d'âge :	55
1.3	Le statut matrimonial :	56
1.4	Le niveau d'instruction :	57
1.5	La catégorie socioprofessionnelle :	57
1.6	La commune de résidence :	58
2	Evaluation des connaissances :	58
3	Evaluation de la consommation :	60
3.1	En fonction des substances :	60
3.2	Dans la population générale :	61
3.3	En fonction de l'âge de la première consommation :	62
3.4	En fonction des raisons de la première consommation :	63
3.5	En fonction de la voie d'administration :	63
3.6	En fonction de la source :	64

3.7	En fonction des occasions :	64
3.8	En fonction des symptômes survenant après consommation :	65
3.9	En fonction de la fréquence de consommation :	66
3.10	En fonction de la fréquence du désir ou besoin irrésistible de consommation :	66
3.11	En fonction des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation :	67
3.12	En fonction des symptômes survenant après arrêt brutal de la consommation :	67
4	Evaluation de l'intérêt du dépistage urinaire des drogues :	68
4.1	Dans la population générale :	68
4.2	En fonction du dépistage complet :	68
4.3	En fonction de la nature des drogues dépistées :	69
4.4	Concordance des résultats :	69
5	Etude des facteurs influençant la consommation :	70
5.1	Le genre :	70
5.2	La tranche d'âge :	71
5.3	Le statut matrimonial :	71
5.4	Le niveau d'instruction :	72
5.5	La catégorie socioprofessionnelle :	72
5.6	La commune de résidence :	73
5.7	La connaissance des drogues :	74
Chapitre III : Discussion :		
1	Limites de l'étude :	76
2	Description de la population d'étude :	77
3	Evaluation des connaissances :	78
4	Evaluation de la consommation :	79
4.1	En fonction des substances consommées :	79
4.2	Dans la population générale :	80
4.3	En fonction de l'âge de première consommation :	80
4.4	En fonction des raisons de la première consommation :	81
4.5	En fonction des voies d'administration :	82
4.6	En fonction de la source :	82
4.7	En fonction des occasions :	83
4.8	En fonction des symptômes survenant après consommation :	83
4.9	En fonction de la fréquence de consommation :	84
4.10	En fonction de la fréquence du désir ou besoin irrésistible de consommation :	84
4.11	En fonction des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation :	85

4.12	En fonction des symptômes survenant après arrêt brutal de la consommation :.....	85
5	Evaluation de l'intérêt du dépistage urinaire :	85
6	Etude des facteurs influençant la consommation :	87
	Conclusion :	88
	Références bibliographiques :	90
	Annexes :	
	Résumé :	

Liste des abréviations :

5-HT : Sérotonine

5-HT1 : Récepteur sérotoninergique type 1

5-HT2 : Récepteur sérotoninergique type 2

AC : Anticorps

ACh : Acétylcholine

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag-E : Complexe antigène-enzyme

APA : L'association américaine de psychiatrie

ARN : Acide ribonucléique

Atm : atmosphère normale

ATV : Aire tegmentale ventrale

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BZD : Benzodiazépines

CCA : Cortex cingulaire antérieur

CCM : Chromatographie sur couche mince

CEDD : Conseil économique pour le développement durable

CEDIA : Clone Enzyme Donor Immuno Assay

CFI : Cortex frontal inférieur

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIM : La Classification internationale des maladies

Cmax : Concentration plasmatique maximale

COC : Cocaïne

COF : Cortex orbitofrontal latéral

CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral

CPK : Créatine phosphokinase

CRF : Corticotropin-releasing factor

CYP : Cytochrome

D1 : Récepteur dopaminergique type 1

D2 : Récepteur dopaminergique type 2

DA : Dopamine

DEA : Drug Enforcement Administration

DGSN : Direction Générale de la Sûreté Nationale

DMT : N, N-diméthyltryptamine

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

ED : Emergency department

EIA : Enzyme Immuno Assay

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

FPIA : Fluorescence Polarisation Immuno Assay

G6P : Le glucose-6-phosphate

GABA : Acide α -aminobutyrique

GC/MS : La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GHB : Acide gamma-hydroxy butyrique

GPC : Chromatographie en phase gazeuse

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IDM : Infarctus du myocarde

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IV : Voie intraveineuse

KIMS : Kinetic Interaction of Microparticules in Solution

LAT : L-amino acid transporter.

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LSD : Le diéthyllysergamide

M1 : Récepteur mucarinique type 1

M3 : Récepteur muscarinique type 3

MAO : La monoamine oxydase

MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine

Mp : Point de fusion

MW : Masse moléculaire moyenne en poids

N2O : Protoxyde d'azote ou oxyde nitreux

NA : Noradrénaline

NAD : Le nicotinamide adénine dinucléotide

NMDA : Récepteur au N-méthyl-D-aspartate
NPS : Nouvelles substances psychoactives
ODT : O-desméthyltramadol
OFC : Cortex orbitofrontal
OFDT : Observatoire français des drogues et des tendances addictives
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ONUDC : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
PCC : Chlorochromate de pyridinium
PCP : Phéncyclidine
PGB : Prégabaline
pH : Potentiel hydrogène
PK : Constante de dissociation
pKa : Constante d'acidité
RIA : Radio Immuno Assay
SACD : Dégénérescence combinée du cordon
SERT : Transporteur de la sérotonine
SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SM : Spectrométrie de masse
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SPA : Substances psychoactives
THC : Tétrahydrocannabinol
TUS : Troubles liés à l'usage de substance
UDP : Uridine diphosphate
UGT : Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
USA : États-Unis
VGCC : Canaux calciques voltage-dépendants
 α -PVP : L'alpha-pyrrolidinovalérophénone

Liste des tableaux :

Tableau I : Dangersité des drogues selon l'OMS 1971	14
Tableau II : Quantités de cannabis saisies en Algérie au cours des années 2013-2018....	16
Tableau III : Quantités de drogues saisies en Algérie au cours des années 2015-2018....	16
Tableau IV : Seuils de positivité et de quantifications des drogues urinaires.....	49
Tableau V : Les calibrateurs utilisés dans le dépistage de drogues urinaires	52
Tableau VI : Contrôles positifs et négatifs de chaque drogue.....	52
Tableau VII : Variations de la concordance entre deux tests diagnostiques	53
Tableau VIII : Tableau représentant la concordance entre l'analyse et les déclarations des patients.....	70
Tableau IX : Influence de la commune de résidence sur la consommation de drogues ..	73
Tableau X : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude relatives à la connaissance et la consommation des différentes drogues.....	74

Liste des figures :

Figure 1 : Les différentes structures du circuit de la récompense.....	9
Figure 2 : La libération de dopamine par activation directe (A) et indirecte (B) des neurones	10
Figure 3 : Structure chimique de la Prégabaline	18
Figure 4 : Structure chimique du dérivé N-méthylé de la prégabaline.....	19
Figure 5 : Mécanisme d'action de la prégabaline.....	20
Figure 6 : Structure chimique du Tramadol	23
Figure 7 : Structure chimique de l' α -PVP	28
Figure 8 : Structure chimique du protoxyde d'azote.....	33
Figure 9 : Structure chimique de la N-N-Diméthyltryptamine.....	37
Figure 10 : Bandelettes urinaires pour le dépistage des adultérants.....	44
Figure 11 : Principe de la méthode EMIT	51
Figure 12 : Représentation de la population selon le genre.....	55
Figure 13 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.....	56
Figure 14 : Répartition de la population selon le statut matrimonial	56
Figure 15 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	57
Figure 16 : Répartition de la population selon la catégorie socioprofessionnelle.....	57
Figure 17 : Répartition de la population selon la commune de résidence	58
Figure 18 : Répartition des substances connues par les patients.....	59
Figure 19 : Répartition des substances consommées dans la population d'étude.....	61
Figure 20 : Répartition des consommateurs et des non consommateurs dans la population d'étude.....	62
Figure 21 : Répartition de la consommation de drogues par rapport à l'âge du début de la consommation.....	62
Figure 22 : Répartition de la consommation de drogues par rapport aux raisons de la première consommation	63
Figure 23 : Répartition de la consommation de drogues selon les voies d'administrartion	64
Figure 24 : Répartition de la consommation de drogues selon la source.....	64
Figure 25 : Répartition de la consommation de drogues selon les occasions.....	65
Figure 26 : Répartition des symptômes survenant après consommation des drogues	65
Figure 27 : Répartition de la fréquence de consommation des drogues	66
Figure 28 : Répartition des fréquences du désir ou besoin irrésistible à la consommation des drogues.....	66
Figure 29 : Répartition des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation	67
Figure 30 : Répartition des symptômes survenant après l'arrêt brutal de la consommation.....	67
Figure 31 : Répartition de la population d'étude en fonction de l'accord des patients vis-à-vis du dépistage urinaire	68
Figure 32 : Répartition des patients ayant accepté de faire le dépistage en fonction de l'analyse complète	68
Figure 33 : Résultats du dépistage urinaire des drogues.....	69
Figure 34 : Influence du genre sur la consommation de drogues.....	70
Figure 35 : Influence de l'âge sur la consommation de drogues.....	71

Figure 36 : Influence du statut matrimonial sur la consommation de drogues.....	71
Figure 37 : Influence du niveau d'instruction sur la consommation de drogues	72
Figure 38 : Influence de la catégorie socioprofessionnelle sur la consommation de drogues	73

Introduction :

La toxicomanie n'est pas un phénomène récent. Depuis le début de l'humanité, l'homme a utilisé des produits « modificateurs de conscience » à la recherche d'un état d'euphorie et de plaisir, afin d'apaiser ses tensions, soulager sa douleur, faciliter son sommeil ou stimuler son énergie. (1)

Depuis quelques années, la toxicomanie est devenue l'un des principaux problèmes de santé publique et un véritable fléau mondial. En effet, selon le rapport mondial sur les drogues, publié par l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) en 2021 ; environ 275 millions de personnes ont consommé de la drogue dans le monde l'année précédente. (2, 3)

Avec le développement de la consommation des drogues, de nombreuses substances psychotropes extraites de la nature dans un premier temps, puis modifiées ont vu le jour. En effet, de nombreux dérivés ont été synthétisés dans les laboratoires clandestins et de nouvelles structures chimiques ont été imaginées afin de contourner les mesures de contrôle visant à interdire l'usage des plus anciennes. (4, 5)

En Algérie, l'irruption du phénomène de la toxicomanie est relativement récente. Ce phénomène constitue une préoccupation majeure des pouvoirs publics, des professionnels de santé mentale, des éducateurs, des parents et du mouvement associatif, compte tenu des conséquences qu'engendre ce fléau aux plans économique, social et éducatif. (1)

Le dépistage de la consommation de drogues est pratiqué principalement pour rechercher d'une façon aléatoire ou systématique des preuves d'utilisation d'une ou plusieurs substances présentant un risque d'abus. Ce dernier est une comorbidité fréquente chez les malades psychiatriques. Il faudrait donc savoir si le dépistage systématique des drogues chez tous les patients psychiatriques est productif. Cette question et autres seront abordées dans ce travail à travers une revue de littérature et une étude transversale descriptive analytique menée au niveau des services de psychiatrie et de toxicologie du CHU-Tlemcen du 05 janvier 2022 au 27 février 2022 en vue d'étudier les caractéristiques sociodémographiques, les connaissances, les attitudes et les pratiques de consommation des drogues chez les patients. (6)

Notre objectif principal est donc d'évaluer la consommation des nouvelles drogues et tendances récentes chez la population psychiatrique.

Revue bibliographique



Chapitre I : Généralités

1 Toxicomanie et trouble addictif :

1.1 Historique :

Le terme « addiction », qui s'est progressivement substitué à celui de « toxicomanies », est d'étymologie latine, « ad-dicere » qui veut dire « dire à » et exprime une appartenance en termes d'esclavage. En effet, « être addicté », au Moyen-âge, désignait l'acte judiciaire par lequel un débiteur devenait l'esclave de son créancier. Par la suite, dès le XIV^{ème} siècle, le terme addiction dans la langue anglaise a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, et se rapprocher ensuite peu à peu du sens moderne, en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles. (7)

Progressivement, l'addiction fit son apparition dans le champ médical et psychiatrique. Aux XVII^{ème} et XVIII^{ème} siècles, l'addiction se référait exclusivement à l'usage de substances psychoactives ; qui désigne notamment l'usage abusif d'opiacés ou d'alcool. Par la suite, au milieu du XIX^{ème} siècle, les comportements à caractère addictif furent regroupés autour d'un dénominateur commun, avec l'emploi des suffixes « -isme » (alcoolisme, morphinisme), puis « -manie » (alcoolomanie, morphinomanie, opiomanie). (8)

Au XX^{ème} siècle « l'addiction » était fréquemment substituée par des termes français : toxicomanie, dépendance, accoutumance. En effet, en 1905, « la toxicomanie », issue du mot grec toxikon (désignant le poison pour la pointe des flèches), viendra compléter la liste des addictions comportant la morphinomanie, l'alcoolomanie et l'opiomanie pour les recouvrir en partie. Pour tenter de la définir, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en 1950, mettra notamment l'accent sur cet « invincible désir ou besoin de continuer à consommer la drogue et à se la procurer par tous les moyens ». Cependant, à cause de l'utilisation restreinte du terme « toxicomanie » à la consommation de quelques opiacés et de l'alcool en partie, ce dernier, inadéquat, sera à son tour remplacé en 1964, par le terme de « dépendance » qui englobe les différentes « manies ». Ce terme étant jugé très large, il cédera sa place en 1967 à celui de « pharmacodépendance », qui limitera la dépendance aux substances uniquement. (8)

Par la suite, le psychiatre américain Aviel Goodman établit une liste de critères permettant de définir et de diagnostiquer le « trouble addictif ». Les critères de définition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) et de la Classification internationale des maladies (CIM-10), les deux plus importantes classifications internationales des troubles mentaux, succèdent à cette première formulation de Goodman. (9)

1.2 Définitions et critères du trouble addictif :

1.2.1 Définitions :

1.2.1.1 Toxicomanie :

La toxicomanie est un état engendré par une appétence morbide pour une ou plusieurs substances toxiques dont l'usage périodique ou continue, sans justification thérapeutique peut-être à l'origine d'une dépendance physique ou psychologique. Cet état vise le soulagement temporaire d'une souffrance ou la recherche du plaisir. (10)

1.2.1.2 Addiction :

L'addiction désigne l'incapacité répétée de contrôler un comportement et la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses effets négatifs. Le concept de "conduite addictives" comprend d'une part les addictions aux substances psychoactives (substances illicites, opiacés, tabac) et d'autre part les addictions comportementales, sans substances psychoactives : (Internet, achats compulsifs, jeux...). (11)

Le terme d'addiction regroupe un ensemble de comportements de consommation, du plus anodin au plus pathologique, du simple usage à la dépendance, en passant par l'abus (ou usage nocif). (7)

1.2.1.3 Usage (Usage simple) :

L'usage est défini par la consommation ponctuelle ou régulière de substances psychoactives n'entraînant ni complications somatiques ni dommages psychoaffectif et/ou social. (12)

1.2.1.4 Usage nocif (ou abus) :

L'abus (DSM) ou l'usage nocif (CIM) est caractérisé par une consommation répétée pouvant induire des dommages repérables au niveau somatique, psycho-affectif ou social, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou à distance, les autres, la société. (13)

1.2.1.5 Dépendance :

Etat psychique et parfois physique, suggéré comme étant dû à des altérations au niveau du système de récompense. Il résulte de l'interaction entre un organisme vivant et une substance psychoactive lors de l'usage répété et excessif de cette dernière provoquant ainsi une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. (14)

1.2.1.5.1 Dépendance psychique :

C'est un état caractérisé par des symptômes psychologiques survenant lors de l'arrêt ou de la réduction brutale de la dose d'un psychotrope engendrant une obsession contraignante qui affecte l'humeur du consommateur, altère son comportement et l'incite à en consommer davantage par tous les moyens. (10)

1.2.1.5.2 Dépendance physique :

Etat résultant d'une perturbation du fonctionnement du système nerveux, qui se traduit par des troubles physiques intenses et un ensemble de symptômes appelés « Syndrome de sevrage » survenant suite à la suspension ou la réduction abrupte de la dose d'une substance psychoactive. (10)

1.2.1.6 Tolérance :

Ce phénomène également nommé « accoutumance » est un processus d'adaptation du corps à une substance donnée. Ainsi, pour avoir le même effet recherché il est nécessaire d'augmenter la posologie car il y a une décroissance de la réponse à chaque administration de cette substance. (15)

1.2.1.7 Syndrome de sevrage :

Aussi nommé syndrome d'abstinence, de privation ou de retrait, c'est un ensemble de signes de gravité variable consécutifs au sevrage complet ou partiel d'un produit psychoactif consommé de manière répétée et habituellement prolongée ou massive.

Ce syndrome représente l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. (16)

De plus, « La nature, la sévérité, le début et la durée du sevrage varient selon le type de psychotrope, les doses consommées, la fréquence et la durée d'administration, ainsi qu'en fonction des facteurs biologiques et socioculturels propres à l'individu ». (10)

1.2.1.8 Craving :

Le craving est caractérisé par une envie irrépressible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. Il est considéré comme le substrat motivationnel majeur de l'usage compulsif de substances et de la pratique de comportements addictifs. (17)

1.2.2 Critères du trouble addictif :

Le diagnostic de l'addiction repose sur des critères bien définis, établis par des instances internationales de santé mentale et répertoriés dans deux grands ouvrages spécialisés : le

Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (DSM) et la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes (CIM). (18)

Par ailleurs, même si le concept d'addiction est de plus en plus assimilé par la société, ces deux manuels ont abandonné ce terme et l'ont remplacé par « dépendance », qu'elles considèrent plus neutre. (18)

1.2.2.1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM :

Cette classification créée par l'association américaine de psychiatrie (APA) est considérée comme une référence internationale dans le domaine de la santé mentale. (19)

Selon sa cinquième édition parue en mai 2013 et nommée « DSM-5 » les diagnostics antérieurs de dépendance et d'abus ont été regroupés sous le terme de troubles liés à l'usage de substance (TUS) qui est défini comme un mode de consommation inadapté de substances entraînant une altération du fonctionnement ou une détresse, d'importance clinique, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Besoin impérieux et irréprouvable de consommer la substance (craving) ;
2. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ;
3. Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ;
4. Augmentation de la tolérance au produit addictif ;
5. Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ;
6. Incapacité de remplir des obligations importantes ;
7. Usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
8. Problèmes personnels ou sociaux ;
9. Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ;
10. Activités réduites au profit de la consommation ;
11. Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

Un score de sévérité est calculé en fonction du nombre de symptômes présents :

- Présence de moins de 2 critères : absence d'addiction.
- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible.
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée.
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère. (19, 20)

1.2.2.2 Classification internationale des maladies (CIM) :

La Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes (CIM) est une classification médicale codifiée des morbi-mortalités, élaborée par l'OMS, et dont la dernière version « CIM-11 » fut publiée en 2018. Cette classification est très utilisée par les services d'addictologie. Contrairement au DSM-5, elle sépare la dépendance de l'usage nocif et inclut d'autres tableaux cliniques tel que l'intoxication aiguë, sevrage,... (21)

Le diagnostic de la dépendance est caractérisé par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou du niveau d'utilisation).
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisirs et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives (préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives). (18)

1.3 Neurobiologie de l'addiction :

1.3.1 Les neurotransmetteurs :

Les neurotransmetteurs ou neuromédiateurs sont des molécules chimiques de spécificité différentes qui permettent la communication entre les neurones via la connexion synaptique. Ainsi, les drogues vont agir au niveau des récepteurs post-synaptiques en prenant la place de ces molécules naturellement présentes dans l'organisme, entraînant par la suite une cascade de réactions neuronales. (22, 23)

1.3.2 Circuits cérébraux impliqués dans l'addiction :

L'addiction est considérée comme un trouble cérébral chronique impliquant des modifications fonctionnelles des différents circuits cérébraux associés. Ces changements peuvent durer longtemps après que la personne a cessé son comportement addictif. (24)

1.3.2.1 Le système de récompense (système hédonique) :

Le circuit de la récompense, est relié à la sensation de plaisir. Ce système mésocorticolimbique est constitué de neurones dopaminergiques qui synthétisent la dopamine (DA). Leurs corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et leurs axones atteignent le noyau accumbens, le tubercule olfactif, le cortex frontal et l'amygdale.(25, 26) (Figure 1)

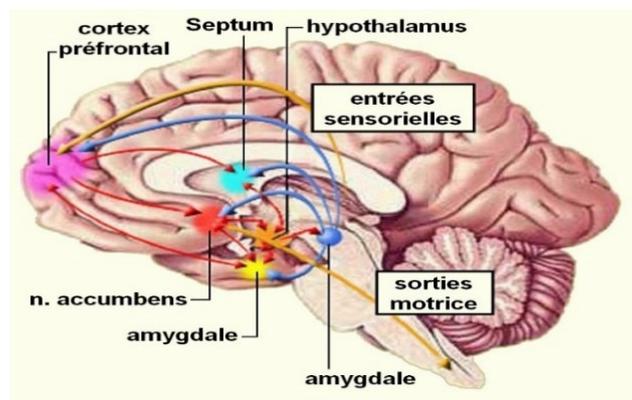


Figure 1 : Les différentes structures du circuit de la récompense. (27)

Ainsi, lors d'une stimulation extérieure, de la dopamine est sécrétée dans l'ATV et est relarguée dans le noyau accumbens, activant ce système hédonique. Ce dernier va être court-circuité lors d'une consommation de drogues par sécrétion rapide de la dopamine. (23)

La voie dopaminergique peut être activée de deux manières :

- De manière directe par des substances favorisant la libération de dopamine (amphétamines), ou inhibant sa recapture (cocaïne, méthylphénidate) ou sa dégradation (nicotine). (25) (Figure 2)
- De manière indirecte par des substances pouvant lever l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique, entraînant une libération accrue de dopamine (alcool, cannabis, opioïdes, etc.). Cette inhibition est assurée par des interneurons GABAergiques présents dans l'ATV. (23, 26) (Figure 2)

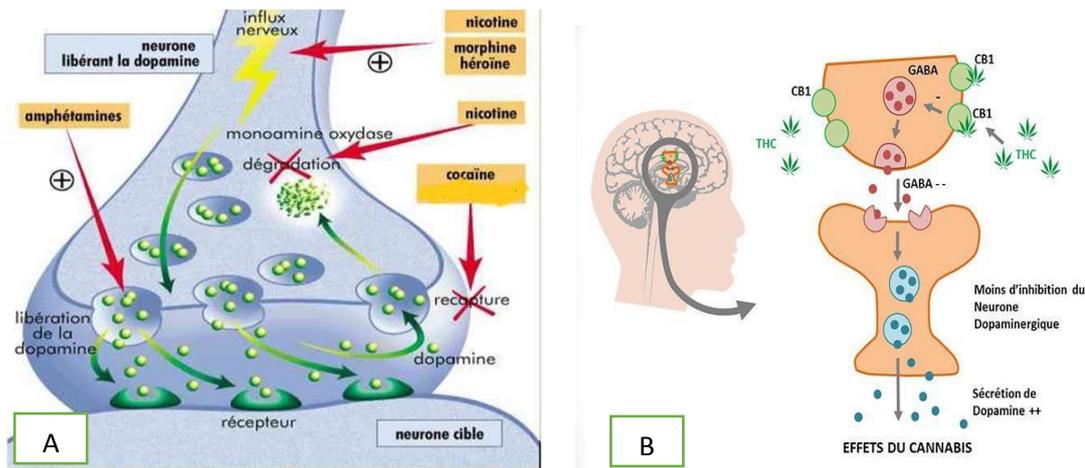


Figure 2 : La libération de dopamine par activation directe (A) et indirecte (B) des neurones. (26)

1.3.2.2 Système de mémoire :

Le passage d'une consommation régulée de drogues à une consommation compulsive s'accompagne de modifications se produisant au niveau de multiples systèmes cérébraux. En effet, la consommation répétée de drogues entraîne des modifications de la cinétique et de l'amplitude de la production de dopamine, induisant une sensation de plaisir. Cette dérégulation aide les toxicomanes à mémoriser les événements associés à la prise de drogues, en activant le circuit de la mémoire (dans l'hippocampe) et à en devenir dépendants. (28, 29)

1.3.2.3 Circuit de la motivation :

La dopamine est aussi impliquée dans le processus de motivation (c'est-à-dire la vigueur, la persistance, l'effort vers la poursuite de stimuli de renforcement) en régulant plusieurs régions cibles, dont le Cortex orbitofrontal (OFC). (30)

La motivation accrue à se procurer de la drogue est une caractéristique de la dépendance. Les toxicomanes peuvent avoir recours à des comportements extrêmes pour acquérir de la drogue, même au prix de graves conséquences néfastes. Trouver et consommer de la drogue deviennent leurs principales motivations, remplaçant d'autres activités. En effet, ils se sentent excités et motivés lorsqu'ils cherchent à se procurer de la drogue, mais ont tendance à se retirer et à être apathiques lorsqu'ils sont exposés à des activités non liées à la drogue.(30)

De plus, si au début le sujet consomme la drogue par plaisir ou envie (liking, craving de récompense), les perturbations biologiques induites par la répétition des consommations font que le sujet consomme ensuite par besoin, pour s'apaiser (wanting, craving d'apaisement) et

pour se soulager des effets néfastes du sevrage (« renforcement négatif »), avec une plus grande valeur motivationnelle pour le produit. (31)

1.3.2.4 Circuit du contrôle inhibiteur :

Le circuit de la récompense est toujours sous le contrôle inhibiteur cortical du circuit impliqué dans le contrôle exécutif (cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), cortex cingulaire antérieur (CCA), cortex frontal inférieur (CFI) et cortex orbitofrontal latéral (COF)). La perte de contrôle due à l'usage de drogues, est l'un des critères importants de l'addiction. Elle se caractérise par un déséquilibre qui favorise la suractivation des circuits de la récompense, de la motivation et de la mémoire. Ce qui entraîne une exagération de l'effet attendu de la drogue. (32, 33)

Il est à noter qu'en dehors de la dopamine, d'autres systèmes de neurotransmission et de neuromodulation tels que les peptides opioïdes, le GABA, le glutamate, la sérotonine (5-HT), l'acétylcholine (ACh) et le système endocannabinoïde sont impliqués dans ces différents circuits. (25)

2 Drogues :

2.1 Définition :

On appelle « Drogue » tout produit qui introduit dans l'organisme vivant peut modifier le comportement et induire une dépendance chez le consommateur. (34)

- **Selon l'Observatoire français des drogues et des tendances addictives (OFDT), la drogue est tout :**

« Produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non ». (35)

- **Selon L'Académie Nationale de Médecine, la drogue est :**

« Substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin ». (36)

2.2 Classification des drogues :

2.2.1 Classification mécanistique :

Les classifications suivantes ont été effectuées à partir d'observations cliniques. Elles énoncent les principaux effets des substances psychotropes (37).

2.2.1.1 Classification de Lewin :

En 1924, Louis Lewin (un pharmacologue allemand) décrit et classe les psychotropes, en cinq groupes baptisés en latin, comme suit :

- **Euphorica** : Substances qui procurent le bien-être et le plaisir telles que la Morphine, Codéine, Héroïne, Buprénorphine, Méthadone....
- **Excitantia** : Substances stimulantes telles que le café, thé, khat, tabac, cacao....
- **Inebriantia** : Substances qui procurent une ivresse en induisant une dépression du SNC telles que les solvants et l'éther...
- **Hypnotica** : Substances calmantes et somnifères telles que l'acide gamma-hydroxy butyrique (GHB)....
- **Phantastica** : Substances hallucinogènes telles que le Cannabis, la Psilocybine, le diéthyllysergamide (LSD), la Mescaline, le Phéncyclidine (PCP)...

Cette classification était la première qui tenait compte des effets de ces substances. Cependant, étant ancienne, elle ne tient pas compte des drogues d'apparition récentes ou des substances synthétiques. (38)

2.2.1.2 Classification de Delay et Deniker :

Les travaux de Lewin devenant obsolètes, de nouvelles classifications ont vu le jour dont l'une des plus connues a été élaborée en 1957 par Jean Delay (un psychiatre français), et validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961, puis développée par son assistant Pierre Deniker. (39)

Elle repose sur la distinction entre quatre types d'action psychotrope sur le SNC comme suit :

2.2.1.2.1 Psychoanaleptiques ou excitants psychiques :

Ce sont des substances qui excitent le système nerveux central. Elles stimulent la vigilance (nooanaleptiques) et améliorent l'humeur déprimée (thymoanaleptiques). (21)

Exemples : Cocaïne, antidépresseurs, amphétamines.....

2.2.1.2.2 Psycholeptiques ou sédatifs psychiques :

Ce sont des substances qui ralentissent le système nerveux central. Elles calment la douleur et l'anxiété (thymoleptiques) et luttent contre l'insomnie (nooleptiques). (26)

Exemples : Anxiolytiques, hypnotiques....

2.2.1.2.3 Psychodysleptiques ou perturbateurs psychiques :

Ce sont des substances qui perturbent le système nerveux central. Elles provoquent des hallucinations (hallucinogènes) et des délires (délirogènes) et elles n'ont aucun intérêt thérapeutique de nos jours. (39)

Exemples : Mescaline, PCP, LSD, les stupéfiants (morphine, héroïne, opium ...).

2.2.1.2.4 Les régulateurs de l'humeur :

Ce sont des substances qui normalisent l'humeur de certains patients chez qui alternent des phases de dépression et d'excitation. Exemple : Sels de Lithium. (39)

2.2.1.3 Classification de Pelicier et Thuillier :

Elle fut élaborée en 1991 par Jean Thuillier (psychiatre et pharmacien français) et Yves Pelicier (Professeur des Universités et médecin français). En réalité, ils ont repris la classification de Delay et Deniker dans le but de la moderniser en la simplifiant. (40)

Ainsi, ils classèrent les drogues en trois groupes :

2.2.1.3.1 Les stimulants du système nerveux central :

Ces substances stimulent le fonctionnement du système nerveux et facilitent ou améliorent certaines fonctions de l'organisme (psychiques et physiques).

- Elles provoquent souvent une dépendance et peuvent provoquer, à long terme, la paranoïa ou des dépressions graves.
- Cette classe inclut les stimulants mineurs et majeurs. (41) (Annexe I).

2.2.1.3.2 Les dépresseurs du système nerveux central :

Ils ralentissent le fonctionnement du système nerveux, provoquent une dépendance physique souvent et peuvent avoir, des conséquences graves à forte dose, la principale étant la dépression respiratoire pouvant induire la mort.(42) (Annexe II)

2.2.1.3.3 Les perturbateurs du système nerveux central ou les hallucinogènes :

Ils perturbent le fonctionnement du système nerveux, la perception de la réalité et peuvent à long terme entraîner une modification durable de la personnalité du consommateur, (syndrome post hallucinatoire persistant) avec parfois apparition de troubles psychiatriques. (43) (Annexe III)

2.2.2 Classification selon la dangerosité (Classification de l'OMS) :

En 1971, l'OMS élabore une classification des substances psychotropes en évaluant leur danger. Elle les classifie selon trois critères : dépendance psychique, dépendance physique et le caractère du psychotrope à induire une tolérance (tableau I). (26)

Cette classification est en revanche imprécise dans ses évaluations et la liste des substances psychoactives prises en compte est incomplète. (23)

Tableau I : Dangerosité des drogues selon l'OMS 1971. (26)

Drogue	Dépendance physique	Dépendance psychique	Tolérance
Amphétamines	Minime	Moyenne à marquée	Aucune
Cocaïne	Aucune	Modérée à marquée	Aucune
Alcool	Moyenne à marquée	Moyenne à marquée	Certaine
Opiacées	Marquée	Modérée à moyenne	Marquée
Barbituriques	Moyenne à marquée	Moyenne à marquée	Substantielle
Khat	Minime	Moyenne à modérée	Minime
Solvants, inhalants	Minime	Moyenne à modérée	Possible avec certains produits
Hallucinogènes (LSD)	Aucune	Moyenne à modérée	Peut être marquée avec certains produits
Cannabis	Minime	Moyenne à modérée	Possible à forte dose

2.3 Modes de consommation des drogues :

Les drogues sont consommées différemment selon leur présentation, leur nature et l'effet recherché. Les modes de consommation les plus utilisés sont :

2.3.1 L'ingestion :

Ingérer, c'est le fait d'introduire une substance par la bouche dans le tube digestif. Selon sa présentation (liquide, poudre, comprimé...), elle sera gobée, avalée, mâchée ou bue. (44)

Le temps d'apparition des effets d'une substance est très variable (20 minutes à 2 heures) et dépend de la quantité du principe actif contenue dans le produit, de la nature du produit et du fait d'être à jeun ou non au moment de la prise. (44)

Exemples : Amphétamines, ecstasy, prégabaline, gabapentine, LSD, DMT, codéine, tramadol... (45)

2.3.2 La fumée et l'inhalation :

Fumer consiste à brûler une substance pour en absorber la fumée par la bouche ou le nez et l'introduire dans les voies respiratoires (cigarette, narguilé, bang...).

Inhaler consiste à absorber directement ou après chauffage (chasser le dragon) une drogue sous forme de gaz, vapeurs ou microparticules pour l'introduire également dans les voies respiratoires.

En inhalant ou en fumant, le temps d'apparition des effets est très rapide, pratiquement aussi rapide que l'injection. (44, 45)

Exemples des produits fumés : Tabac, Cannabis, héroïne, métamphétamine, ... (45)

Exemples de produits inhalés : Crack, poppers, solvants, protoxyde d'azote, ... (45)

2.3.3 Le sniff :

La drogue sous forme de poudre est aspirée par le nez à l'aide d'un papier roulé ou d'une paille. Elle pénètre dans le sang par les muqueuses nasales et est acheminée ensuite vers le cerveau. Les effets se manifestent au bout d'une minute ou deux, mais cela peut prendre jusqu'à 10 minutes, moins qu'avec l'injection. (44, 46)

Le sniff peut entraîner des irritations de la peau autour du nez, des muqueuses nasales, et peut aussi causer des saignements. D'autre part, le partage de paille peut favoriser la transmission de maladies telles que le Syndrome d'Immuno Déficience Acquis (SIDA) ou l'hépatite C.(46)

Exemples : Cocaïne, héroïne, kétamine, Métamphétamine Ice YaBa... (45)

2.3.4 L'injection :

La drogue liquide ou mélangée à un liquide est injectée (shootée) par pique intraveineuse (slamming), sous-cutanée (skin popping) ou intramusculaire (muscling) à l'aide d'une seringue. (45, 47)

Elle pénètre directement dans le sang et atteint rapidement le cerveau, et en quelques secondes le rush se produit de manière plus intense comparé à d'autres modes de consommation. Ce qui expose à un plus grand risque d'overdose, de dépendance et de maladies transmissibles dues au partage de seringues. (44, 46)

Exemples : Héroïne, Mydriaticum, Diazépam, Morphine,...(45)

2.3.5 Autres modes de consommation :

D'autres modes de consommation peuvent être utilisés tels que : Sucrer, chiquer, le contact direct et le plugging (injection anale).(45, 47)

3 Epidémiologie :

3.1 La consommation de drogues au niveau mondial :

En 2017, 271 millions de personnes ont consommé de la drogue au cours de l'année écoulée, soit 5,5 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans. Bien que ces chiffres soient similaires à ceux de 2016, pour une période plus longue, il y a eu une augmentation de 30 % de la consommation de drogues depuis 2009. (26)

La marijuana (Cannabis) demeure la drogue la plus consommée dans le monde ; suite à une enquête auprès des professionnels de santé dans 77 pays, 42 % ont estimé une hausse de consommation de cannabis durant la période de pandémie COVID19. (3, 26)

Les projections actuelles indiquent une hausse de 11% du nombre de consommateurs de drogues dans le monde d'ici 2030. (3)

3.2 La consommation de drogues en Algérie :

L'Algérie est un pays consommateur et non pas un pays producteur de drogues. (48)

Selon les tableaux II et III, on constate qu'au cours des années 2015-2018, le cannabis et les psychotropes sont les drogues les plus consommées en Algérie, suivis par l'héroïne et la cocaïne dont la consommation a augmenté en 2018 contrairement aux autres drogues qui gardent presque la même quantité.

Tableau II : Quantités de cannabis saisies en Algérie au cours des années 2013-2018. (48)

Année	2013	2014	2015	2016	2017	8 mois 2018
Cannabis (tonne)	211.5	181.9	126.6	109	52.6	25.1

Tableau III : Quantités de drogues saisies en Algérie au cours des années 2015-2018. (48)

Année	2015	2016	2017	8 mois 2018
Cocaïne (kg)	88.2	59	6.2	670.2
Héroïne (kg)	2.5	1.4	2.1	1.1
Substances Psychotropes (comprimé)	637.961	1.072.394	1.201.792	957.403

Pour la prise en charge des toxicomanes 6 centres de soins et de désintoxication sont ouverts à travers les wilayas de Blida, Tizi-Ouzou, Constantine, Oran, Annaba et El-Oued. (26)

Chapitre II : Monographies des drogues (Tendances récentes)

1 Prégabaline (PGB) :

La prégabaline est un antiépileptique de dernière génération qui se présente sous forme de gélules ou de solutions buvables. Il est principalement indiqué dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, en association, chez l'adulte, ainsi que les troubles anxieux généralisés et les douleurs neuropathiques. (49)

Vendue sous le nom de Lyrica, Ricabaline et Lyrizine, la PGB est communément appelée : Lyrica, Saroukh, Crb, Domino, Milka, 300, Double signature et Ibiza.

De plus son nom chimique est : (S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque. (50)

1.1 Propriétés physicochimiques :

- Formule moléculaire : $C_8H_{17}NO_2$ (50)
- Masse molaire : 159.229 g/mol (51)
- Aspect : solide cristallin blanc à blanc cassé. (51)
- Point d'ébullition : 144 - 147 °C. (52)
- Point de fusion : 176 - 178°C. (52)
- Constantes de dissociation : $pK_{a1} = 4.2$; $pK_{a2} = 10.6$. (52)
- Solubilité : soluble dans l'eau et dans les solutions aqueuses basiques et acides. (50)
- Structure chimique : (Figure 3)

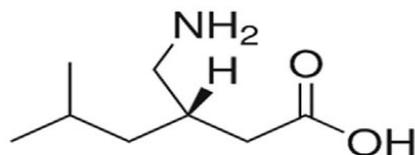


Figure 3 : Structure chimique de la Prégabaline. (53)

1.2 Toxicocinétique :

La prégabaline a plusieurs modes d'administration dont les voies : orale, intranasale (sniff), intraveineuse et rectale (plugging). (54, 55)

1.2.1 Absorption :

La prégabaline est largement et rapidement absorbée après administration orale à jeun. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) surviennent environ 1 h après l'administration d'une ou de plusieurs doses, alors que les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) culminent avec une latence de 8 h. (56)

Par ailleurs, l'état d'équilibre est atteint dans les 24-48h après une administration répétée. (57)
De plus, la PGB présente une cinétique linéaire et une biodisponibilité orale $\geq 90\%$, indépendamment de la dose et de la fréquence d'administration. (58)

1.2.2 Distribution :

La prégabaline est une molécule faiblement lipophile dont le passage à travers les membranes cellulaires y compris la barrière hémato-encéphalique (BHE) est suggéré fait par un système de transport actif via les transporteurs de type L-amino acid transporter (LAT). (59) Ces derniers sont responsables du transport des grands acides aminés (la phénylalanine, la leucine, l'isoleucine et la valine) à travers le cerveau et l'intestin. (60)

Cette molécule ne se lie pas aux protéines plasmatiques et présente un volume de distribution de 0,5 L/kg. (61)

De plus, la PGB passe dans le lait maternel et peut traverser la barrière placentaire. (62, 63)

1.2.3 Métabolisme :

La prégabaline est caractérisée par un métabolisme négligeable chez l'homme (<2%) et de ce fait elle ne nécessite pas une adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique. (64)
Elle n'affecte pas les enzymes hépatiques telles que le système du cytochrome P450 à doses thérapeutiques et de ce fait a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses.(60)

D'autre part, le dérivé N-méthylé (figure 4) de la PGB étant le principal métabolite de cette dernière retrouvé dans l'urine, représente 0,9 % de la dose utilisée. (65)

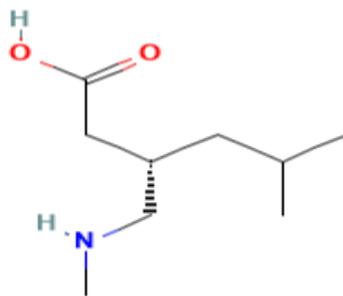


Figure 4: Structure chimique du dérivé N-méthylé de la prégabaline. (66)

1.2.4 Elimination :

L'excrétion de la prégabaline de la circulation générale se fait presque entièrement (environ 98%) par élimination rénale sous forme inchangée. (53)

Cette molécule a une demi-vie relativement courte (environ 6 heures), qui est indépendante de la dose et des administrations répétées. (60)

De plus, la clairance plasmatique de la PGB est presque proportionnelle à la clairance de la créatinine. Par conséquent, la dose doit être ajustée pour les patients dont la fonction rénale est réduite. (53, 67)

1.3 Mécanisme d'action :

Le mécanisme par lequel la prégabaline exerce son activité thérapeutique n'est pas encore entièrement élucidé. (68) Cependant, son principal mécanisme d'action selon les données actuelles repose sur la modulation inhibitrice de l'excitabilité neuronale. (69)

En effet, la PGB se lie spécifiquement et fortement aux protéines ($\alpha 2\delta$ -1 et $\alpha 2\delta$ -2) de la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants (VGCC) de type P/Q présents au niveau des neurones présynaptiques. (70)

Cette liaison a pour conséquent une réduction de l'entrée des ions calcium nécessaire à la fusion membranaire et à l'exocytose des neurotransmetteurs excitateurs dont la noradrénaline (NA), sérotonine, dopamine, glutamate, et la substance P à partir des vésicules présentes au niveau des neurones surexcités. (71) (Figure 5)

Cela entraîne une diminution de la libération de ces neurotransmetteurs aboutissant à la réduction à la fois de l'excitabilité de ces neurones, ainsi que la stimulation des récepteurs postsynaptiques et par conséquent le retour à un état physiologique "normal". (72, 73)

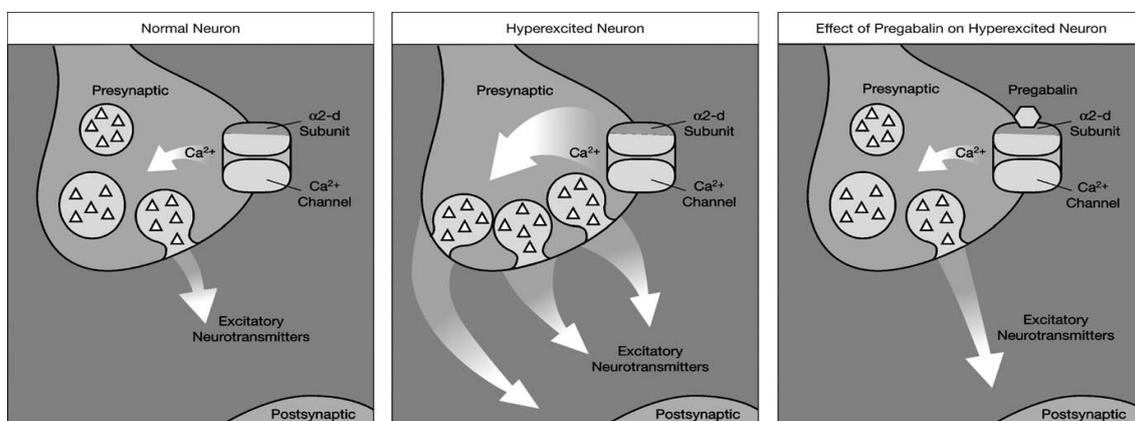


Figure 5 : Mécanisme d'action de la prégabaline. (73)

Par ailleurs, bien qu'elle soit un analogue structural du GABA et qu'elle appartienne aux « Gabapentinoïdes », la prégabaline a une pharmacologie qui ne semble pas être liée directement au système du neurotransmetteur GABA ou à son métabolisme. (74)

De plus, la PGB n'agit pas sur les canaux sodiques ni sur les récepteurs de la sérotonine, de la dopamine, des benzodiazépines et des opiacés. (75)

D'autre part, le mécanisme d'abus de la prégabaline n'est pas encore entièrement connu. Une hypothèse indique qu'en activant les récepteurs D1 postsynaptiques dans le noyau accumbens, la PGB interagit avec le système de " récompense " dopaminergique, qui est associé à la dépendance aux drogues chez l'homme. (76, 77)

1.4 La prégabaline et l'addiction :

La consommation récréative de la prégabaline a augmenté ces dernières années. Ceci est due en partie à cause du développement rapide de la tolérance qu'entraîne cette substance à l'égard de ses effets euphorisants. Ce qui a soulevé le débat sur son potentiel d'abus et de mésusage.(78) Bien qu'initialement sous-estimé, le risque addictogène de cette molécule a été mis en évidence par plusieurs études. En effet, en novembre 2018, la PGB a été ajouté à la liste des substances psychoactives examinées par le 41e conseil économique pour le développement durable (CEDD) de l'OMS, en raison de sa responsabilité en matière d'abus et de dépendance et de son potentiel à causer des dommages sanitaires et sociaux. Elle a été classée comme ayant un "risque d'abus" considérable. Ce dernier semble plus marqué chez les sujets présentant des antécédents de toxicomanie, notamment aux opioïdes.(79-81)

D'autre part, de multiples études ont montré que l'arrêt brutal de la prégabaline peut entraîner des symptômes de sevrage évoquant une dépendance physique, tels que l'insomnie, les maux de tête, l'anxiété, l'hyperhidrose, les nausées et la diarrhée. Mais également des tremblements, des tentatives suicidaires et des hallucinations. (82, 83)

1.5 Symptomatologie de l'intoxication :

La dose journalière maximale recommandée de la prégabaline est de 600 mg/jour, administrée en doses fractionnées. Aux doses thérapeutiques, la prégabaline est bien tolérée. Néanmoins, certains cas d'intoxications aiguës et chroniques ont été rapportés. (79)

1.5.1 Intoxication aiguë :

Les cas d'intoxication aiguë et d'overdose à la prégabaline sont rares, le plus souvent bénins, sauf en cas de poly-intoxication avec en particulier des dépresseurs du SNC (78)

De plus, les données de la littérature décrivent généralement des symptômes légers surtout en dessous de 3000mg chez des patients sans comorbidités. En effet, il s'agit souvent d'une somnolence, tremblements, vertiges, tachycardie, hypotension, et rarement des convulsions ou un coma. (79, 84, 85)

Par ailleurs, Le surdosage de prégabaline peut entraîner dans certains cas un bloc de la conduction auriculoventriculaire (AV) complet, une insuffisance cardiaque décompensée et une

dépression respiratoire en particulier en cas d'association de la PGB aux opioïdes, augmentant ainsi le risque de décès. (86, 87)

1.5.2 Intoxication chronique :

L'abus chronique de la prégabaline, peut induire chez certains utilisateurs une grande variété d'effets dont la plupart semblent être dose-dépendants. Les effets fréquemment signalés étant : la fatigue, la somnolence, les troubles de la mémoire, les étourdissements, l'ataxie, la vision trouble, la sécheresse buccale, l'œdème périphérique et parfois une irritabilité, des tremblements, et des pensées suicidaires. (88, 89)

Cependant, les décès ou les événements graves nécessitant une hospitalisation tels que la fibrose, l'encéphalopathie, l'insuffisance cardiaque, ont rarement été rapportés. (79, 90-92)

D'autre part, la prise chronique de la PGB peut entraîner une prise de poids, une gynécomastie, des troubles sexuels, ainsi que des réactions hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et leucopénie), des éruptions cutanées d'hypersensibilité, et un angioedème, mais aussi une hépatotoxicité bien que son métabolisme hépatique soit négligeable. (88, 93-95)

Des études ont montré également une reprotoxicité et une embryotoxicité dose-dépendante. En effet, l'abus de la PGB peut induire une augmentation des fausses couches spontanées, des naissances prématurées et peut même entraîner des malformations majeures chez le fœtus. (96-98)

1.6 Traitement de l'intoxication :

Actuellement, en l'absence d'antidote spécifique, la prise en charge en cas d'intoxication à la prégabaline diffère selon la gravité et le moment de l'ingestion (99) :

1.6.1 Traitement évacuateur

Une décontamination gastro-intestinale par un lavage gastrique ou du charbon activé dans la première heure suivant l'ingestion, en respectant ses contre-indications. (96, 100)

1.6.2 Traitement symptomatique :

- Une surveillance hospitalière est préconisée en cas de symptômes neurologiques, rénaux cardiaques, ou hépatiques et ce jusqu'à la régression ou la disparition de ces derniers. (96)
- Différentes mesures de traitements sont appliquées à chaque patient en fonction de son cas, dont : antiémétiques, stéroïdes, fluides intraveineux, dopamine ou autres vasopresseurs et le Naloxone en voie intraveineuse (IV) en cas de co-ingestion avec des opioïdes. (96, 100)
- En cas de détresse respiratoire, il doit être discuté de l'intubation pour la mise sous ventilation artificielle. (96)

1.6.2.1 Traitement épurateur :

Une épuration extrarénale par hémodialyse pour les patients comateux ou ventilés avec une fonction rénale diminuée. (99)

2 Tramadol (Tramadol hydrochloride) :

Le tramadol est un analgésique opioïde synthétique qui se présente sous diverses formes galéniques (comprimés, gélules, gouttes, suppositoires et solutions injectables). Il est utilisé dans le traitement des douleurs modérées à modérément sévères aiguës et chroniques. (101-103)

Ce médicament est commercialisé sous la forme de chlorhydrate du mélange racémique d'isomères (1R, 2R)-(+) et d'isomères (1S, 2S)-(-), nommée : Chlorhydrate de Tramadol ou Tramadol hydrochloride. Ce dernier est vendu sous le nom de Amadol, Ultram, Tramagetic et son nom chimique est : (1RS,2RS)-2-[(Diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol hydrochloride. (103, 104)

2.1 Propriétés physicochimiques du tramadol :

- Formule moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2$. (105)
- Masse molaire : 263.381 g/mol. (105)
- Aspect : Solide. (106)
- Point d'ébullition : 406.6 °C. (106)
- Point de fusion : 178-181 °C. (106)
- Constante de dissociation : $pK_a = 9.41$. (104)
- Solubilité : le tramadol est soluble dans l'eau. (106)
- Structure chimique : (Figure 6)

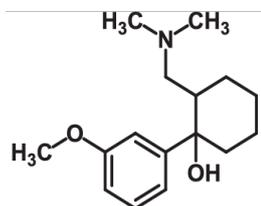


Figure 6 : Structure chimique du Tramadol. (107)

2.2 Toxicocinétique :

Le tramadol peut être administré par voie orale, sublinguale, intranasale, sous-cutanée, rectale, intraveineuse et intramusculaire. (108)

2.2.1 Absorption :

Le tramadol est rapidement et presque totalement absorbé après administration orale. Il présente une pharmacocinétique linéaire dans la gamme de doses de 50-400 mg et subit un métabolisme de premier passage hépatique de 20 à 30%. Par conséquent, sa biodisponibilité orale moyenne après ingestion d'une dose unique se situe entre 68% et 75% pouvant atteindre 90 à 100% après administration de doses itératives. De plus, sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 300 µg/L est atteinte en 2 heures environ, et l'état d'équilibre est atteint au bout de 2 jours. (102, 109, 110)

2.2.2 Distribution :

Le tramadol est caractérisé par une faible liaison aux protéines plasmatiques (20 %) et un volume de distribution total élevé de 306 litres après administration orale, indiquant une haute affinité tissulaire. (111)

De plus, il traverse le placenta et peut être excrété dans la salive et le lait maternel. (112)

2.2.3 Métabolisme :

Le tramadol subit un métabolisme oxydatif hépatique important. Les principales voies métaboliques impliquées comprennent la réaction de O-déméthylation médiée par l'enzyme CYP2D6 du cytochrome P450 (CYP) en O-desméthyltramadol pharmacologiquement actif (M1) et la N-déméthylation catalysée par les enzymes CYP3A4 et CYP2B6 en N-desméthyltramadol inactif (M2). Ces métabolites primaires peuvent être encore métabolisés en trois métabolites secondaires supplémentaires, à savoir le N,N-didesméthyltramadol (M3), le N,N,O-tridesméthyltramadol (M4) et le N,O-didesméthyltramadol (M5). (112, 113)

Ces réactions métaboliques de phase 1 sont suivies par des réactions de conjugaison de phase 2, conduisant à l'inactivation principalement des métabolites M1 et M5 par glucuronidation, sulfatation et hydroxylation. Les enzymes connues impliquées dans ce processus sont les uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronosyltransférases: UGT1A8 et UGT2B7. (109) (Annexe IV)

2.2.4 Elimination :

Le tramadol est éliminé principalement dans les urines (environ 90 % de la dose) et faiblement dans les fèces. En effet, lors d'une administration orale, environ 10 à 30 % de la dose de ce médicament est excrétée dans l'urine sous forme inchangée et 60 % est excrétée sous forme de métabolites. (114, 115)

La demi-vie d'élimination du tramadol est d'environ 6 heures. Elle peut être retardée chez les personnes dont la fonction hépatique ou rénale est diminuée, requérant ainsi une adaptation posologique.(108)

2.3 Mécanisme d'action :

Le tramadol est un opioïde relativement faible dont la structure est apparentée à celle de la codéine et de la morphine. Il est dit atypique car contrairement aux opioïdes traditionnels, il est doté d'un mécanisme d'action analgésique et toxique mixte, agissant à la fois comme agoniste sélectif, de faible affinité pour les récepteurs μ -opioïdes et comme inhibiteur de la recapture des neurotransmetteurs (noradrénaline et sérotonine).(116-118)

Ce double mécanisme d'action peut être attribué aux différences entre les deux énantiomères (+) et (-) du tramadol racémique et leurs métabolites ayant des effets pharmacologiques différents qui soulagent la douleur de manière synergique et complémentaire. (111)

En effet, l'énantiomère (+) du tramadol inhibe principalement le recaptage de la sérotonine, tandis que le (-)-tramadol inhibe préférentiellement le recaptage de la noradrénaline. L'énantiomère (+) du métabolite O-desméthyltramadol (ODT) ayant la plus grande affinité pour les récepteurs μ -opioïdes exerce cependant la plupart des effets opioïdes. (117)

Par ailleurs, ces dernières années, des études montrent que d'autres mécanismes pourraient être impliqués dans l'activité du Tramadol à savoir l'inhibition des récepteurs muscariniques de type M1 et M3, des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et par l'ouverture des canaux K⁺ influençant l'hyperpolarisation des neurones. (118)

2.4 Le tramadol et l'addiction :

Actuellement, le tramadol se positionne sur la deuxième marche de l'échelle analgésique de l'OMS. Bien qu'il soit un opioïde, ce médicament a été caractérisé comme ayant un faible potentiel d'abus, de dépendance et de tolérance par rapport aux opioïdes classiques, en raison de sa faible affinité aux récepteurs opioïdes. (118, 119)

Cependant, l'abus et les surdoses de tramadol, voire les suicides et les décès associés, ont considérablement augmenté durant ces dernières années. (120)

Des études montrent qu'en cas de prise persistante et prolongée du tramadol, une primo dépendance à ce traitement se développe après échec des tentatives d'arrêt. Cet échec est probablement dû à l'apparition de signes de sevrage fréquemment représentés par des signes psychiques de sevrage des opioïdes (y compris un craving), avec parfois des hallucinations, des engourdissements, des picotements, de la confusion, une paranoïa intense, une anxiété élevée, des attaques de panique, ainsi que la désorientation et la dépersonnalisation. (121, 122)

Par ailleurs, diverses études ont conclu que le tramadol produit des effets euphoriques, stimulants et relaxants qui augmentent son potentiel d'abus. (123)

2.5 Symptomatologie de l'intoxication :

La dose journalière maximale recommandée du tramadol est de 400 mg/jour. Son utilisation est largement considérée comme sûre. Cependant, plusieurs cas mortels d'intoxication au tramadol survenant généralement en cas de surdosage ou d'abus pendant une longue période ont été rapportés. De plus, les niveaux de toxicité du tramadol varient de 1 à 2 mg/L, et la concentration létale est considérée comme supérieure à 2 mg/L.(124-126)

2.5.1 Intoxication aigue :

Les symptômes de l'intoxication aiguë par le tramadol correspondent à l'extension de ses effets pharmacologiques et semble être attribuables majoritairement à l'inhibition de l'absorption des monoamines plutôt qu'à ses effets opioïdes. Ils sont principalement dus à des ingestions aiguës intentionnelles de ce médicament. (127, 128)

En effet, des doses de 500 mg et plus de Tramadol peuvent provoquer de l'agitation, de l'hypertension, de la tachycardie et des convulsions. Tandis que pour des doses plus élevées (> 800 mg), le risque de coma et de dépression respiratoire est augmenté.(129)

Par ailleurs, le surdosage de tramadol peut entraîner dans certains cas une insuffisance rénale, hépatique et cardiaque aiguës, une rhabdomyolyse, une hypoglycémie, et rarement un syndrome sérotoninergique (qui apparaît principalement en cas d'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)) et le décès par un arrêt cardiopulmonaire ou dans le cadre d'un surdosage de plusieurs substances. (120, 130-134)

2.5.2 Intoxication chronique :

Les principaux signes d'intoxication chronique au tramadol après administration orale répétée chez l'homme, incluent des symptômes nerveux centraux, allant des vomissements aux convulsions ou éventuellement à des lésions cérébrales anoxiques. (135)

En effet, des études ont montré que le traitement prolongé au tramadol peut engendrer un stress oxydatif dans différents organes en raison de l'élévation des produits de peroxydation lipidique avec inhibition de l'expression des gènes des enzymes antioxydantes entraînant un déséquilibre entre le rapport oxydant/antioxydant et le développement de plusieurs lésions tissulaires. (136, 137)

Par ailleurs, l'utilisation chronique du tramadol peut provoquer également des complications cardiovasculaires et un syndrome sérotoninergique. Les études toxicologiques réalisées sur la reproduction et la mutagénèse ne mettent pas en évidence un risque génotoxique, tératogène ou embryotoxique chez l'homme. (136, 138)

2.6 Traitement de l'intoxication :

Le traitement de l'intoxication au tramadol repose essentiellement sur une prise en charge de soutien, avec un suivi précis. Les symptômes toxiques nécessitant une admission disparaissent généralement dans les 24 heures.(127, 139)

2.6.1 Traitement évacuateur :

L'apparition des symptômes d'intoxication est rapide, la décontamination gastro-intestinale via notamment le charbon actif doit donc être instaurée uniquement chez les patients admis dans les 2 heures suivant l'ingestion et en l'absence de toute contre-indication. (128, 132)

2.6.2 Traitement symptomatique :

- Différentes mesures de traitements sont appliquées à chaque patient en fonction de son cas, dont l'administration d'oxygène supplémentaire, de fluides, une perfusion dextrose hypertonique et du diazépam pour contrôler l'agitation ou les crises. (139, 140)
- Les patients admis doivent être surveillés pour détecter une augmentation de la Créatine phosphokinase (CPK) et une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui peut survenir quelques jours après. (128)
- Certains patients nécessitent une intubation trachéale et une ventilation mécanique et doivent donc être admis dans une unité de soins intensifs. (128)
- La prise en charge du syndrome sérotoninergique repose sur le retrait du médicament coupable et le refroidissement externe. Des agents antisérotoninergiques peuvent être utilisés, dont la cyproheptadine orale ou la chlorpromazine parentérale. (128, 140)

2.6.3 Traitement épurateur :

Selon un rapport de cas, l'insuffisance rénale aiguë secondaire à l'intoxication au tramadol peut être traitée uniquement avec des soins de soutien et sans hémodialyse. (134)

2.6.4 Traitement spécifique :

La naloxone est un antagoniste opioïde connu pour être partiellement efficace pour inverser les effets toxiques du tramadol, en particulier chez les patients souffrant de sédation, de dépression respiratoire et d'apnée. Cependant, il existe des études contradictoires sur son utilisation dans la toxicité du tramadol et son effet sur les crises convulsives. (128, 139, 141)

3 Alpha-pyrrolidinovalérophénone (Flakka) :

L'alpha-pyrrolidinovalérophénone (α -PVP) est un stimulant synthétique utilisé à des fins récréatives et vendu généralement sous forme de poudre, mais aussi sous forme de liquides, de comprimés, de capsules remplies de poudre, de gommes à mâcher ou de buvards. (142-144)

Il appartient à la classe des « cathinones de pyrovalérone » qui sont des cathinones synthétiques de deuxième génération. Ces dernières, souvent appelées « sels de bain », sont une classe de nouvelles substances psychoactives (NPS), dérivées de la cathinone naturelle, qui est l'un des alcaloïdes psychoactifs présents dans la plante de khat (*Catha edulis*). (144-146)

L' α -PVP est plus connu sous le nom de flakka, gravel ou drogue zombie. Il est utilisé sous sa forme de base libre et généralement sous forme de chlorhydrate cristallin. Son nom chimique est le 1-phényl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one. (147, 148)

3.1 Propriétés physicochimiques :

- Formule moléculaire : $C_{15}H_{21}NO$. (149)
- Masse molaire : 231,33 g/mol. (149)
- Aspect : poudre cristalline blanche ou blanc cassé. (144)
- Point d'ébullition : 113 °C. (150)
- Point de fusion : 162–173 °C. (151)
- Solubilité : l' α -PVP est soluble dans l'eau, ainsi que dans les solvants organiques, tels que le méthanol et l'éthanol. (151)
- Structure chimique : (Figure 7)

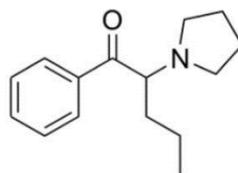


Figure 7 : Structure chimique de l' α -PVP. (152)

3.2 Toxicocinétique :

L' α -PVP peut être ingéré par voie orale, fumé, sniffé, ou utilisé par voie parentérale, rectale et sublinguale. Il peut être aussi vaporisé à l'aide d'une cigarette électronique. (153, 154)

3.2.1 Absorption :

Après administration orale, l'absorption de l' α -PVP est rapide. Les effets psychopharmacologiques apparaissent environs 10 minutes après ingestion d'une dose unique (généralement, entre 15 et 300 mg)) et le pic peut être atteint en 10 à 40 minutes. Ces symptômes peuvent durer 1 à 3 heures et certains d'entre eux peuvent persister pendant des heures, voire plusieurs jours. De plus, l' α -PVP vaporisé est absorbé plus rapidement que par les autres voies et pourrait représenter un risque plus élevé de surdosage. (153, 155)

3.2.2 Distribution :

Les données concernant la distribution de l' α -PVP dans le corps humain sont limitées. En général, la distribution de l' α -PVP est parallèle à celle des autres cathinones synthétiques chez l'homme. (151)

Cependant contrairement à ces dernières les cathinones de pyrovalérone dont l' α -PVP sont hautement lipophiles et ont donc une pénétration élevée de la barrière hémato-encéphalique et un volume de distribution élevé. Cela se traduit par des demi-vies plasmatiques et tissulaires plus longues. (155)

3.2.3 Métabolisme :

L' α -PVP subit un métabolisme hépatique important via différentes voies. En effet, plusieurs métabolites ont été décrits dans la littérature. Les principaux retrouvés chez l'homme sont le β -hydroxy- α -PVP et le lactame α -PVP. (155)

Il a été suggéré que la phase 1 implique principalement une hydroxylation de la chaîne latérale via les isoenzymes du cytochrome P450 suivie d'une déshydrogénation en la cétone correspondante et une hydroxylation de la position 2 du cycle pyrrolidine suivie d'une déshydrogénation pour former le lactame. (153)

Une autre voie a été décrite. Elle consiste en la dégradation du cycle pyrrolidine en amine primaire correspondante, l'hydroxylation du cycle phényle, très probablement en position 4, et l'ouverture du cycle pyrrolidine en l'acide carboxylique correspondant. (153)

Par ailleurs, la phase 2 du métabolisme consiste en une réaction de conjugaison de certains métabolites hydroxy issus de la phase 1 par glucronidation, sulfatation ou acylation. Les métabolites résultants vont être excrétés sous forme de conjugués dans l'urine. (156) (Annexe V)

3.2.4 Elimination :

Selon une étude réalisée sur 19 échantillons d'urine provenant d'un réseau de consommateurs de l' α -PVP, la concentration extrêmement élevée de l' α -PVP et de ses métabolites (2"-OH- α -PVP + 2"-oxo- α -PVP) dans l'urine, ainsi que leurs concentrations comparativement élevées dans les reins ont révélé que l' α -PVP était rapidement excrétée dans l'urine par les reins. (153)

3.3 Mécanisme d'action :

L' α -PVP a des effets stimulants semblables à ceux de la cocaïne, et de la méthamphétamine, ainsi qu'un effet renforçateur plus fort que celui des autres « sels de bain » et de la cocaïne. (146)

Il agit principalement comme un puissant inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline avec une action nettement plus faible sur le transporteur de la sérotonine (SERT). (157)

Comme d'autres psychostimulants (y compris les cathinones synthétiques), il a été rapporté que l' α -PVP favorise l'auto-administration de manière dose-dépendante et stimule la libération de dopamine, provoquant une augmentation de l'activité locomotrice médiée en partie, par les récepteurs D1 et D2. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que l' α -PVP a un potentiel d'abus élevé et produit des effets psychostimulants puissants. (142, 157, 158)

Des études montrent également que l' α -PVP active le système de récompense en augmentant les niveaux extracellulaires de dopamine dans la coquille du noyau accumbens, provoquant éventuellement un renforcement positif chez la souris. (159)

3.4 L' α -PVP et l'addiction :

Aujourd'hui, l' α -PVP est une substance étroitement contrôlée, actuellement inscrite à l'annexe I par le Drug Enforcement Administration (DEA) aux États-Unis. Elle est interdite dans de nombreux pays, mais elle est toujours disponible sur le marché des drogues illicites. (160, 161)

La "Flakka" est rapidement devenue un médicament de choix en raison de sa facilité de préparation et de son faible coût. En effet, d'après les informations disponibles, il est probable que l' α -PVP se présente comme une alternative moins chère à la méthamphétamine, à la cocaïne et à d'autres drogues ayant un mécanisme d'action similaire avec un grand risque d'abus lié à ses effets psychostimulants puissants. De plus, elle a été fréquemment associée à des cas de polytoxicomanie et comme avec d'autres cathinones synthétiques, elle induit des effets tels qu'une augmentation de l'énergie, de l'euphorie, de la sociabilité, des expériences sensorielles intensifiées, et l'augmentation de la libido. (144, 155, 162, 163)

Par ailleurs, les études sur la tolérance et le sevrage de l' α -PVP chez l'homme font encore défaut. Cependant comme plusieurs autres drogues faisant l'objet d'abus, l'arrêt de consommation de l' α -PVP peut induire un syndrome de sevrage. Les signes courants de sevrage rapportés comprennent : la dépression, l'anxiété, les tremblements, les troubles du sommeil, la paranoïa, la dysphorie, le manque de motivation et l'irritabilité. (144, 151)

3.5 Symptomatologie de l'intoxication :

La popularité croissante de l' α -PVP a entraîné des cas de surdosage, des intoxications et parfois même des décès liés à sa consommation. De plus, les effets cliniques et toxiques de cette cathinone synthétique dépendent de l'individu, de la dose et de la voie d'administration. (144, 164)

3.5.1 Intoxication aigue :

L' α -PVP est une substance psychoactive, potentiellement toxique. Elle est capable de produire une toxicité sympathomimétique et provoquer un délire agité caractérisé par des hallucinations, de l'agressivité, de l'agitation et souvent de l'automutilation et des comportements violents conduisant au suicide ou à l'homicide d'où le nom "Droge zombie". (153, 160, 165)

Il a été rapporté que dans les intoxications aiguës liées à l' α -PVP, la tachycardie, l'hypertension, l'acidose, l'hyperthermie, l'agitation, les hallucinations, le délire et la mydriase sont particulièrement fréquents, notamment lorsque les concentrations sanguines sont supérieures à 100-200 ng/mL. L'hyperthermie peut mettre la vie du consommateur en péril et entraîner un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance rénale qui peut être également due à une rhabdomyolyse, ainsi qu'une coagulation intravasculaire disséminée, un dysfonctionnement hépatique et la mort. (155)

D'autres signes d'intoxication dus à l'abus de Flakka ont été signalés tels que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la fièvre, les paresthésies, les tremblements, les convulsions, les palpitations, la dyspnée, la vasoconstriction, et parfois un accident vasculaire cérébral, un œdème cérébral, une arythmie, un Infarctus du myocarde (IDM) et une myocardite. (162)

3.5.2 Intoxication chronique :

Les effets chroniques potentiels sur la santé humaine dues à l'utilisation prolongée de l' α -PVP restent à ce jour inconnus. (166)

Une hypothèse stipule que le fait que l' α -PVP produit des métabolites dotés d'un pouvoir mutagène permet d'attribuer également à cette cathinone synthétique la capacité d'induire des aberrations chromosomiques, aggravant son profil de toxicité, notamment à long terme. (163)

Par ailleurs, il a été rapporté que l'utilisation à long terme et à forte dose de la Flakka peut induire un stress oxydatif, principalement sur les cellules neuronales (163)

3.6 Traitement de l'intoxication :

Actuellement, il n'existe pas de recommandations spécifiques disponibles pour le traitement des intoxications à l' α -PVP. En l'absence d'antidote pertinent pour l'exposition aux cathinones, les mesures thérapeutiques sont principalement axées sur les soins de support et le contrôle de l'agitation comme pour les autres stimulants. (153, 154)

En effet, les benzodiazépines doivent être utilisées pour traiter l'agitation et les crises associées. Si les patients sont sévèrement agités ou agressifs, des antipsychotiques peuvent être utilisés en complément. (154)

Par ailleurs, un refroidissement agressif est indiqué en cas d'hyperthermie et une fluidothérapie doit être instaurée en cas de déficit volumique ou d'insuffisance rénale aiguë. De plus, la ventilation mécanique peut être nécessaire dans certains cas, contrairement aux contentions physiques qui bien que nécessaires selon certains auteurs, elles doivent être évitées surtout en cas de signes du syndrome de délire agité. (155)

4 Le protoxyde d'azote (proto /gaz hilarant) :

Le protoxyde d'azote (N₂O) est un gaz médical utilisé depuis longtemps en médecine pour ses propriétés anesthésiques et analgésiques et comme gaz propulseur dans l'industrie alimentaire. Par ailleurs il est inhalé pour des fins récréatives à cause de ses effets euphorisants et anxiolytiques. (167-169)

Le protoxyde d'azote est couramment appelé « proto » dans le langage de la rue, il est aussi connu sous le nom de gaz hilarant, oxyde de nitrogène, monoxyde de diazote. (168, 170, 171)

4.1 Propriétés physicochimiques :

- Formule moléculaire : N₂O. (169)
- Masse molaire : 44.013. (171)
- Aspect : c'est un gaz incolore de saveur et odeur légèrement sucrées, non irritant et non inflammable. (172, 173)

- Point d'ébullition : -88.48 °C. (171)
- Point de fusion : -90.81 °C. (171)
- Solubilité : légèrement soluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol, l'éther éthylique et acide sulfurique. (171)
- La pression de vapeur : 51.3 atm. (171)
- Structure chimique : (Figure 8)

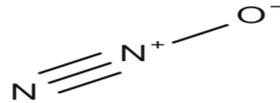


Figure 8 : Structure chimique du protoxyde d'azote. (174)

4.2 Toxicocinétique :

Après inhalation, le protoxyde d'azote est rapidement absorbé par les poumons et distribué dans le sang sous forme dissoute. Comme le N₂O est un gaz alvéolaire sa distribution se fait selon un gradient de pression, avec atteinte d'équilibre lorsque la pression partielle alvéolaire et la pression du sang soient similaires. (173)

Le coefficient de partage sang /gaz du N₂O est faible (0,47) donc il est faiblement soluble dans le sang, ce qui explique l'atteinte très rapide d'équilibre dans les tissus hautement vascularisés (cerveau, cœur, reins ...). Par conséquent il y aura une augmentation des concentrations et de la pression partielle alvéolaire des autres gaz (effet de concentration) facilitant leur diffusion et leur distribution dans l'organisme (effet du second gaz). (168, 173, 175)

En outre, le protoxyde d'azote ne subit pas de métabolisme systémique. Il est rapidement et essentiellement éliminé par voie pulmonaire et de manière négligeable par voie cutanée, retrouvé ensuite sous forme inchangée dans l'air expiré, le sang et les urines. (169, 173)

4.3 Mécanisme d'action :

Malgré sa longue histoire d'utilisation comme anesthésique et analgésique, le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas entièrement compris. Cependant plusieurs auteurs évoquent une interaction avec le système opioïde endogène. (169, 175)

L'effet anesthésique du N₂O est probablement lié à son activité inhibitrice sur les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du système nerveux central, entraînant une élévation de la sécrétion de corticotropin-releasing factor (CRF) par l'hypothalamus. Celle-ci est responsable d'une libération d'opioïdes endogènes au niveau spinal via leurs récepteurs mu, kappa, sigma

et delta. Par la suite une modulation de la transmission du message douloureux entre les neurones centraux et périphériques des voies ascendantes nociceptives responsables de l'effet analgésique du N₂O. (168, 169, 173, 176)

De plus, l'effet anxiolytique pourrait être la conséquence d'une activation des neurones gabaergiques de la moelle épinière via les récepteurs α 1 adrénergiques. (173, 177)

D'autre part, une étude a dévoilé que les effets anti nociceptifs du N₂O sont également médiés par des récepteurs type dopamine D₂-like situés dans le noyau accumbens, impliqué dans le système de récompense. (177)

4.4 Le protoxyde d'azote et l'addiction :

Bien qu'il ne soit pas possible d'assurer que le protoxyde d'azote interagit sans ambiguïté sur le système opioïde endogène pour produire une addiction, une quantité considérable de preuves aboutissent à la conclusion que le gaz pourrait bien interagir de manière directe sur les récepteurs opioïdes. De plus, une tolérance croisée a été décrite de longue date avec la morphine. (177, 178)

Pour l'auteur Gilman le potentiel toxicomanogène de l'oxyde nitreux est évident mais très faible en le comparant avec les autres substances addictives. En outre, il insiste sur la fréquence d'association avec les autres substances addictives, ce qui ne permet de conclure à son potentiel addictif, même après deux siècles d'utilisation. (169)

Cependant, les effets recherchés par les utilisateurs (généralement adolescents et jeunes adultes) sont notamment l'euphorie, les distorsions perceptives (auditives, visuelles, etc.), l'excitation, la dissociation, le « flottement » et la désinhibition qui disparaissent généralement en quelques minutes (2-3 minutes), et se traduisent souvent par des prises répétées. (170, 175)

4.5 Symptomatologie de l'intoxication :

La toxicité aiguë et chronique du N₂O est aujourd'hui principalement rencontrée dans les abus récréatifs, liés ou non à la toxicomanie. (169)

4.5.1 Intoxication aiguë :

La sévérité des manifestations cliniques d'intoxication aiguë après mésusage dépend de la dose absorbée et des substances apparentées. (169)

Des manifestations aiguës peuvent apparaître comme : les nausées, les céphalées, la confusion, les étourdissements, les hallucinations, l'anxiété, les convulsions, les troubles visuels, les picotements ou l'engourdissement des membres. (170, 179)

Par ailleurs, l'inhalation de grandes quantités de N₂O sous pression directement à partir d'une cartouche ou d'un cylindre, ou l'utilisation d'un équipement inadapté, peut provoquer un pneumothorax, un pneumo-médiastin et une perforation tympanique. De plus, le N₂O est plus diffusible que l'azote donc il peut remplir rapidement les cavités expansibles (plèvre, tube digestif...) et peut entraîner une augmentation de la pression dans les cavités rigides. (176)

En outre, à des concentrations supérieures à 66 %, une perte de conscience se produit, exposant les personnes à un risque de chutes graves. De même, à cette concentration de protoxyde d'azote, les réflexes protecteurs de la toux et du larynx ne sont plus conservés exposants à un risque d'inhalation de vomis. (169)

Les complications majeures de l'intoxication aiguë sont bien identifiées : un décès par hypoxie, une asphyxie aiguë accidentelle, une arythmie cardiaque soudaine et une mort subite. (172, 173)

4.5.2 Intoxication chronique :

La toxicité chronique associée à l'utilisation de N₂O est principalement attribuée au déficit fonctionnel de la vitamine B12, bien qu'il n'existe pas de dose toxique à long terme qui soit bien définie. (170, 173)

Cependant, l'abus à long terme du protoxyde d'azote peut être associé à des lésions neurologiques invalidantes telles qu'une myélonuropathie, une polyneuropathie motrice-sensorielle, une dégénérescence combinée du cordon (SACD) et une démyélinisation des neurones. (167, 172, 175, 180)

Les premiers symptômes peuvent être tardifs et se manifestent par une faiblesse des membres inférieurs, des troubles de l'équilibre, des paresthésies des extrémités et du tronc, une myélopathie ou troubles cognitifs et éventuellement un signe de Lhermitte positif (sensation de choc électrique lorsque le cou est fléchi vers l'avant). (170, 179)

En outre, l'exposition prolongée au N₂O est également associée à des manifestations psychiatriques telles que les hallucinations, les dépressions, l'hypomanie. De plus un déficit hématologique peut survenir (Anémie mégalo-blastique et pancytopenie). (167, 172, 180)

Cette toxicité est le résultat de l'oxydation irréversible des ions cobalt de la vitamine B12 (cobalamine). Ce qui entraîne l'inhibition de la méthionine synthase, qui utilise la forme réduite de la vitamine B12 pour le transport d'un groupe méthyle essentiel à la synthèse de l'ARN (acide ribonucléique), de l'ADN (acide désoxyribonucléique), de la myéline et des catécholamines. De plus une réduction du 5- méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate et un

blocage du recyclage de l'homocystéine en méthionine qui joue un rôle dans la méthylation des protéines de la myéline (Annexe VI). (167, 172, 173, 176)

Par ailleurs, l'élévation de l'homocystéinémie peut être responsable de la survenue de thromboses veineuses et artérielles, d'un dysfonctionnement endothélial et d'une augmentation de l'incidence des pathologies cardiaques. (173, 176)

4.6 Traitement de l'intoxication :

En cas d'intoxication aiguë, chaque complication doit être prise en charge indépendamment de l'exposition au N₂O. En cas d'abus récréatif, un traitement de l'addiction doit être prodigué systématiquement, y compris en situation d'urgence, pour que le patient soit conscient des risques liés à cette pratique et l'accompagner dans sa désintoxication. (173)

Pour les intoxications chroniques, le traitement prophylactique par supplémentation en vitamine B12 chez les utilisateurs chroniques de N₂O ne semble pas prévenir les complications neurologiques. D'ailleurs ce type de traitement est à la base de la résolution éventuelle des troubles neurologiques causés par la consommation excessive de ce gaz. (170, 173)

Cependant, certains auteurs incitent à un bilan neurologique en cas de suspicion d'usage massif de l'oxyde nitreux avec un sevrage complet dans le cadre de la prise en charge thérapeutique. (170, 173)

Par ailleurs, une prise en charge en addictologie doit être automatiquement proposée, de même qu'une rééducation physique surtout en cas d'atteintes neurologiques graves. (173)

5 La DMT :

La N,N-diméthyltryptamine (DMT) est un alcaloïde indole dérivé de l'acide aminé tryptophane. Il est omniprésent dans les plantes sud-américaines y compris *P. viridis*, *Desmanthus illinoensis*, *M. hostilis* et *Phalaris aquatica*, combiné avec d'autres produits végétaux contenant de la bêta-carboline, puis bu sous forme de thé appelé ayahuasca dans le cadre de rituels chamaniques. (181, 182)

Cette substance a été synthétisée pour la première fois en 1931 par le chimiste canadien Richard Manske. Ensuite, elle a été évaluée pour ses effets pharmacologiques humains en étant une tryptamine endogène naturelle présente dans le cerveau des mammifères, qui joue un rôle important dans de nombreux processus du système nerveux périphérique et central en agissant comme neurotransmetteur. (183-185)

5.1 Propriétés physicochimiques :

La DMT est une molécule lipophile ($\log P : 2,573$) avec un squelette structurel plutôt petit [Poids moléculaire (MW) : 188,27 g/mol]. Sous sa forme de base libre (généralement utilisée pour l'inhalation), la DMT peut être vue sous forme de cristaux clairs ou blancs. Il a un point de fusion (Mp) de 44,6 ° C à 46,8 ° C, une valeur de pK de 8,68 et n'est soluble que dans les acides acétiques et minéraux dilués (Figure 9). (182)

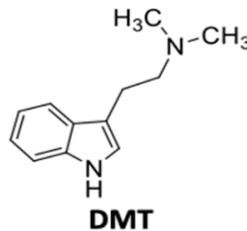


Figure 9: Structure chimique de la N-N-Diméthyltryptamine. (182)

5.2 Toxicocinétique :

La DMT possède une faible biodisponibilité orale à cause de son inactivation par la monoamine oxydase (MAO). Pour cela l'administration par injection (voies intraveineuse ou intramusculaire) ou la fumée (vaporisation et inhalation), permet d'éviter en partie le métabolisme du premier passage hépatique. De sorte que le début d'apparition d'effets a tendance à être rapide (en 1 minute), l'effet maximal est atteint en 2 à 5 minutes et la durée d'action est courte (20 à 60 minutes). (181, 183, 184)

5.3 Mécanisme d'action et effets :

L'action agoniste du DMT sur les récepteurs de la 5-HT n'est pas sélective. Elle a une affinité plus au moins élevée pour les sous types 5-HT1 et 5-HT2. De plus elle semble interagir avec d'autres récepteurs tels que les récepteurs de la sérotonine et glutamate. (183, 184)

En effet, Il y a beaucoup de spéculations sur le rôle du DMT dans les états de conscience naturellement altérés, tels que la psychose, les rêves, la créativité, l'imagination, les troubles religieux et/ou phénomènes psychiques et expériences de mort imminente. Néanmoins, elle est connue pour produire des effets psychédéliques brefs mais intenses tels que les hallucinations, les distorsions spatiales, les troubles de la pensée et de la parole ainsi que l'euphorie suite à une administration intramusculaire. (182, 183, 185)

De plus, la DMT présente un léger effet stimulant, accompagné de changements physiologiques tels qu'une augmentation du rythme cardiaque, de la pression artérielle et du diamètre de la pupille. (183)

Chapitre III : Analyse des drogues

La consommation de substances psychoactives (SPA) licites ou illicites est en augmentation. Diagnostiquer des patients à partir de leur interrogatoire est souvent difficile, ce qui peut justifier un dépistage biologique. (186)

1 Dépistage des drogues :

Chaque drogue consommée laisse des traces dans l'organisme qui, selon l'état, se retrouvent dans le sang, l'air expiré, la salive, la sueur, les cheveux et l'urine. Cette dernière représente le milieu le plus utilisé pour le dépistage des drogues.

Des traces de ces produits peuvent également être trouvées dans le cerveau, mais il n'existe pas de techniques de dépistage pour cela. Ces traces persistent après la période où la drogue a un effet sur la sensation et la perception. Des tests de dépistage de drogues légales ou illégales permettent d'identifier et éventuellement de mesurer leur présence dans l'organisme. Selon la quantité consommée, le métabolisme de l'hôte et le type de produit, le test peut retrouver ces traces quelques minutes, heures ou semaines après la consommation. (187)

2 Le prélèvement urinaire :

Le dépistage des drogues se fait le plus souvent dans l'urine pour deux raisons : Tout d'abord, les prélèvements ne nécessitent pas de personnel médical, contrairement aux tests sanguins ; le prélèvement est plus simple, non invasif et moins coûteux. Ces techniques sont alors plus faciles à mettre en œuvre, donc les résultats peuvent être obtenus plus rapidement. (187)

Tous les tests de dépistage rapide actuels sont conçus pour l'urine qui contient essentiellement des concentrations élevées de produits métaboliques. Cependant, les inconvénients de cet environnement sont nombreux. Une réaction positive dans les urines ne pourra pas distinguer une consommation récente d'une consommation d'il y a quelques jours, voire des semaines dans le cas de la marijuana. De plus, la collecte d'urine peut être humiliante et le potentiel d'adultérations est abondant et bien connu des toxicomanes. (188)

La collecte des urines doit avoir lieu dans un local spécialement réservé à cet effet. Il s'agit d'une chambre d'échantillonnage simplifiée comprenant une salle de bain sans lavabo, qui doit être séparée de la salle de bain, c'est-à-dire que l'eau du robinet ne peut pas être utilisée pour diluer les échantillons.

Après consentement du patient, les prélèvements doivent être effectués en présence d'un responsable médical. (26)

L'urine est collectée dans des tubes à essai pour ECBU ou dans des flacons propres "jetables" en plastique ou en verre transparent, qui seront étiquetés avec le nom, le prénom, la date et l'heure de la collecte.

Le volume collecté doit être d'au moins 10 ml. (189)

Les échantillons seront envoyés au laboratoire immédiatement à + 4°C.

Le stockage est possible :

- 4 heures après prélèvement à température ambiante.
- Jusqu'à 7 jours à +4°C.
- Congelé si l'analyse est retardée. (26)

3 Les techniques de dépistage des drogues dans les urines :

Il existe plusieurs techniques de détection et de confirmation.

3.1 Les techniques de détection :

Ce sont des méthodes de dosages immunologique appelées également Immuno-essai. Les tests d'analyse immunologique sont basés sur la réaction d'un antigène (molécule ou famille chimique cible : médicaments, stupéfiant) avec un anticorps (AC). On utilise des réactions de compétition, en phases hétérogènes, avec des étapes de séparation : Enzyme Immuno Assay (EIA), Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), Radio Immuno Assay (RIA), tests unitaires par immunochromatographie, ou en phase homogène sans aucune étape de séparation des formes libres des formes liées : Kinetic Interaction of Microparticules in Solution (KIMS), Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT), Clone Enzyme Donor Immuno Assay (CEDIA), Fluorescence Polarisation Immuno Assay (FPIA). (190)

- **Technique radio-immunologique (RIA) :**

Elle est basée sur la compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et le même médicament fixé par un radio-isotope en excès, pour la fixation sur l'anticorps.

- **Technique immuno-enzymatique (EIA) :**

Elle est similaire à la RIA, sauf que le marqueur est une enzyme au lieu d'un radio-isotope.

- **Technique Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) :**

Elle met en évidence la réaction antigène – anticorps (Ac1-Ag) en raison de la réaction colorée produite par l'action d'une enzyme (E) préalablement fixé à un deuxième anticorps (Ac2) sur un substrat (réactif d'Ellman).

- **Technique Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) :**

Elle repose sur des principes immunologiques analogues à ceux utilisés dans la technologie Elisa. Cependant, dans la méthode Emit, l'enzyme est attachée à un ligand marqué par un anticorps, ce qui entraîne un changement conformationnel de l'enzyme.

- **Technique Fluorescence Polarisation Immuno Assay (FPIA) :**

Elle est basée sur la mesure de la quantité de la lumière polarisée émise lorsqu'une substance fluorescente est excitée par un rayon lumineux aussi polarisé. (191)

- **Technique Kinetic interaction of microparticules in solution (KIMS) :**

La procédure KIMS utilise des conjugués médicamenteux liés à des microparticules qui forment un réseau lorsqu'un anticorps médicamenteux est ajouté, et l'absorbance augmente à mesure que le conjugué se lie à l'anticorps. Lorsqu'un échantillon d'urine contenant le médicament d'intérêt est ajouté, le médicament libre dans l'échantillon entre en compétition avec le conjugué pour les sites de liaison d'anticorps. Cela inhibe la formation du réseau et réduit l'absorbance proportionnellement à la quantité de médicament libre. (192)

- **Technique de détection rapide :**

Le test de dépistage urinaire multi-drogues (Cup) est un dosage immunologique basé sur le principe de la liaison compétitive. Au cours du test, l'échantillon d'urine migre par capillarité. Une ligne colorée apparaîtra toujours au niveau de la région de la ligne du contrôle (C) et si la drogue est présente dans l'échantillon d'urine au-dessous du seuil de détection, une autre ligne colorée visible apparaîtra dans la région de la ligne de test (T). (26) (Annexe VII)

3.2 Les techniques de confirmation :

Ce sont des techniques chromatographiques qui sont couramment utilisées : chromatographie sur couche mince (CCM), chromatographie en phase gazeuse (GPC), chromatographie liquide à haute performance (HPLC) combinée à la spectrométrie de masse (SM), et la chromatographie gazeuse/SM. Cette dernière est considérée comme une méthode de référence. (191, 193)

4 Falsification des urines :

4.1 Dilution :

Cela comprend l'ajout de liquide à l'urine excrétée au moment de la collecte pour réduire la concentration de drogues en dessous de la valeur seuil pour le test de dépistage. Des substances et de nombreuses tisanes (Herbaltea (klean tea®), Detoxifying Carbohydratedrink®),

Eliminator®) et leur protocole d'utilisation sont vendus sur Internet à l'étranger pour augmenter la vitesse d'élimination des drogues et nettoyer leurs organismes. (194)

La plupart des laboratoires considèrent que l'urine est diluée lorsque :

- La créatinine est inférieure ou égale à 5 mg/dl.

- La gravité est inférieure ou égale à 1,001.

4.2 Substitution :

La substitution consiste à remplacer l'urine "positive" au moment de la collecte en changeant le flacon de collecte ou en dissimulant un réservoir souple contenant de l'urine sans drogue sur le corps. (195)

4.3 Adultération :

4.3.1 Adultération in vitro :

L'adultération in vitro implique l'ajout de substances dites adultérantes à l'urine excrétée. Les principaux adultérants découverts aujourd'hui sont :

- **Les nitrites** : Sous forme de poudre, qui se dissout rapidement dans l'urine et ne modifie pas la température de décharge, le potentiel hydrogène (pH) ou la créatinurie. Les nitrites agissent par un mécanisme oxydatif qui augmente avec l'acidité de l'urine. Cela explique pourquoi un test de dépistage effectué sur le terrain peut être positif, tandis qu'un test de confirmation effectué quelques jours plus tard peut être négatif. (196)

- **Chlorochromate de pyridinium (PCC)** : Le mécanisme d'action n'est pas clair, pour certains auteurs, ils agissent en abaissant le pH. Pour d'autres, ils agissent selon un mécanisme d'oxydation similaire à celui des nitrites, et conduisent à des faux négatifs dans de nombreux tests immunochimiques. (197, 198)

De nombreuses études ont montré l'efficacité du PCC dans la falsification des tests d'urine, y compris la marijuana, les opioïdes, la cocaïne et les amphétamines. Les produits contenant de la pyridine sont les produits les plus vendus sur Internet. (199)

- **Le « Stealth® »** : est un mélange de deux composants, la peroxydase et le peroxyde, qui agissent en oxydant la drogue et ses métabolites. Son efficacité a été démontrée pour toutes les techniques de détection du cannabis, mais pas pour la cocaïne, les barbituriques, la phéncyclidine (PCP) et les amphétamines. L'efficacité des opioïdes est hétérogène et dépend de la concentration utilisée. (196)

- **L'eau de javel et autres oxydants** : C'est l'un des adultérants les plus puissants. Même en CPG/SM, de petites quantités (à partir de 8 µL/ml) de forme concentrée suffisent pour négativer

la plupart des tests de dépistage de cannabis, amphétamines, barbituriques, benzodiazépines, cocaïne, opioïdes et PCP. (200)

- **Les acides et les bases :**

- Ammoniaque : Il masque de manière unique et variable la présence de cannabis et de PCP.
- Soude (NaOH) : Elle agit par l'oxydation du cannabis et une augmentation du pH. (201)
- Vinaigre et jus de citron : En abaissant le pH de l'échantillon, le vinaigre et le jus de citron masquent la présence de marijuana et d'amphétamines. Ces substances sont facilement détectées par la mesure du pH et de l'odeur. (202)

- **Détergent et savon :** Ils modifient le pH de l'échantillon et peuvent provoquer des faux négatifs et des faux positifs. (203, 204)

- **Collyre (chlorure de benzalkonium) :** C'est un vasoconstricteur qui est utilisé pour l'irritation des yeux. La présence de chlorure de benzalkonium dans ce produit entraînerait un test cannabis négatif. (205)

- **Le glutaraldehyde :** C'est un antiseptique retrouvé dans plusieurs préparations pharmaceutiques et hospitalières. Le mécanisme d'action prétendu est l'inactivation de la réaction enzymatique EMIT. (206)

4.3.2 Adultération in vivo :

L'adultération d'urine in vivo est l'absorption d'un produit chimique, le plus souvent médicamenteux, avant le prélèvement urinaire, ce qui réduit la concentration dans l'urine du produit testé. Exemples : l'aspirine, l'ibuprofène, les imidazolés, les vitamines B2 et B3.

- L'ibuprofène : Peut interférer avec les tests HPLC/SM en provoquant la méthylation du cannabis. (207)

- Le métronidazole : Peut rendre les résultats faux pour les opiacés, les benzodiazépines, la cocaïne, les amphétamines et la méthadone en raison de son absorbance élevée. (208)

- La vitamine B2 : du fait de sa fluorescence peut causer des interférences en technique FPIA. (209)

- Acide niflumique : Le risque de faux positifs en cas de dépistage urinaire de cannabis, notamment par la technique KIMS, chez les patients traités par l'acide niflumique est réel, bien que rarement rapporté. (210)

- Les antitussifs : peuvent donner des résultats faux positifs pour un dépistage d'opiacés et/ou du PCP notamment le dextrométhorphone qui est un ingrédient actif de Robitussin, Delsym et d'autres antitussifs comme la pholcodine et la codéine. (211, 212)

5 Les tests de dépistage des adultérations :

La plupart des entreprises qui effectuent des tests de dépistage d'urine pour la médecine du travail recherchent également une éventuelle falsification. La vérification classique comprend :

- La couleur des urines
- Le pH
- La température (dans les minutes suivant le prélèvement)
- La créatinurie
- La gravité spécifique
- La présence d'agents oxydants (eau de javel, glutaraldehyde, nitrites, pyridine)

Il existe des bandelettes pour le dépistage des adultérations avec des zones réactives pour le pH, la créatinine, la gravité spécifique. (186) (Figure 10)



Figure 10 : Bandelettes urinaires pour le dépistage des adultérants. (26)

Travaux réalisés

Chapitre I : Matériels et méthodes

1 Présentation de l'étude :

1.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive à visée analytique portant sur un questionnaire évaluant les connaissances et la consommation des nouvelles drogues et des tendances récentes ainsi que le dépistage urinaire au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen durant l'année 2021/2022.

1.2 Objectifs de l'étude :

1.2.1 Objectif principal :

Evaluer la consommation des nouvelles drogues et tendances récentes chez la population du service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

1.2.2 Objectifs secondaires :

- Evaluer les connaissances des nouvelles drogues et tendances récentes chez la population psychiatrique.
- Dépister au niveau urinaire les drogues consommées chez la population d'étude.
- Evaluer l'intérêt du dépistage urinaire dans la prise en charge de cette population.
- Faire une campagne de sensibilisation sur la toxicomanie via un dépliant au niveau du service de psychiatrie.

1.3 Durée et lieu d'étude :

Notre étude s'est étalée sur une période d'environ un mois et demi, allant du 5 Janvier au 27 Février 2022 au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen pour le recrutement des patients, et au niveau du service de toxicologie du CHU Tlemcen pour le dépistage urinaire des drogues.

1.4 Population d'étude :

La population d'étude est composée de l'ensemble des patients âgés entre 14 et 75 ans venant consulter au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen durant notre période d'étude.

Nous nous sommes fixées un objectif de 100 patients pour cette étude.

- **Les critères d'inclusion :**

Sont inclus dans l'étude les patients :

- Ayant consulté au niveau du service de psychiatrie.
- Tout genre confondu.
- Ayant accepté de répondre au questionnaire.
- Habitant dans la wilaya de Tlemcen.

- **Les critères de non inclusion :**

Sont non inclus dans cette étude les patients :

- Présentant un handicap incompatible avec la compréhension du questionnaire.
- Ayant refusé de participer à cette étude

1.5 Recueil d'informations :

Les informations ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire préétabli (annexe VIII)

Ce dernier est rédigé en langue française, comportant 19 items, répartis en quatre rubriques :

- **Première rubrique :** comporte des renseignements sur le nom, prénom du patient.
- **Deuxième rubrique :** comporte des questions sur les informations sociodémographiques (sexe, âge, statut matrimonial, niveau d'instruction, profession, habitat)
- **Troisième rubrique :** nous permet de connaître le niveau de connaissance des patients sur les différentes drogues citées.
- **Quatrième rubrique :** s'intéresse plus particulièrement aux consommateurs des drogues citées. Cette dernière comporte des questions sur la ou les substance(s) consommée(s), l'âge de première consommation, les raisons de la première consommation, les voies

d'administration, la source, les occasions, les symptômes survenant après consommation et arrêt de consommation, la fréquence de consommation, la fréquence du besoin irrésistible à la consommation, les tentatives à diminuer ou arrêter la consommation.

La méthode « face à face » a été suivie pour remplir le questionnaire avec les patients ayant accepté de participer à l'enquête après leur avoir expliqué son objectif.

1.6 Prélèvement et conservation :

Les patients interrogés, ayant accepté de faire le prélèvement urinaire ont été dirigés au service de toxicologie où ils ont reçu leurs tubes de prélèvement.

Ces tubes ont été préalablement identifiés à l'aide d'un numéro d'ordre de prélèvements.

Les prélèvements urinaires ont été recueillis immédiatement ou ultérieurement selon la disponibilité des patients et / ou les exigences du service de toxicologie.

Les échantillons ont été conservés au réfrigérateur à 2-8°C avant leur analyse.

1.7 Paramètres étudiés, expression et interprétation des résultats :

Les substances analysées sont : les benzodiazépines, l'ecstasy, les opiacées, la cocaïne, le tramadol et le THC.

Les résultats obtenus ont été exprimés en nanogrammes par millilitre de sang (ng/ml).

L'interprétation de ces résultats est qualitative. Elle s'est faite en comparant ces derniers aux seuils de positivités correspondants à chaque drogue. (tableau IV)

Tableau IV : Seuils de positivité et de quantifications des drogues urinaires.

Drogues	Seuils de positivité (cut off)	Limites de quantification
Benzodiazépines	200 ng/ml	15 ng/ml
MDMA	300 ng/ml	75 ng/ml
Opiacés	300 ng/ml	16 ng/ml
Tramadol	200 ng/ml	25 ng/ml
Cannabis (THC)	50 ng/ml	20 ng/ml
Cocaïne	300 ng/ml	35 ng/ml

1.8 Matériel utilisé :

1.8.1 Consommables :

- Des tubes coniques
- Des tubes secs
- Des embouts
- Des cupules

1.8.2 Réactifs et solutions :

Pour chaque paramètre, il y a deux réactifs « A » et « B »

Il s'agit de réactifs prêts à l'emploi qui ne font pas l'objet de reconstitution préalable, comprenant :

- Le Réactif « A » qui correspond au mélange de l'anticorps (Ac) et son substrat le glucose 6-phosphate (G6P) avec le Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD).
- Le Réactif « B » correspondant à l'enzyme (Ag-E)

L'automate utilise en plus une solution de lavage (HCL diluée) et un blanc (eau distillée).

1.8.3 Equipements :

- Une centrifugeuse
- Des micropipettes
- Des portoirs
- Un analyseur Viva-E®
- Un réfrigérateur.

1.9 Méthode analytique :

Le dosage a été réalisé à l'aide de l'automate « analyseur Viva-E® ». La méthode que nous avons utilisée est la méthode Enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT).

1.9.1 Principe d'analyse :

- La méthode EMIT est une technique d'immunodosage enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les fluides biologiques.
- Le dosage est basé sur la compétition entre la substance (la drogue) présente dans l'échantillon et la substance marquée par une enzyme pour occuper les sites de liaison des anticorps. (Figure 11)

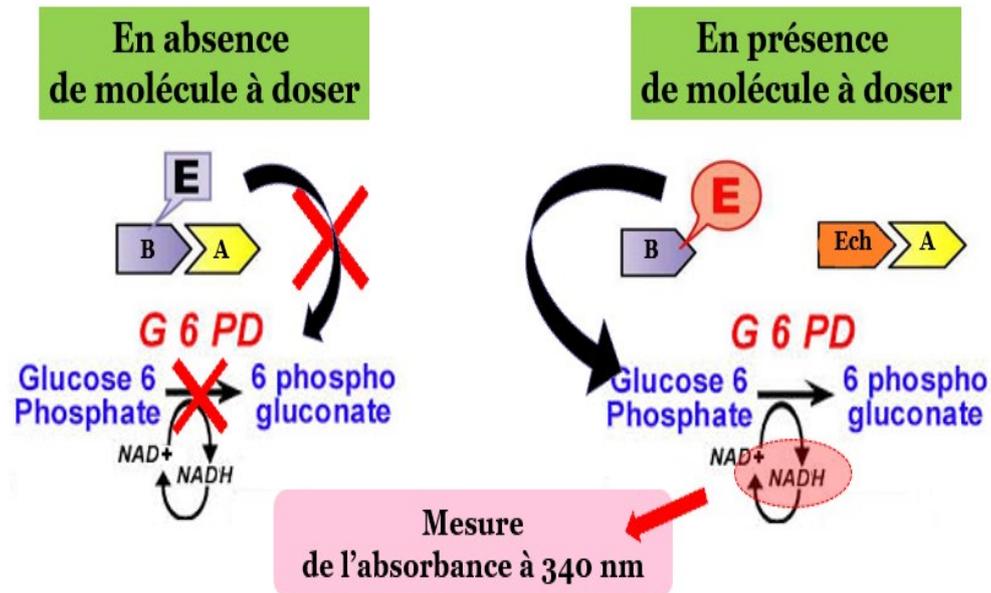


Figure 11 : Principe de la méthode EMIT.

1.9.2 Mode opératoire :

1.9.2.1 Calibration :

Nous avons utilisé 6 calibrateurs de niveau 0, 1, 2, 3, 4 et 5. (Tableau V)

Tableau V : Les calibrateurs utilisés dans le dépistage de drogues urinaires

Drogue	Niv 0 ng/ml	Niv 1 ng/ml	Niv 2 ng/ml	Niv 3 ng/ml	Niv 4 ng/ml	Niv 5 ng/ml
BZD	-	-	100	200	300	1000
Opiacés	-	300	1000	2000	-	4000
THC	-	-	20	50	100	200
MDMA	0	150	300	500	1000	-
Cocaïne	0		150	300	500	1000
Tramadol	0	100	200	500	1000	-

1.9.2.2 Contrôles :

Nous avons utilisé pour chaque drogue des contrôles positifs et négatifs. (Tableau VI)

Tableau VI: Contrôles positifs et négatifs de chaque drogue

Drogue	Contrôle positif	Contrôle négatif
BZD	Niveau 4	Niveau 2
Opiacés	Niveau 1	Niveau 0
THC	Niveau 5	Niveau 0
MDMA	Niveau 4	Niveau 0
COC	Niveau 4	Niveau 0
Tramadol	Niveau 3	Niveau 0

1.9.2.3 Analyse de l'échantillon :

Les résultats obtenus sont interprétés d'une manière qualitative. Toute valeur inférieure au seuil de positivité est considérée comme négative et toute valeur supérieure ou égale au seuil de positivité est considérée comme positive.

1.10 Saisie et analyse des données :

La saisie des réponses et résultats obtenus a été manuscrite dans un premier temps puis informatisée en utilisant le logiciel SPSS version 26 pour Windows.

L'analyse des données et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SPSS version 26 et Microsoft Excel 2019.

1.10.1 Statistique descriptive :

Les variables qualitatives s'expriment en pourcentages.

Exemples : Habitat, fréquence d'administration,

Les variables quantitatives s'expriment en moyenne \pm écart type en prenant le risque α avec un seuil de signification fixé à $\alpha = 5\%$.

Exemple : L'âge de la première consommation.

1.10.2 Statistiques comparatives :

L'analyse statistique des résultats est réalisée en utilisant le test exact de Fischer pour les variables qualitatives en raison du faible nombre de patients. Avec un risque $\alpha=5\%$.

Cette méthode d'analyse permet de mettre en avant des associations statistiquement significatives ou non entre une fréquence, un contexte...

L'analyse de concordance entre les résultats obtenus par le questionnaire et le dépistage urinaire des drogues est réalisé en utilisant le test de Kappa. (Tableau VII)

Tableau VII : Variations de la concordance entre deux tests diagnostiques

Valeurs limites	Degré d'accord
$\geq 0,81$	Excellent
0,80-0,61	Bon
0,60-0,41	Modéré
0,40-0,21	Médiocre
0,21-0,0	Mauvais
0,0	Très mauvais

Chapitre II : Résultats

1 Description de la population d'étude :

Cent patients ayant consulté au niveau du service psychiatrique ont pu être interrogés, pendant la période d'étude qui s'étendait sur une période d'environ un mois et demi.

1.1 Le genre :

Notre population se composait de 95% (n=95) d'hommes, et de 5% (n=5) de femmes, soit un sexe ratio H/F de 19 (19 hommes pour une femme).

Le graphe ci-dessous illustre la répartition des patients selon le genre. (Figure 12)

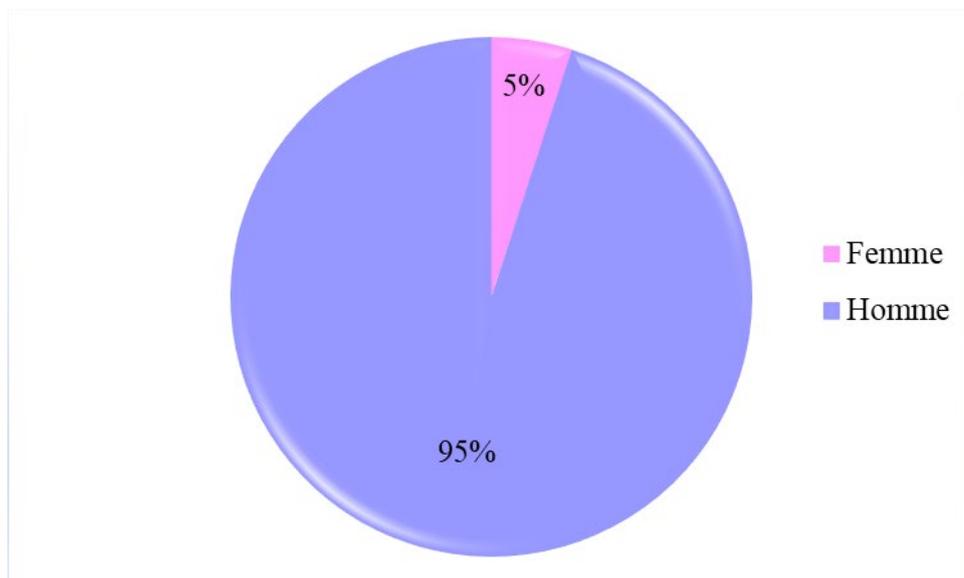


Figure 12: Représentation de la population selon le genre.

1.2 La tranche d'âge :

Cinq pour cent de la population avaient moins de 18 ans (n=5), 21% (n=21) entre 18 et 25 ans, 17% (n=17) entre 26 et 35 ans, 52% (n=52) entre 36 et 55 ans, et 5% (n=5) avaient plus de 56 ans.

Le graphe ci-dessous illustre la répartition des patients selon les tranches d'âge. (Figure 13)

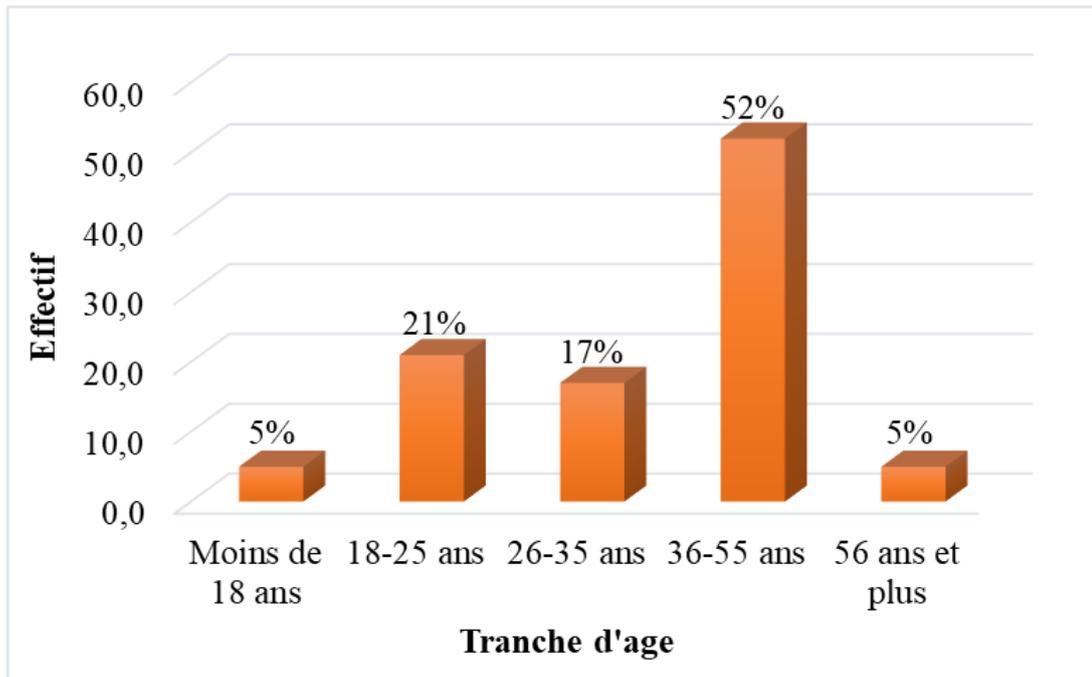


Figure 13 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.

1.3 Le statut matrimonial :

Soixante pour cent des patients étaient célibataires (n=60), 35% (n=35) mariés et 5% (n=5) divorcés et aucun patient n'était veuf.

Le graphe ci-dessous illustre la répartition des patients selon le statut matrimonial. (Figure 14)

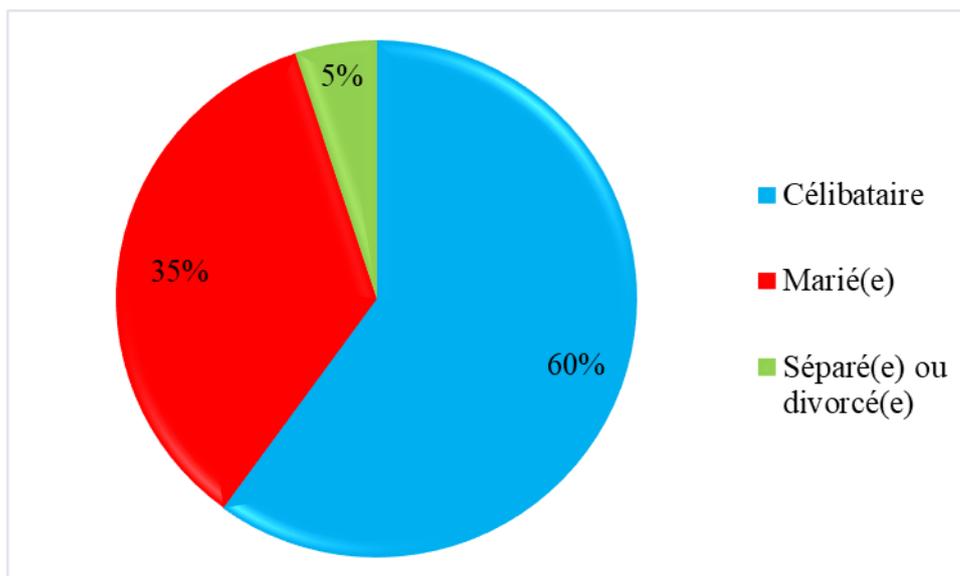


Figure 14: Répartition de la population selon le statut matrimonial

1.4 Le niveau d'instruction :

Deux patients seulement étaient analphabètes, **13% (n=13)** des patients avaient un niveau primaire, **58% (n=58)** avaient un niveau moyen, **26% (n=26)** avaient un niveau secondaire et **1% (n=1)** était universitaire. (Figure 15).

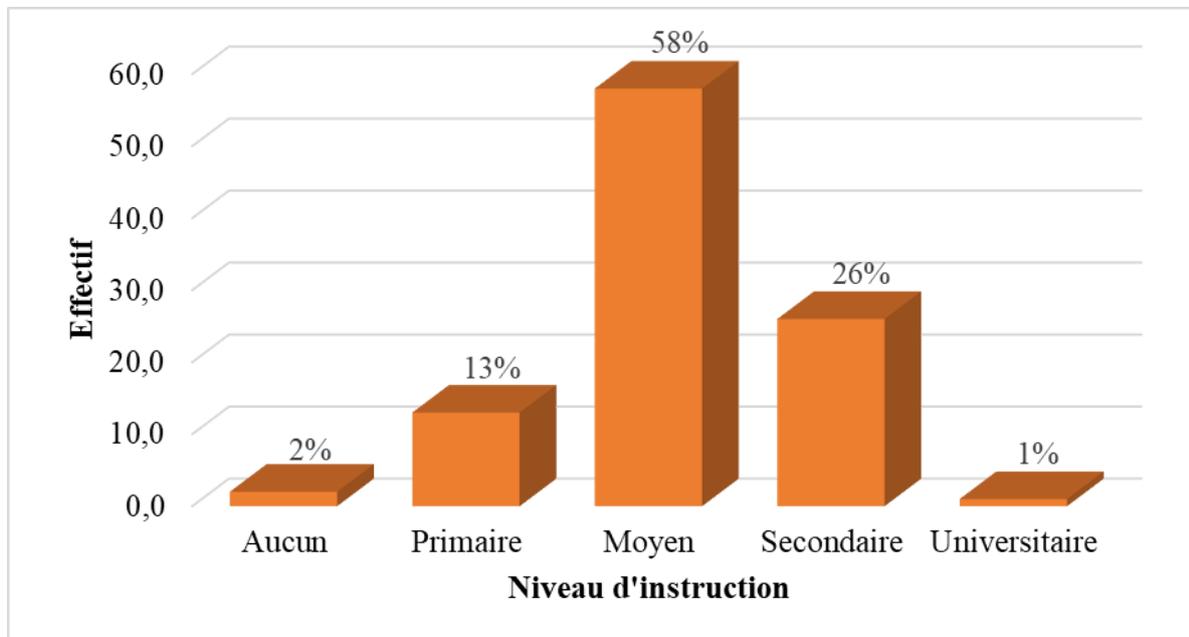


Figure 15 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.

1.5 La catégorie socioprofessionnelle :

Trente-sept pour cent (n=37) des patients étaient au chômage, 43% (n=43) des patients exerçaient une profession libérale, 18% (n=18) étaient des salariés et seulement 1% (n=1) était étudiant et 1% (n=1) était retraité. Ces résultats ont été représentés dans le graphe ci-dessous (Figure 16).

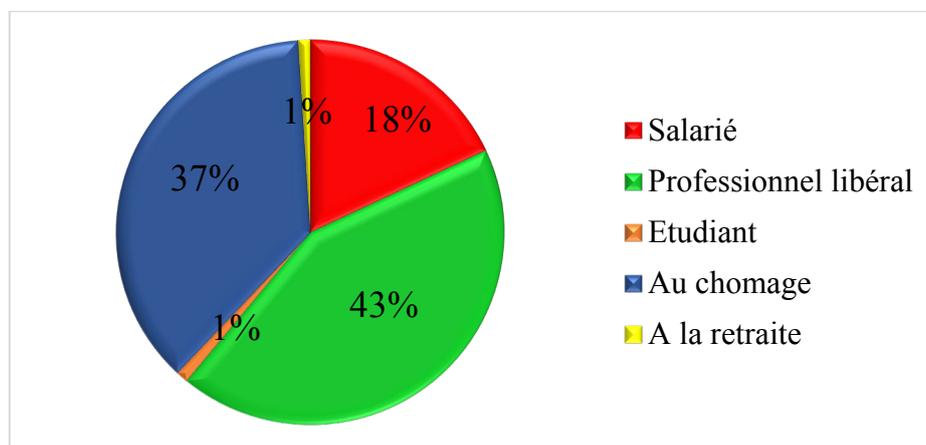


Figure 16 : Répartition de la population selon la catégorie socioprofessionnelle.

1.6 La commune de résidence :

Tous les patients inclus dans notre étude résidaient dans la wilaya de Tlemcen.

Ils provenaient de plusieurs communes ; la commune de Tlemcen occupait la première place avec 33% (n=33) des patients ; suivie par la commune de Mansourah avec 18% (n=18) des patients, et Maghnia avec 13% (n=13) des patients, puis Chetouane et Sabra avec 6% (n=6) des patients pour chacune d'entre-elles. Les autres communes comptaient 1 à 4 patients chacune. (Figure 17)

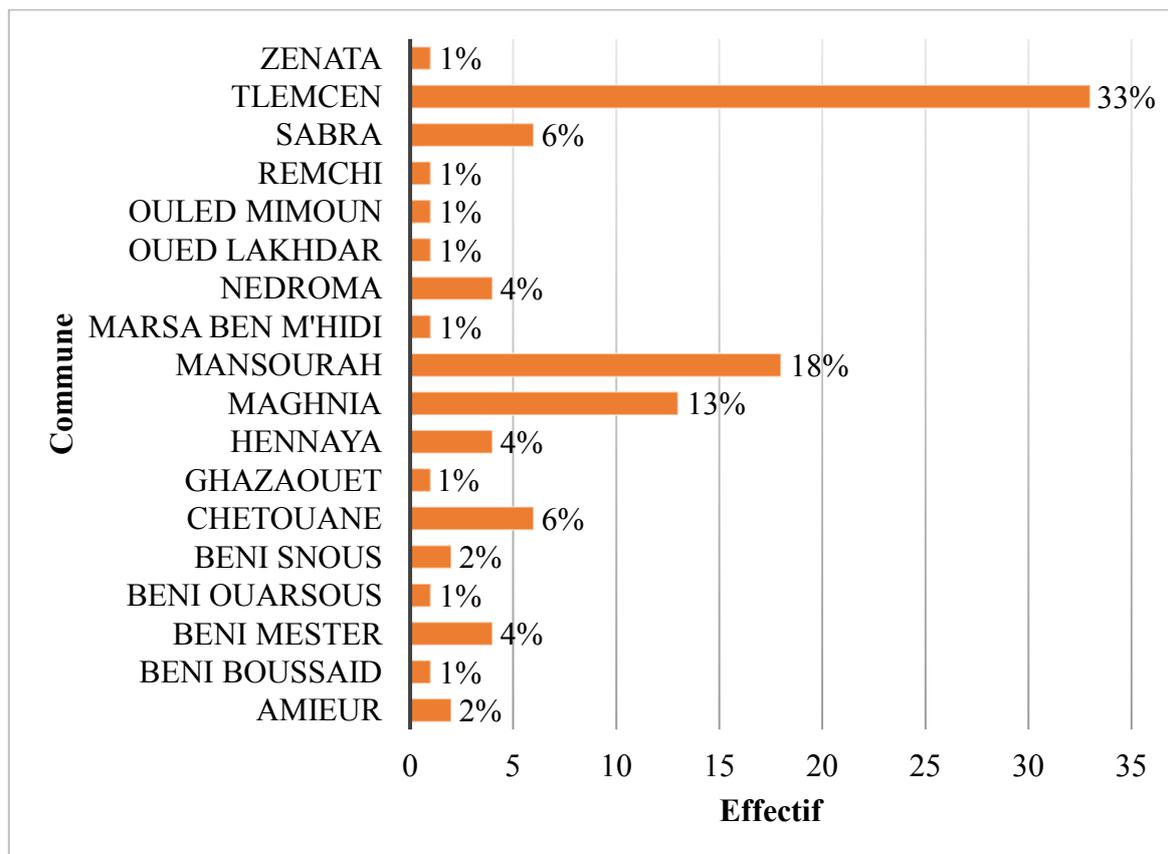


Figure 17: Répartition de la population selon la commune de résidence.

2 Evaluation des connaissances :

Dans notre population d'étude, 99% (n=99) des patients connaissaient le THC et la cocaïne, 95% (n=95) connaissaient la prégabaline et 90 % (n=90) connaissaient le clonazépam, la MDMA ou les solvants.

Chapitre II : Résultats

Quatre-vingts pour cent connaissent également le trihexyphénidyle, 77% (n=77), le prazépam, 76% (n=76) le tramadol, 74% (n=74) le clorzébate et 73% (n=73) le lévomépropazine ou l'héroïne, 72% (n=72) le bromazépam et 71% (n=71) le diazépam.

Pai ailleurs, nous avons constaté également que 52% (n=52) connaissent l'amitriptyline, 47% (n=47) l' α -PVP, 44% (n=44) le lorazépam, et 31% (n=31) la morphine.

De plus, 20 % (n=20) des patients connaissent la codéine, et 15% (n=15) Mentex ou le phénobarbital, ainsi que 14% (n=14) le DMT et seulement 8% (n=8) le LSD ou le Mydriaticum. (Figure 18)

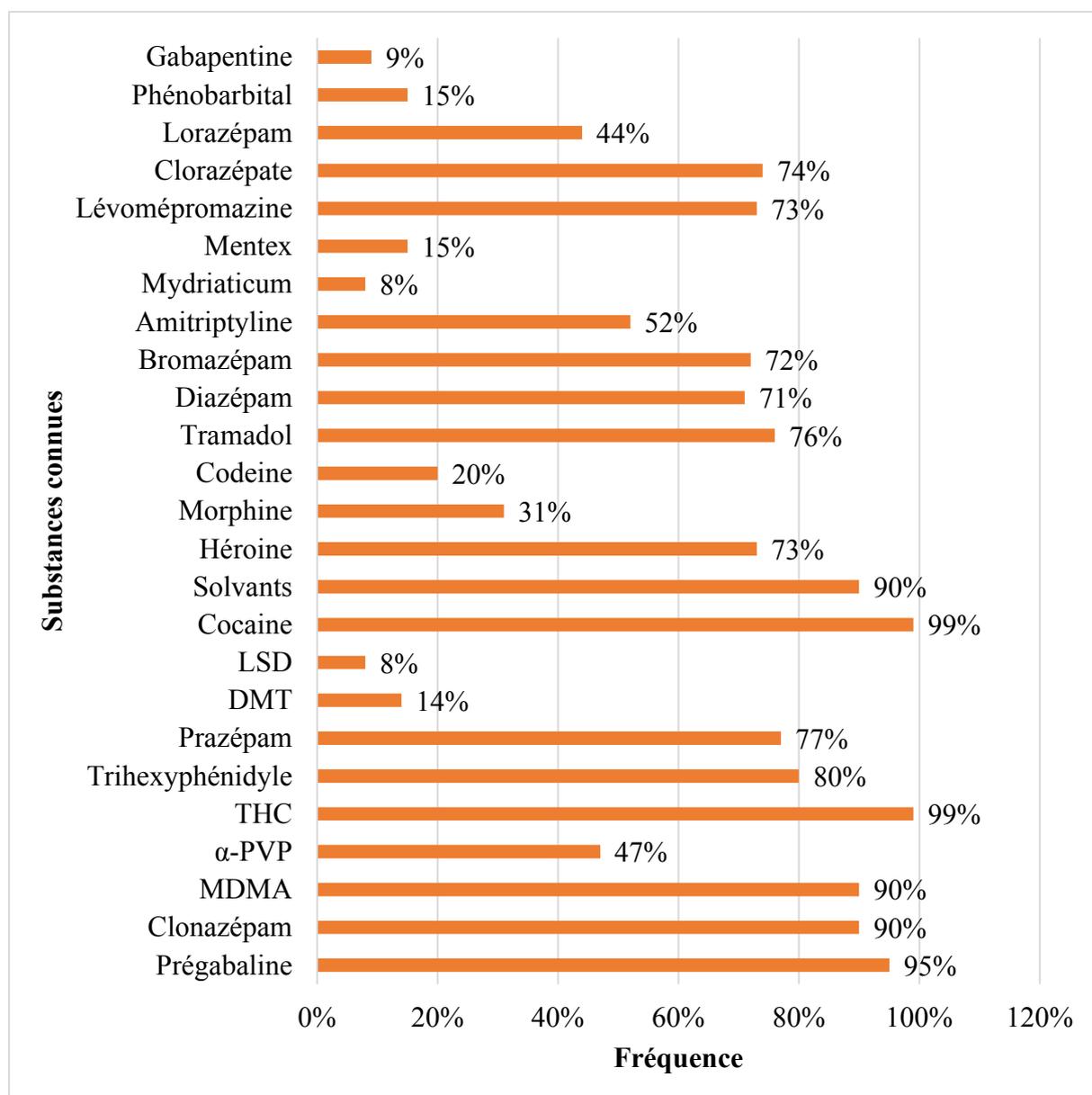


Figure 18 : Répartition des substances connues par les patients.

3 Evaluation de la consommation :

3.1 En fonction des substances :

En dehors d'une prescription médicale, dans notre population d'étude, 78% (n=78) des patients ont déclaré avoir consommé du THC, 55% (n=55) consommaient la prégabaline, 45% (n=45) prenaient le Clonazépam et 45% (n=45) également consommaient de la MDMA

Par ailleurs, 37 % (n=37) des patients consommaient du prazépam, 35% (n=35) du bromazépam, 34% (n=34) du tramadol, 32% (n=32) du trihexyphénidyle, 27% (n=27) de la cocaïne, 20 % (n=20) des solvants et 20% (n=20) également du clorazépatate.

De plus, 13 % (n=13) des patients prenaient le lévomépromazine ou le lorazépam, 12% (n=12) des patients aussi consommaient de l'amitriptyline et 11% (n=11) du diazépam.

D'autre part, 5% (n=5) des patients prenaient de la codéine, 4% (n=4) le phénobarbital ou la gabapentine, alors que 3 % (n=3) consommaient de l'héroïne ou du Mentex, 2% (n=2) de la morphine et seulement 1% (n=1) du LSD ou du DMT. Par contre aucun patient ne consommait du Mydraticum. (Figure 19)

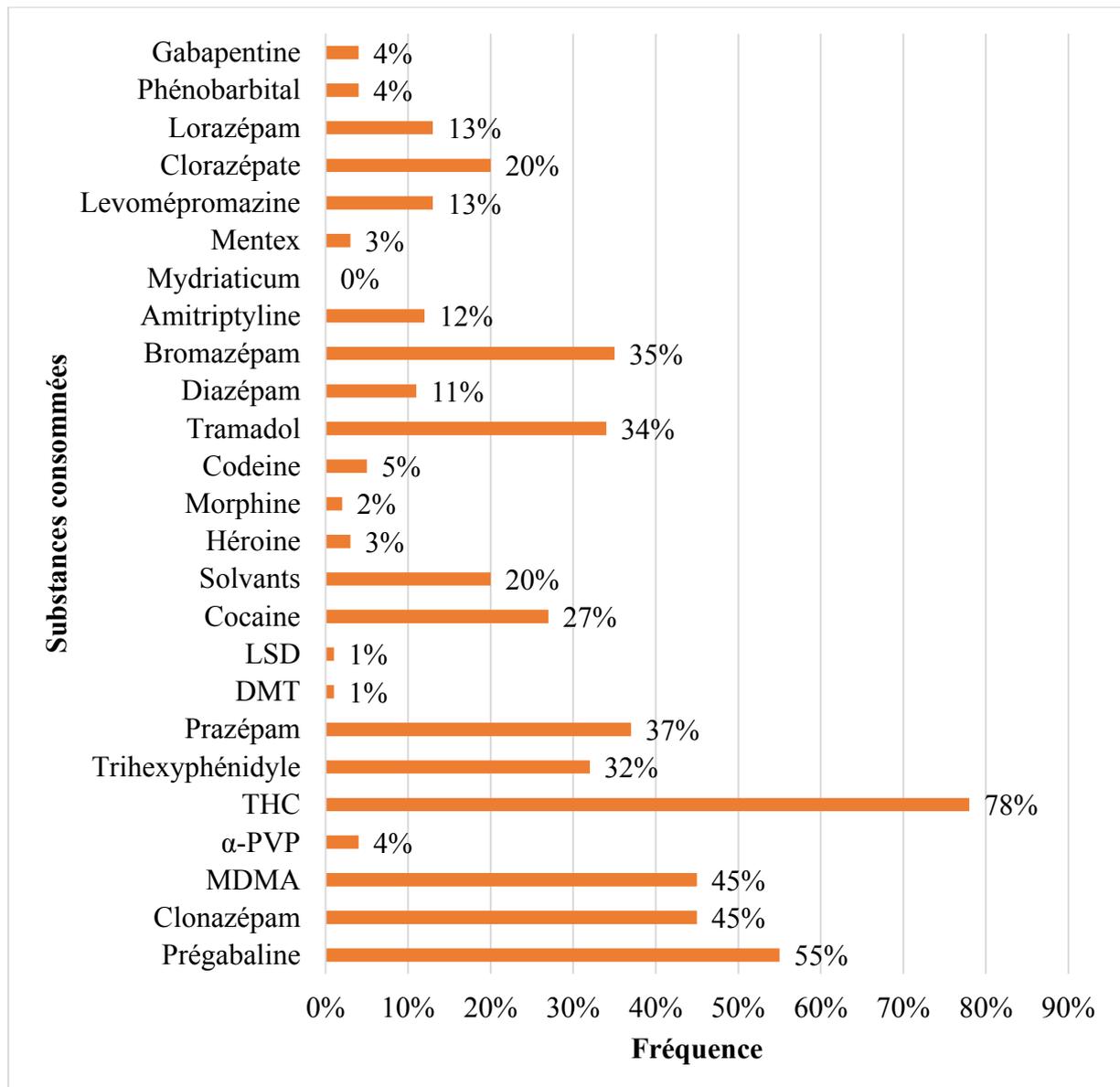


Figure 19 : Répartition des substances consommées dans la population d'étude

3.2 Dans la population générale :

Dans notre population d'étude, 82% (n= 82) des patients déclaraient avoir consommé en dehors d'une prescription médicale au moins une des substances mentionnées dans le questionnaire. (Figure 20)

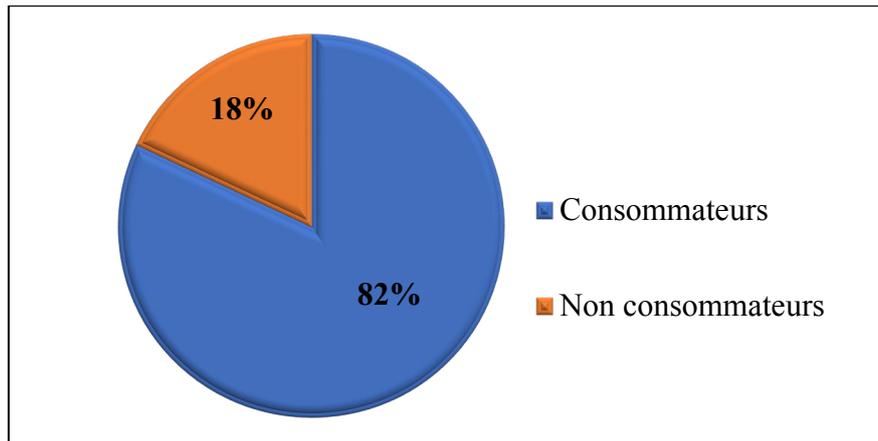


Figure 20 : Répartition des consommateurs et des non consommateurs dans la population d'étude.

3.3 En fonction de l'âge de la première consommation :

La moyenne d'âge de début de consommation était de 17.98 ± 4.193 ans, l'âge médian était de 17.00 ans. Les âges extrêmes oscillaient entre 9 ans et 30 ans.

Parmi les 82 consommateurs recensés, 1,2% (n=1) avaient moins 10 ans, 24,4% (n=20) entre 11 et 15 ans, 57,3% (n=47) entre 16 et 20 ans, 9,8% (n=8) entre 21 et 25 ans, et 7,3% (n=6) entre 26 et 30 ans. (Figure 21)

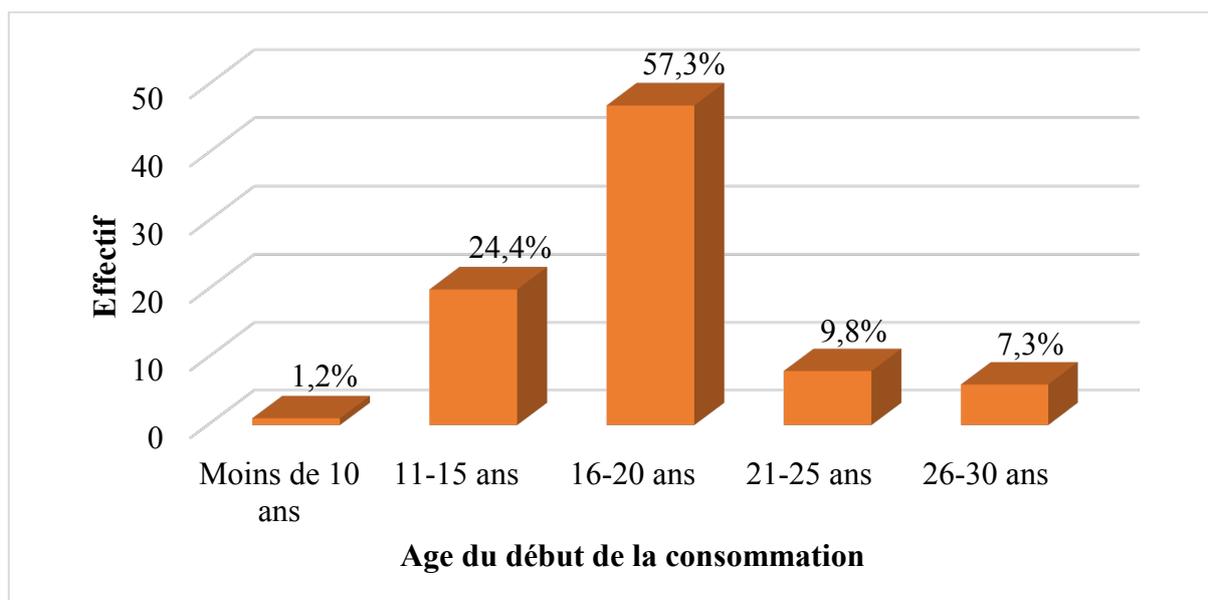


Figure 21: Répartition de la consommation de drogues par rapport à l'âge du début de la consommation

3.4 En fonction des raisons de la première consommation :

Parmi les 82 consommateurs recensés, 70,7 % (n=58) ont consommé de la drogue pour la première fois par curiosité et 87,8% (n=72) des patients avaient un consommateur de drogues dans leurs familles ou le lieu de leur hébergement, d'éducation ou de travail.

Par ailleurs, 43,9% (n=36) des consommateurs avaient des problèmes sociaux ou des conflits familiaux et 12,2% (n=10) des consommateurs étaient atteints de maladies somatiques ou de troubles psychologiques ayant motivés leur première prise drogues. (Figure 22)

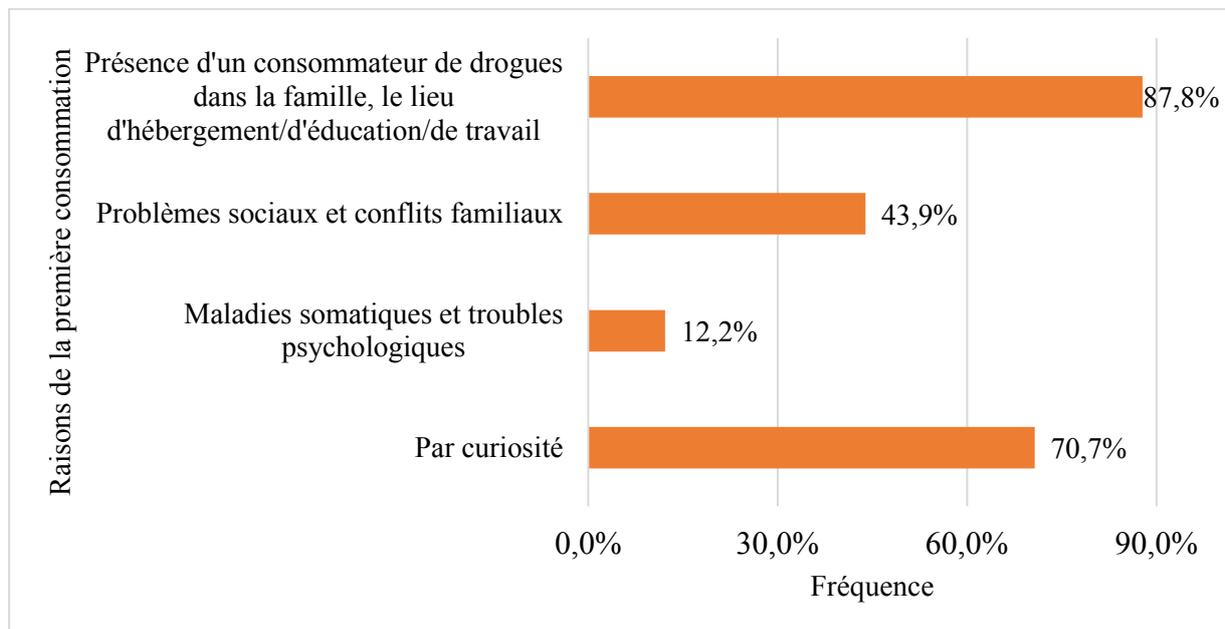


Figure 22 : Répartition de la consommation de drogues par rapport aux raisons de la première consommation

3.5 En fonction de la voie d'administration :

Parmi les 82 consommateurs dénombrés, 95.1% (n=78) utilisaient la voie pulmonaire, 86.6% (n=71) la voie orale, 41.5 % (n=34) la voie nasale, 34.1% (n=28) la voie sublinguale.

De plus, seulement 6.1% (n=5) des consommateurs utilisaient la voie injectable et 2.4% (n=2) la voie transcutanée. (Figure 23)

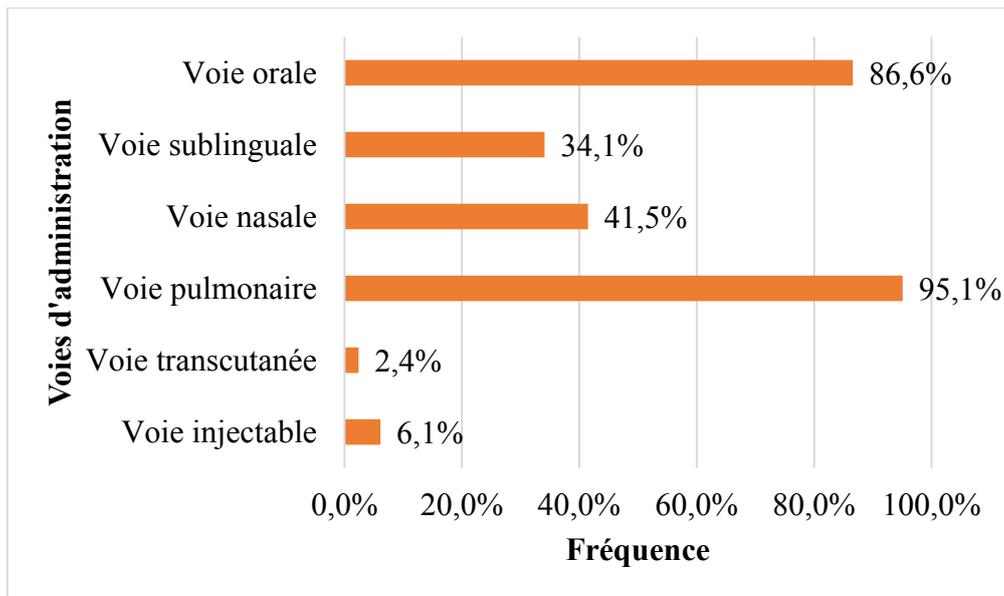


Figure 23: Répartition de la consommation de drogues selon les voies d'administration

3.6 En fonction de la source :

Parmi les 82 consommateurs de drogues, 92,7% (n=76) s'en procurait du marché noir, 4,9% (n=4) de la pharmacie, 2,4% (n=2) des ami(e)s. (Figure 24)

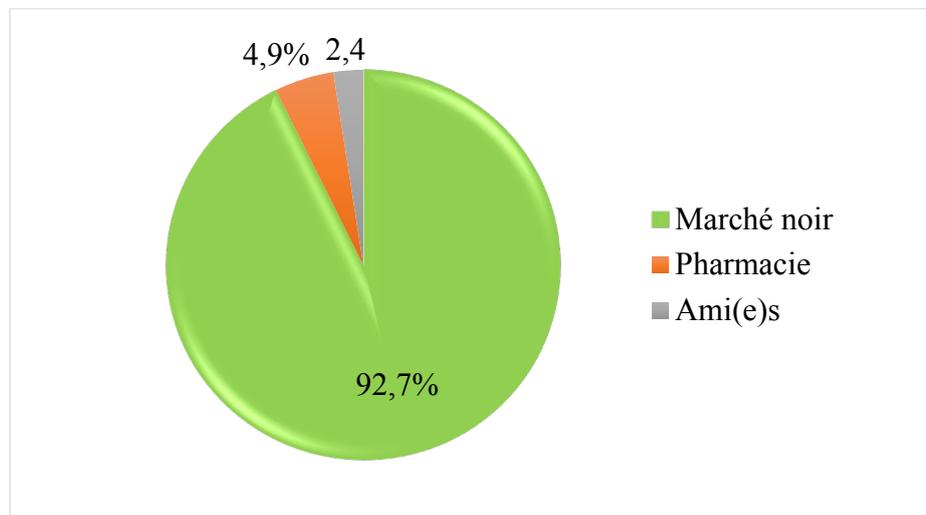


Figure 24: Répartition de la consommation de drogues selon la source

3.7 En fonction des occasions :

Parmi les 82 consommateurs recensés, 76,8% (n=63) avaient consommé de la drogue dans une réunion entre ami(e)s, 69,5% (n=57) dans la maison, 48,8% (n=40) lors d'une fête, 7,3% (n=6) avant ou après une séance de sport, 2,4% (n=2) avant un examen, identiquement dans le lieu de travail et 1,2% (n=1) à l'école. (Figure 25)

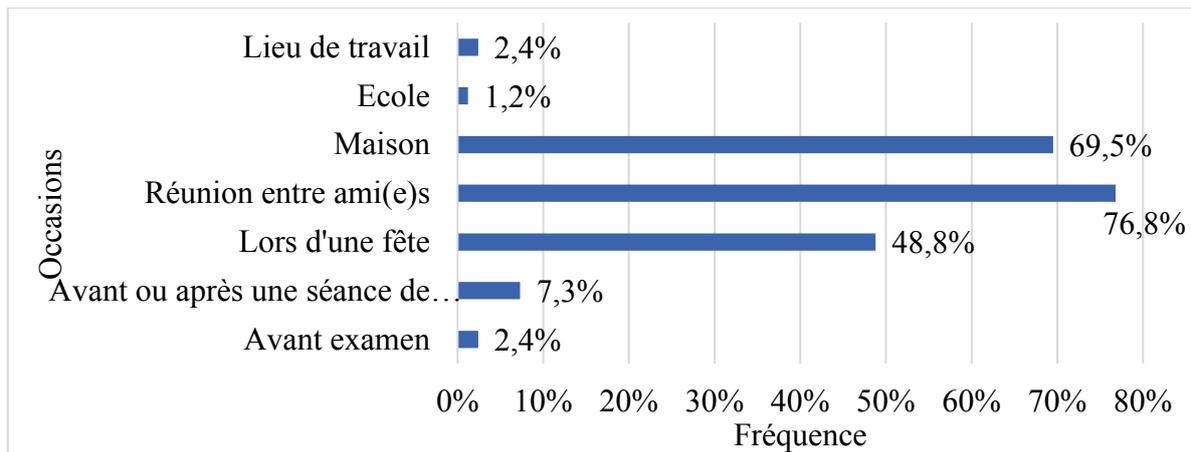


Figure 25 : Répartition de la consommation de drogues selon les occasions

3.8 En fonction des symptômes survenant après consommation :

Le graphe ci-dessous illustre la répartition des symptômes survenant après consommation des drogues. (Figure 26)

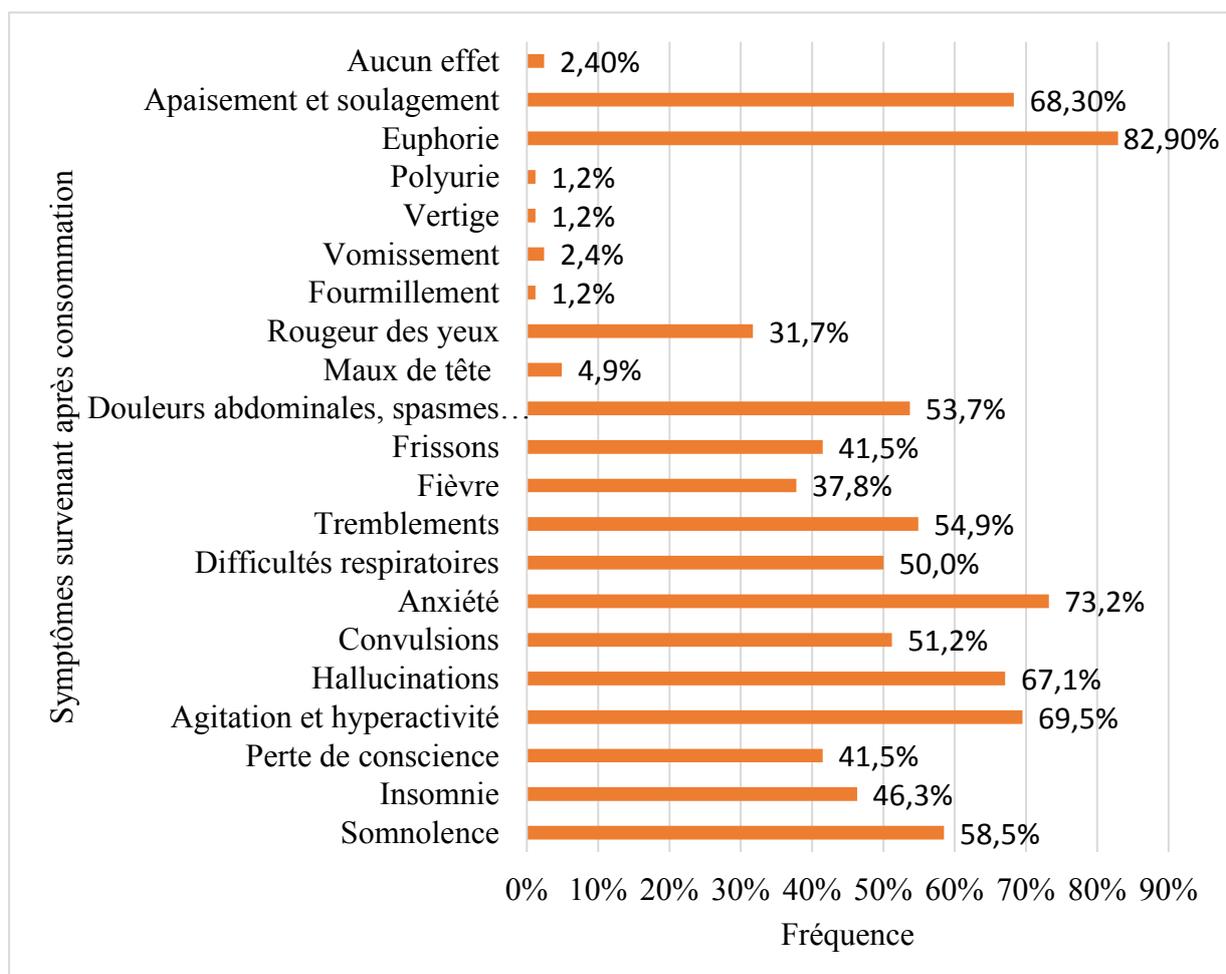


Figure 26: Répartition des symptômes survenant après consommation des drogues

3.9 En fonction de la fréquence de consommation :

Parmi les 82 consommateurs, 65,9% (n=54) déclaraient avoir consommé de la drogue plusieurs fois par jours, 18,3% (n=15) consommaient plusieurs fois par semaine, 6,1% (n=5) consommaient une fois par jour ou une fois dans la vie et 3,6% (n=3) prenaient de la drogue une fois par semaine. (Figure 27)

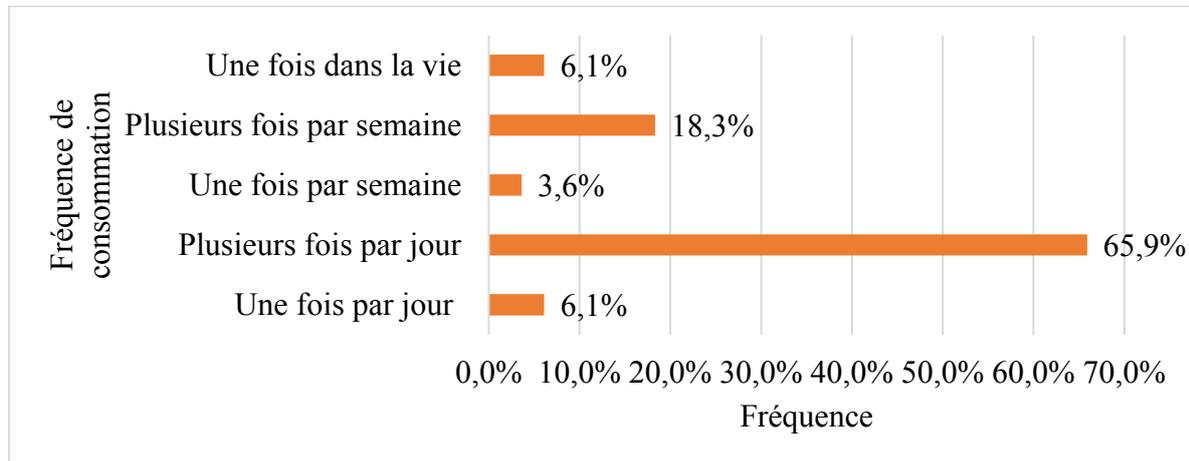


Figure 27 : Répartition de la fréquence de consommation des drogues

3.10 En fonction de la fréquence du désir ou besoin irrésistible de consommation :

Parmi les 82 consommateurs 66,3% (n=54) déclaraient avoir eu un besoin irrésistible de consommer de la drogue chaque jour ou presque chaque jour, 22,7% (n=19) ne l'ont jamais eu, 8,5% (n=7) l'avaient eu une ou deux fois et 2,5% (n=2) l'avaient eu hebdomadairement. (Figure 28)

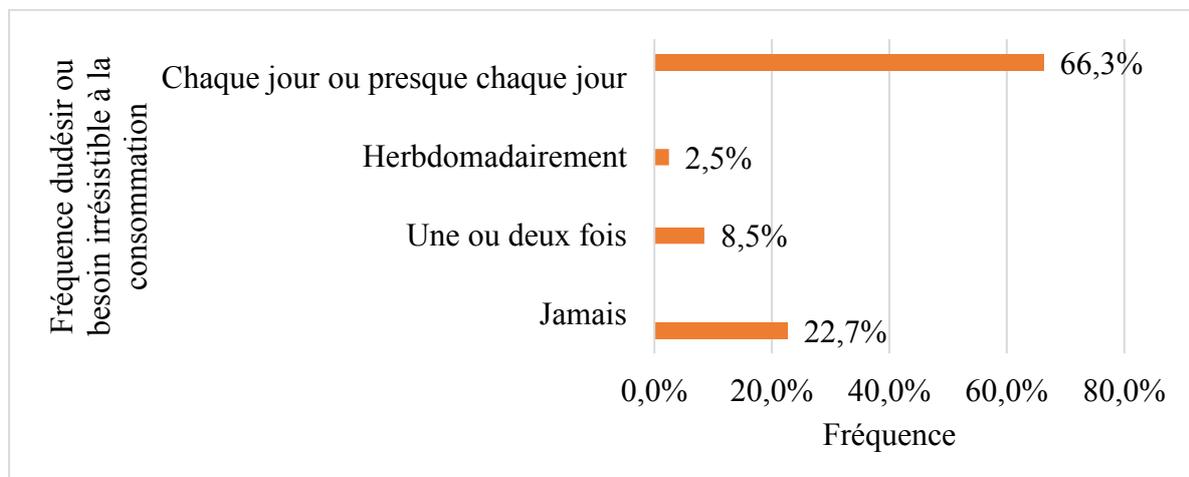


Figure 28 : Répartition des fréquences du désir ou besoin irrésistible à la consommation des drogues

3.11 En fonction des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation :

Parmi les 82 consommateurs, 91,5% (n=75) ne pouvaient pas diminuer ou arrêter leur consommation. Par contre 8,5% (n=7) pouvaient le faire. (Figure 29)

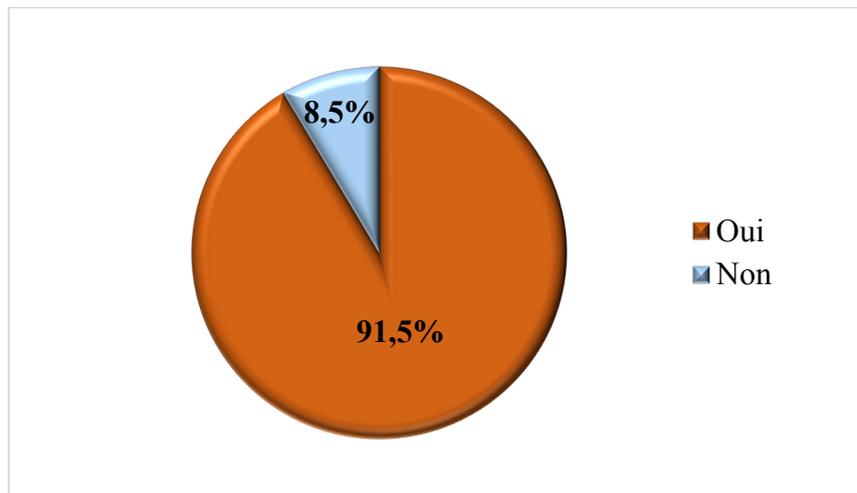


Figure 29 : Répartition des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation.

3.12 En fonction des symptômes survenant après arrêt brutal de la consommation :

Parmi les 82 consommateurs, 89% des patients présentaient des symptômes après l'arrêt brutal de la consommation.

Le graphe ci-dessous illustre la répartition des symptômes survenant après l'arrêt de consommation des drogues. (Figure 30)

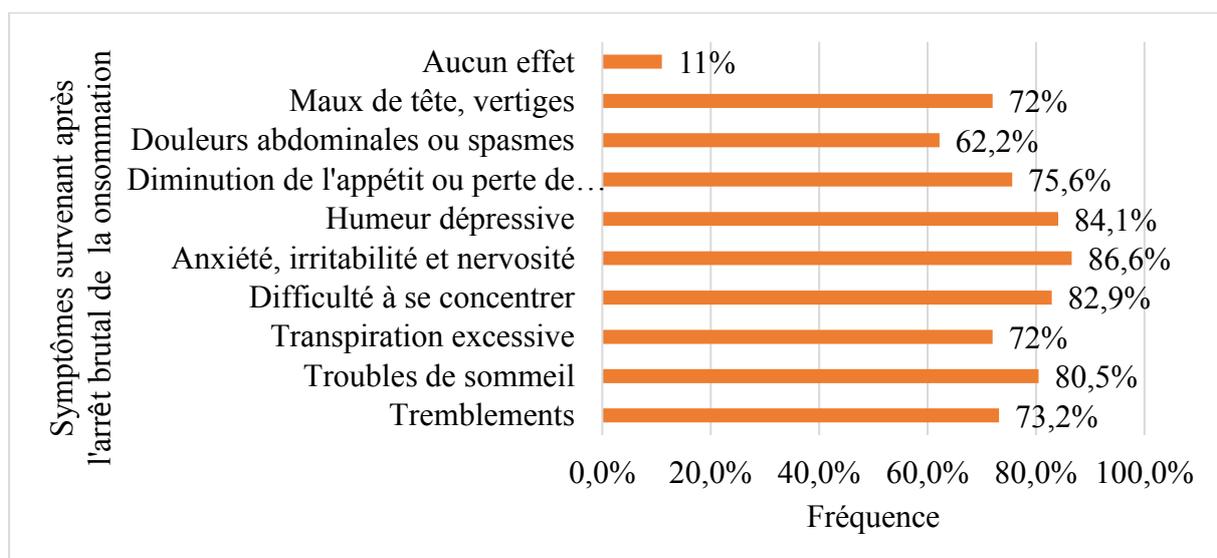


Figure 30: Répartition des symptômes survenant après l'arrêt brutal de la consommation.

4 Evaluation de l'intérêt du dépistage urinaire des drogues :

4.1 Dans la population générale :

Dans notre population d'étude, 67% (n=67) patients ont accepté de faire le dépistage urinaire et 33% (n=33) ont refusé de le faire. (Figure 31)

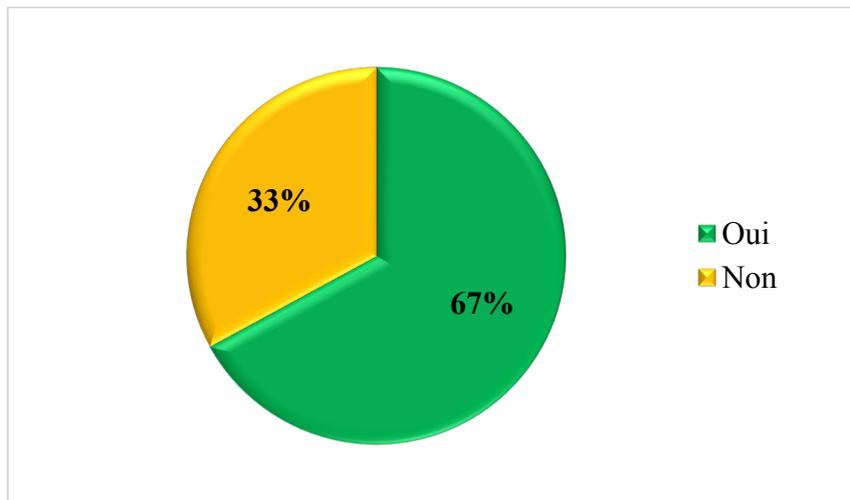


Figure 31: Répartition de la population d'étude en fonction de l'accord des patients vis-à-vis du dépistage urinaire

4.2 En fonction du dépistage complet :

Parmi les 67 personnes acceptant de faire l'analyse, 62,7% (n=42) patients uniquement ont bénéficié d'un dépistage urinaire complet (des 6 paramètres). (Figure 32)

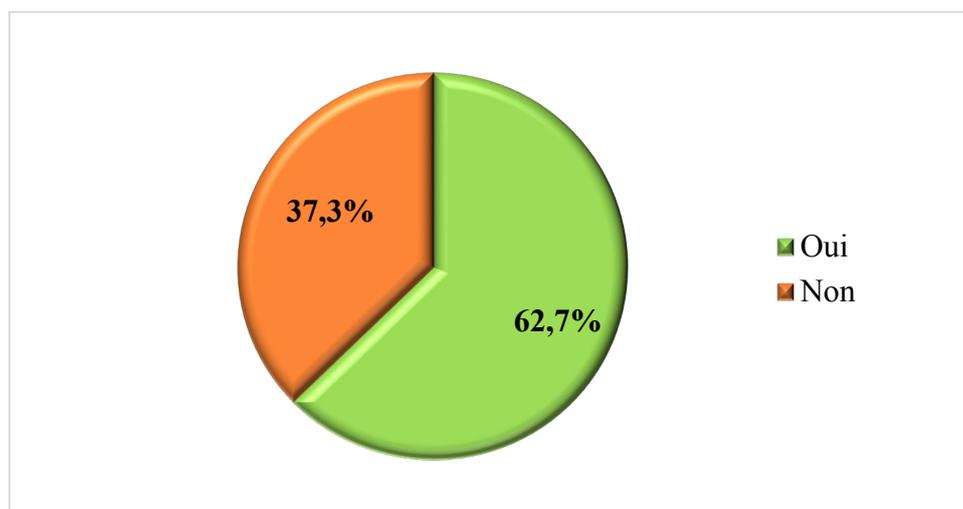


Figure 32 : Répartition des patients ayant accepté de faire le dépistage en fonction de l'analyse complète.

4.3 En fonction de la nature des drogues dépistées :

Le graphe ci-dessous représente les résultats du dépistage urinaire des drogues. (Figure 33)

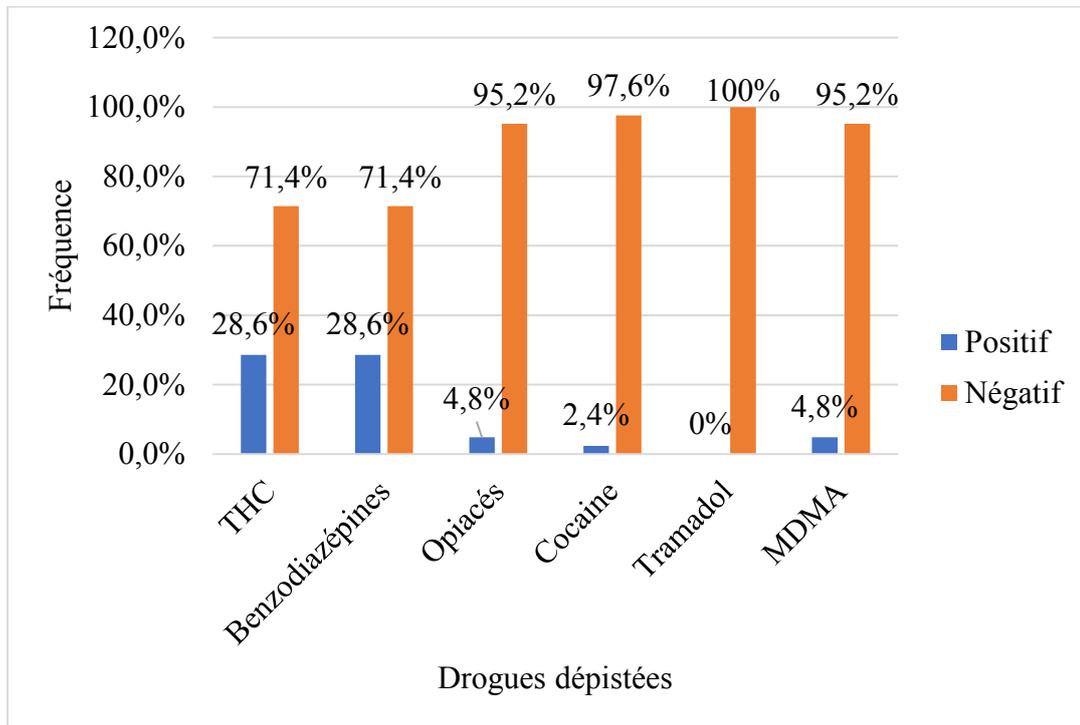


Figure 33 : Résultats du dépistage urinaire des drogues

4.4 Concordance des résultats :

Le tableau (VIII) représente une comparaison entre les résultats obtenus après analyse immunochimique des prélèvements urinaires et des déclarations des sujets recueillies par le questionnaire de notre étude.

Le THC a été retrouvé à une proportion de 28,6% contre 85,7% avouée, les benzodiazépines à 28,6% contre 64,3%, les opiacées à 4,8% contre 7,1%, la cocaïne à 2,4% contre 33,3%, la MDMA à 4,8% contre 52,4%. Pour le tramadol 14 patients déclaraient avoir consommé la substance alors qu'aucun échantillon n'était positif.

Selon les valeurs obtenues du coefficient kappa, il n'y a pas de concordance entre l'analyse et les déclarations des patients.

Le tableau ci-dessous illustre la concordance entre l'analyse et les déclarations des patients avec les valeurs du coefficient kappa et les valeurs P correspondantes à chaque substance. (Tableau VIII)

Tableau VIII : Tableau représentant la concordance entre l'analyse et les déclarations des patients

Drogues		THC	BZD	Opiacés	Cocaïne	Tramadol	MDMA
Drogues déclarées		36 (85,7%)	27 (64,3%)	3 (7,1%)	14 (33,3%)	14 (33,3%)	22 (52,4%)
Drogues dépistées		12 (28,6%)	12 (28,6%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	0 (0%)	2 (4,8%)
Concordance de l'analyse et de la déclaration	Déclaration + Analyse +	12 (33,3%)	9 (33,3%)	0 (0%)	1 (7,8%)	A	2 (9,1%)
	Déclaration - Analyse -	6 (100%)	12 (80%)	37 (94,9%)	28 (100%)	A	20 (100%)
Non concordance de l'analyse et de la déclaration	Déclaration + Analyse -	24 (66,7%)	18 (66,7%)	3 (100%)	13 (92,9%)	A	20 (90,9%)
	Déclaration - Analyse +	0 (0%)	3 (20%)	2 (5,1%)	0 (0%)	A	0 (0%)
Kappa		0,125	0,109	-0,061	0,093	A	0,087
P		0,094	0,359	0,688	0,152	A	0,167

A : Dans notre population d'étude, 33,3% des patients déclaraient avoir consommé le tramadol, mais aucun échantillon dépisté n'a été positif d'où le calcul impossible de la valeur Kappa et P. (Annexe IX)

5 Etude des facteurs influençant la consommation :

5.1 Le genre :

Dans notre population d'étude, parmi les consommateurs 77% étaient des hommes, 5% étaient des femmes. Tandis que parmi les non consommateurs 18 % étaient des hommes et aucune femme. Cette différence n'était pas statistiquement significative (P= 0,582). (Figure 34)

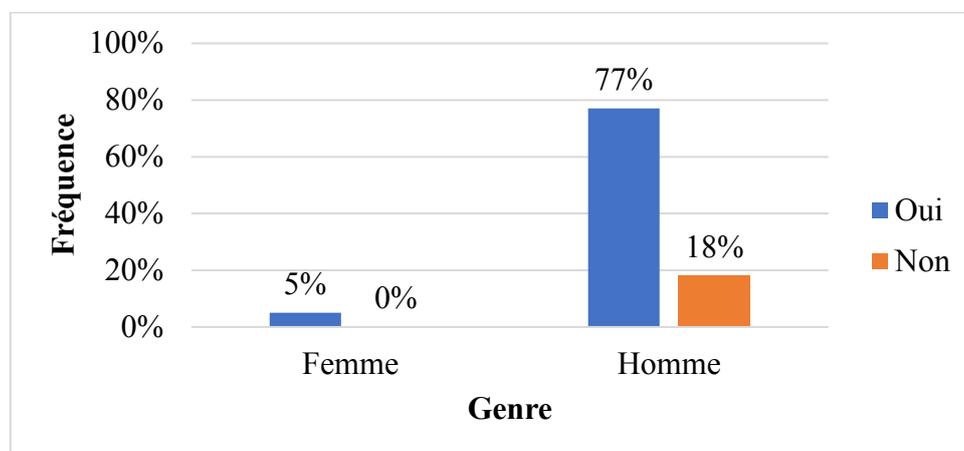


Figure 34 : Influence du genre sur la consommation de drogues

5.2 La tranche d'âge :

Dans notre population d'étude, parmi les consommateurs 5% avaient moins de 18 ans, 21% avaient entre 18 et 25 ans, 15% avaient entre 26 et 35 ans, 40% avaient entre 26 et 35 ans, 1% avait plus de 56 ans. Tandis que parmi les non consommateurs aucun patient n'avait moins de 18 ans, ou entre 18 et 25 ans, 2% avaient entre 26 et 35 ans, 12% avaient entre 36 et 55 ans, 4% avait plus de 56 ans. Cette différence était statistiquement significative ($P= 0,001$). (Figure 35)

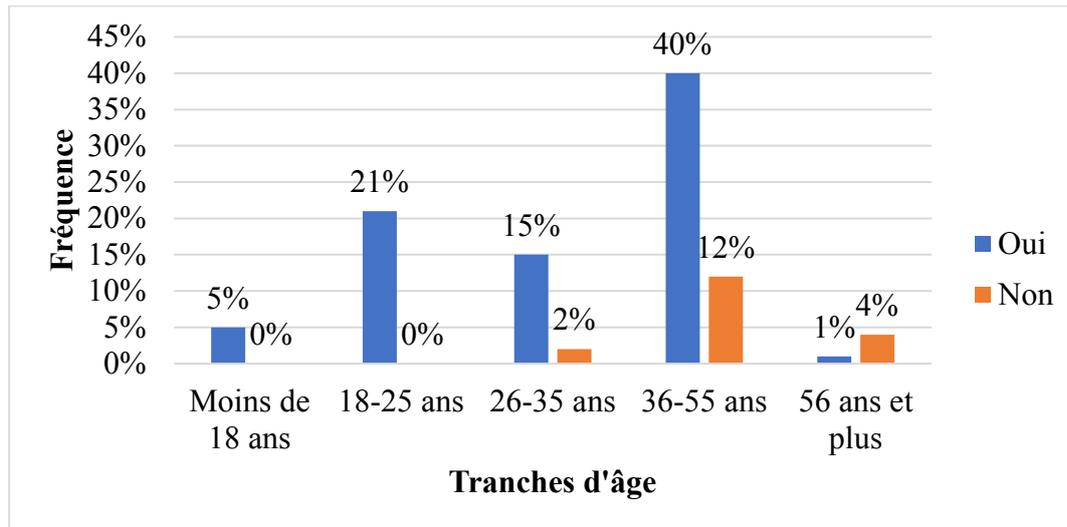


Figure 35: Influence de l'âge sur la consommation de drogues

5.3 Le statut matrimonial :

Dans notre population d'étude, parmi les consommateurs 52% étaient célibataires, 26% étaient marié(e)s, 4% étaient séparé(e)s ou divorcé(e)s. Tandis que parmi les non consommateurs 8% étaient célibataires, 9% étaient marié(e)s, 1% était séparé(e) ou divorcé(e). Cette différence n'était pas statistiquement significative ($P= 0,218$). (Figure 36)

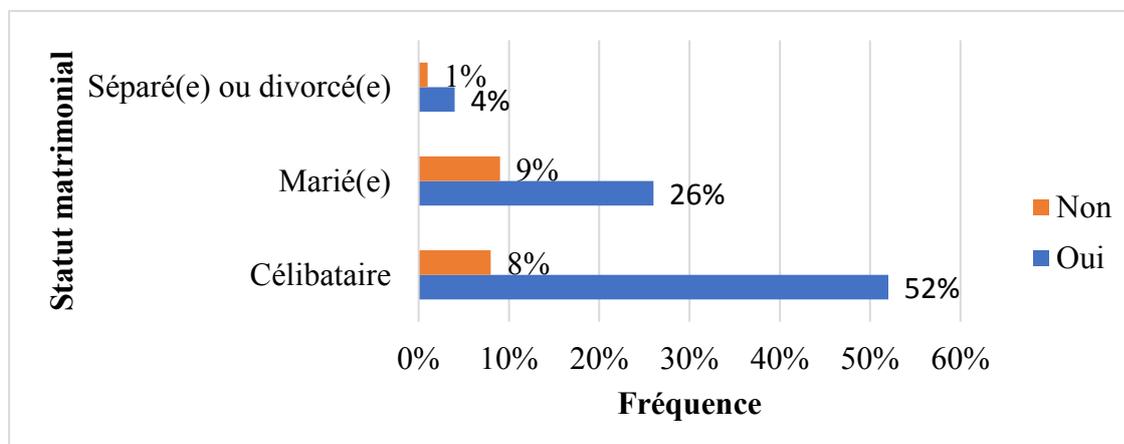


Figure 36 : Influence du statut matrimonial sur la consommation de drogues

5.4 Le niveau d'instruction :

Dans notre population d'étude, parmi les consommateurs 52% avaient un niveau d'instruction moyen, 20% avaient un niveau secondaire, 9% avaient un niveau primaire, 1% avait un niveau universitaire et aucun n'était analphabète. Tandis que parmi les non consommateurs 6% avaient un niveau d'instruction moyen, 6% avaient un niveau secondaire, 4% avaient un niveau primaire, 2% étaient analphabètes et aucun n'avait un niveau d'instruction universitaire. Cette différence était statistiquement significative ($P= 0,013$). (Figure 37)

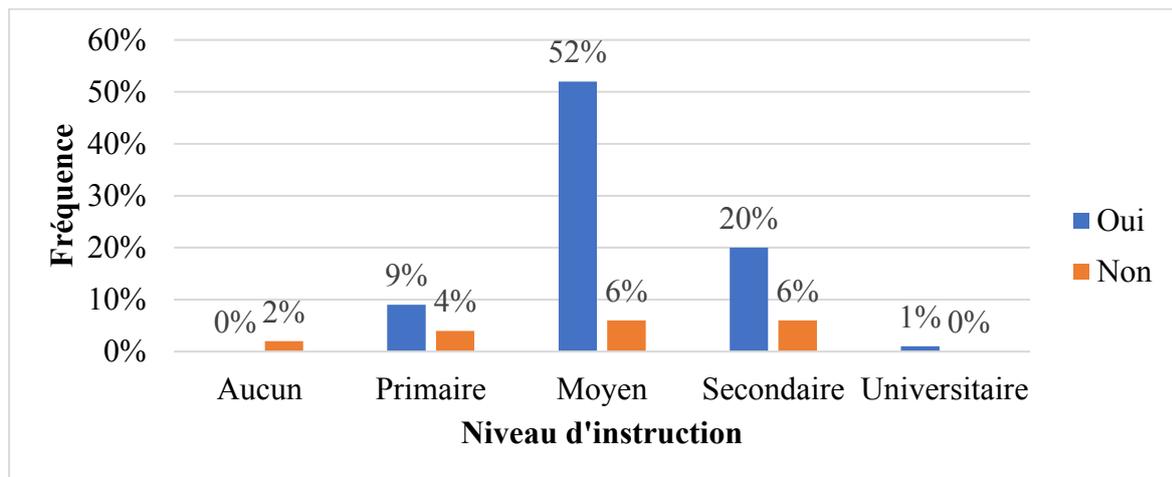


Figure 37: Influence du niveau d'instruction sur la consommation de drogues

5.5 La catégorie socioprofessionnelle :

Dans notre population d'étude, parmi les consommateurs 16% étaient des salariés, 33% étaient des professionnels libéraux, 1% était étudiant, 32% étaient au chômage et aucun n'était à la retraite. Tandis que parmi les non consommateurs 2% étaient des salariés, 10% étaient professionnels libéraux, 5% étaient au chômage, 1% était à la retraite et aucun étudiant. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($P= 0,254$). (Figure 38)

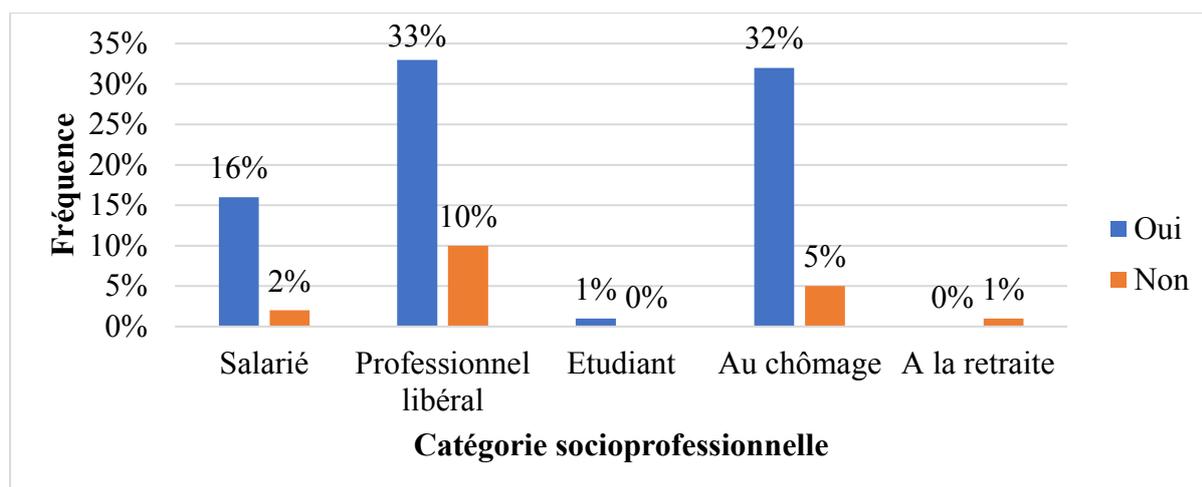


Figure 38 : Influence de la catégorie socioprofessionnelle sur la consommation de drogues.

5.6 La commune de résidence :

Le tableau ci-dessous illustre la différence entre les consommateurs et les non consommateurs de drogues des différentes communes. Cette différence était non significative ($P = 0,792$). (Tableau IX)

Tableau IX : Influence de la commune de résidence sur la consommation de drogues

Commune	Consommation		Signification (si $P < 0,05$)
	Oui	Non	
Amieur	2%	0%	0,792
Beni Boussaid	0%	1%	0,792
Beni Mester	4%	0%	0,792
Beni Ouarsous	1%	0%	0,792
Beni Snous	1%	1%	0,792
Chetouane	5%	1%	0,792
Ghazaouet	1%	0%	0,792
Hennaya	4%	0%	0,792
Maghnia	11%	2%	0,792
Mansourah	13%	5%	0,792
Marsa Ben M'Hidi	1%	0%	0,792
Nedroma	3%	1%	0,792
Oued Lakhdar	1%	0%	0,792
Ouled Mimoun	1%	0%	0,792
Remchi	1%	0%	0,792
Sabra	4%	2%	0,792
Tlemcen	28%	5%	0,792
Zenata	1%	0%	0,792

5.7 La connaissance des drogues :

Le tableau ci-dessous illustre la différence entre le pourcentage de connaissance et celui de la consommation des drogues. Cette différence était significative pour la prégabaline, le clonazépam, la MDMA, le trihéxyphénidyle, le prazépam, la codéine, le tramadol, le diazépam, le bromazépam, l'amitriptyline, Mentex, le lévomépromazine, le clorazépate, le lorazépam, le phénobarbital et la gabapentine. Par contre, cette différence n'était pas significative pour l' α -PVP, le THC, la DMT, le LSD, la cocaïne, les solvants, l'héroïne, la morphine. (Tableau X)

Tableau X : Résumé des résultats du Test de Fisher Exact entre les données de l'étude relatives à la connaissance et la consommation des différentes drogues.

Drogues	Connaissance	Consommation	Signification (si $P < 0,05$)
Prégabaline	95%	55%	0,016
Clonazépam	90%	45%	0,002
MDMA	90%	45%	0,002
α -PVP	47%	4%	0,045
THC	99%	78%	0,2201
Trihexyphénidyle	80%	32%	0,0001
Prazépam	77%	37%	0,0001
DMT	14%	1%	1,0001
LSD	8%	1%	1,0001
Cocaïne	99%	27%	1,0001
Solvants	90%	20%	0,205
Héroïne	73%	3%	0,561
Morphine	31%	2%	0,526
Codéine	20%	5%	0,005
Tramadol	76%	34%	0,0001
Diazépam	71%	11%	0,031
Bromazépam	72%	35%	0,0001
Amitriptyline	52%	12%	0,0001
Mydriaticum	8%	0%	B
Mentex	15%	3%	0,003
Lévomépromazine	73%	13%	0,018
Clorazépate	74%	20%	0,001
Lorazépam	44%	13%	0,0001
Phénobarbital	15%	4%	0,0101
Gabapentine	9%	4%	0,002

B : Dans notre population d'étude, parmi les 8% des patients connaissant le Mydriaticum, aucun sujet ne le consomme d'où le calcul impossible de la valeur P. (Annexe X)

Chapitre III : Discussion

1 Limites de l'étude :

Notre étude comportait un biais de recrutement étant donné que les patients du service de psychiatrie du CHU Tlemcen ont été sélectionnés sur base de volontariat ce qui n'est pas représentatif de la population psychiatrique.

Nos études comportaient également un biais de déclaration et de prévarication, l'enquêteur se situait en face du patient ce qui pouvait le gêner et influencer sa réponse.

Le caractère transversal de notre étude descriptive est une faiblesse. Nous avons étudié les habitudes de consommation des drogues à un instant t. Or les habitudes de ces patients peuvent se modifier de mois en mois.

La taille relativement faible de l'échantillon imputée à la courte durée de stage peut induire quelques biais statistiques.

Le manque de réactifs de dosage urinaire de certaines drogues (THC...)

A ce jour le service de toxicologie du CHU-Tlemcen ne dispose pas de la méthode de dosage de plusieurs drogues dont la prégabaline ainsi que les méthodes de confirmation.

Le service de toxicologie dépend du service de médecine nucléaire. Le stockage des prélèvements étant fait dans le même endroit, ce qui explique qu'un grand nombre de prélèvements ait été perdu. En effet, les prélèvements urinaires étaient reconservés dans les réfrigérateurs en attendant la livraison des réactifs de dosage.

Le prélèvement urinaire a été fait à domicile suite à l'interdiction de la réalisation de ce dernier au niveau du service de toxicologie. L'absence de surveillance des patients lors du prélèvement, constitue donc un élément qui peut fausser nos résultats par une éventuelle falsification des urines (dilution, substitution et adultération).

Les prélèvements urinaires ont été recueillis immédiatement ou ultérieurement selon la disponibilité des patients et / ou les exigences du service de toxicologie.

Le prélèvement a été effectué chez tous les patients recrutés y compris ceux qui étaient sous traitement ce qui peut fausser les résultats du dépistage et donner des faux positifs.

2 Description de la population d'étude :

Notre population était composée de 95% d'hommes, et de 5% de femmes. Le sexe masculin était donc majoritaire avec un sexe ratio H/F de 19 (19 hommes pour une femme).

Le pourcentage des femmes de notre étude ne reflète pas l'ampleur des pathologies psychiatriques, ni celle de la toxicomanie chez le sexe féminin du fait de la position de la femme au sein de notre société d'une part et de la difficulté que présente cette dernière à accepter sa déclaration ouverte quant à la consommation de drogues d'autre part. (26)

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude réalisée au Burkina Faso au cours de l'année 2015, au niveau du service de psychiatrie du centre hospitalier régional de Koudougou, et dont plus des trois quarts de cette population étaient de sexe masculin (76,7 %) avec un sexe ratio de 3,29 (3 hommes pour une femme). (213)

Une étude nigérienne se démarque. Elle concernait 130 patients de la clinique psychiatrique du complexe hospitalier universitaire Obafemi Awolowoie où parmi les patients, les hommes représentaient 53,8% et les femmes représentaient 46.2% avec un sexe ratio de 1,16. (214)

Notre population comporte cinq tranches d'âge dont la plus répandue est la tranche des adultes âgés entre 36 et 55 ans avec un pourcentage de 52%.

Ces résultats diffèrent de ceux tirés de l'étude réalisée au Burkina Faso où la majorité des patients interrogés (70,87 %) avait un âge compris entre 21 et 40 ans et de l'étude nigérienne où plus des trois-quarts des patients étaient âgés entre 16 à 45 ans. (213, 214)

Deux tiers de notre population (60%) étaient célibataires et seulement 35% étaient mariés et 5% étaient divorcés. Ce qui suggère que les pathologies psychiatriques peuvent être handicapantes en interférant avec les activités habituelles des patients, empêchant ainsi ces derniers de s'engager dans des relations sociales. (213)

Ces résultats rejoignent ceux tirés par les études de Goubri P et al ainsi que Akinsolor et al où la plupart des patients interrogés étaient célibataires (50.5%, 53.1% respectivement). (213, 214)

La majorité de nos patients (98 %) ont été scolarisés, probablement en raison de la gratuité de l'éducation en Algérie. En effet, la répartition des patients selon leur niveau d'instruction révèle que 15 % des patients ne dépassaient pas le cycle primaire d'étude dont un patient était

analphabète. Le plus grand taux de patients 58% (soit 58 patients) correspondait au cycle moyen. Cependant, le nombre des patients diminuait au fur et à mesure que le niveau d'étude augmentait avec 26 % des patients en cycle secondaire et seulement un patient universitaire. De ce fait, les troubles psychiatriques peuvent être à l'origine d'une série de conséquences négatives dans le domaine éducatif, telles que le manque de motivation à l'école, l'abandon des études ou l'échec scolaire. (213, 215)

Ces résultats concordent avec ceux des études réalisées au Burkina-Faso et au Nigéria où la majorité des patients interrogés avaient été scolarisés avec respectivement des pourcentages de 62,7 % et 100% de patients ayant été scolarisés. (213, 214)

Les résultats montrent qu'un taux important des patients (soit 43% donc 43 patients) étaient des professionnels libéraux, et 37% étaient sans emploi et 18% étaient des salariés et seulement 1% était étudiant et 1% était retraité. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les troubles psychiatriques peuvent être une source d'abandon scolaire et de difficultés d'insertion socioprofessionnelle. D'autre part, l'orientation vers l'exercice libérale est souvent expliquée par la nécessité de travailler pour subvenir aux besoins quotidiens et aux besoins addictifs pour les toxicomanes. (213)

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude réalisée au Burkina-Faso avec en majorité (34,95 %) des patient exerçant une profession libérale suivi par 19,41% de patients sans emplois. (213)

Tous les patients inclus dans notre étude résidaient dans la wilaya de Tlemcen. Mais ils provenaient de plusieurs communes avec des taux importants pour la commune de Tlemcen qui occupait la première place avec 33% des patients ; suivie par la commune de Mansourah avec 18% des patients, et Maghnia avec 13% des patients. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre étude s'est faite en milieu urbain d'une part, et la difficulté liée au transport pour les patients résidant dans les zones rurales d'autre part. (216)

3 Evaluation des connaissances :

Tous les patients de notre population d'étude connaissent les substances psychoactives citées dans le questionnaire. Comme il n'y a pas d'éléments de comparaison avec la littérature, nous constatons que selon les résultats obtenus lors de notre étude, les deux drogues les plus connues

étaient le THC et la cocaïne occupant la première place, suivies par la prégabaline qui occupait la deuxième place, tandis que le clonazépam, la MDMA et les solvants occupaient la troisième place. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que ces substances sont populaires via les médias sociaux qui ont une influence potentielle sur l'amplification des informations en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. (217, 218)

Par ailleurs, les trois drogues les moins connues par les patients participants à notre étude sont la DMT, le LSD et le Mydriaticum. Probablement, du fait que ces dernières sont d'une part moins disponibles que les autres substances toxicomanogènes citées dans les marchés de drogues en Algérie. Et d'autre part, en raison du manque d'information et d'étude sur le potentiel addictogène du Mydriaticum. (219)

4 Evaluation de la consommation :

4.1 En fonction des substances consommées :

Dans notre étude, le cannabis avait le taux d'utilisation le plus élevé, du fait de sa disponibilité, son coût relativement bas et ses effets nocifs qui sont plus faibles que ceux des autres drogues. Par ailleurs, bien que l'Algérie ne soit pas considérée comme un pays producteur de drogue, elle partage une frontière terrestre conséquente avec le Maroc qui est considéré comme le plus grand pays producteur et exportateur de cannabis dans le monde d'une part, ainsi qu'avec les pays avoisinants le Sahara d'autre part. Cela est en accord avec les constats faits sur les saisies des services de la Gendarmerie Nationale, des douanes et de la DGSN. (26)

La deuxième molécule la plus couramment consommée était la Prégabaline, suivie par le Clonazépam qui avait le même taux de consommation que la MDMA. Par contre, les autres drogues (DMT, LSD, Mydriaticum) avaient des taux de consommation très faibles.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la prégabaline est une drogue très connue en Algérie notamment sous le nom de « Saroukh ». Son usage récréatif est associé soit à l'augmentation des doses par ceux qui tentent de soulager leurs douleurs neuropathiques (et non neuropathiques) ou leur anxiété soit pour son effet euphorisant proche de celui des amphétamines du fait de son action sur le système de récompense. (77, 220)

Connu sous le nom de « Madame courage » pour sa capacité à anesthésier la peur ou la douleur, le clonazépam est la molécule la plus anxiolytique de l'étoile des BZD par rapport aux autres molécules ayant une action sédatrice prédominante, d'où son importante utilisation détournée. Quant à la MDMA (drogue d'amour), ses consommateurs cherchent à ressentir les émotions de façon plus intense avec un état d'euphorie et une désinhibition facilitant les échanges et la communication à un coût moins élevé que la cocaïne. (221-224)

Une étude réalisée dans un hôpital psychiatrique suisse sur 238 patients avait révélé un taux de consommation du cannabis de 53,4% et des benzodiazépines de 86,1%. Ce qui diffère des résultats de notre étude. (225)

Une autre étude australienne réalisée sur 121 consommateurs de drogues ayant déclaré avoir consommé du cannabis et de la MDMA avec les pourcentages respectifs 98,3%, 94,2%. Ce qui concorde avec nos résultats. (226)

4.2 Dans la population générale :

Dans notre population d'étude, la majorité des patients déclaraient avoir consommé en dehors d'une prescription médicale au moins une des substances mentionnées dans le questionnaire. Il en découle que les patients psychiatriques présentent un risque élevé d'abus de drogue. De plus, si ce dernier n'est pas diagnostiqué, la prise en charge du trouble psychiatrique d'un individu risque de s'avérer plus difficile, moins efficace et plus coûteuse. (227)

Par ailleurs, diverses études ont confirmé l'association entre les maladies psychiatriques et l'abus de substances dont une étude réalisée aux USA en 2000 où la prévalence de prise de substances psychoactives était supérieure à 50%. (227)

4.3 En fonction de l'âge de première consommation :

Le début de la consommation des drogues chez notre population d'étude était durant la période de l'adolescence. En effet, la majorité des patients ont commencé à consommer de la drogue durant la tranche d'âge (16-20 ans) et l'âge médian était de 17,00 ans.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que mis à part la consommation de l'entourage (parents, fratrie), et la disponibilité des drogues dans les écoles, le passage de l'enfance à

l'adolescence est une période difficile pendant laquelle il se produit des changements physiques et affectifs.

De ce fait, dans cette période, les jeunes commencent à faire l'expérience de la drogue par curiosité, et parfois sous l'influence de leurs copains d'où le fait que beaucoup d'entre eux se laissent tenter par un premier joint ou un premier comprimé. Ils cèdent donc à la pression due à la mauvaise fréquentation pour ne pas courir le danger de se faire exclure de la bande. (26, 228, 229)

D'autre part, ces résultats peuvent refléter la possibilité d'une altération de la fonction cognitives, et de l'abandon scolaire, ce qui rejoint les résultats obtenus précédemment car la majorité des patients ont abandonnés leurs études lors du cycle moyen ou secondaire. (229)

Ces résultats concordent avec ceux rapportés par l'étude réalisée au CHU de Tizi-Ouzou où 52.94% de la population soit 36 patients ont commencé à consommer de la drogue durant la tranche d'âge (14-20 ans). (26)

Ces résultats rejoignent également ceux de l'étude réalisée en Tunisie où l'âge moyen du début de la consommation des substances était de $17,30 \pm 4,89$ ans et plus de la moitié (57,4 %) avaient commencé à prendre des drogues avant l'âge de 18 ans. (229)

4.4 En fonction des raisons de la première consommation :

Dans notre population d'étude la majorité des patients ont déclaré avoir consommé de la drogue pour la première fois soit sous l'influence d'un consommateur présent dans leurs familles ou le lieu de leur hébergement, d'éducation ou de travail soit par curiosité ou à cause des problèmes sociaux et conflits familiaux.

En effet il est difficile de savoir la raison pour laquelle un individu expérimente la consommation de tel ou tel produit ; et il n'y a pas une explication unique à cette expérimentation car peut être due à diverses raisons ; notamment la présence d'un usager de drogues dans son entourage amical et familial, ce qui constitue une forme de transmission intergénérationnelle et d'imitation des comportements de consommation, minorisant les risques liés à l'usage des drogues. (230)

Un certain nombre d'études empiriques vont dans ce sens en montrant que l'usage d'alcool, de tabac ou de drogues illicites par les parents est un facteur associé à l'augmentation significative du risque d'expérimentation précoce et de dépendance à ces substances chez les enfants. (231)

D'autre part, un grand nombre de consommateurs, en particulier les adolescents consomment de la drogue par curiosité à la recherche de sensations nouvelles, aller au-delà de ce qu'il peut ressentir habituellement ; ou pour être à la mode. (26)

Par ailleurs, l'expression « oublier les problèmes » ou « noyer la douleur » est le fil rouge des causes qui expliquent la consommation récréative de drogues selon les répondants. Ces expressions recouvrent une panoplie de réalités comme la pauvreté, les problèmes familiaux, une rupture à l'intérieur d'un couple, la négligence envers les enfants, la violence conjugale mais aussi les comportements déviants, les expériences de victimisation, notamment sous la forme des abus psychologiques, physiques ou sexuels. Ainsi que le manque d'activités, loisirs et d'emploi auxquelles les jeunes algériens peuvent se livrer. (230, 232, 233)

4.5 En fonction des voies d'administration :

La majorité des consommateurs de notre population d'étude utilisaient la voie pulmonaire, ou la voie orale. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que les drogues les plus utilisées par ces patients étaient le THC qui est généralement consommé en fumant des joints ainsi que la prégabaline, le clonazépam et la MDMA qui sont généralement consommées par voie orale en particulier sous forme de comprimés et de gélules. (234, 235)

En revanche, les voies d'administration les moins utilisées étaient la voie injectable et la voie transcutanée. Probablement en raison du risque de contracter l'hépatite C et les autres maladies transmissibles par le sang suite à l'usage de drogue par injection et le partage de seringues entre les consommateurs d'une part ainsi que le manque de dispositifs adaptés à l'utilisation transcutanée des drogues dans le marché algérien d'autre part. (236)

4.6 En fonction de la source :

L'analyse de nos résultats a mis en lumière que le marché noir et les pharmacies représentent les principales sources de procuration de drogues chez les consommateurs de notre population d'étude.

L'Algérie constitue un axe de transit des stupéfiants du fait de sa proximité géographique avec les grands producteurs de drogue dont le Maroc, ce qui favorise sa vulnérabilité vis-à-vis du trafic de drogues. En effet la wilaya de Tlemcen constitue l'une des plus importantes plaques

tournantes du trafic du cannabis d'Algérie car elle est située près de la frontière marocaine et les autorités y saisissent fréquemment de grandes quantités de haschisch, ce qui ne semble pas dissuader les trafiquants. (237-239)

Par ailleurs, La falsification des ordonnances par des griffes contrefaites est le nouveau phénomène qui marque le trafic de drogue, en particulier celui des comprimés de psychotropes. L'authenticité de ces fausses ordonnances délivrées par les trafiquants de drogues est donc difficile à vérifier. (240)

De ce fait, afin de lutter contre ce trafic, les plus hautes autorités sanitaires ont établi au cours de l'été dernier, une liste de médicaments à risque avéré interdite de vente sans contrôle scrupuleux des officines pharmaceutiques. (241)

4.7 En fonction des occasions :

Dans notre population d'étude la majorité des patients déclaraient avoir consommé de la drogue au cours d'une réunion entre amis et à la maison. Il semble que ces derniers se laissent tenter par la drogue sous la pression de leur entourage amical soit par curiosité, soit par crainte d'être isolés de leur groupe d'amis. D'autre part, un grand nombre de patients préfèrent consommer de la drogue à domicile, probablement pour échapper aux regards réprobateurs de leur entourage mais aussi par crainte de se faire identifier et arrêter par la police. (242, 243)

Une étude réalisée en Tunisie sur 205 sujets interpellés pour suspicion d'usage de stupéfiants, examinés dans le service de psychiatrie du CHU de Monastir a révélé que la majorité des consommateurs fumaient du cannabis au cours d'une réunion avec des amis et souvent à domicile. Ce qui concorde avec les résultats obtenus lors de notre étude. (242)

4.8 En fonction des symptômes survenant après consommation :

Les symptômes les plus répondus survenant après la consommation de drogues chez les consommateurs de notre population d'étude étaient : l'euphorie ; l'anxiété ; l'agitation et l'hyperactivité ; l'apaisement et le soulagement ainsi que les hallucinations.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la majorité des consommateurs de drogues recherchent l'euphorie, le soulagement et l'apaisement, en particulier en cas d'usage de THC qui possède également un effet anxiogène à forte dose. De plus certaines drogues dont la

prégabaline et le clonazépam provoquent chez les consommateurs réguliers une agitation et une hyperactivité. Tandis que d'autres drogues dont la MDMA peuvent induire des hallucinations. (244-248)

Ces résultats diffèrent de ceux d'une étude réalisée en Australie, sur 121 consommateurs de DMT dont seulement 6,9% ont eu une euphorie, 21,4% ont eu des hallucinations visuelles et 10,9% ont eu une anxiété suite à la consommation de cette substance. (226)

4.9 En fonction de la fréquence de consommation :

La majorité des consommateurs déclaraient avoir consommé les drogues à une fréquence élevée de plusieurs fois par jours. Ce qui suggère un état d'abus de drogue qui est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages réparables au niveau somatique, psycho-affectif ou social, d'autant plus que la majorité des consommateurs de notre étude présentaient des symptômes tels que l'anxiété, les hallucinations et les troubles de sommeil. (13)

Nos résultats concordent avec ceux de l'étude réalisée en Tunisie au niveau du CHU de Monastir où la majorité des consommateurs avouaient avoir consommé du THC à une fréquence de plusieurs fois par jour. (242)

4.10 En fonction de la fréquence du désir ou besoin irrésistible de consommation :

Parmi les consommateurs de notre population, la majorité déclaraient avoir eu un besoin irrésistible de consommer de la drogue chaque jour ou presque chaque jour. Ce qui évoque le craving défini par l'envie irrépressible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. (17)

Nos résultats sont en concordance avec ceux d'une étude portant sur les changements apportés au DSM-5. La prévalence du craving a été évaluée chez des utilisateurs actifs de différentes substances sur une période de douze mois et parmi les consommateurs d'héroïne, 66 % de ceux-ci ont rapporté avoir éprouvé du craving dans la dernière année. (249)

4.11 En fonction des tentatives à diminuer ou arrêter la consommation :

Presque la totalité des consommateurs de notre population d'étude a affirmé qu'elle a essayé sans succès de contrôler, de diminuer ou d'arrêter la consommation de drogues. L'effort fourni par ces consommateurs fait allusion à leur désir de diminuer les doses ou arrêter leur consommation. (19, 20)

4.12 En fonction des symptômes survenant après arrêt brutal de la consommation :

La majorité des consommateurs avaient présenté différents symptômes suite à l'arrêt brutal de la consommation. Ce qui fait penser à un syndrome de sevrage dont les symptômes étaient les mêmes car les pourcentages étaient proches. (16)

Une étude réalisée en 2021 au CHU de Tizi Ouzou, a révélé que 14,71% des patients ont subis un accident de sevrage, contrairement aux résultats que nous avons obtenus. (26)

Plusieurs critères du trouble addictif cités dans le DSM-5 sont retrouvés chez les consommateurs de notre population d'étude, à savoir : la perte de contrôle sur le temps dédié à la prise de substance ; le besoin impérieux et irrésistible de consommer ; le désir et efforts persistants pour diminuer les doses et la présence d'un syndrome de sevrage. Il serait donc intéressant d'évaluer les autres critères de l'addiction pour estimer le pourcentage des personnes addictes dans la population. (19, 20)

5 Evaluation de l'intérêt du dépistage urinaire :

Dans notre population d'étude, la majorité des patients avaient accepté de faire le dépistage urinaire. Cependant, 42 patients uniquement ont bénéficié d'un dépistage urinaire complet (des 6 paramètres) du fait du manque de réactifs et de la perte de quelques prélèvements.

Dans notre étude, nous nous sommes basées sur les données recueillies par le questionnaire évoquant la déclaration de ce qui a été consommé par les patients venants pour une consultation psychiatrique et ayant bénéficié d'un dépistage urinaire complet dans un premier temps.

Chapitre III : Discussion

Ensuite, nous nous sommes basées sur les résultats du dépistage urinaire en utilisant la méthode immuno-enzymatique (EMIT).

La comparaison entre les drogues avouées et celles dépistées chez ces patients révèlent des proportions différentes. Ainsi, la majorité des valeurs du coefficient kappa montrent qu'il n'y a pas de concordance entre le dépistage et le questionnaire. Ce qui diffère des résultats obtenus par l'étude réalisée aux Etats unis où il y avait une concordance entre le dépistage et les antécédents de consommation des patients avec une valeur de kappa de 0,46. (250)

En effet, il n'est pas surprenant que les résultats des tests de dépistage de drogues ne soient pas souvent en corrélation avec les antécédents du patient du fait que le questionnaire est un test subjectif, il est donc possible que par peur ou timidité, les patients mentent et n'osent pas déclarer leur consommation de drogues. Ce qui fait référence au biais de prévarication. D'où l'intérêt de faire un dépistage urinaire en complément de l'entretien avec les patients.

D'autre part, bien que l'analyse soit un test objectif, elle présente des limites quant à sa sensibilité et à sa spécificité. De ce fait, hormis la falsification possible des urines, certaines substances peuvent être présentes dans l'urine pendant plus de 3 jours en fonction de la chronicité de l'usage, de la liposolubilité de ces substances, des facteurs nutritionnels du patient et d'autres médicaments coproscrits qui peuvent affecter la clairance de ces substances et les temps de rétention dans l'urine. (250)

Il est donc pertinent d'évaluer l'intérêt de la méthode EMIT utilisée pour le dépistage urinaire des drogues dans le service de toxicologie du CHU-Tlemcen en évaluant la concordance entre les résultats obtenus par cette dernière et ceux obtenus par une méthode de référence dont la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC/MS). (26)

Par ailleurs, le pourcentage élevé de consommateurs de prégabaline recensé par le questionnaire n'a pu être vérifié par un dépistage urinaire, car à ce jour le service de toxicologie du CHU-Tlemcen ne dispose pas de la méthode de dosage de cette substance. Vu son importance et sa disponibilité sur le marché, nous espérons que ce bilan tant important pour la prise en charge thérapeutique des malades au début et au cours du traitement soit disponible au niveau du service de toxicologie dans le futur proche. Sachant d'autre part que dans la littérature, il existe une technique de dosage nommée ARK Pregabalin II Assay qui est une méthode de dosage immunoenzymatique homogène pour l'analyse de la prégabaline dans l'urine humaine. (Annexe XI)

6 Etude des facteurs influençant la consommation :

Parmi les variables évaluées dans notre étude, des associations statistiquement significatives ont été observées entre la consommation de drogues et le niveau d'instruction, où cette consommation était plus fréquente chez ceux qui avait un niveau moyen. D'autre part, l'association entre la consommation de drogues et la tranche d'âge était significative, ceci étant plus fréquent chez les consommateurs ayant un âge entre 36 et 55 ans. Ceci peut être expliqué partiellement par la prédominance de cette tranche d'âge au sein de notre population.

Une étude nigérienne dont le but était d'explorer la prévalence et les facteurs associés à l'abus de trihexyphénidyle a montré que l'association entre la consommation de drogues et l'âge supérieur à 36 ans n'est pas significative ($P=0.774$). (251)

Une étude brésilienne réalisée sur 243 patients dans deux services de santé mentale de Ribeirão Preto, a révélé qu'il n'y a pas d'association significative entre l'usage problématique des drogues et le niveau d'éducation ($P= 0,97$). (252)

Par ailleurs, nous constatons que la différence entre la connaissance et la consommation de la majorité des drogues était significative. On peut dire donc qu'il y a probablement une relation entre ces dernières et que la connaissance constitue un facteur influençant la consommation de drogues. Il convient de noter que les consommateurs choisissent de consommer généralement les drogues les plus connues. Toutefois, il n'y a pas d'éléments de comparaison avec la littérature.

Conclusion :

La toxicomanie est devenue en Algérie un phénomène sérieux, touchant électivement une population de plus en plus jeune.

Notre enquête a été menée chez les patients du service de psychiatrie du CHU Tlemcen, afin d'évaluer les connaissances et la consommation des nouvelles drogues et des tendances récentes. Cette dernière a été objectivée par l'analyse des prélèvements urinaires de ces patients au laboratoire de toxicologie du CHU de Tlemcen.

Nos résultats montrent clairement que la fréquence de consommation de drogues chez les sujets atteints de troubles psychiatriques est considérablement élevée. L'usager habituel de drogues à Tlemcen est majoritairement de sexe masculin, adulte, célibataire, professionnel libéral, de niveau d'instruction moyen, et habitant en zone urbaine.

Les caractéristiques de la consommation des drogues révèlent un âge d'initiation très précoce, du fait de la présence d'un consommateur dans l'entourage du patient. L'usager de drogues recherche l'effet euphorique, utilise la voie pulmonaire généralement et préfère consommer les drogues achetées du marché noir en étant avec ses amis.

Il en ressort également que les drogues les mieux connues sont les plus consommées à savoir le THC, la prégabaline, le clonazépam et la MDMA.

Toutefois, la période de l'étude ayant indirectement limité le nombre de population de notre échantillon a empêché de mieux identifier les facteurs influençant l'usage de drogues.

Certains critères du trouble addictif cités dans le DSM-5 sont retrouvés chez les consommateurs de notre population, il serait donc intéressant d'évaluer le taux d'addicts aux drogues en utilisant également les autres critères du DSM-5.

Par ailleurs, nos résultats obtenus par la méthode EMIT confirment l'intérêt de la réalisation du dépistage urinaire chez la population psychiatrique. Cependant, une méthode de confirmation des résultats du dépistage par technique chromatographique couplée à la spectrométrie de masse est fortement recommandée pour améliorer la fiabilité des résultats de l'étude en matière de consommation des différentes substances psychoactives.

En dernier lieu, vue l'ampleur du phénomène et le rôle essentiel que joue le pharmacien en matière de prévention contre l'usage de substances psychoactives. Nous avons pris l'initiative de faire une campagne de sensibilisation à travers un dépliant que nous avons distribué aux patients venants consulter au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen.

Références bibliographiques :

1. Ridouh B, Laidli M, Ait Mohand A. Toxicomanie et pratiques en Algérie. 2003. 3p
2. Véléa D. Toxicomanie et conduites addictives: Heures de France; 2005. 379p
3. Nations Unies en Algérie [En ligne]. Rapport mondial sur les drogues 2021 de l'ONUDC; 2021 [cité le 04 mai 2022]. Disponible : <https://algeria.un.org/fr/133367-rapport-mondial-sur-les-drogues-2021-de-lonudc>
4. Landie A. Chapitre 115 : Drogues illicites et overdose. In : Urgences 2015; 2015. 17p
5. Lecompte Y, Roussel O, Perrin M, editors. La 1-benzylpipérazine (BZP) et la 1-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine (TFMPP): émergence de deux substances donnant lieu à un usage abusif. Annales pharmaceutiques françaises; 2008;66(2):85-91.
6. O'Malley GF, O'Malley. R [En ligne]. Dépistage de la prise de drogues ; 2020 [cité le 10 juin 2022]. Disponible : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/drogues-et-substances-intoxicantes-%C3%A0-usage-r%C3%A9cr%C3%A9atif/d%C3%A9pistage-de-la-prise-de-drogues>.
7. Rozaire C, Guillou Landreat M, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse J-L. Qu'est-ce que l'addiction ? Archives de politique criminelle. 2009 ; 31(1) : 9-23.
8. Saïet M. Pour une définition clinique de la notion d'addiction : apports et limites d'une conception générique du symptôme addictif. Mouvements. 2016 ; 86(2) : 52-60.
9. Couteron JP. Chapitre 10: Le concept d'addiction. In : Addictologie. Paris: Dunod; 2019. p. 107-17.
10. Ben Amar M. Les psychotropes criminogènes. Criminologie. 2007 ; 40(1) : 11-30.
11. Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. Addictions; 2022 [cité le 23 avril 2022]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>.
12. Gouvernement | Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives [En ligne]. Qu'est-ce qu'une addiction ? 2015 [cité le 23 avril 2022]. Disponible : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>.
13. Reynaud M. Usage nocif de substances psychoactives: identification des usages à risque, outils de repérage, conduites à tenir: La Documentation française; 2002.
14. Morel A. Chapitre 9. Usages, risques et satisfaction. Addictologie. Paris: Dunod; 2019. p. 95-105.
15. Yazbeck S. Les addictions alimentaires [thèse].Toulouse : Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2015. 84 p.
16. Lopez E. Le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la dépendance aux opiacés [thèse]. Marseille: Université d'Aix-Marseille; 2020. 87 p.
17. Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. 6. Le craving : marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? Traité d'addictologie. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 78-83.
18. Florusse LA. L'addiction : mieux la connaître pour mieux la combattre. Bordeaux : Université de Bordeaux ;2020. 238p.

19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American psychiatric association; 2013. 947p.
20. Hasin DS, O'brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *AJP*. 2013;170(8):834-51.
21. Boutrif I, Benzazou NH. Trouble lié à l'usage de la prégabaline : état des lieux et intérêt du Prazépam versus Amitriptyline dans la prise en charge du sevrage au niveau du service de psychiatrie du CHU Tlemcen [thèse]. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid faculté de médecine; 2021. 132 p.
22. Fondation Pierre Deniker [En ligne]. Cerveau et santé mentale; [mis à jour en septembre 2017; cité le 08 janvier 2022]. Disponible : <https://www.fondationpierredeniker.org/uploads/media/default/0001/01/c68f22855e0d361b3ece9582f84c73397f80b62b.pdf>.
23. Bureau C. Conséquences bucco-dentaires des substances psycho-actives: élaboration d'un outil d'information pour les patients consultant en service d'addictologie [thèse]. Lille: Université du droit et de la sante de Lille 2; 2016. 98p.
24. NIDA. Drug Misuse and Addiction; 2020 [mis à jour le 13 juillet 2020; cité le 26 avril 2022]. Disponible : <https://nida.nih.gov/publications/drugs-brains-behavior-science-addiction/drug-misuse-addiction>.
25. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 4 - Pharmacologie du système dopaminergique. In: Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T, editors. *Neuropsychopharmacologie*. Paris: Elsevier Masson; 2019. p. 61-76.
26. BOUROUIS N, CHOUKI S, LAIMECHE A, LOURGUIOUI I. Dépistage des drogues dans le cadre de la cure de désintoxications au centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions Tizi-Ouzou [thèse]. Tizi-Ouzou: Université Mouloud Mammeri; 2021. 169p.
27. Lemièrre Q. L'addiction aux substances psychoactives [thèse]. Bordeaux: Université de Bordeaux; 2016. 94p
28. Noël X. Les addictions sous l'angle neurocognitif. *Psycho-Oncologie*. 2020;14(3):80-86
29. Tassin J-P. La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2002;186(2):295-305.
30. Volkow Nora D, Wang G-J, Fowler Joanna S, Tomasi D, Telang F. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(37):15037-42.
31. Dematteis M, Pennel L. 4. Théories neurobiologiques de l'addiction. *Traité d'addictologie*. Cachan: Lavoisier; 2016. p. 56-71.
32. Baler R, Volkow N. Drug addiction: The neurobiology of disrupted self-control. *Trends in molecular medicine*. 2007;12:559-66.

33. Beck F, Dervaux A, Du Roscoät E, Gallopel-Morvan K, Grall-Bronnec M, Kern L, et al. Conduites addictives chez les adolescents: usages, prévention et accompagnement: Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM); 2014.
34. Nomenclature et classification des problèmes liés à la consommation de drogue et d'alcool: Mémoire OMS. Bulletin of the World Health Organization. 1982;60(4):499-520.
35. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues et dépendances: indicateurs et tendances ; 2002. 67p
36. Algalarrondo O. De la consommation au sevrage (cannabis, cocaïne, amphétamines, héroïne), en milieu libre ou en milieu carcéral : prises en charge et rôle du pharmacien d'officine [thèse]. Bordeaux: Université de Bordeaux ; 2014. 151p
37. Commission globale de politique en matière de drogues [Rapport]. La classification des substances psychoactives : lorsque la science n'est pas écoutée; 2019. Disponible sur: https://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report_FR_web.pdf
38. SINGARE D. Dispensation des psychotropes dans le milieu urbain cas de Bamako [thèse]. Bamako: Université de Bamako; 2006. 106p
39. ADDICA [En ligne]. Les différentes classifications des substances psycho-actives. 2016 [cité le 21 Novembre 2021]. Disponible: [https://reseaux-sante-ca.org/?Les-differentes-classifications-des-substances-psycho-actives&reseau=addica#:~:text=Classification%20de%20Delay%20et%20Deniker%20\(1957\)&text=Les%20%22drogues%20psychotropes%22%20sont%20distingues%20des,\(benzodiazepines\)%20anti%20D%20pileptiques](https://reseaux-sante-ca.org/?Les-differentes-classifications-des-substances-psycho-actives&reseau=addica#:~:text=Classification%20de%20Delay%20et%20Deniker%20(1957)&text=Les%20%22drogues%20psychotropes%22%20sont%20distingues%20des,(benzodiazepines)%20anti%20D%20pileptiques).
40. Lortholary A. Les soins de médecine générale en psychiatrie : une étude rétrospective monocentrique en institut privé [thèse]. Marseille: Université Aix-Marseille; 2018. 135p.
41. Lequarré F, Verjans P. Les drogues prohibées. 1996.
42. Canada Grd [En ligne]. Drogues et nouvelles tendances - Fiches de sensibilisation; 2013 [mis à jour le 17 Octobre 2018; cité le 21 novembre 2021]. Disponible: https://www.rcmp-grc.gc.ca/fr/drogues-et-nouvelles-tendances-fiches-sensibilisation?fbclid=IwAR2YLdMPcI_VHNLcqmTY2i_CfVHPaweKUCp1zpnN3-D4gVPLu_nDCVIL35g#sec3.10.
43. Berthé F. Evaluation du volume d'importation des psychotropes au Mali de 2014 à 2017[thèse]. Bamako : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako ; 2019. 71p
44. Chappard P, Jauffret-Roustide M. 10. Modes d'administration des drogues et outils de réduction des risques. 2012. p. 126-45.
45. Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie [En ligne]. Drogues : Modes de consommation. [cité le 08 décembre 2021]. Disponible: http://www.caat.online.fr/drogues/drogues_conso.htm.
46. Chemsex [En ligne]. Connaître les modes de consommation; 2021 [8 décembre 2021]. Disponible: <https://chemsex.be/reduire-les-risques/modes-de-consommation/>.

47. Département de Pharmacologie de Bordeaux [En ligne]. Voies d'administration des substances psychoactives; 2004 [cité le 14 Décembre 2021]. Disponible: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacodependance/administration.htm>.
48. Benhalla M, A. Effort de l'Algérie pour la réduction de l'offre de la drogue. Effort de l'Algérie pour la réduction de l'offre de la drogue; 22 Oct 2018; Vienne: Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie ONLCDT. 4^{ème} réunion Vienne,.
49. Bockbrader H, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49:661-9.
50. Guay DRP. Pregabalin in neuropathic pain: A more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2005;3(4):274-87.
51. Jarvis MF. Pregabalin☆. Reference Module in Biomedical Sciences: Elsevier; 2017.
52. National center for biotechnology information [En ligne]. PubChem Compound Summary Pregabalin; 2022 [cité le 19 Mars 2022]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pregabalin>.
53. Buoli M, Caldiroli A, Serati M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017;13(3):351-9.
54. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z, et al. Is There a Recreational Misuse Potential for Pregabalin? Analysis of Anecdotal Online Reports in Comparison with Related Gabapentin and Clonazepam Data. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2011;80:118-22.
55. Dahan A, Tournoud C, Muller C, Gibaja V, Lapeyre-Mestre M, Bayle E, et al. Toxicomanie à la prégabaline par voie intranasale et troubles de la conduction cardiaque. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2017;29(2, Supplement):S37-S8.
56. Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2013;9(1):105-15.
57. Kugler AR, Robbins JL, Strand JC, et al. Pregabalin overview : a novel CNS-active compound with anticonvulsant activity. *Proceeding of the 56th Annual Meeting of the American Epilepsy Society*; 2002 Dec 6-11; Seattle, Washington.
58. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2010;50(8):941-50.
59. Takahashi Y, Nishimura T, Higuchi K, Noguchi S, Tega Y, Kurosawa T, et al. Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line. *Pharmaceutical Research*. 2018; 35.
60. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-8.
61. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British Journal of Pain*. 2020; 14(2): 104–114.

62. Lockwood P, Pauer L, Scavone J, Allard M, Costa L, Alebic-Kolbah T, et al. The Pharmacokinetics of Pregabalin in Breast Milk, Plasma, and Urine of Healthy Postpartum Women. *Journal of Human Lactation*. 2016; 32(3).
63. Secinti IE. Retinal teratogenicity of pregabalin in chick embryo model. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2020;39(4):304-10.
64. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010;49(10):661-9.
65. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(14):1475-82.
66. National Center for Biotechnology Information[En ligne]. PubChem Compound Summary for CID 29984342, N-Methylpregabalin; 2022 [cité le 14 Mai 2022]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Methylpregabalin>.
67. Bouchard J, Yates C, Calello DP, Gosselin S, Roberts DM, Lavergne V, et al. Extracorporeal Treatment for Gabapentin and Pregabalin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(1):88-104.
68. Li Z, Taylor CP, Weber M, Piechan J, Prior F, Bian F, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha 2\delta$ -1 and $\alpha 2\delta$ -2 calcium channel subunits. *European Journal of Pharmacology*. 2011;667(1):80-90.
69. Tewari A, Bansal A, Garg Md S, Gupta A. Pregabalin: Pharmacology and Use in Pain Management. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2009;25:321-6.
70. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013; 9: 883–892.
71. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Therapeutic advances in drug safety*. 2014;5(1):38-56.
72. Micó J-A, Prieto R. Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. *CNS drugs*. 2012;26(8):637-48.
73. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16:S128-S33.
74. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2\delta$ (alpha2–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*. 2007;73(2):137-50.
75. Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Does pregabalin have neuropsychotropic effects?: a short perspective. *Psychiatry investigation*. 2009;6(2):55-8.
76. Althobaiti YS, Almutairi FM, Alshehri FS, Altowairqi E, Marghalani AM, Alghorabi AA, et al. Involvement of the dopaminergic system in the reward-related behavior of pregabalin. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10577.
77. Al-Husseini A, Van Hout MC, Wazaify M. Pregabalin Misuse and Abuse: A Scoping Review of Extant Literature. *Journal of Drug Issues*. 2018;48(3):356-76.

78. Isoardi KZ, Polkinghorne G, Harris K, Isbister GK. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *British journal of clinical pharmacology*. 2020;86(12):2435-40.
79. Evoy K, Sadrameli S, Contreras J, Covvey J, Peckham A, Morrison M. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs*. 2020;81.
80. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(12):1185-215.
81. Lancia M, Gambelunghe A, Gili A, Bacci M, Aroni K, Gambelunghe C. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10:1022.
82. Gundogmus I, Karagöz A, Algül A. First-episode psychosis induced by pregabalin withdrawal: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2018;28:1-3.
83. Ishikawa H, Takeshima M, Ishikawa H, Ayabe N, Ohta H, Mishima K. Pregabalin withdrawal in patients without psychiatric disorders taking a regular dose of pregabalin: A case series and literature review. *Neuropsychopharmacology reports*. 2021;41(3):434-9.
84. Rietjens SJ, Sikma MA, Hunault CC, de Lange DW, Hondebrink L. Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship. *British journal of clinical pharmacology*. 2022;88(3):1288-97.
85. Sjoberg G, Feychting K. Pregabalin Overdose in Adults and Adolescents - Experience in Sweden. *Clinical Toxicology*. 2010;48:282-.
86. Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanperä I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. *Forensic Science International*. 2014;241:1-6.
87. Şengüldür E. Pregabalin intoxication-induced Prolonged PR Interval on Electrocardiogram. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2018; 9(2):100-102
88. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(11):1263-77.
89. Hashish R, Awad T. Pregabalin abuse among patients with chronic pain syndrome. 2020.
90. Erdoğan G, Ceyhan D, Güleç S. Possible heart failure associated with pregabalin use: case report. *Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*. 2011;23(2):80-3.
91. Lee S. Pregabalin intoxication-induced encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsy & Behavior*. 2012;25(2):170-3.
92. Ebrahim NE, Makboul RMA, Elkabsh MM, Shaltout ES, Abdellah NZ. Sub chronic Toxicity of Pregabalin and Possible Fibrotic Changes in Ovaries, Kidneys, Heart, and Lungs of Female Rats. *Zagazig Journal of Forensic Medicine*. 2022;20(1):175-89.

93. Cantagrel N, Cintas P, Lestrade C. CC01 Gynécomastie douloureuse unilatérale sous prégabaline : à propos de 2 cas. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. 2007;8:62-.
94. Duzenli T, Ata E, Kösem M, Çarlı A. Pregabalin as a Rare Cause of Hepatotoxicity. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2017;18.
95. Hamed SA. Sexual Dysfunctions Induced by Pregabalin. *Clinical neuropharmacology*. 2018;41(4):116-22.
96. Bargel S, Becam J, Chanu L, Lanot T, Martin M, Vaucel J, et al. Les gabapentinoïdes : une revue de la littérature. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2021;33(1):44-63.
97. Shokry DA, El Nabrawy N, Yassa HD, Gaber SS, Batiha GE, Welson NN. Pregabalin induced reproductive toxicity and body weight changes by affecting caspase3 and leptin expression: Protective role of wheat germ oil. *Life sciences*. 2020;260:118344.
98. Ismail OI, Shaltout ES, Abdellah NZ, Hetta DF, Abd El-Ghani WMA, Abdelzاهر LA, et al. The teratogenic effect of pregabalin on heart, liver and kidney in rats: a light microscopic, electron microscopic and immunohistochemical study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2022;23(1):4.
99. Bouchard J, Yates C, Calello DP, Gosselin S, Roberts DM, Lavergne V, et al. Extracorporeal Treatment for Gabapentin and Pregabalin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2022;79(1):88-104.
100. Shenouda M, Radwan R, Moussa M, Hilal M. A retrospective study on pregabalin toxic cases referred to poison control Center. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*. 2022;30(1):59-69.
101. Abdel-Hamid IA, Andersson K-E, Waldinger MD, Anis TH. Tramadol Abuse and Sexual Function. *Sexual Medicine Reviews*. 2016;4(3):235-46.
102. Grond S, Sablotzki A. Clinical Pharmacology of Tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(13):879-923.
103. Kaduk JA, Zhong K, Gindhart AM, Blanton TN. Crystal structure of tramadol hydrochloride, C₁₆H₂₆NO₂Cl. *Powder Diffraction*. 2015;30(3):242-9.
104. Smyj R, Wang X-P, Han F. Chapter Eleven - Tramadol Hydrochloride. In: Brittain HG, editor. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 38: Academic Press; 2013. p. 463-94.
105. Pourmohammadi B, Jalilvand MA. Tramadol abuse and its related factors among higher education students in the city of Damghan, Semnan Province, Iran. *Eurasian Chemical Communications*. 2019;1(4):369-77.
106. National Center for Biotechnology Information [En ligne]. PubChem Compound Summary for CID 33741, Tramadol; 2022 [cité le 08 avr 2022]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tramadol>.
107. Cheng H, Song D, Chang Y, Liu H, Qu J. Chlorination of tramadol: Reaction kinetics, mechanism and genotoxicity evaluation. *Chemosphere*. 2015;141:282-9.

108. Barbosa J, Faria J, Queirós O, Moreira R, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative metabolism of tramadol and tapentadol: a toxicological perspective. *Drug Metabolism Reviews*. 2016;48(4):577-92.
109. Lassen D, Damkier P, Brøsen K. The Pharmacogenetics of Tramadol. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(8):825-36.
110. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs*. 1997;53(2):18-24.
111. H. Ardakani Y, Rouini M. Pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites in healthy male and female volunteers. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2007;28:527-34.
112. Klotz U. Tramadol - The Impact of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties on the Clinical Management of Pain. *Arzneimittel-Forschung*. 2003;53:681-7.
113. Bianconi G, Malissin I, Labat L, Khoudour N, Houzé P, Pallet N, et al. Marked and prolonged serotonin toxicity in a tramadol-poisoned patient with a pharmacokinetic study. *Clinical Toxicology*. 2022;60(3):382-5.
114. Doostmohammadi M, Rahimi HR. ADME and toxicity considerations for tramadol: from basic research to clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(7):627-40.
115. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:443-51.
116. Ogbemudia B, Qu G, Henson C, Esfandiary L, Przkora R, Victor S. Tramadol Use in Perioperative Care and Current Controversies. *Current Pain and Headache Reports*. 2022;26(3):241-6.
117. Haage P, Kronstrand R, Josefsson M, Calistri S, Schaik R, Gréen H, et al. Enantioselective pharmacokinetics of tramadol and its three main metabolites; impact of CYP2D6, CYP2B6, and CYP3A4 genotype. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2018;6(4).
118. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017;12(12):1281-91.
119. Edinoff A, Kaplan L, Khan S, Petersen M, Sauce E, Causey C, et al. Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2021;11.
120. Elawady EH, Elhilaly HM. Does acute tramadol toxicity induce hypoglycemia and acute pancreatitis? A clinical study of acute tramadol poisoned patients. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*. 2016;16:193-207.
121. Roussin A, d'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C. Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Therapies*. 2015;70(2):203-11.

122. Mukau L, Wormley K, Tomaszewski C, Ahmad B, Vohra R, Herring AA. Buprenorphine for High-dose Tramadol Dependence: A Case Report of Successful Outpatient Treatment. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2022;6(1):71-4.
123. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia & Analgesia.* 2017;124(1):44-51.
124. Ibrahim MA, Ibrahim HM, Mohamed AA, Tammam HG. Vitamin E supplementation ameliorates the hepatotoxicity induced by Tramadol: toxicological, histological and immunohistochemical study. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2020;30(3):177-88.
125. Wang S-Q, Li C-S, Song Y-G. Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2009;27(7):903.e5-e7.
126. Daubin C, Quentin C, Goullé J-P, Guillotin D, Lehoux P, Lepage O, et al. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clinical Toxicology.* 2007;45(8):961-4.
127. Shadnia S, Soltaninejad K, Heydari K, Sasanian G, Abdollahi M. Tramadol intoxication: a review of 114 cases. *Human & Experimental Toxicology.* 2008;27(3):201-5.
128. Afshari R, Afshar R, Megarbane B. Tramadol overdose: Review of the literature. *Réanimation.* 2011;20:436-41.
129. De Backer B, Renardy F, Denooz R, Charlier C. Quantification in postmortem blood and identification in urine of tramadol and its two main metabolites in two cases of lethal tramadol intoxication. *J Anal Toxicol.* 2010;34(9):599-604.
130. Mike T, DeVault H, Blackford M. Acute Tramadol Ingestion With Transient Acute Kidney Injury in an Adolescent Female. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* 2021;26:411-3.
131. Loughrey MB, Loughrey CM, Johnston S, O'Rourke D. Fatal hepatic failure following accidental tramadol overdose. *Forensic Science International.* 2003;134(2):232-3.
132. Marquardt KA, Alsop JA, Albertson TE. Tramadol Exposures Reported to Statewide Poison Control System. *Annals of Pharmacotherapy.* 2005;39(6):1039-44.
133. Nakhaee S, Mehrpour O. Tramadol poisoning-associated mortality. *Journal of Affective Disorders.* 2019;255:187.
134. Gholami F, Sadeghi M, Zakariaei Z, Soleymani M, Malakian A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury due to suicide attempt with tramadol: A rare case report. *Clin Case Rep.* 2022;10(1).
135. De Decker K, Cordonnier J, Jacobs W, Coucke V, Schepens P, Jorens PG. Fatal intoxication due to tramadol alone: Case report and review of the literature. *Forensic Science International.* 2008;175(1):79-82.
136. Bakr MH, Radwan E, Shaltout AS, Farrag AA, Mahmoud AR, Abd-Elhamid TH, et al. Chronic exposure to tramadol induces cardiac inflammation and endothelial dysfunction in mice. *Scientific Reports.* 2021;11(1):18772.

137. Ghoneim FM, Khalaf HA, Elsamanoudy AZ, Helaly AN. Effect of chronic usage of tramadol on motor cerebral cortex and testicular tissues of adult male albino rats and the effect of its withdrawal: histological, immunohistochemical and biochemical study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(11):7323-41.
138. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicology Letters*. 1998;95(1):63-71.
139. Nasouhi S, Talaie H, Pajoumand A, Aghapour S, Rahimi M, Khorasani AG, et al. Hypo and hyperglycemia among tramadol overdose patients in Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2015;28(6):1959-63.
140. Nakhaee S, Hoyte C, Dart R, Askari M, Lamarine R, Mehrpour O. A review on tramadol toxicity: mechanism of action, clinical presentation, and treatment. *Forensic Toxicology*. 2021;39(7): 293–310.
141. Nakhaee S, Farrokhfall K, Miri-Moghaddam E, Foadoddini M, Askari M, Mehrpour O. The effects of quercetin on seizure, inflammation parameters and oxidative stress in acute on chronic tramadol intoxication. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2021;22(1):59.
142. Kolanos R, Sakloth F, Jain AD, Partilla JS, Baumann MH, Glennon RA. Structural Modification of the Designer Stimulant α -Pyrrolidinovalerophenone (α -PVP) Influences Potency at Dopamine Transporters. *ACS chemical neuroscience*. 2015;6(10):1726-31.
143. Byrska B, Stanaszek R, Zuba D. Alpha-PVP as an active component of herbal highs in Poland between 2013-2015: Alpha-PVP in herbal highs. *Drug Testing and Analysis*. 2017; 9(8):1267-1274.
144. Karila L, Lafaye G, Scocard A, Cottencin O, Benyamina A. MDPV and α -PVP use in humans: The twisted sisters. *Neuropharmacology*. 2018;134:65-72.
145. Tcharkhetian AEG, Bruni AT, Rodrigues CHP. Combining experimental and theoretical approaches to study the structural and spectroscopic properties of Flakka (α -pyrrolidinopentiophenone). *Results in Chemistry*. 2021;3:100254.
146. Palamar JJ, Rutherford C, Keyes KM. "Flakka" use among high school seniors in the United States. *Drug and alcohol dependence*. 2019;196:86-90.
147. Layne K, Dargan PI, Wood DM. Chapter13 - Synthetic cathinones. In: Dargan P, Wood D, editors. *Novel Psychoactive Substances (Second Edition)*. Boston: Academic Press; 2022. p. 333-80.
148. Wood MR, Bernal I, Lalancette RA. The dangerous new synthetic drug [alpha]-PVP as the hydrated chloride salt [alpha]-pyrrolidinopentiophenone hydrochloride 0.786-hydrate. *Acta Crystallographica Section C*. 2016;72(1):48-51.
149. National Center for Biotechnology Information [En ligne]. PubChem Compound Summary for CID 11148955, alpha-Pyrrolidinovalerophenone; 2022 [cité le 20 avr 2022]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alpha-Pyrrolidinovalerophenone>.
150. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Report on the risk assessment of 1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (α -

- pyrrolidinovalerophenone, α -PVP) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. 2016.
151. Kolesnikova TO, Khatsko SL, Demin KA, Shevyrin VA, Kalueff AV. DARK Classics in Chemical Neuroscience: α -Pyrrolidinovalerophenone (“Flakka”). *ACS Chemical Neuroscience*. 2019;10(1):168-74.
 152. Javadi-Paydar M, Harvey EL, Grant Y, Vandewater SA, Creehan KM, Nguyen JD, et al. Binge-like acquisition of α -pyrrolidinopentiophenone (α -PVP) self-administration in female rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2447-57.
 153. Patocka J, Zhao B, Wu W, Klimova B, Valis M, Nepovimova E, et al. Flakka: New Dangerous Synthetic Cathinone on the Drug Scene. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8185.
 154. Valento M, Lebin J. Emerging Drugs of Abuse: Synthetic Cannabinoids, Phenylethylamines (2C Drugs), and Synthetic Cathinones. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*. 2017;18(3):203-11.
 155. Nóbrega L, Dinis-Oliveira RJ. The synthetic cathinone α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): pharmacokinetic and pharmacodynamic clinical and forensic aspects. *Drug Metabolism Reviews*. 2018;50(2):125-39.
 156. Zaitso K, Katagi M, Tsuchihashi H, Ishii A. Recently abused synthetic cathinones, α -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicology*. 2013;32:1-8.
 157. Nelson KH, López-Arnau R, Hempel BJ, To P, Manke HN, Crissman ME, et al. Stereoselective effects of the second-generation synthetic cathinone α -pyrrolidinopentiophenone (α -PVP): assessments of conditioned taste avoidance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(3):1067-77.
 158. Kaizaki A, Tanaka S, Numazawa S. New recreational drug 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α -PVP) activates central nervous system via dopaminergic neuron. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2014;39(1):1-6.
 159. Hataoka K, Kaizaki-Mitsumoto A, Numazawa S. Alpha-PVP induces the rewarding effect via activating dopaminergic neuron. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2017;42(5):539-43.
 160. Kolesnikova TO, Khatsko SL, Eltsov OS, Shevyrin VA, Kalueff AV. When fish take a bath: Psychopharmacological characterization of the effects of a synthetic cathinone bath salt ‘flakka’ on adult zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*. 2019;73:15-21.
 161. Hattori N, Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Numazawa S. Simultaneous profiling of organic and inorganic impurities in α -pyrrolidinopentiophenone (α -PVP). *The Journal of Toxicological Sciences*. 2019;44(12):849-57.
 162. Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. α -PVP (“flakka”): a new synthetic cathinone invades the drug arena. *Forensic Toxicology*. 2015;34.
 163. Lenzi M, Cocchi V, Gasperini S, Arfè R, Marti M, Hrelia P. Evaluation of Cytotoxic and Mutagenic Effects of the Synthetic Cathinones Mexedrone, α -PVP and α -PHP. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6320.
 164. Nadal-Gratacós N, Lleixà E, Gibert-Serramià M, Estrada-Tejedor R, Berzosa X, Batllori X, et al. Neuropsychopharmacology of Emerging Drugs of Abuse: meta- and para-

- Halogen-Ring-Substituted α -PVP ("flakka") Derivatives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2226.
165. Alonso C, Quintela O, Santiago-Sáez A. Identification of the drug of abuse flakka (α -PVP) as suspicion of chemical submission in the Emergency Department of a tertiary hospital. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2016;147(5) :227-228.
 166. Giannotti G, Canazza I, Caffino L, Bilel S, Ossato A, Fumagalli F, et al. The Cathinones MDPV and α -PVP Elicit Different Behavioral and Molecular Effects Following Acute Exposure. *Neurotoxicity Research*. 2017;32(4):594-602.
 167. Chiew A, Raubenheimer J, Berling I, Nicholas A, Therese B, Chan B, et al. Just “nanging” around – harmful nitrous oxide use. A retrospective case series and review of internet searches, social media posts and the coroner's database. *Internal medicine journal*. 2021.
 168. Morel J, Massacrier F, Molliex S. Le protoxyde d'azote a-t-il encore une place en Anesthésie? OUI! 2015.
 169. Boutron C, Mathieu-Nolf M, Pety N, Deveaux M. Utilisations détournées du protoxyde d'azote. *Annales De Toxicologie Analytique*. 2000;12:208-13.
 170. Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M, Daveluy A, Victorri-Vigneau C, Peyrière H, et al. Augmentation des complications sanitaires graves lors de l'usage non-médical du protoxyde d'azote en France. *Thérapie*. 2021;76(1):53-4.
 171. National Center for Biotechnology Information [En ligne]. PubChem Compound Summary for CID 948, Nitrous oxide; 2022 [cité le 05 Mai 2022]. Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitrous-oxide>.
 172. Chien W-H, Huang M-C, Chen L-Y. Psychiatric and Other Medical Manifestations of Nitrous Oxide Abuse: Implications From Case Series. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2020;40(1):80-3.
 173. Caré W, Dufayet L, Piot MA, Crassard I, Manceau P, Niclot P, et al. Toxicités aiguës et chroniques associées à l'usage et au mésusage du protoxyde d'azote : mise au point. *La Revue de Médecine Interne*. 2022;43(3):170-7.
 174. Encyclopédie des gaz | Air Liquide [En ligne]. Protoxyde d'azote; 2022 [cité le 05 Mai 2022]. Disponible: <https://encyclopedia.airliquide.com/fr/protoxyde-azote#the-molecule>.
 175. Kalmoe M, Janski A, Zorumski C, Nagele P, Palanca BJ, Conway C. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. *Journal of the neurological sciences*. 2020;412:116778.
 176. Bourgain J-L, Laverdure F. Faut-il encore utiliser le protoxyde d'azote en anesthésie ? *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2011;15(4):225-9.
 177. Fidalgo M, Prud'homme T, Allio A, Bronnec M, Bulteau S, Jolliet P, et al. Nitrous oxide: What do we know about its use disorder potential? Results of the French Monitoring Centre for Addiction network survey and literature review. *Substance abuse*. 2019;40(1):33-42.
 178. Gillman MA. Nitrous oxide, an opioid addictive agent: Review of the evidence. *The American journal of medicine*. 1986;81(1):97-102.

179. Forrester MB. Nitrous oxide misuse reported to two United States data systems during 2000–2019. *Journal of addictive diseases*. 2020;39(1):46-53.
180. Roberts D, Farahmand P, Wolkin A. Nitrous oxide inhalant use disorder preceding symptoms concerning for primary psychotic illness. *The American journal on addictions*. 2020;29(6):525-7.
181. Gatch M, Rutledge M, Carbonaro T, Forster M. Comparison of the Discriminative Stimulus Effects of Dimethyltryptamine with Different Classes of Psychoactive Compounds in Rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204:715-24.
182. Carvalho A, Silva D, Gomes N. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals*. 2020 13(11):334
183. Winstock A, Kaar S, Borschmann R. Dimethyltryptamine (DMT): Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2014; 28(1):49-54.
184. Barker S. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:536.
185. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin*. 2016;126:74-88.
186. Royer-Morrot M-J, Galliot-Guilley M. Mésusage de substances psychoactives en milieu professionnel. V–Dépistage biologique. 1–Les différentes méthodes validées pour le dépistage biologique. Intérêt, limites actuelles de l'interprétation des résultats et limites économiques. *Alcoologie et addictologie*. 2013;35(4):341-54.
187. Drogues Info Service [En ligne]. COMMENT DÉPISTE T-ON LES DROGUES ? 2022 [cité le 05 Mai 2022]. Disponible: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-depistage-des-drogues/Comment-depiste-t-on-les-drogues#.Vflhq5ecwnk>.
188. Mura P, Brunet B, Papet Y, Hauet T. Cannabis sativa var. indica : une plante complexe aux effets pervers. *Annales De Toxicologie Analytique*. 2004;16:7-17.
189. Corteel P, Gaillard Y, Pépin G, editors. Du prélèvement au résultat: une chaîne de qualité stricte. *Annales de Toxicologie Analytique*. 2002;14(1): 50-57.
190. MacPherson P. Le contrôle au hasard d'échantillons d'urine comme moyen de combattre la consommation de drogues en milieu carcéral: un examen des enjeux: Service correctionnel du Canada, direction de la recherche; 2004.
191. OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME. Méthodes recommandées pour la détection et le dosage de l'héroïne, des cannabinoïdes, de la cocaïne, de l'amphétamine, de la méthamphétamine et des dérivés amphétaminiques substitués au niveau du noyau aromatique dans les échantillons biologiques;2007.
192. Armbruster D, Schwarzhoff R, Hubster E, Liserio M. Enzyme immunoassay, kinetic microparticle immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence polarization immunoassay compared for drugs-of-abuse screening. *Clinical chemistry*. 1993;39:2137-46.

193. Olichon D, Ulrich G, Huguet C. Problèmes méthodologiques au laboratoire dans l'approche de la toxicomanie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1993;8(2):97-104.
194. Dumestre-Toulet V, editor Passer à travers les tests de dépistage: substitution, dilution, adultération des urines et des cheveux. *Annales de Toxicologie Analytique*; 2002: 14(1).
195. Sanmartina C, Martinauda G, Thomasa FX, Brocqb L, Émilec C. Dépistage des stupefiants dans les urines : connaitre et reconnaitre les adultérations. Renarda. 2013.
196. Peace M, Tarnai L. Performance Evaluation of Three On-Site Adulterant Detection Devices for Urine Specimens. *Journal of analytical toxicology*. 2002;26:464-70.
197. Wu AHB, Bristol B, Sexton K, Cassella-McLane G, Holtman V, Hill DW. Adulteration of Urine by "Urine Luck". *Clinical Chemistry*. 1999;45(7):1051-7.
198. Goldberger B, Caplan Y. Effect of glutaraldehyde (UrinAid) on detection of abused drugs in urine by immunoassay [8]. *Clinical chemistry*. 1994;40:1605-6.
199. Cody J. Specimen Adulteration in Drug Urinalysis. *Forensic science review*. 1990;2:63-75.
200. Jaffee W, Trucco E, Levy S, Weiss R. Is This Urine Really Negative? A Systematic Review of Tampering Methods in Urine Drug Screening and Testing. *Journal of substance abuse treatment*. 2007;33:33-42.
201. Wong R. The Effect of Adulterants on Urine Screen for Drugs of Abuse: Detection by an On-site Dipstick Device. *American clinical laboratory*. 2002;21:37-9.
202. Warner A. Interference of common household chemicals in immunoassay methods for drugs of abuse. *Clinical chemistry*. 1989;35:648-51.
203. Schwarzhoff R, Cody J. The Effects of Adulterating Agents on FPIA Analysis of Urine for Drugs of Abuse. *Journal of analytical toxicology*. 1993;17:14-7.
204. Pearson SD, Ash KO, Urry FM. Mechanism of false-negative urinecannabinoid immunoassay screens by Visine eyedrops. *Clin Chem*. 1989;35(4):636-8.
205. Thomas G. Détection et confirmation de l'adultération d'un prélèvement urinaire par le glutaraldehyde : application aux cannabinoïdes. Lyon: Université Claude Bernard; 2011. 166p
206. Brunk S. False negative GC/MS assay for carboxy THC due to ibuprofen interference. *Journal of analytical toxicology*. 1988;12:290-1.
207. Tamayo C, Tena T. High Concentration of Metronidazole in Urine Invalidates EMIT Results. *Journal of analytical toxicology*. 1991;15:159.
208. Marimoutou C, Queyriaux B, Michel R, Verret C, Haus-Cheymol R, Mayet A, et al. Survey of Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use in the French Army. *Journal of addictive diseases*. 2010;29:98-106.
209. King E. Performance of AdultaCheck 4 Test Strips for the Detection of Adulteration at the Point of Collection of Urine Specimens Used for Drugs-of-Abuse Testing. *Journal of analytical toxicology*. 1999;23:72.

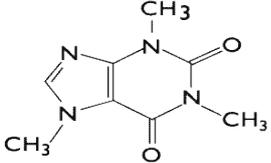
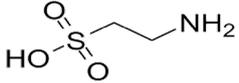
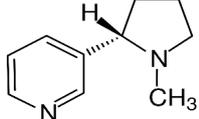
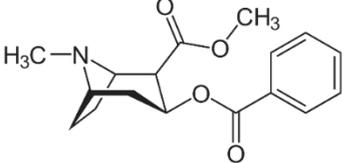
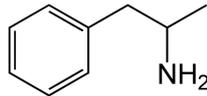
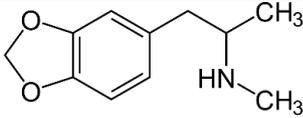
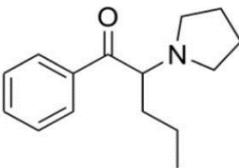
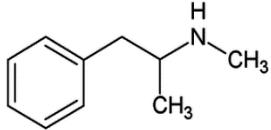
210. Boucher A, Vilette P, Crassard N, Bernard N, Descotes J. Dépistage urinaire des stupéfiants : interférence entre acide niflumique et cannabis. Archives de Pédiatrie. 2009;16(11):1457-60.
211. Nisse P, editor Le screening toxicologique aux urgences. Congres Urgences; 2010.
212. Covidografia.pt [En ligne]. Médicaments pouvant entraîner des tests de dépistage de drogues faussement positifs [cité le 22 Mai 2022]. Disponible: <https://fr.covidografia.pt/drug-info/benefits-adhd-medication>.
213. Goumbri P, Nanéma D, Soedje KMA, Bague B, Yameogo F, Ouédraogo A. Dépistage de la consommation de drogues chez les malades suivis dans le service de psychiatrie du centre hospitalier régional de Koudougou, Burkina Faso. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2018;176(9):893-6.
214. Akinsulore A, Fatoye F, O.B A, Aloba O, Mapayi B, Ibigbami O. Psychoactive substance use among psychiatric outpatients in a Nigerian teaching hospital. Nigerian Journal of Psychiatry. 2012;10:2-7.
215. Nemamcha R, SIMONNO B. L'Enseignement Basé sur les Technologies de l'information et de la communication et les enseignants algériens du supérieur: quels usages? Quelles attitudes? 2011.
216. Amira Bensabeur [En ligne]. Les usagers à Tlemcen confrontés à une situation difficile. La tribune. 2010 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible: <https://www.djazairress.com/fr/latribune/27830>.
217. Parnes JE, Bravo AJ, Conner BT, Pearson MR. A burning problem: Cannabis lessons learned from Colorado. Addiction Research & Theory. 2018;26(1):3-10.
218. Stankova K. Le rôle des réseaux sociaux et des médias alternatifs dans le domaine des drogues. 2020
219. Bersani FS, Corazza O, Simonato P, Mylokosta A, Levari E, Lovaste R, et al. Drops of madness? Recreational misuse of tropicamide collyrium; early warning alerts from Russia and Italy. General Hospital Psychiatry. 2013;35(5):571-3.
220. Fédération bruxelloise des Institutions pour Toxicomanes [En ligne]. Fiche pratique sur le mésusage de la prégabaline (Lyrica®); 2022 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible : <https://feditobxl.be/fr/2022/01/fiche-pratique-sur-le-mesusage-de-la-pregabaline/>.
221. Cloos J-M, Bocquet V. Danger des benzodiazépines: risques connus et données récentes. [Benzodiazepines : known risks and recent data]. Revue médicale de Liège. 2014;68:303-10.
222. Delphine Tanguy [En ligne]. Notre enquête dans la région : tous drogués aux médicaments ! 2017 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible: <https://www.laprovence.com/article/societe/4517187/notre-enquete-dans-la-region-tous-drogues-aux-medicaments.html>.
223. Observatoire français des drogues et des tendances addictives [En ligne]. MDMA/Ecstasy; 2022 [cité le 8 Juin 2022]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/amphetamine/>.

224. Claire Lewandowski [En ligne]. Drogue MDMA : durée des effets, en descente ? 2022 [cité le 8 Juin 2022]. Disponible: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2582946-drogue-mdma-effets-duree-risques-dangers-overdose/>.
225. Bonsack C, Camus D, Kaufmann N, Aubert AC, Besson J, Baumann P, et al. Prevalence of substance use in a Swiss psychiatric hospital: interview reports and urine screening. *Addictive Behaviors*. 2006;31(7):1252-8.
226. Cakic V, Potkonyak J, Marshall A. Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug and alcohol dependence*. 2010;111(1-2):30-7.
227. Crome IB, Bloor R, Thom B. Screening for illicit drug use in psychiatric hospitals: whose job is it? *Advances in Psychiatric Treatment*. 2006;12(5):375-83.
228. Nikiema L, Kouanda S, Seck I, Tiendrebéogo S, Ouédraogo H, Yaméogo M, et al. Consommation des psychotropes en milieu scolaire, au Burkina Faso: Prévalences et facteurs de risque. *Sci Tech Sci Santé*. 2011;34(1-2):65-82.
229. Sellami R, Feki I, Zahaf A, Masmoudi J. The profile of drug users in Tunisia: Implications for prevention. *La Tunisie medicale*. 2016;94:531-4.
230. Ghanem N, editor L'Adolescent Algérien face à la Consommation de Drogue. FORUM DE L'ENSEIGNANT 2012 ;منتدى الأستاذ: ASJP.
231. Galand C, Salès-Wuillemin E. La représentation des drogues chez les étudiants en psychologie: effets des pratiques de consommation et influence de l'entourage. *Les cahiers internationaux de psychologie sociale*. 2009(4):125-52.
232. Brunelle N, Plourde C, Landry M, Gendron A. Regards de Nunavimmiuts sur les raisons de la consommation et ses effets. *Criminologie*. 2009;42(2):9-29.
233. El Watan [En ligne]. Des Algériens en manque de loisirs; 2015 [cité le 09 Juin 2022]. Disponible : <https://www.elwatan.com/pages-hebdo/multimedia/des-algeriens-en-manque-de-loisirs-06-07-2015>.
234. Bélanger RE, Akre C, Kuntsche E, Gmel G, Suris J-C. Adding tobacco to cannabis—its frequency and likely implications. *Nicotine & Tobacco Research*. 2011;13(8):746-50.
235. Sastre C, Baillif-Couniou V, Fabresse N, Ameline A, Kintz P, Gaulier J-M, et al. Mésusage de prégabaline: à propos de sept cas de décès en région marseillaise. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2022.
236. Rolland B, Bailly F, Cutarella C, Drevon O, Carrieri P, Darque A, et al. Hépatite C en milieu psychiatrique: un réservoir oublié? *L'Encephale*. 2021;47(2):181-4.
237. ALGERIE PRESSE. Les stupéfiants, indicateurs de l'invasion" un ouvrage qui décortique la prolifération du phénomène en Algérie. 2015. 7p
238. Commission Nationale Consultative de Promotion et de Protection des Droits de l'Homme. Mise en œuvre de la résolution 28/28 (L.22) du Conseil des Droits de l'Homme, intitulée : « Contribution du Conseil des droits de l'Homme à la session extraordinaire de l'AG consacrée au problème mondial de la drogue prévue pour 2016 ». 2016. 3p

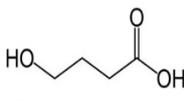
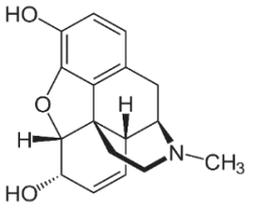
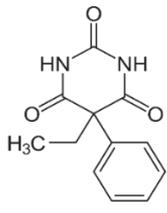
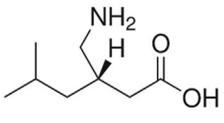
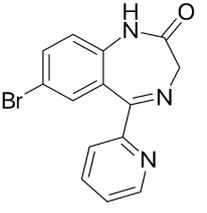
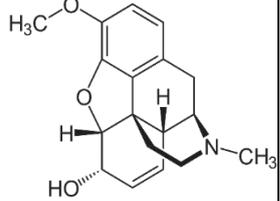
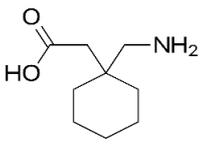
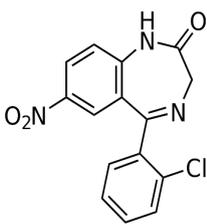
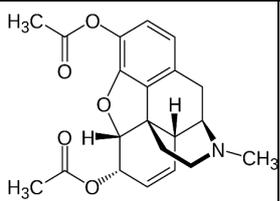
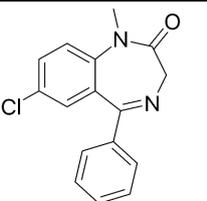
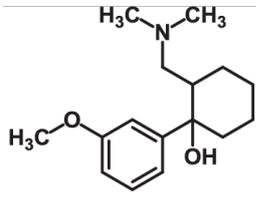
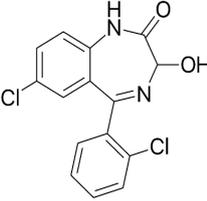
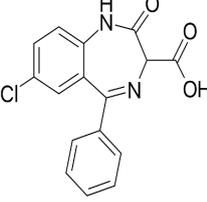
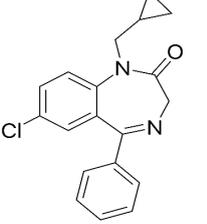
239. Sensi Seeds [En ligne]. Le cannabis en Algérie – lois, usages et histoire; 2019 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible : <https://sensiseeds.com/fr/blog/pays/le-cannabis-en-algerie-lois-usages-histoire/>
240. AÏT OUKLI W [En ligne]. Ils falsifiaient des ordonnances; 2021 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible : <https://www.lexpressiondz.com/societe/ils-falsifiaient-des-ordonnances-346866>.
241. CHÉRIF A [En ligne]. Trafic de psychotropes en Algérie : La «drogue du pauvre» fait des ravages; 2022 [cité le 08 Juin 2022]. Disponible: <https://www.lesoirdalgerie.com/actualites/la-drogue-du-pauvre-fait-des-ravages-73909>.
242. Mabrouk H, Mechria H, Mechri A, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Cannabis use in a central region of Tunisia. *Sante (Montrouge, France)*. 2011;21(4):233-9.
243. Bugnon G, Duprez D. Les rapports entre jeunes délinquants et police au Brésil au prisme des logiques pénales, policières et territoriales. *Déviance et société*. 2014;38(3):311-37.
244. Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(7):515-23.
245. Catonné J-P. Drogue: un remède à l'existence? *Raison présente*. 2005;153(1):7-24.
246. McKetin R, Copeland J, Norberg MM, Bruno R, Hides L, Khawar L. The effect of the ecstasy 'come-down' on the diagnosis of ecstasy dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2014;139:26-32.
247. Chabrol H, Massot E, Montovany A, Chouicha K, Armitage J. Modes de consommation, représentations du cannabis et dépendance: étude de 159 adolescents consommateurs. *Archives de pédiatrie*. 2002;9(8):780-8.
248. Mernissi T, Gras V, Masmoudi K, Gaulier J-M, Deheul S, Bodeau S, et al. Poly-intoxication volontaire associant le clonazépam, la prégabaline et des stupéfiants: à propos d'une série de cas d'adolescents. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2021;33(3):S20.
249. Morissette A, Ouellet-Plamondon C, Jutras-Aswad D. Le craving comme symptôme central de la toxicomanie: de ses fondements neurobiologiques à sa pertinence clinique. *Santé mentale au Québec*. 2014;39(2):21-37.
250. Perrone J, Roos F, Jayaraman S, Hollander J. Drug Screening Versus History in Detection of Substance Use in ED Psychiatric Patients. *The American journal of emergency medicine*. 2001;19:49-51.
251. Saheed O. Trihexyphenidyl abuse in psychiatric outpatient clinic of a general hospital in Northern Nigeria. *Journal of Addiction Medicine and Therapeutic Science*. 2020;6:003-8.
252. Corradi-Webster CM, Gherardi-Donato ECdS. Factors associated with problematic drug use among psychiatric outpatients. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2815-e.

Annexes

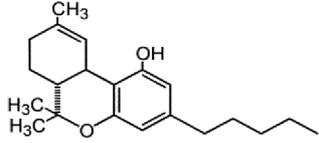
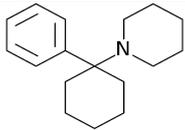
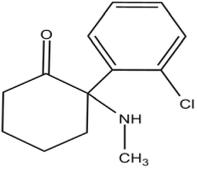
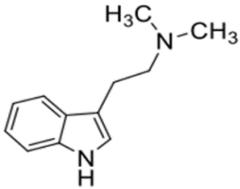
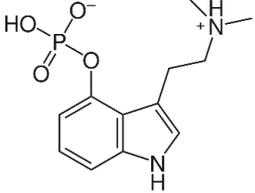
Annexe I : Exemples de stimulants du SNC selon la classification de Pelicier et Thuillier.

Types	Exemples	Structures moléculaires	
Stimulants mineurs	Caféine (café, cola,.....)		
	Taurine (Boissons énergisantes...)		
	Nicotine (Tabac)		
Stimulants majeurs	Cocaïne		
	Amphétamines et analogues	Amphétamines	
		MDMA (Ecstasy)	
		Alpha-PVP (Flakka)	
		Méthamphétamines	

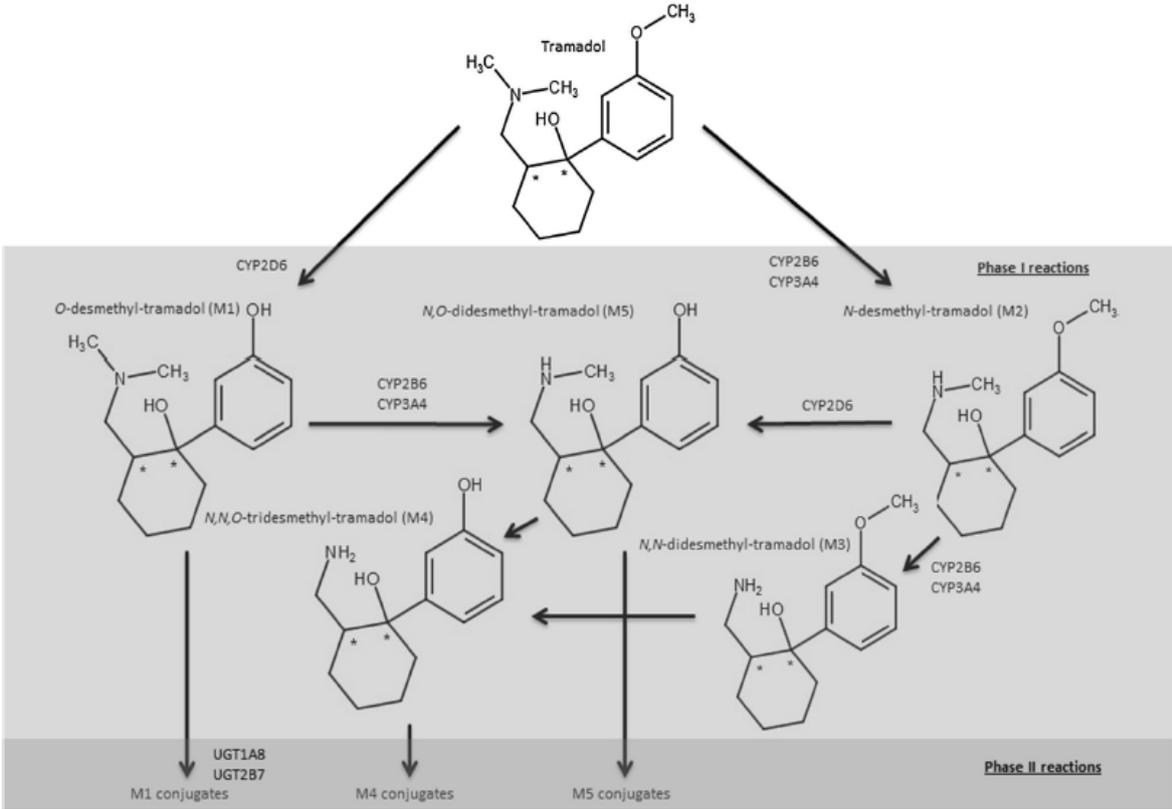
Annexe II : Exemples de dépresseurs du SNC selon la classification de Pelicier et Thuillier.

Dépresseurs du système nerveux central				
GHB	Opiacés et opioïdes	Barbituriques	Gabapentinoïdes	Benzodiazépines
 <p>GHB</p>	 <p>Morphine</p>	 <p>Phénobarbital</p>	 <p>Prégabaline</p>	 <p>Bromazépam</p>
	 <p>Codeine</p>		 <p>Gabapentine</p>	 <p>Clonazépam</p>
	 <p>Héroïne</p>			 <p>Diazépam</p>
	 <p>Tramadol</p>			 <p>Lorazépam</p>
				 <p>Clorazépate</p>
				 <p>Prazépam</p>

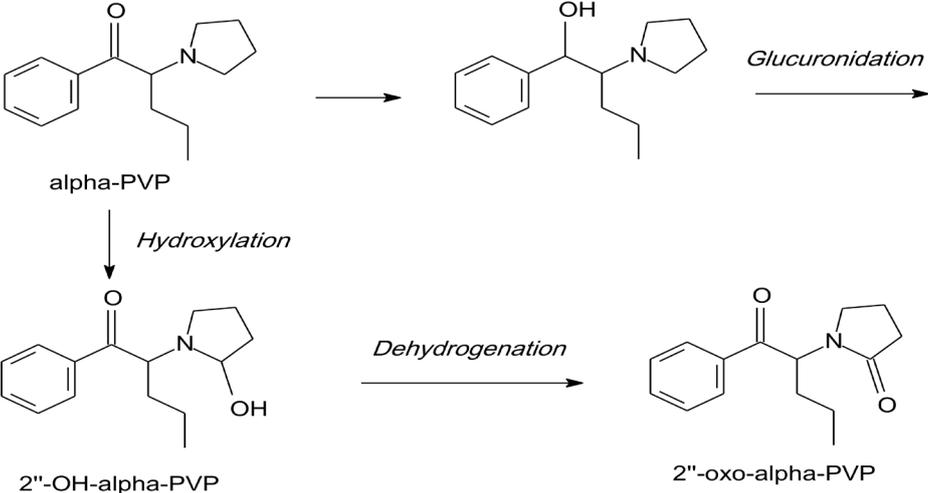
Annexe III : Exemples de perturbateurs du SNC selon la classification de Pelicier et Thuillier.

Types	Exemples	Structures moléculaires
Perturbateurs du système nerveux central	Cannabis (Marijuana, Herbe, ...)	 <p>Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)</p>
	Phéncyclidine (PCP)	
	Kétamine	
	Protoxyde d'azote	$\text{N} \equiv \text{N}^+ - \text{O}^- \leftrightarrow ^- \text{N} = \text{N}^+ = \text{O}$
	N,N-diméthyltryptamine (DMT)	
	Substances issues des champignons hallucinogènes	LSD (Ergot de seigle)
Psilocybine (Psilocybes)		

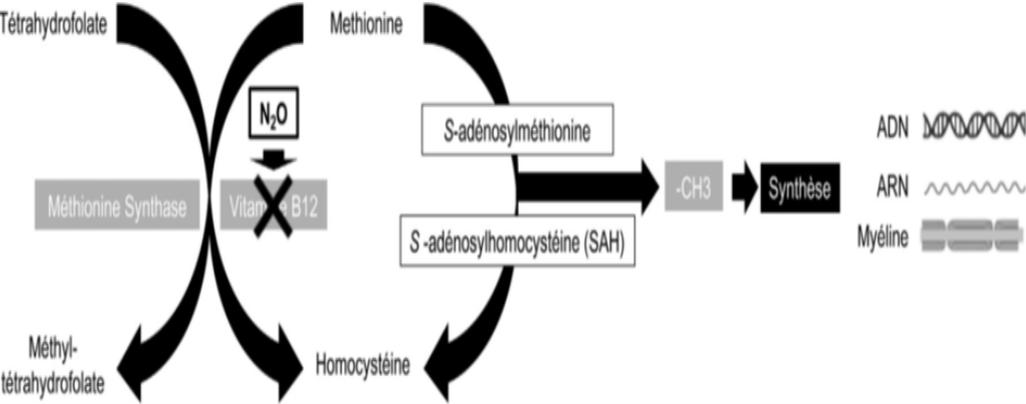
Annexe IV : Métabolisme du tramadol



Annexe V : Métabolisme de l'α-PVP



Annexe VI : Inhibition de la méthionine synthase après oxydation irréversible de la vitamine B12 par le N2O (N2O : protoxyde d'azote ; -CH3 : groupement méthyl).



Annexe VII : Panneau de test d'urine multi-drogues (Panel / T-cup / Q-cup)



Annexe VIII : Questionnaire



جامعة أبو بكر بلقايد
ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵓⵔ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵏⵜ
Abou Bekr Belkaid University Tlemcen

كلية الطب
الدكتور بن زرجب بن عودة
Faculty of Medicine
Dr Benzerdjeb Benaoude



Questionnaire sur la toxicomanie

1. Nom et prénom du patient :
2. Vous êtes :
 - Une Femme
 - Un Homme
3. Dans quelle tranche d'âge vous situez vous :
 - Moins de 18 ans
 - 18-25 ans
 - 26-35 ans
 - 36-55 ans
 - 56 ans et plus
4. Votre statut matrimonial :
 - Célibataire
 - Marié(e)
 - Séparé(e) ou divorcé(e)
 - Veuf (Veuve)
5. Le niveau d'instruction le plus élevé que vous ayez atteint :
 - Niveau primaire
 - Niveau moyen
 - Niveau secondaire (Lycée)
 - Niveau universitaire
6. Vous êtes :
 - Salarié
 - Professionnel libéral
 - Etudiant, élève
 - Au chômage
 - A la retraite
7. Vous habitez :
 - ⇒ Commune :
8. Connaissez-vous ces substances :
 - 1- Prégabaline (Lyrica®) = الصاروخ, TAXI, CRB, MILKA
 - 2- Clonazepam (Rivotril®, Clona®) = HAMRA (الحمرة), ROCHE, MADAME COURAGE
 - 3- MDMA (Ecstasy) = الحلوة, BRI, SUPERMAN, JOKER
 - 4- α -pvp (Flakka) = غبرة الكلب, ZOMBIE

15. Suite à votre consommation avez-vous eu ?

- Une somnolence
- Une insomnie
- Une perte de conscience
- Une agitation et une hyperactivité
- Des Hallucinations
- Des convulsions (raideur du corps et contractions saccadées et involontaires des muscles)
- De l'anxiété
- Des difficultés respiratoires
- Des tremblements
- De la fièvre
- Des frissons
- Des douleurs abdominales, des spasmes musculaires
- Autre : (Veuillez spécifier) :

16. À quelle fréquence consommez-vous la ou les substances que vous avez mentionnées ?

- Une fois par jour
- Plusieurs fois par jour
- Une fois par semaine
- Plusieurs fois par semaine
- Autre : (Veuillez spécifier) :

17. Combien de fois avez-vous eu un fort désir ou un besoin irrésistible de consommer la ou les substances que vous avez mentionnées :

- Jamais (pas de consommation au cours des 3 derniers mois).
- Une ou deux fois (une ou deux fois au cours des 3 derniers mois).
- Mensuellement (une à trois fois en un mois).
- Hebdomadairement (une à quatre fois par semaine).
- Chaque jour ou presque chaque jour (cinq à sept jours par semaine)

18. Avez-vous déjà essayé, sans succès, de contrôler, de diminuer ou d'arrêter votre consommation de cette ou ces substances ?

- Oui
- Non

19. Lorsque vous avez cessé votre consommation avez-vous expérimenté l'un ou les symptômes suivants :

- Des tremblements.
- Des troubles du sommeil.
- Une transpiration excessive.
- Une difficulté à se concentrer.
- Une anxiété, irritabilité et nervosité
- Une humeur dépressive
- Une diminution de l'appétit ou perte de poids
- Des douleurs abdominales ou des spasmes
- Des maux de tête, des vertiges.
- Aucun effet

Annexe IX : Résultats du test Kappa pour le tramadol

Tableau croisé Tramadol dépisté * Tramadol déclaré

Effectif

		Tramadol déclaré		Total
		Oui	Non	
Tramadol dépisté	Non	14	28	42
Total		14	28	42

Mesures symétriques

		Valeur	Erreur asymptotique standard ^b	T approximatif ^c
Mesure d'accord	Kappa	,000 ^a	.	.
N d'observations valides		42		

- Aucune statistique n'a été calculée car Tramadol dépisté est une constante.
- L'hypothèse nulle n'étant pas considérée.
- Utilisation de l'erreur asymptotique standard en envisageant l'hypothèse nulle.

Annexe X : Résultats du test exact de Fisher pour le mydriaticum

**Tableau croisé Connaissance de mydriaticum *
Consommation de mydriaticum**

Effectif

		Consommation de mydriaticum		Total
		non		
Connaissance de mydriaticum	oui	8		8
	non	92		92
Total		100		100

Tests du khi-carré

	Valeur
khi-carré de Pearson	. ^a
N d'observations valides	100

- Aucune statistique n'a été calculée car Consommation de mydriaticum est une constante.

Annexe XI : Méthode de dosage de la prégabaline.



For Export Only – Not For Sale in USA

ARK™ Pregabalin II Assay

This ARK Diagnostics, Inc. package insert for the ARK Pregabalin II Assay must be read prior to use. Package insert instructions must be followed accordingly. The assay provides a simple and rapid analytical screening procedure for detecting pregabalin in urine. Reliability of the assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

CUSTOMER SERVICE

ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 USA
Tel: 1-877-869-2320
Fax: 1-510-270-6298
customersupport@ark-tdm.com
www.ark-tdm.com



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands

KEY TO SYMBOLS USED

	Batch code		Use by/Expiration date
	Catalog Number		Manufacturer
	Authorized Representative		CE Mark
	Consult Instructions for Use		Reagent 1/ Reagent 2
	Temperature limitation		In Vitro Diagnostic Medical Device
Rx Only	For Prescription Use Only		

1 NAME

ARK™ Pregabalin II Assay

2 INTENDED USE

The ARK Pregabalin II Assay is an immunoassay intended for the qualitative and/or semiquantitative determination of pregabalin in human urine at a cutoff concentration of 500 ng/mL. The assay is intended for use in laboratories with automated clinical chemistry analyzers. This *in vitro* diagnostic device is for prescription use only.

The semiquantitative mode is for the purpose of (1) enabling laboratories to determine an appropriate dilution of the specimen for confirmation by a confirmatory method, such as Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) or Liquid Chromatography/tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS), or (2) permitting laboratories to establish quality control procedures.

The ARK Pregabalin II Assay provides only a preliminary analytical test result. A more specific alternative chemical method must be used in order to obtain a confirmed positive analytical result. Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS) or Liquid Chromatography/tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) is the preferred confirmatory method.¹ Clinical consideration and professional judgment should be exercised with any drug test result, particularly when the preliminary test result is positive.

3 SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

In Europe, pregabalin is approved for the treatment of epilepsy (partial seizures), neuropathic pain and generalized anxiety disorder.² In the United States, pregabalin is approved for the treatment of epilepsy (partial seizures), neuropathic pain associated with diabetes, postherpetic neuropathy, and fibromyalgia.³ Pregabalin is not metabolized in the body to a significant degree but is almost exclusively excreted unchanged in the urine by glomerular filtration.⁴

Pregabalin is classified as a schedule V drug in the U.S. Drug Enforcement Administration's Controlled Substances Act.⁵ In the European Union, pregabalin is subjected to special or restricted prescription and a warning related to its abuse potential^{6,8} was added to the Summary of Product Characteristics in June 2010.⁹

The ARK Pregabalin II Assay tests for pregabalin in human urine and gives a positive result if this drug is present at concentrations equal to or greater than the cutoff.

4 PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

The ARK Pregabalin II Assay is a homogeneous enzyme immunoassay method used for the analysis of pregabalin in human urine. The assay is based on competition between drug in the specimen and drug labeled with recombinant glucose-6-phosphate dehydrogenase (rG6PDH) for antibody binding sites. As the latter binds antibody, enzyme activity decreases. In the presence of drug from the specimen, enzyme activity increases and is directly related to the drug concentration. Active enzyme converts nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) to NADH in the presence of glucose-6-phosphate (G6P), resulting in an absorbance change that is measured spectrophotometrically. Endogenous G6PDH does not interfere because the coenzyme NAD functions only with the bacterial enzyme used in the assay.

5 REAGENTS

REF	Product Description	QTY/VOL
5059-0001-00	ARK Pregabalin II Assay	
	Reagent [R1] – Antibody/Substrate Rabbit monoclonal antibodies to pregabalin, glucose-6-phosphate, nicotinamide adenine dinucleotide, bovine serum albumin, sodium azide, and stabilizers	1 X 28 mL
	Reagent [R2] – Enzyme Pregabalin derivative labeled with recombinant glucose-6-phosphate dehydrogenase (rG6PDH), buffer, sodium azide and stabilizers	1 X 14 mL

Reagent Handling and Storage

ARK Pregabalin II Assay reagents are provided liquid, ready to use and may be used directly from the refrigerator. When not in use, reagents must be stored at 2–8°C (36–46°F), upright and with screw caps tightly closed. If stored as directed, reagents are stable until the expiration date printed on the label. Do not freeze reagents. Avoid prolonged exposure to temperatures above 32°C (90°F). **Improper storage of reagents can affect assay performance.** ARK Pregabalin II products contain ≤0.09% sodium azide. As a precaution, affected plumbing including instrumentation should be flushed adequately with water to mitigate the potential accumulation of explosive metal azides. No special handling is required regarding other assay components.

6 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- For *In Vitro* Diagnostic Use. For prescription use only.
- Reagents [R1] and [R2] are provided as a matched set and should not be interchanged with reagents from different lot numbers.
- Do not use reagents after the expiration date.
- Reagents contain $\leq 0.09\%$ sodium azide.

7 SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

- Human urine is required. Treat as potentially infectious material.
- Collect urine using standard sampling cups and procedures. Care should be taken to preserve the chemical and physical integrity of the urine sample from the time it is collected until the time it is assayed, including during transport. Fresh urine specimens are suggested.
- Cap the urine sample immediately after collection, store refrigerated at 2-8°C (36-46°F) and assay within 7 days after collection. If the assay cannot be performed within 7 days, store the urine sample frozen at -20°C.^{10,11}
- To protect the integrity of the sample, do not induce foaming and avoid repeated freezing and thawing.
- Frozen specimens must be thawed and mixed thoroughly prior to analysis.
- Centrifuge specimens with high turbidity or visible particulate matter before testing.
- The recommended pH range for urine specimens is 4.0 – 11.0.¹²
- Obtain another sample for testing if adulteration of the sample is suspected. Adulteration of urine specimens can affect the test result.

8 PROCEDURE

Materials Provided

ARK Pregabalin II Assay – [REF] 5059-0001-00

Materials Required – Provided Separately

ARK Pregabalin II Calibrator – [REF] 5059-0002-00

Quality Controls – ARK Pregabalin II Control – [REF] 5059-0003-00

Instruments

Reagents [R1] and [R2] may need to be transferred to analyzer-specific reagent containers prior to use. Avoid cross-contamination of [R1] and [R2]. Refer to the instrument-specific operator's manual for daily maintenance. Consult the analyzer-specific application sheet for programming the ARK Pregabalin II Assay or contact Customer Support.

Assay Sequence

To run or calibrate the assay, see the instrument-specific operator's manual.

Qualitative Results

Use the 500 ng/mL Calibrator C as a Cutoff Calibrator to distinguish negative and positive samples. Run the ARK Pregabalin II Low (250 ng/mL) and High (750 ng/mL) Controls as Negative and Positive respectively. Report test results less than the response value for the Cutoff Calibrator as Negative. Report test results equal to or greater than the response value for the Cutoff Calibrator as Positive.

Semiquantitative Results

Perform a 5-point calibration procedure; test calibrators in duplicate. Verify the calibration curve with the ARK Pregabalin II Low (250 ng/mL) and High (750 ng/mL) quality controls according to the established laboratory quality assurance plan. Specimens with sample results above the highest ARK Pregabalin II calibrator level (2000 ng/mL) may be diluted in ARK Pregabalin II Calibrator A (Negative urine) and retested.

When to Re-Calibrate

- Whenever a new lot number of reagents is used
- Whenever indicated by quality control results
- Whenever required by standard laboratory protocols
- A stored calibration curve was effective up to at least 6 days based on supporting data

Quality Control (QC) and Calibration

Laboratories should establish QC procedures for the ARK Pregabalin II Assay. All quality control requirements and testing should be performed in conformance with local, state and/or federal regulations or accreditation requirements.

Each laboratory should establish its own ranges for each new lot of controls. Control results should fall within established ranges as determined by laboratory procedures and guidelines. The ARK Pregabalin II Control is intended for use in quality control of the ARK Pregabalin II Assay.

In Qualitative Mode, the Low Control should be Negative and the High Control should be Positive relative to the 500 ng/mL Cutoff Calibrator.

9 RESULTS AND EXPECTED VALUES

The actual pregabalin concentration cannot be determined. A confirmatory method is required.

Qualitative Analysis - Negative Results

A specimen that gives a response value less than the ARK Pregabalin II Calibrator C Cutoff response value is interpreted as negative; either the specimen does not contain pregabalin or pregabalin is present in a concentration below the cutoff level of this assay.

Qualitative Analysis - Positive Results

A specimen that gives a response value equal to or greater than the ARK Pregabalin II Calibrator C Cutoff response value is interpreted as positive, indicating that pregabalin is present.

Semiquantitative Analysis

Semiquantitative results for positive specimens enable the laboratory to determine an appropriate dilution of the specimen for the confirmatory method. Semiquantitative results also permit the laboratory to establish quality control procedures and assess reproducibility. Specimens with sample results above the highest ARK Pregabalin II calibrator level (2000 ng/mL) may be diluted in ARK Pregabalin II Calibrator A (Negative urine) and retested.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

10 LIMITATIONS

- The assay is designated for use with human urine only.
- ARK Pregabalin II Assay reagents, calibrators and controls were developed as companion products. Performance with substituted products cannot be assured.
- A positive result using the ARK Pregabalin II Assay indicates only the presence of pregabalin and does not necessarily correlate with the extent of physiological and psychological effects.
- Interpretation of results must take into account that urine concentrations can vary extensively with fluid intake and other biological variables.
- It is possible that substances other than those investigated in the specificity study may interfere with the test and cause false results.

11 SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The following performance characteristics were collected on the Beckman Coulter AU680® automated clinical chemistry analyzer using the ARK Pregabalin II Assay.

Precision

Drug-free, negative human urine was supplemented with pregabalin (0.0 to 1000.0 ng/mL). Each level was assayed in quadruplicate twice a day for 20 days (N=160) and evaluated both qualitatively and semiquantitatively. Results are summarized in the tables below.

Qualitative Precision

Human Urine (ng/mL)	% Cutoff	# of Determinations	Qualitative Precision Results
0.0	-100	160	160 Negative
125.0	-75	160	160 Negative
250.0	-50	160	160 Negative
375.0	-25	160	160 Negative
500.0	Cutoff	160	18 Negative/142 Positive
625.0	+25	160	160 Positive
750.0	+50	160	160 Positive
875.0	+75	160	160 Positive
1000.0	+100	160	160 Positive

Semiquantitative Precision

Human Urine (ng/mL)	Relative % Cutoff	# of Results	Mean (ng/mL)	Semiquantitative Precision Results
0.0	-100	160	2.6	160 Negative
125.0	-75	160	133.6	160 Negative
250.0	-50	160	263.3	160 Negative
375.0	-25	160	392.3	160 Negative
500.0	Cutoff	160	525.3	19 Negative/141 Positive
625.0	+25	160	645.8	160 Positive
750.0	+50	160	786.6	160 Positive
875.0	+75	160	882.6	160 Positive
1000.0	+100	160	1048.3	160 Positive

Analytical Recovery

Recovery across the assay range was assessed using the semiquantitative mode. Drug-free, negative human urine was supplemented with 2400.0 ng/mL of pregabalin and dilutions were made proportionally with drug-free human urine. Pregabalin concentrations ranged from 50.0 to 2000.0 ng/mL. At each level, percentage recovery was calculated based on the mean concentration (N=6) compared to the expected concentration. Results are summarized in the table below.

Theoretical Concentration (ng/mL)	Mean Concentration (ng/mL)	Recovery (%)
50.0	56.6	113.2
100.0	110.1	110.1
200.0	195.0	97.5
300.0	313.1	104.4
400.0	412.3	103.1
600.0	628.5	104.8
800.0	845.9	105.7
1000.0	1054.3	105.4
1200.0	1274.3	106.2
1600.0	1665.2	104.1
2000.0	2127.7	106.4

Analytical Specificity

Gabapentin and Amino Acids

The ARK Pregabalin II Assay detects pregabalin in human urine. Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans.¹⁹

All compounds tested were added to drug-free, negative human urine and tested with the ARK Pregabalin II Assay in both qualitative and semiquantitative modes.

The table below lists Gabapentin and L-amino acids that produce a negative result at the concentration tested and did not yield a response equivalent to the 500 ng/mL cutoff. If a specimen contains more than one compound detected by the assay, lower concentrations than those listed in this table may combine to produce a rate equal to or greater than the cutoff calibrator. Data presented are representative of typical performance of this assay.

Compound	Concentration Tested (ng/mL)	Semiquantitative Mode Result (Positive/Negative)	Qualitative Mode Result (Positive/Negative)
Gabapentin	5,000,000	Negative	Negative
L-Alanine	200,000	Negative	Negative
L-Arginine	200,000	Negative	Negative
L-Asparagine	200,000	Negative	Negative
L-Aspartic Acid	200,000	Negative	Negative
L-Cysteine	200,000	Negative	Negative
L-Glutamic Acid	200,000	Negative	Negative
L-Glutamine	200,000	Negative	Negative
L-Glycine	200,000	Negative	Negative
L-Histidine	200,000	Negative	Negative
L-Isoleucine	200,000	Negative	Negative
L-Leucine	200,000	Negative	Negative
L-Lysine	200,000	Negative	Negative
L-Methionine	200,000	Negative	Negative
L-Phenylalanine	200,000	Negative	Negative
L-Proline	200,000	Negative	Negative
L-Serine	200,000	Negative	Negative
L-Threonine	200,000	Negative	Negative
L-Tryptophan	200,000	Negative	Negative
L-Tyrosine	200,000	Negative	Negative
L-Valine	200,000	Negative	Negative

Structurally Unrelated Compounds

The following structurally unrelated compounds were added to drug-free, negative human urine and tested with the ARK Pregabalin II Assay. The results were evaluated both qualitatively and semiquantitatively. The compounds at the concentrations listed below were negative when tested with the ARK Pregabalin II Assay.

Compound	Concentration Tested (ng/mL)
Acetylsalicylic Acid	500,000
6-Acetyl Morphine	100,000
Amitriptyline	100,000
Amoxicillin	100,000
Amphetamine	200,000
Benzoylcegonine	100,000
Caffeine	500,000
Carbamazepine	100,000
Chlorpromazine	100,000
Cimetidine	100,000
Clomipramine	100,000
Codeine	100,000
Desipramine	100,000
Dextromethorphan	200,000
Dihydrocodeine	100,000
Doxepin	200,000
1R,2S(-) Ephedrine	100,000
1S,2R(+) Ephedrine	100,000
Fentanyl	100,000
Fluoxetine	100,000
Fluphenazine	100,000
Heroin	100,000
Hydrocodone	100,000
Hydromorphone	100,000
Imipramine	100,000
Levorphanol	50,000

Interference – Endogenous Substances

High concentrations of the following endogenous substances were added into urine spiked with pregabalin (\pm 50% of the cutoff concentration). The results were evaluated both qualitatively and semiquantitatively. No interference was observed when tested with the ARK Pregabalin II Assay.

Compound	Concentration Tested	250 ng/mL (-50% Cutoff)	750 ng/mL (+50% Cutoff)
Acetone	1000 mg/dL	Negative	Positive
Ascorbic Acid	1500 mg/dL	Negative	Positive
Bilirubin – Unconjugated	2 mg/dL	Negative	Positive
Bilirubin – Conjugated	2 mg/dL	Negative	Positive
Boric Acid	1% w/v	Negative	Positive
Creatinine	500 mg/dL	Negative	Positive
Ethanol	1000 mg/dL	Negative	Positive
Galactose	10 mg/dL	Negative	Positive
Glucose	2000 mg/dL	Negative	Positive
Hemoglobin	300 mg/dL	Negative	Positive
Human Albumin	500 mg/dL	Negative	Positive
Human Gamma Globulin	500 mg/dL	Negative	Positive
Oxalic Acid	100 mg/dL	Negative	Positive
Riboflavin	7.5 mg/dL	Negative	Positive
Sodium Chloride	6000 mg/dL	Negative	Positive
Urea	6000 mg/dL	Negative	Positive

Interference – Specific Gravity and pH

Urine samples with specific gravity values from 1.002 to 1.030 and pH values ranging from 3.0 to 11.0 were tested in the presence of the two levels of pregabalin at \pm 50% of the cutoff concentration. The results were evaluated both qualitatively and semiquantitatively. No interference was observed when tested with the ARK Pregabalin II Assay.

Method Comparison

A total of one hundred thirty-three (133) unaltered clinical human urine specimens that are not individually identifiable were analyzed for pregabalin with the ARK Pregabalin II Assay in both qualitative and semiquantitative modes and the results were compared to LC-MS/MS. Results are summarized in the table below.

LC-MS/MS			
ARK Pregabalin II Assay (500 ng/mL Cutoff)		(+)	(-)
	(+)	67	0
	(-)	0	66

12 REFERENCES

1. Hawks R.L. 1986. Analytical methodology. In Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. NIDA Research Monograph. **73**:30-41.
2. European Medicines Agency. Lyrica—summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf. Accessed July 2, 2012.
3. U.S. Food and Drug Administration. Label approved on August 24, 2011, for Lyrica. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022488-s004-0211446s025tbl.pdf. Accessed July 2, 2012.
4. Bockbrader H.N., et al. 2010. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* **49**:661–669.
5. Drug Enforcement Administration, Department of Justice. 2005. Schedules of controlled substances: Placement of pregabalin into schedule V. Final rule. *Fed Regist.* **70**:43633–43635.
6. Grosshans M., et al. 2013. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol.* **69**:2021-2025.
7. Schifano F. 2014. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: Cause for concern? In: *CNS Drugs*, Springer International Publishing, Switzerland.
8. Baird C., et al. 2014. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: A survey among substance misusers. *European Addiction Research* **20**: 115-118.
9. European Medicines Agency (EMA). Lyrica. Procedural steps taken after authorisation. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000546/WC500046604.pdf. Accessed February 21, 2019.
10. Cao, Z. et al. 2015. Simultaneous Quantitation of 78 Drugs and Metabolites in Urine with a Dilute-And-Shoot LC-MS-MS Assay. *Journal of Analytical Toxicology* **39**: 335-346.
11. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
12. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.
13. Ben-Menachem E. 2004. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia* **45**(Suppl. 6): 13-18.

13 TRADEMARKS

ARK™ is a trademark of ARK Diagnostics, Inc.

Other brand or product names are trademarks of their respective holders.

Résumé :

Objectif : Evaluation de la consommation des nouvelles drogues et des tendances récentes chez les patients du service de psychiatrie du CHU-Tlemcen.

Matériels et méthodes : Une étude transversale descriptive à visée analytique menée auprès de 100 patients sur une période d'environ un mois et demi à l'aide d'un questionnaire collectant des informations liées aux données sociodémographiques, aux drogues les plus connues et les plus consommées ainsi qu'aux caractéristiques et facteurs influençant la consommation de ces substances. Parmi ces patients, 42 ont bénéficié d'un dépistage urinaire complet des drogues par une méthode immuno-enzymatique.

Résultats : L'étude a montré que les drogues les plus connues étaient : le cannabis et la cocaïne (99%), la prégabaline (95%), le clonazépam, l'ecstasy et les solvants (90%). De plus, la majorité des patients (82%) consommaient principalement : le cannabis (78%), la prégabaline (55%), l'ecstasy et le clonazépam (45%). La consommation de ces substances était associée au sexe masculin, à l'âge adulte, au célibat, à la profession libérale, au niveau d'instruction moyen et à l'habitat en zone urbaine. Les facteurs influençant la consommation étaient : le niveau d'instruction ($P=0,013$), l'âge ($P=0,001$) et la connaissance des drogues. Il n'y avait pas de concordance entre le dépistage urinaire et les déclarations des patients.

Conclusion : Le dépistage de drogues chez les patients au niveau du service de psychiatrie est un élément clé dans leur prise en charge. Il permet de confirmer les déclarations des patients lors des consultations en psychiatrie.

Mots clés : Toxicomanie, drogues, substances psychoactives, dépistage, psychiatrie.

Abstract:

Objectif: Evaluation of the use of new drugs and recent trends in patients of the psychiatry department of the CHU-Tlemcen.

Materials and methods: A descriptive cross-sectional study with an analytical aim was carried out on 100 patients over a period of approximately one and a half months using a questionnaire collecting information related to socio-demographic data, the most known and most consumed drugs as well as the characteristics and factors influencing the consumption of these substances. Among these patients, 42 underwent a complete urinary drug screening by an enzyme immunoassay method.

Results: The study showed that the most known drugs were: cannabis and cocaine (99%), pregabalin (95%), clonazepam, ecstasy and solvents (90%). In addition, the majority of patients (82%) used mainly: cannabis (78%), pregabalin (55%), ecstasy and clonazepam (45%). The use of these substances was associated with male gender, adulthood, single status, professional status, average level of education and living in an urban area. Factors influencing use were: level of education ($P=0.013$), age ($P=0.001$), and knowledge of drugs. There was no concordance between urine screening and patient reports.

Conclusion: Drug screening of patients in the psychiatric department is a key element of their patient care. It makes it possible to confirm the declarations of the patients during the consultations in psychiatry.

Keywords: Drug addiction, drugs, psychoactive substances, screening, psychiatry.

ملخص:

الغرض: تقييم استخدام المخدرات الجديدة والاتجاهات الحديثة عند المرضى في مصلحة الأمراض العقلية بالمستشفى الجامعي بتلمسان.

المواد والطرائق: دراسة وصفية ذات بعد تحليلي لمدة مريض على مدى شهر ونصف تقريباً باستخدام استبيان يجمع المعلومات المتعلقة بالبيانات الاجتماعية الديمغرافية، وأشهر المخدرات وأكثرها استخداماً، والخصائص والعوامل المؤثرة في استخدام هذه المواد. من بين هؤلاء المرضى 42، خضعوا لفحص شامل للمخدرات البولوية بطريقة إنزيمية مناعية.

النتائج: أظهرت الدراسة أن أشهر الأدوية كانت: القنب والكوكايين (99%)، والبريجابالين (95%)، والكلونازيبام، والإكستاسي، والمذيبات (90%). بالإضافة إلى ذلك، استهلك غالبية المرضى (82%) بشكل أساسي: القنب (78%)، البريجابالين (55%)، الإكستاسي، والكلونازيبام (45%). ارتبط استخدام هذه المواد بجنس الذكور، سن الرشد، العزوبة، المهنة الحرة، مستوى التعليم المتوسط، والسكن في المناطق الحضرية. العوامل المؤثرة على تعاطي المخدرات كانت: المستوى التعليمي ($P=0.013$)، العمر ($P=0.001$) بالإضافة إلى المعرفة بالمخدرات. لم يكن هناك تطابق بين الفحص البولوي وتقارير المرضى.

الخاتمة: يعد كشف تعاطي المخدرات لمرضى مصلحة الأمراض العقلية عنصراً أساسياً في التكفل بهم. يسمح بإثبات تصريحات المرضى أثناء الفحص في المصلحة.

الكلمات المفتاحية: الإدمان، المخدرات، المؤثرات العقلية، كشف، الطب العقلي.