

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE ET HYDROLOGIE



**MASTER DE BIOTOXICOLOGIE APPLIQUEE A
L'ENVIRONNEMENT, L'INDUSTRIE ET LA SANTE**

ANNE : 2017 – 2018

N° 267

MEMOIRE DE MASTER

**DETECTION DE LA POLYCONSOMMATION DE DROGUES
AU COURS DU TRAITEMENT A LA METHADONE DES
PATIENTS SUIVIS AU CEPIAD/ CHNU DE FANN**

Présenté par :

M. Sader GAYE

Le 07 Aout 2018

MEMBRES DU JURY

Président :	M. Mamadou	FALL	Professeur Titulaire
Membres :	M. Mamadou	FALL	Professeur Titulaire
	M. Macoura	GADJI	Maitre-Assistant
	Mme. Absa Lam	FAYE	Assistant
Directeur de mémoire :	M. Macoura	GADJI	Maitre – Assistant

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je ne saurais dédier ce travail sans rendre grâce au Créateur, Allah, l’Absolu, le Clément et Miséricordieux, pour nous avoir accordé le temps de le mener « à bon port ». Puisse Allah m’éclairer de sa lumière divine, Amin !

Que la paix et le salut d’ALLAH soient sur son prophète MOUHAMED (PSL) ainsi que sa famille, ses compagnons et à tous ceux qui suivent leurs pas.

Je dédie ce travail à :

Mon père ALIOU GAYE, paix à son âme :

Mon père qui a rendu l’âme juste un an après ma naissance. Que le message d’Allah vous apporte la bonne nouvelle. Que le bon Dieu vous accorde la paix éternelle.

Mon père ALIOU TOURE:

Grâce à vous, j’ai appris le sens du combat dans la vie, la dignité, la tolérance, la probité, le respect de soi et des autres, la rigueur et la persévérance. Votre soutien moral, financier, affectif et matériel ne m’ont jamais manqué, je vous suis reconnaissant pour toute la confiance que vous avez accordé à ma modeste personne depuis le début de mon cycle. Sans vous, je ne serai pas là aujourd’hui. Merci Père; qu’Allah le tout puissant vous garde encore longtemps près de nous.

Ma mère Mme TOURE ADJI ADAM CISSE:

Femme dynamique, joviale, loyale, sociable, croyante et attentionnée.

Vos conseils et vos encouragements ne m’ont jamais fait défauts.

Votre soutien moral, affectif et matériel ne m’ont jamais manqué.

Vous avez été un grand apport pour la réalisation de ce travail. Merci encore une fois pour vos bénédictions. Que Dieu vous donne longue vie pour cueillir le fruit de votre semence et j’aurai toujours besoin de vous pour guider mes pas et ma pensée.

Mes grandes sœurs FANA GAYE, FAMTA GAYE et KANY TOURE

Votre affection et votre assistance ont contribué à la concrétisation de ce travail.

Trouvez ici l’expression de tout mon amour. Je vous suis reconnaissant et je prie que Dieu vous accorde longue vie et santé auprès de vos enfants.

Je vous dédie ce travail témoin de ma profonde gratitude.

Mes grands frères MOUSSA GAYE, MOMATH GAYE et BABACAR TOURE :

La fraternité n’a pas de prix le dit-on. J’espère qu’elle restera toujours un lien sacré entre nous. Trouvez tous ici l’expression de mon fraternel amour et merci pour vos soutiens moraux et matériels.

Ce travail est le vôtre.

Ma grande- mère maternelle ABSA GAYE:

Pour les bénédictions de tous les jours. Que Dieu vous garde encore longtemps parmi nous.

A mes oncles TIDJANE TOURE et MOUSTAPHA CISSE:

Je ne saurai exprimer par des mots, tout l'amour et le respect que vous méritez ainsi que la profonde affection que j'ai pour vous. Merci infiniment pour votre soutien, vos conseils, vos encouragements et pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes tantes MAGUETTE CISSE et COUMBA TOURE

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A mes cousins et cousines

Ce travail vous est dédié en signe d'affection.

A tous mes ami(e)s et collègues de promotion

En souvenir des moments inoubliables passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond. Je vous souhaite à tous bonheur et réussite.

Au Pr BARRA NDIAYE, Docteur VIVIANE et Docteur MOR DIOP

Merci infiniment pour vos conseils et vos encouragements.

A tout le personnel du centre de prise en charge intégrée des addictions de Dakar

Pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apporté lors de mon stage

Au Docteur IDRISSA BÂ, AGNÈS DIATTA, MR MANGA, MBAYANG BOUSSO, Pr MEGARBANE

Pour les précieux conseils et en m'apportant tous les documents dont j'avais besoin.

Au Pr. AMADOU DIOUF et le Pr. MAMADOU FALL

Etant les responsables du master de Biotoxicologie, vous m'avez permis de suivre une des formations les plus intéressantes de l'UCAD, voir même dans la sous-région.

A tous les patients rencontrés au CEPIAD

Pour la confiance qu'ils m'ont accordée.

A tous les étudiants du département de biotoxicologie: courage et persévérance.

A tous les professeurs et enseignants sans omettre le personnel de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie.

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont apporté aide et soutien.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Professeur Mamadou FALL

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos connaissances et de vos qualités pédagogiques tout au long de notre cursus. Trouvez en ce modeste travail, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude et notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE, DIRECTEUR DE MEMOIRE ET JUGE

Docteur Macoura GADJI

Malgré vos nombreuses responsabilités, vous avez accepté sans hésiter de diriger ce travail. Votre disponibilité, votre modestie et vos qualités intellectuelles font de vous, un maître apprécié de tous.

Qu'Allah vous prête longue vie pour que nous puissions bénéficier longtemps de votre savoir et de votre sagesse.

Trouvez ici cher Maître, le témoignage de notre reconnaissance infinie et notre très haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Absa Lam FAYE

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de notre honorable jury. Votre compétence, votre gentillesse et vos qualités humaines ainsi que professionnelles font de vous un maître respecté par tous. Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération et de notre sincère gratitude.

A NOTRE CO-ENCADREUR DE MEMOIRE

Docteur Ibrahima NDIAYE

Vous m'avez aidée tout au long de l'élaboration de ce travail, malgré vos multiples occupations. Le savoir, la sympathie et l'accueil bienveillant ne sont que certaines de vos nombreuses qualités humaines qui inspirent respect et admiration.

Veuillez trouver dans ce travail qui vous est particulièrement dédié, l'expression de notre profonde gratitude et notre très grande estime.

LISTE DES ABREVIATIONS

CEPIAD : Centre de Prise en charge Intégrée des Addictions de Dakar

CHNU: Centre Hospitalier National Universitaire de Fann

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

SIDA: Syndrome d'Immunodéficience Acquise

TSO: Traitement de Substitution aux Opiacés

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

RP: Radiographie Pulmonaire

ECG: Électrocardiogramme

VHC: Virus de l'Hépatite C

MTD: Méthadone

BZD: Benzodiazépine

THC: Tetrahydrocannabinol

HERO: Héroïne

COC: Cocaïne

EDDP: 2-Ethylidène-1, 5-Diméthyl-3, 3-Diphénylpyrrolidine

EMDP: 2-Ethyl-5-Méthyl-3, 3-Diphénylpyrroline

CYP450: Cytochrome P450

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

CDI: Consommateur de Drogues Injectables

DSM-IV: Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux

CIM 10: Classification Internationale des Maladies, 10ème révision

SNC : Système Nerveux Central

TU : Test Urinaire

DL50 : Dose Létale Médiane

PaCO₂ : Pression Partielle de Dioxyde de Carbone

FR : Fréquence Respiratoire

FPIA : Fluorescence Polarization Immunoassay

IgA : Immunoglobulines A

IST : Infection Sexuellement Transmissible

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

TH : Tyrosine Hydroxylase

L-DOPA : Lévodopa

DDC : DOPA-Décarboxylase

VMAT-2 : Vesicular Monoamine Transporter

DAT : Dopamine Active Transporter

NET : Norepinephrine Transporter

COMT : Catécholamine-O-Méthyl Transférase

MAO : Monoamines Oxydases

HVA : Homovanillique

DOPAC : Dihydroxyphénylacétique

GABA : Acide γ -Aminobutyrique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification des drogues selon leurs effets par Yves Pelicier et Jean Thuillier ..	10
Tableau II: Principes actifs inhibiteurs et inducteurs du CYP450 (non exhaustif) (extrait de Louesse ; 2009)	21
Tableau III: durée de détection urinaire et sanguine des produits psychoactifs	25
Tableau IV: Répartition des patients selon l'âge.....	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Interaction facteurs de risque liés au produit, facteurs individuels, et facteurs environnemental	5
Figure 2: Différents centres du circuit de récompense	6
Figure 3: Schéma de la libération de la dopamine	7
Figure 4: Evocation de l'évolution de la methadonémie au cours des trois premiers jours de traitement (extrait de louesse ; 2009)	20
Figure 5: Bandelette de test urinaire de détection des drogues	30
Figure 6: Répartition des patients selon le nombre de drogues associées.....	32
Figure 7: Répartition des patients selon les types de drogues associées.....	33
Figure 8: Répartition des patients selon leurs doses quotidiennes de méthadone.....	34
Figure 9: Répartition des patients associant MTD et HERO en fonction des doses quotidiennes de MTD.....	35
Figure 10: Répartition des patients associant MTD et COC en fonction des doses quotidiennes de MTD.	36
Figure 11: Répartition des patients associant MTD et BZD en fonction des doses quotidiennes de MTD.	37
Figure 12: Répartition des patients associant MTD et THC en fonction des doses quotidiennes de MTD.	38
Figure 13: Répartition des patients polyconsommateurs de drogues ayant développé une cardiopathie en fonction des doses quotidiennes de MTD.....	40
Figure 14: Répartition des patients polyconsommateurs de drogues ayant développé une pneumopathie en fonction des doses quotidiennes de MTD.....	41
Figure 15: Répartition des patients ayant un risque diabétique en fonction des doses quotidiennes de méthadone reçues.	42

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	3
I. CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITES SUR LES ADDICTIONS	4
I-1 Concept d'addiction.....	4
I-2 Mode de consommation des substances psychoactives.....	4
I.2.1 Usage à risque	4
I.2.2 L'abus et usage nocif	4
I.2.3. La dépendance	5
I.2.3.1 Types de dépendances.....	6
I.2.3.1.1 Dépendance psychique.....	6
I.2.3.1.2 Dépendance physique	9
I.3. Classification pharmacologique des drogues.....	9
I.3.1 Les sédatifs ou psycholeptiques.....	9
I.3.2 Les stimulants ou psychoanaleptiques	9
I.3.3 Les hallucinogènes ou psychodysleptiques	10
I.4 Toxicité de certaines drogues.....	11
I.4.1 Toxicité de l'héroïne	11
I.4.2 Toxicité des benzodiazépines	12
I.4.3 Toxicité de la cocaïne	12
I.5 Polyconsommation chez les patients sous méthadone.....	13
II. CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DE SUBSTITUTION A LA MTD.....	15
II.1 La substitution	15
II.2 La Méthadone	15
II.2.1 Pharmacologie et pharmacodynamique.....	16
II.2.2 Propriétés Pharmacocinétiques.....	17
II.3 Surveillance toxicologique spécifique à la méthadone.....	18
II.3.1 Surveillance cardiovasculaire	18
II.3.2 Surveillance respiratoire	19
II.3.3 Interactions médicamenteuses	20
II.3.4 Overdose à la méthadone.....	22
II.4 Analyses toxicologiques spécifiques à la méthadone.....	22

II.4.1 Dosage sanguin de la méthadone.....	22
II.4.2 Dosage urinaire de la méthadone et de son métabolite EDDP	23
II.4.4 Test urinaire.....	24
TRAVAIL DE RECHERCHE	26
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE	27
III.1 Objectif général	27
III.2 Objectifs spécifiques	27
IV METHODOLOGIE.....	27
IV.1. Cadre de l'étude	27
IV.2 Type d'étude	28
IV.3 Critères d'inclusion	28
IV.4 Critères de non inclusion.....	28
IV.5 Procédure	28
IV.6 Paramètres analysés	28
IV.7 Test urinaire	29
V. RESULTATS	31
V.1 Résultats Globaux.....	31
V.1.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe.....	31
V.1.2 Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge	31
V.1.3 Niveaux de polyconsommation de drogues des patients.....	31
V.1.3.1 Patients avec nombre de drogues associées à la méthadone	31
V.1.3.2 Patients avec types de drogues associées à la méthadone	32
V.1.4 Répartition des patients selon leurs doses quotidiennes de méthadone	33
V.2 Résultats analytiques	34
V.2.1 Types de polyconsommations trouvées.....	34
V.2.1.1 Association méthadone et héroïne.....	34
V.2.1.2 Association méthadone et cocaïne.....	35
V.2.2 Pathologies retrouvées chez les patients sous méthadone.....	38
V.2.2.1 Atteintes cardiovasculaires chez les patients polyconsommateurs	39
V.2.2.2 Atteintes respiratoires chez les patients polyconsommateurs	41
V.2.2.3 Nombre de patients avec taux de glycémie \geq 1g/l.....	42

VI. DISCUSSION	43
CONCLUSION	47
REFERENCES	49
ANNEXE	60

INTRODUCTION

Selon Goodman [1], « l'addiction est un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit de conséquences négatives ». Au Sénégal, les toxicomanes sont pris en charge au CEPIAD (Centre de prise en charge intégrée des addictions à Dakar). Le CEPIAD est le premier centre des addictions de l'Afrique de l'Ouest installé dans le CHU de Fann, au service de Psychiatrie. Il a ouvert son programme de méthadone depuis décembre 2014. Différents types de produits sont consommés par l'utilisateur de drogue. Cependant la consommation d'héroïne constitue le motif le plus fréquent de demande de soin. Les patients qui présentent une dépendance sévère aux opiacés sont mis sous traitement de substitution aux opiacés par la méthadone (TSO). Les personnes dépendantes aux opiacés présentent des risques importants de surdose d'opiacés, d'infection par le virus du VIH, de l'hépatite B et C, et d'activité criminelle. Le but du traitement est de réduire ces risques de même que les rechutes de consommation d'opiacés et de polytoxicomanie, et de favoriser l'ajustement psychosocial. Le traitement à la méthadone est un traitement à long terme utilisé pour gérer la dépendance aux opiacés, réduire l'usage illicite d'opiacés et favoriser le maintien dans le traitement. La méthadone est prise oralement et est active pendant 24 à 36 heures. C'est un médicament opiacé qui élimine les effets euphorisants de l'héroïne et réduit les symptômes de sevrage. Le traitement à la méthadone implique la prescription d'un médicament qui entraîne lui-même une dépendance. Cela signifie que le traitement n'a pas naturellement pour objectif la guérison complète de l'individu [110]. Au CEPIAD, la prise en charge médicale des héroïnomanes en vue de leur détoxification n'est que clinique par une thérapie de substitution à la méthadone et sans suivis toxicologiques. Ainsi, ces patients courent le risque de sous ou surdosage à la méthadone et surtout d'une dépendance à ce produit. De plus un échec thérapeutique serait fréquent. Selon l'état actuel de notre connaissance, aucune étude sur l'impact sanitaire de l'utilisation de la méthadone n'est encore faite au Sénégal. C'est pourquoi, nous avons entrepris cette première étude rétrospective sur l'association de la méthadone et autres drogues chez les patients au CEPIAD basée sur des tests urinaires. Cette étude vise à détecter les types de polyconsommation de drogues et leurs effets au cours du traitement à la méthadone chez les patients suivis au CEPIAD.

Ce travail est reparti en deux parties : la première partie qui traite de la revue de la littérature, et la deuxième partie qui présente nos travaux de recherche.

**REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

I. CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITES SUR LES ADDICTIONS

I-1 Concept d'addiction

Définition

Selon l'OMS, l'addiction est un état de dépendance physique et/ou psychique vis-à-vis d'un produit, s'établissant chez un sujet à la suite de l'utilisation périodique ou continue de celui-ci [2].

I-2 Mode de consommation des substances psychoactives

I.2.1 Usage à risque

Selon Bentler, les facteurs de risque renvoient aux influences environnementales, comportementales, psychologiques et sociales qui sont en corrélation ou qui causent l'initiation à la consommation de drogues et l'abus subséquent [3].

Chez les CDI (Consommateurs de drogues injectables), l'injection de drogues constitue une cause importante de maladies graves [4]. Depuis plus de 20 ans, cette utilisation a provoqué plusieurs épidémies d'infections transmissibles par le sang, notamment celles dues au virus de l'immunodéficience humaine [5] et au virus de l'hépatite C (VHC) [6]. C'est le cas de certains pays comme en Asie, en Europe Orientale, en Russie, en Amérique Latine et dans quelques pays d'Europe Occidentale où l'injection de drogue prédomine avec une prévalence de transmission de VIH et VHC [4]. De même que le Québec où l'épidémie fait un taux de prévalence de 5 % à 20 % chez les usagers de drogues injectables et l'incidence atteint 6 % par années à Montréal [7].

Le risque de surdosage fatal ou non fatal à une drogue est aussi un phénomène réel chez les usagers de drogues. Entre mai 1996 et décembre 2011, 2317 injecteurs de drogues ont été suivis pour une durée moyenne de 60,8 mois. Au total, 134 décès liés à un surdosage fatal ont été identifiés. Au cours de la période d'étude, il y avait 1795 cas de surdosage non fatal. De plus, il y a eu un effet de dose réponse pour tous les cas de surdosages fatals et non fatals subséquents [8].

I.2.2 L'abus et usage nocif

L'abus selon DSM ou l'usage nocif selon CIM est une prise périodique de substances psychoactifs pouvant causer des problèmes somatiques, psycho-affectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche ou à distance. L'abus et l'usage nocif des drogues peuvent induire des dommages dans divers domaines tels que la santé physique et

mentale, mais aussi le bien-être général, la qualité des relations conjugales, familiales et sociales, la situation professionnelle et financière, les relations à l'ordre, à la loi, à la société [9]. Ainsi les effets recherchés de la drogue telle que l'augmentation de la jouissance, l'amointrissement du mal, l'augmentation de l'activité ou de la médiation amplifient l'utilisation générale des drogues dans la société [10]. Selon les sciences économiques, l'usage de drogues devient particulièrement négatif lorsqu'il diminue les capacités de projection dans l'avenir ou lorsqu'il détruit, directement ou non, le goût pour certaines activités [11].

Usage nocif : interactions P.I.E.

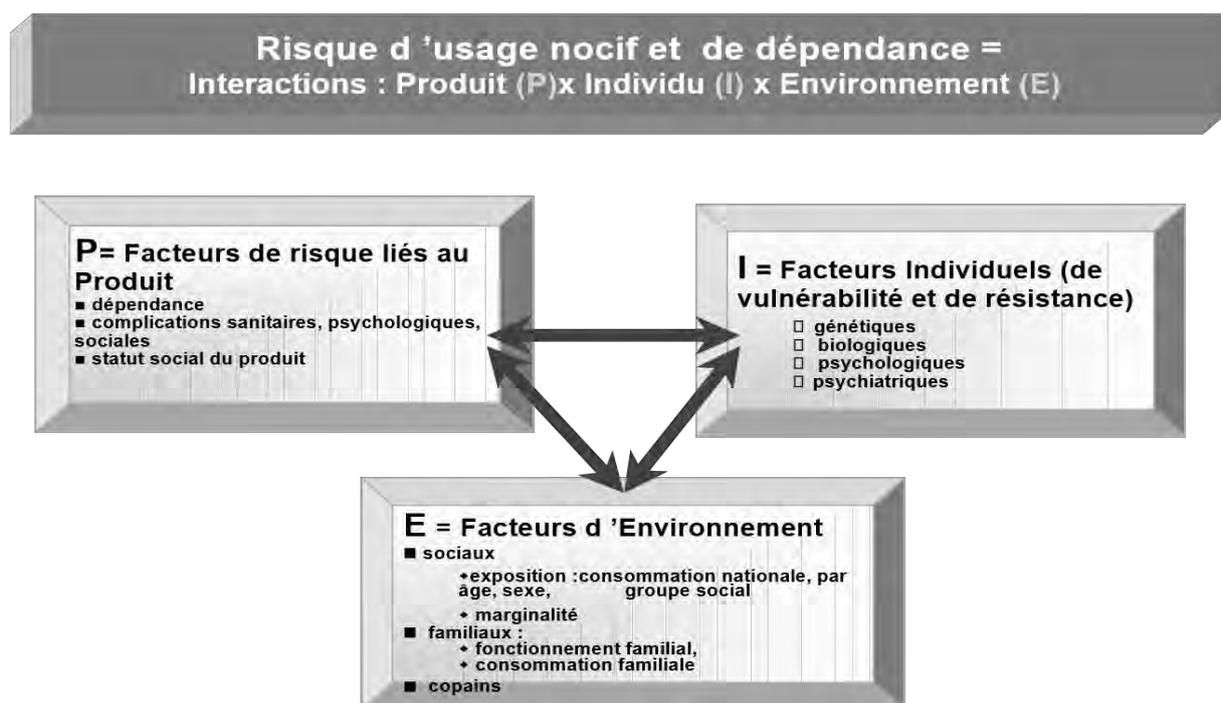


Figure 1: Interaction facteurs de risque liés au produit, facteurs individuels, et facteurs environnemental [9].

[Source/<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000138.pdf> / consulté le 10/04/2018].

I.2.3. La dépendance

Selon le manuel diagnostique et de statistique des troubles mentaux (DSM-IV), la dépendance à une substance correspond à un mode d'utilisation inadapté d'une substance pouvant occasionner une modification du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative. La dépendance est définie par l'une des situations suivantes [12] :

- besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

I.2.3.1 Types de dépendances

I.2.3.1.1 Dépendance psychique

Une caractéristique commune à l'abus des drogues en général est la dépendance psychique ou physique ou les deux de l'utilisateur [13].

Selon des données récentes neurobiologiques, tous les produits qui déclenchent une dépendance chez l'homme (amphétamine, cocaïne, morphine, héroïne, cannabis...) augmentent la libération de la dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structure cérébrale, appelé « circuit de la récompense » qui définit à chaque instant l'état physique et psychique dans lequel se trouve l'individu. Par conséquent, les drogues induisent une sensation de satisfaction, en modifiant la cinétique et l'amplitude de la production de la dopamine. Cette dérégulation conduit l'utilisateur à mémoriser artificiellement les événements associés à la prise de drogue et à en devenir dépendant [14].

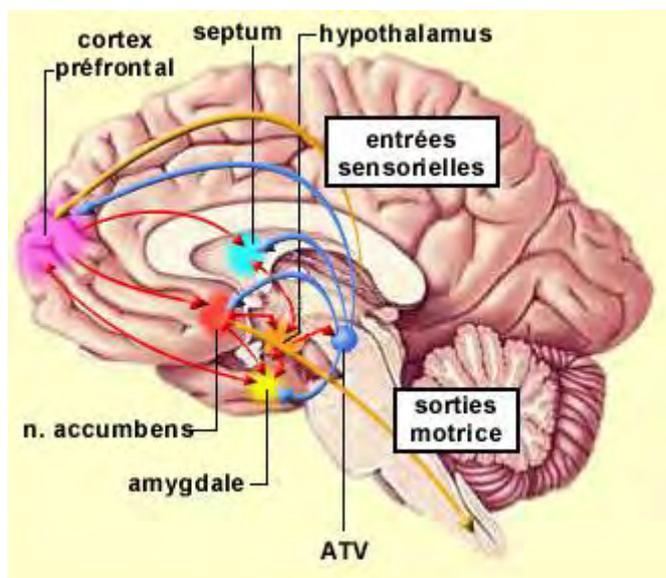


Figure 2: Différents centres du circuit de récompense [106].

[Source: <https://lecorpshumain.fr/categories/anatomie/> consulté le 10/04/2018].

Le circuit de la récompense est composé de différents centres qui sont : l'aire tégmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens, le septum, l'amygdale, le cortex préfrontal, et l'hypothalamus. Tous ces centres sont interconnectés et innervent l'hypothalamus.

L'hypothalamus agit alors en retour non seulement sur l'aire tégmentale ventrale, mais aussi sur les fonctions végétatives et endocrines de tout le corps par l'entremise de l'hypophyse.

La stimulation des neurones de l'ATV par des substances naturelles ou des drogues induit une libération massive de la dopamine dans les centres du cycle de récompense.

L'aire tégmentale ventrale (ATV) est un groupe de neurones situé dans le centre du cerveau, c'est la zone qui traite les informations sensorielles associées au plaisir envoyées par le cortex cérébral. Après traitement de ces informations par l'ATV, celle-ci émet en réponse des messages transmis à différentes régions du cerveau, qui sont alors activées.

Le noyau accumbens qui est la zone d'évaluation des valeurs hédoniques d'une action ou se fait la motivation pour effectuer cette action ou l'activité motrice.

Le septum c'est la zone qui joue un rôle dans la perception de plaisir.

L'amygdale c'est le centre d'évaluation du caractère plaisant ou non ainsi que l'expérience.

Le cortex préfrontal c'est la zone de prise de décision et focalisation de l'attention.

L'hypothalamus où se fait la genèse des comportements et le contrôle de survie [99 ; 100].

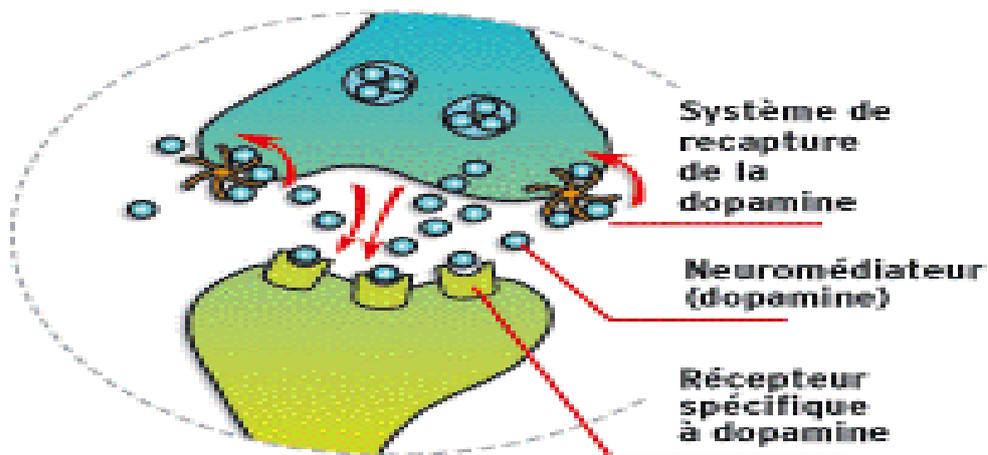


Figure 3: Schéma de la libération de la dopamine [107].

[Source :https://www.google.com/search?biw=1366&bih=665&tbn=isch&sa=1&ei=osGVWryOF4GUUYmDrfAO&q=neurone+synapse&oq=neurone&gs_l=psy-ab.1.5.0j0i67k115j014.247059.250662.0.264980.30.10.0.0.0.0.920.1444.5-1j1.2.0....0...1c.1.64.psy-ab..28.2.1442.0...0.fOXd3heQFWM/consulté le 10/04/2018].

La dopamine est un neurotransmetteur (molécule biochimique) permettant la communication au sein du SNC. La dopamine renforce des actions habituellement bénéfiques en procurant un

plaisir par l'activation du système de récompense. Plus généralement, elle joue un rôle dans la motivation humaine [101].

La dopamine est synthétisée dans les neurones à partir de la tyrosine d'origine circulante. La réaction est assurée par deux enzymes: la tyrosine hydroxylase (TH), une enzyme limitant et contrôlant la production de L-DOPA (lévodopa), puis par la DOPA-décarboxylase (DDC) assurant la décarboxylation de cette dernière pour donner la dopamine [102].

La dopamine est produite dans le cytoplasme de la terminaison présynaptique et est chargée dans des vésicules synaptiques par un transporteur VMAT-2 (Vesicular monoamine transporter 2). À l'arrivée d'un potentiel d'action, les vésicules libèrent leur contenu dans la fente synaptique par exocytose. La dopamine libérée dans la fente est en partie captée par des récepteurs se trouvant sur la cellule postsynaptique et transmet ainsi le signal neuronal par transduction. Environ 80 % de la dopamine libérée sont recaptées par les neurones dopaminergiques pré synaptiques par des transporteurs sélectifs DAT (dopamine active transporter). Sauf au niveau du cortex préfrontal, où l'expression des DAT est très faible et où la dopamine est recaptée par les neurones noradrénergiques via le transporteur NET (norepinephrine transporter).

La dégradation de la dopamine s'opère soit dans la fente synaptique par une éctoenzyme, la catécholamine-O-méthyl transférase (COMT) soit à l'intérieur du neurone par des enzymes mitochondriales, les monoamines oxydases A et B (MAO). La première voie produit de l'acide homovanillique (HVA) et la seconde, de l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC). La mesure du taux de ces deux métabolites dans le liquide céphalorachidien sert à indiquer l'activité des neurones dopaminergiques centraux [103].

Cependant la cocaïne empêche la recapture de la dopamine au niveau de la synapse, ce qui potentialise l'activité de la dopamine. Les amphétamines et leurs dérivés provoquent des augmentations immédiates et importantes de dopamine et sérotonine, suivies d'un épuisement des stocks de ces neuromédiateurs. Quant à l'héroïne, il est transformé dans le cerveau en morphine. Celle-ci se lie aux récepteurs opioïdes naturels (récepteurs des endorphines), elle stimule également le système de la dopamine mais par un mécanisme indirect, en diminuant le contrôle des neurones GABA (Acide γ -aminobutyrique) sur les neurones à dopamine [105]. Le tétrahydrocannabinol (principe actif du cannabis), agit sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 qui sont répartis dans l'ensemble du cerveau, leur stimulation s'accompagne d'une libération redoublée de la dopamine [104]. L'alcool est impliqué aussi dans l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système mésocorticolimbique [105].

I.2.3.1.2 Dépendance physique

Selon le manuel diagnostique et de statistique des troubles mentaux (DSM-IV), il y a dépendance physique s'il y a tolérance et symptômes de sevrage lors de l'arrêt de la consommation du produit. Cependant on peut dire que ces critères sont beaucoup plus fréquents sur les drogues illicites. Une majeure partie des drogues peuvent déclencher également une dépendance psychique. Il devient difficile voire même impossible que l'utilisateur imagine sa survie sans la drogue [1].

I.3. Classification pharmacologique des drogues

Selon le COLLECTIF FTP, une drogue est un composé chimique, biochimique ou naturel, capable d'altérer une ou plusieurs activités neuronales et/ou de perturber les communications neuronales [15]. Chez l'homme la consommation de drogues afin de modifier ses fonctions physiologiques ou psychiques, et ses états de conscience n'est pas récente [15].

I.3.1 Les sédatifs ou psycholeptiques

Les sédatifs sont des substances qui peuvent causer une dépression du SNC et qui entraînent un apaisement, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une somnolence, un ralentissement de la respiration et une diminution des réflexes. Ils sont aussi appelés comme des tranquillisants, anxiolytiques, soporifiques, somnifères ou sédatif-hypnotique pouvant entraîner des altérations de la conscience, le coma, voire la mort à dose élevée. Même à doses thérapeutiques, la prise quotidienne de sédatif peut entraîner une dépendance physique, psychologique ou même les deux. L'arrêt de sa consommation chez une personne dépendante peut causer des symptômes de sevrage comme l'agitation, l'insomnie, l'anxiété, des convulsions ou même la mort. La dépendance peut être traitée, mais parfois très difficile, des cas de sevrages aux benzodiazépines durant plusieurs années ont été répertoriés [16].

I.3.2 Les stimulants ou psychoanaleptiques

Les drogues stimulantes agissent sur le système nerveux sympathique facilitants ou améliorants certaines fonctions de l'organisme. Elles sont utilisées à but thérapeutique pour augmenter la vigilance, l'euphorie et/ou le bien-être. Mais certaines d'entre elles sont détournées pour un usage récréatif afin d'augmenter la résistance, la productivité, la suppression de l'appétit ou même le dopage sportif. Les drogues stimulantes accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la concentration de certains neurotransmetteurs impliqués dans la sensation de plaisir. Des symptômes de sevrage brutal peuvent être

ressentis après l'arrêt de certaines drogues stimulantes, ce qui implique une certaine forme d'addiction préalable [17].

I.3.3 Les hallucinogènes ou psychodysléptiques

Un hallucinogène est défini par DENIS *et al*-2004 comme une substance chimique psychotrope qui induit des hallucinations soit aux doses usuelles, des altérations des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur, mais sans confusion mentale persistante ou troubles de la mémoire. Cet état est appelé état modifié de la conscience par certains usagers [18]. Les hallucinogènes sont aussi connus comme perturbateurs du SNC. La plupart des hallucinogènes appartiennent à des familles de structures chimiques particulières, capables d'agir sur des emplacements spécifiques du cerveau, souvent proches des neurotransmetteurs ou des inhibiteurs, semblables à beaucoup de produits prescrits légalement. Ce qui les permet de changer les qualités subjectives de la perception, de la pensée ou de l'émotion [18].

Tableau I: Classification des drogues selon leurs effets par Yves Pelicier et Jean Thuillier [108].

[Source:<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-drogues-effets-dependance-961/page/2/> consulté le 20/07/2018].

Grandes familles de drogues	Drogues
Dépresseurs du système nerveux central	Cette classe est composée par l'alcool, les hypnotiques (barbituriques), les tranquillisants (benzodiazépines), les neuroleptiques et les analgésiques (opiacés, morphine, héroïne...).
Stimulants	Cette classe regroupe les stimulants mineurs (café, tabac), les stimulants majeurs (amphétamines, anorexigènes, cocaïne, ecstasy, GHB), les stimulants de l'humeur et les antidépresseurs.
Hallucinogènes ou perturbateurs	Cette classe inclut le chanvre indien, les solvants (éther, colles), les anesthésiques volatils, le LSD, la mescaline, la psilocybine, la kétamine, etc.

En 1991, ce médecin et ce psychiatre reprennent la classification modernisée selon Delay et Deniker.

I.4 Toxicité de certaines drogues

I.4.1 Toxicité de l'héroïne

L'héroïne est la 3,6-diacétylmorpine (diamorphine), c'est un dérivé de morphine semi-synthétique. Sa capacité de créer une dépendance et d'abus est élevée [21]. Les effets aigus de l'administration intraveineuse de l'héroïne induit une réponse biphasique caractéristique: Une courte sensation de précipitation associée à des sentiments intenses et agréables suivies d'une période d'euphorie subjectivement différente sur le flux sanguin cérébral. La toxicité de l'héroïne est similaire aux autres opioïdes. Elle attaque le SNC, pouvant créer une dépression respiratoire, et éventuellement des œdèmes pulmonaires accompagnés de l'hypoxie. En outre, la prise de l'héroïne peut causer des myoclonies, des convulsions liées à l'hypoxie et des séquelles supplémentaires. Les décès par overdose semblent plus fréquents chez les personnes qui ne sont pas sous traitement à la méthadone et ils sont souvent liés à une importante consommation d'alcool [22]. Le manque d'héroïne peut provoquer un syndrome de sevrage qui débute 6 à 12 heures après l'administration de la dernière dose d'héroïne. Au début du sevrage, les symptômes ressemblent à ceux d'une grippe accompagnés d'anxiété et de bâillements. Par la suite, le sujet passe par une étape de perturbation de sommeil, persistante plusieurs heures. A ce moment, le sujet éprouve d'importants troubles gastro-intestinaux. Ses pupilles sont dilatées et il a la chair de poule. Ces signes s'accompagnent d'un désir obsédant de consommer l'héroïne, d'agressivité, de délire paranoïde, d'anxiété, de tachycardie et d'hypertension. La majeure partie de ces symptômes se résorbent en 5 à 10 jours. Certains symptômes d'abstinence persistent cependant au-delà de cette période devenant un syndrome d'abstinence prolongé, caractérisé également par l'obsession de consommer, l'anxiété, l'agitation et l'insomnie [23].

En dehors des effets secondaires notés ci-dessus et notamment du risque d'overdose, la consommation quotidienne d'opioïde sous supervision médicale par des personnes dépendantes entraîne relativement peu de soucis [24]. Cependant, les usagers des opiacés depuis de nombreuses années présentent souvent un problème de faible masse osseuse et parfois d'ostéoporose. Le lien avec les opiacés est soupçonné, mais la diminution de la masse osseuse pourrait également être liée au mode de vie ou à la consommation chronique d'autres substances psychoactives, comme l'alcool [25]. En outre, les opioïdes auraient à la longue un effet délétère sur les cellules cardiaques. Ce problème est aggravé par la consommation de méthadone connue afin de provoquer chez certaines personnes prédisposées des morts subites à la suite d'un allongement de l'intervalle QT [26]. Ajoutons que la plupart des personnes

dépendantes à l'héroïne ont des problèmes de dentition. Ces problèmes dentaires peuvent avoir des causes multiples. Ainsi, les opioïdes, l'alcool et les amphétamines diminuent la salivation [27].

I.4.2 Toxicité des benzodiazépines

Les BZD sont utilisés depuis les années 60 dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie et certains troubles convulsifs ou neuromusculaires [39]. Les benzodiazépines ont aussi une action remarquable contre l'agressivité. Elles entraînent des dépressions cardiovasculaires ou respiratoires dans certaines circonstances particulières comme l'injection intraveineuse rapide, troubles graves de la fonction hépatique, association avec l'alcool, affection pulmonaire concomitante. A dose thérapeutique, les BZD peuvent présenter certains effets secondaires comme la sédation notable surtout au début du traitement; l'accoutumance à cet effet est de règle. On peut voir aussi des cas de confusion, somnolence, ataxie, dysarthrie ou même coma chez certaines personnes âgées avec une sensibilité accrue aux psychotropes. La prise quotidienne de BZD peut occasionner une forte dépendance physique même à dose thérapeutique. De même l'état de manque au BZD peut présenter des symptômes comme l'anxiété, l'agitation, le délire, l'insomnie, les paresthésies, sueurs profuses, tremblements, convulsions, crampes abdominales et musculaires, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids. L'absorption aiguë ou chronique de fortes doses des BZD peut créer une intoxication sévère ainsi qu'une sérieuse détérioration des facultés cognitives et du comportement. Des études prouvent que l'administration chronique de BZD a un effet nocif sur les facultés d'apprentissage, la mémoire et les fonctions psychomotrices. D'autres études également ont montré que les BZD seules ou plus encore associées à l'alcool, donnent des effets nocifs en ce qui concerne la conduite des véhicules [28].

I.4.3 Toxicité de la cocaïne

La cocaïne provient des feuilles de coca, qui est une plante indigène de l'Amérique du Sud. Les premiers documents sur son usage remontent à l'an 3 000 av. J.-C [29 ; 30]. La cocaïne étant un puissant stimulant induit des changements de comportement et affecte le système neurologique, cardio-vasculaire, gastro-intestinal et respiratoire du corps. La cocaïne agit sur le SNC en inhibant le système de recaptage des neurotransmetteurs comme la dopamine, norépinephrine ou la sérotonine au niveau des jonctions synaptiques. Cette action a une forte incidence sur le système limbique du cerveau en produisant un effet euphorique puissant [31 - 32 - 29 - 33 - 30]. Ainsi il a été constaté que beaucoup d'usagers de la cocaïne consomment en même temps plusieurs drogues. Ce qui cause la difficulté de préciser les complications

physiques et psychologiques de la cocaïne. La toxicité de la cocaïne peut déclencher des symptômes physiques : nausées, vomissements, visions embrouillées, spasmes musculaires et les tremblements, pression artérielle élevée, liquide dans les poumons, douleurs à la poitrine et d'autres dommages aux poumons. Il a été démontré sur des études qu'une forte dose de cocaïne peut provoquer une crise épileptique, un accident vasculaire cérébral, un infarctus cérébral, une crise cardiaque ou de la difficulté à respirer ou même la mort dans certains cas [34]. Les complications associées à l'usage de la cocaïne peuvent prendre du temps à se manifester [35]. Les doses aiguës de cocaïne présentent une certaine cardiotoxicité en éliminant la contractilité myocardique, diminuent le flux sanguin coronaire et le calibre coronaire, induisent des anomalies électriques dans le cœur, augmentent le rythme cardiaque et la tension artérielle, réduisent l'apport d'oxygène du myocarde et peuvent augmenter la demande. Ainsi, une ischémie myocardique et ou un infarctus peuvent survenir. La cocaïne est un facteur de risque nouveau et parfois méconnu pour les maladies cardiovasculaires.

I.5 Polyconsommation chez les patients sous méthadone

« La polyconsommation est un mode de consommation de substances psychotropes, légales ou non, qui consiste à associer différentes substances afin d'en renforcer ou modifier les effets » [36]. Ce phénomène ne relève pas d'un cadre médical et n'est pas aussi obligatoirement associé à la polytoxicomanie, qui est la dépendance simultanée à plusieurs drogues [36].

Les motivations qui peuvent pousser l'utilisateur à la polyconsommation de drogues sont:

- l'association traditionnelle ou culturelle de deux produits;
- Recherche d'effet cumulatif satisfaisant, en associant des produits ayant les mêmes effets;
- Equilibrer ou corriger les effets négatifs d'un produit par un autre ;
- Remplacer un produit qui n'est pas disponible par un produit à effet proche [37].

Il a été constaté que beaucoup d'utilisateurs d'opiacés sont déjà polyconsommateurs au moment d'intégrer un programme de TSO pour générer avec différentes drogues licites ou illicites une interaction ou une alternance d'effets entre recherche de sédation psychique, d'euphorie, de stimulation, de modification des perceptions, etc.

La prise de tel produit plutôt que tels autres tient également compte des conditions économiques, des effets de groupe et de la disponibilité du marché. Les utilisateurs de drogues continuent très souvent à utiliser de l'héroïne alors qu'ils sont sous traitement de substitution à la

MTD depuis plusieurs années. La dose insuffisante de la méthadone prescrite et la consommation conjointe de cocaïne semblent être des facteurs hautement corrélés au maintien de cet usage [38]. Ainsi, il est récemment constaté que la prise conjointe de BZD et opiacés devient de plus en plus importante et constitue également un danger majeur chez les patients sous traitement à la MTD [40]. L'association MTD et BZD sur une durée prolongée est aujourd'hui un problème dans de nombreux pays [41].

Cormick *et al*-1984 ont également décrit l'interaction entre MTD et BZD en termes d'acidose respiratoire et d'hypoxémie chez les rats mâles Sprague-Dawley [49]. Mais dans la littérature, les données concernant le mécanisme de cette interaction sont limitées avec une publication rapportant même une absence d'interaction pharmacocinétique [50]. Dans ce cas, les résultats préliminaires ont suggéré l'existence chez le rat d'une interaction pharmacocinétique. D'autres modes d'interactions de type pharmacodynamique pourraient aussi exister, voire s'ajouter aux mécanismes pharmacocinétiques précédemment décrits [51].

En effet, GUEYE *et al*-2002 ont montré chez l'homme que la méthadone diminue la réponse ventilatoire à une charge inspiratoire. Par ailleurs, une étude réalisée chez des patients intoxiqués par des benzodiazépines a montré une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures complètement corrigée par de faibles doses de flumazénil, démontrant ainsi le rôle des benzodiazépines [52].

La consommation illicite de drogues, en particulier le cannabis, est un phénomène récurrent chez les usagers dépendants aux opiacés et cela peut avoir un inconvénient majeur sur le traitement de TSO [53]. Beaucoup de chercheurs ont signalé une synergie entre les cannabinoïdes et les opiacés lorsqu'ils sont consommés simultanément [54 - 55 - 56].

L'utilisation fréquente de cocaïne est un problème majeur dans la pratique clinique du traitement à la MTD [66]. Cette utilisation de cocaïne peut augmenter également le risque de surdosage. Parce que la méthadone est un déprimeur, il peut réduire certains effets secondaires de la cocaïne lorsqu'ils sont pris ensemble. La réduction des effets secondaires comme l'anxiété et l'augmentation de la fréquence cardiaque peut donner aux toxicomanes le sentiment erroné qu'ils peuvent prendre plus de cocaïne. Plus le toxicomane prend des drogues, plus son risque de surdosage est élevé. Cependant, la combinaison de stimulants et de déprimeurs peut toujours provoquer une surdose avant que le toxicomane atteigne le niveau d'intoxication qu'il désire. De plus, le toxicomane risque de devenir dépendant à plus d'une substance, de se retirer de la méthadone, ce qui va à l'encontre du but du traitement et présente un risque plus élevé de surdosage [68].

II. CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DE SUBSTITUTION A LA MTD

II.1 La substitution

Selon BATEL *et al*-2004, un traitement de substitution aux opiacés est une modalité de traitement neurobiologique destiné aux sujets pharmacodépendants aux opiacés et dont le principe repose sur l'administration d'une substance ayant une activité pharmacologique similaire à celle d'un psychotrope addictif [69]. Son but est de stabiliser la consommation de l'individu ou de la diminuer en prévenant les symptômes du sevrage. Cette stabilisation peut permettre à l'usager de retrouver un début d'insertion sociale et de suivi psychologique. Le TSO est souvent un traitement à long terme dont le but est l'abstinence ; ou dans certain cas le traitement à vie. La substitution concerne les usagers héroïnomanes ou opiomanes (dépendance aux opiacés tels que la morphine et la codéine, ou médicaments prescrits pour combattre la douleur) avec une prescription d'opiacés de substitution comme la méthadone ou buprénorphine. Sur le plan pharmacologique, il s'agit de se servir avec un produit à cinétique lente (jamais sous forme injectable) pour éviter à la fois l'effet de manque lorsqu'un certain seuil trop bas de concentration du produit dans l'organisme est dépassé et à la fois l'effet toxique de défoncé c'est-à-dire lorsqu'un certain seuil trop élevé est dépassé, afin de se situer constamment entre ces deux seuils, ce qui est difficilement possible avec l'héroïne qui est injectable à cinétique rapide qui mène rapidement vers la défoncé et décroît rapidement vers le manque [69].

II.2 La Méthadone

La méthadone est définie par LISBERG et SCHEINMANN comme un opioïde analgésique synthétisé en 1937 par les Allemands Max Bockmühl et Gustav Ehrhart qui cherchaient un analgésique qui serait un emploi plus aisé au cours d'une intervention chirurgicale et ainsi d'avoir moins de potentiel d'addiction [70]. La molécule de la méthadone a un atome de carbone chiral - le C6 portant 4 substituants différents. La molécule se présente sous forme de deux énantiomères : (R)-méthadone et (S)-méthadone différenciés par leur pouvoir rotatoire opposé. La forme utilisée en thérapie est le racémique (50:50 des deux formes).

La méthadone est utilisée depuis 1960 comme TSO chez les usagers d'héroïne sous l'impulsion de Vincent Dole [70]. En général, le mélange de deux isomères D et L est utilisé et acquière à la méthadone l'activité recherché. En se basant sur les législations en vigueur par pays, la prescription médicale de la méthadone peut être soumise aux lois sur la prescription de substances psychotropes [70].

La méthadone est une substance toxique. Les signes précoces les plus remarquables sur la toxicité sévère à la méthadone sont l'ataxie et l'euphorie évidente. On peut noter aussi des signes tardifs comme l'inconscience, le ronflement fort et le liquide d'œdème pulmonaire brun provenant de la bouche ou du nez [19]. Pour clarifier les mécanismes et les facteurs de risques de la toxicité de la méthadone afin de décrire les décès liés à l'utilisation de la méthadone, une révision rétrospective était réalisée sur les dossiers de l'examineur médical de San Francisco avec comparaison des résultats où la méthadone était considérée comme la cause des décès avec des résultats où la méthadone était une découverte accidentelle, et avec 50 victimes de traumatismes par âge, sans maladies et sans drogues. Les résultats révèlent 38 cas sur 3317 traités entre 1997-1998 ont été identifiés dans lesquels la méthadone avait été détectée. Dans 17 des 38 cas, la mort a été considérée comme causée par la toxicité à la méthadone. La concentration moyenne de la méthadone dans le sang pour les 38 patients était de 957 ng / ml. La concentration sanguine moyenne du métabolite principal de la méthadone (EDDP) était de 253 ng / ml. Les valeurs n'étaient pas significativement différentes entre les cas où la toxicité par la méthadone était la cause du décès et dans ceux où il s'agissait d'une découverte accidentelle. L'œdème pulmonaire était évident dans tous les cas, la maladie coronarienne affectait 24 % et celle de la cirrhose 18 % des utilisateurs de la méthadone. La fasciite nécrosante a été la cause du décès chez 4 des 38 utilisateurs de la méthadone soit 11 % [20].

II.2.1 Pharmacologie et pharmacodynamique

La méthadone est un agoniste du récepteur μ comme les autres analgésiques opioïdes. Elle agit aussi sur les récepteurs δ , contrairement aux autres agonistes. La liaison du médicament à ce récepteur lui confère une efficacité dans les douleurs inflammatoires chroniques ou les douleurs eutrophiques sans accentuer les effets indésirables liés aux récepteurs μ et κ [71 ; 72]. La méthadone agit en plus comme antagoniste non compétitif au niveau des récepteurs NMDA, que l'on croit responsables du maintien de la douleur, de l'exagération de la réponse des neurones de la corne dorsale à la stimulation nociceptive ainsi que de la résistance et de la tolérance aux opiacés classiques [71 - 72 - 73 - 74]. Enfin la MTD peut faire obstacle au recaptage de la sérotonine et de norépinephrine, autres neurotransmetteurs participants à la douleur neuropathique [71].

II.2.2 Propriétés Pharmacocinétiques

Après l'administration orale de la méthadone, elle est absorbée à 75 % en moyenne dans le sang et subit un métabolisme hépatique. Ces propriétés pharmacocinétiques (faible pic plasmatique et l'effet plateau des concentrations sanguines) permettent une prise quotidienne unique et n'induisent pas les effets habituellement engendrés par l'héroïne ou les médicaments opiacés détournés de leurs usages. La variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone induit de grandes variations des paramètres pharmacocinétiques et peut être à l'origine d'un syndrome de manque ou d'un surdosage [75].

- Absorption et Distribution

Après une dose orale unique, la méthadone est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinale et exerce son premier passage hépatique pour être métabolisé par les enzymes du CYP450 3A4 et 2D6 [70 ; 75]. Après absorption, la méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires. D'où ses effets cumulatifs et sa faible élimination car son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90 %. Les concentrations tissulaires en méthadone au niveau du poumon, du foie, et des reins sont toujours supérieures à la concentration plasmatique [76]. La méthadone a un volume de distribution environ de 4 L/kg. Les effets analgésiques de la méthadone sirop commencent à apparaître 15 à 30 minutes après absorption. Sa durée d'action est de six à huit heures. La demi-vie d'élimination est de 15 à 55 heures mais également augmente lors d'une administration répétée. Le taux sanguin thérapeutique de la méthadone est d'environ 100 à 400 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (microgrammes/litre) et le taux plasmatique toxique est d'environ 1 000 à 2 000 $\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ (microgrammes/litre) [70 ; 75].

- Métabolisation

La méthadone est principalement métabolisée dans le foie par la mono- et di-N-déméthylation, puis se transforme spontanément en une structure cyclique, d'une part en 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP, métabolite primaire de la méthadone) et d'autre part en 2-éthyl-5-méthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EMDP, métabolite secondaire). La méthadone est également métabolisée par hydroxylation en méthadol, suivie d'une N-déméthylation en norméthadol. La méthadone, l'EDDP et l'EMDP subissent également une hydroxylation suivie d'une glucuroconjugaison. Les métabolites majeurs de la méthadone sont inactifs [70].

- **Elimination**

La méthadone est éliminée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Un PH urinaire élevé peut diminuer également la clairance rénale de la méthadone. L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après une dose unique de la méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangés et 13% sous forme métabolisés. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisés via la bile. La méthadone peut être également trouvée dans la sueur et la salive [76].

II.3 Surveillance toxicologique spécifique à la méthadone

II.3.1 Surveillance cardiovasculaire

Depuis plus de 30 ans, la méthadone est connue pour allonger l'espace QT de l'ECG chez certains patients par un mécanisme parfaitement connu et dans des proportions assez proches de nombreux médicaments comme les antibiotiques, anti-allergiques, psychotropes, et cardio tropes etc..

Jusqu'au début des années 2000, à l'exception de quelques publications, ce risque d'allongement de l'onde QT a des conséquences cliniques rares, sinon exceptionnelles. Mais l'étude de Krantz *et al*-2002 qui décrivait 17 cas de torsades de pointes chez les patients sous MTD a montré ainsi en lumière et de façon alarmante, un risque de torsade de pointe en lien avec la méthadone [77]. Avec la nouvelle pratique de haut dosage de la méthadone c'est-à-dire plusieurs centaines de milligrammes nécessaires pour équilibrer certains métaboliseurs rapides, la méthadone a été récemment associée dans plusieurs pays à un ou deux cas de décès immédiats liés à un trouble du rythme cardiaque causé par torsade de pointe. En cas de prescription de hautes doses de méthadone, il est important donc de connaître ce trouble et les mesures à prendre pour limiter ce risque mortel. La torsade de pointe est un trouble cardiaque qui peut se manifester par une syncope si elle est de courte durée et spontanément résolutive, ce qui arrive souvent, ou entraîner une fibrillation ventriculaire et la mort. Elle est issue d'un déséquilibre ionique de part et d'autre de la membrane des cellules cardiaques, entraîné la plupart du temps par un dysfonctionnement de la pompe à potassium. La contraction du cœur se déclenche au niveau du ventricule. Le départ de l'excitation change à chaque contraction, donnant une image caractéristique à l'ECG, avec des complexes larges, polymorphes, rapides (plus de 250/minute), dont l'axe varie avec le temps, comme si la pointe du cœur tournait, d'où le terme " torsade de pointe ". Le résultat en est une contraction

inefficace sur le plan hémodynamique, entraînant les symptômes typiques d'un trouble du rythme ventriculaire [78]. L'étude de Ehret *et al*-2006 sur 167 patients sous méthadone montre que plus la dose quotidienne de méthadone est élevée, plus il y'a la probabilité d'allongement l'espace QT. Et que la plus basse dose quotidienne associée à un allongement du QT était de 20 mg/j. En plus, l'hypokaliémie, la diminution du taux de prothrombine, et l'utilisation d'inhibiteurs CYP3A4 peuvent avoir une action synergique avec la méthadone sur l'allongement du QT [79].

En pratique sur cet aspect, le suivi cardiovasculaire d'un patient sous TSO doit comprendre [77]:

- L'information du patient sur les risques et la recherche d'antécédents à l'anamnèse (syncope, arythmies, atteintes cardiaques préexistantes, antécédents familiaux de mort subite...).
- Un ECG, au moins pour tout patient ayant une posologie supérieure à 120 mg/jour.
- Une recherche de signes cliniques pouvant être en lien avec une arythmie pour les patients déjà traités de malaises ou de vertiges etc.
- Un dosage du potassium pour la recherche de l'hypokaliémie, notamment en cas de QTc > à 450 ms et pour les patients en cours du traitement.
- Un suivi rapproché si le QTc est > à 450 ms et < à 500 ms, avec ECG et kaliémie répétés, sans négliger l'effet anxiogène d'un tel suivi.
- Si le QTc est supérieur à 500 ms : Une diminution de la posologie, si elle est possible ou un changement des co-prescriptions.

II.3.2 Surveillance respiratoire

Certaines études menées sur le rat mâle Sprague-Dawley précisent la toxicité intrinsèque de la méthadone après détermination de sa DL50 en utilisant la relation dose-effet. Ce modèle expérimental montre un effet seuil de la méthadone sur la PaCO₂. En revanche, il existe une diminution dose dépendante, sans effet seuil, de la PaO₂. Ces résultats suggèrent que la méthadone pourrait provoquer une hypoxémie d'abord par un effet shunt traduisant une inadéquation entre la perfusion et la ventilation qui précède l'apparition d'une hypoventilation alvéolaire. De même l'hypercapnie provoquée par la plus forte dose est à l'origine d'une majoration de cette hypoxémie. Ces études montrent le fait que tous les opioïdes, à fortes doses augmentent le temps inspiratoire, diminuent la FR d'une façon dose dépendante sauf la buprénorphine. Ainsi, la plus forte dose de méthadone prolonge le temps expiratoire. Cette ac-

tion pourrait expliquer l'effet particulièrement important de la MTD sur la fréquence respiratoire (FR), puisque celle-ci reflète le temps total du cycle respiratoire qui est la somme du temps inspiratoire et du temps expiratoire [80 ; 81].

Le décès par dépression respiratoire est un danger accru au cours du premier mois de traitement, lors de la phase d'induction. L'effet cumulatif d'une trop grande concentration de méthadone sérique, au-delà du seuil de dépression respiratoire en est la cause. Ce risque disparaît après 2 à 3 mois de traitement par l'apparition d'un phénomène de tolérance. Pour éviter le risque de décès par dépression du centre respiratoire en phase d'induction de traitement, il est conseillé actuellement de ne pas dépasser la dose quotidienne de 20 mg lors des premiers jours, le temps que le phénomène de tolérance se mette en place [82].

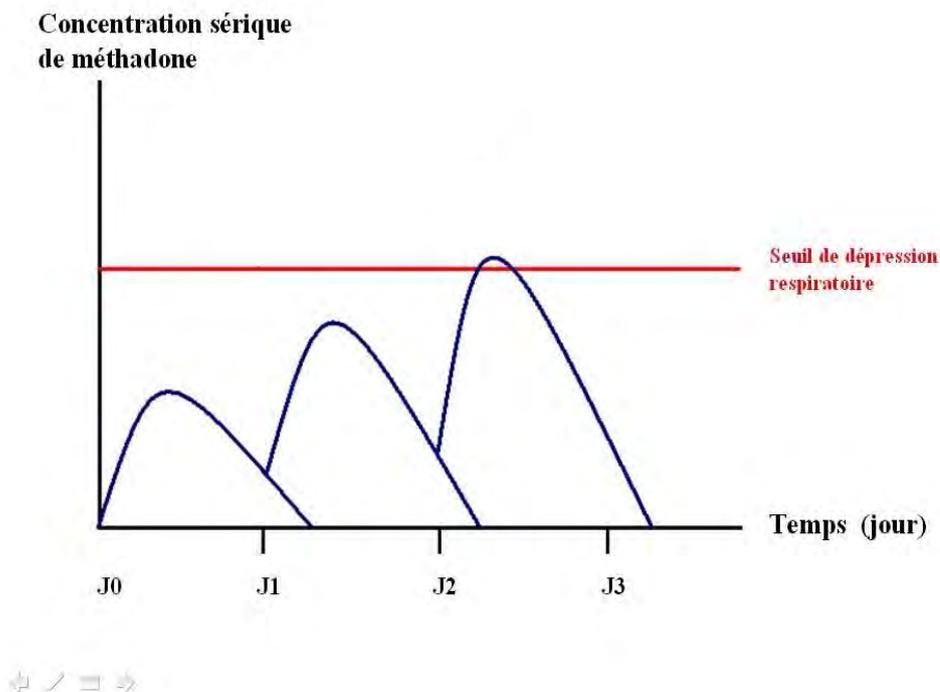


Figure 4: Evocation de l'évolution de la méthadonémie au cours des trois premiers jours de traitement (extrait de Louesse ; 2009) [82].

II.3.3 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses avec la MTD peuvent être responsables d'un échec thérapeutique en raison d'un sous ou surdosage. Les médecins traitants doivent maîtriser toutes les types d'interactions médicamenteuses et utiliser des outils comme le suivi pharmacothérapeutique des concentrations résiduelles plasmatiques afin de réussir l'approche thérapeutique.

tique substitutive. Nous décrivons ici un grand nombre de médicaments impliqués dans les interactions pharmacocinétiques ou pharmacologiques de la MTD. Il s'agit :

- Les inducteurs enzymatiques classiques, tels que les molécules antiépileptiques, les composés antituberculeux, ou les antirétroviraux qui peuvent conduire à une dépression respiratoire.
- Les inhibiteurs du métabolisme tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les antifongiques des groupes « azol » pouvant augmenter la concentration sanguine et induisent parfois une dépression respiratoire sévère ou mortelle [75].

Tableau II: Principes actifs inhibiteurs et inducteurs du CYP450 (non exhaustif) (extrait de l'ouesse ; 2009) [82].

<u>Inducteurs du CYP</u>	<u>Inhibiteurs du CYP</u>
□ [méthadone]	□ [méthadone]
Rifampicine	Fluconazole
Phénobarbital	Ketoconazole
Millepertuis	Fluoxétine
Phénytoïne	Paroxétine
Carbamazépine	Sertraline
Spironolactone	Ciprofloxacine
Topirimate	Fluvoxamine
Nevirapine	Amiodarone
Efavirenz	Clarithromycine
Amprenavir	Diltiazem
Nelfinavir	Jus de pamplemousse

II.3.4 Overdose à la méthadone

L'overdose à la méthadone débute progressivement avec le traitement et se maintient de façon prolongée. En cas d'overdose, on a souvent une triade de symptômes : dépression respiratoire, dépression du système nerveux central et myosis. Pour mieux traiter un patient en état d'overdose, Il est préférable de ne pas se baser sur les résultats des TU mais il est recommandé de se baser sur les résultats de dosage quantitatif des taux d'EDDP (le métabolite de la méthadone) dans l'urine du patient ou encore celui de la methadonemie. Tout patient présentant des signes significatifs d'une overdose à la méthadone doit être hospitalisé pendant au moins 24 heures. On surveillera l'éventuelle apparition d'une dépression respiratoire ou du système nerveux central, ou encore d'un œdème pulmonaire d'origine extracardiaque. Si cela se produit, l'intubation sera nécessairement suivie par une perfusion de l'antidote naloxone [83].

II.4 Analyses toxicologiques spécifiques à la méthadone

II.4.1 Dosage sanguin de la méthadone

De grandes variations pharmacocinétiques interindividuelles se sont découvertes avec la MTD [84]. Cependant, la détermination de la concentration sérique de la méthadone permet un bon Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) des patients. Le STP peut être un outil d'aide à l'adaptation posologique individualisée pour des patients non stabilisés par leur traitement. Le dosage sanguin de la méthadone peut être réalisé par des techniques chromatographiques ou par méthode immunochimique par polarisation de fluorescence (FPIA) avec l'utilisation du kit Abbott théoriquement adapté au dosage urinaire de la méthadone. Ainsi, la cible thérapeutique est fixée à 400 ng/ml. En revanche, la concentration résiduelle de la méthadone inférieure à 100 ng/ml est considérée comme inefficace, alors que celle supérieure à 1000 ng/ml correspond souvent à un surdosage [85]. Les travaux de Leavitt *et al*-2000 confirment que la concentration sanguine est plus appropriée pour confirmer une posologie inadéquate que pour déterminer une posologie optimale [86]. De plus l'étude d'ANNE et CLAUDETTE - 2016 dont le but était de vérifier s'il existait ou non une relation entre la posologie et la concentration sérique de la méthadone d'une part et celle de l'EDDP d'autre part, afin d'élucider certains problèmes de syndrome de manque malgré une posologie élevée. Ces auteurs ont pu constater que les concentrations plasmatiques de la méthadone peuvent être très différentes pour des patients traités par la même dose. Le dosage sanguin a de nombreuses circonstances d'indications, par exemple :

- Pour justifier une augmentation de posologie chez un patient polyconsommateurs des produits illicites.
- Pour s'assurer que la concentration sanguine de la méthadone ne se situe pas dans une zone toxique.
- Pour repérer les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs lents afin d'expliquer des signes de surdosage inattendus, ou plus généralement des effets secondaires liés à une bioaccumulation de la méthadone.

Le prélèvement de sang doit être effectué juste avant la prise de la méthadone. Compte tenu de la variabilité individuelle, on peut conseiller de faire un prélèvement sanguin « témoin », correspondant pour le patient à une période de stabilité, ce qui permettrait d'avoir un point de repère lorsque les dosages sanguins deviennent nécessaires [87].

II.4.2 Dosage urinaire de la méthadone et de son métabolite EDDP

Dans certains pays comme la France, la législation impose des analyses urinaires régulières, surtout la recherche de la présence de la méthadone dans les urines. Pour certains patients qui suivent correctement leur traitement, la recherche de la méthadone urinaire s'est toujours négative. Ceci a conduit un groupe de chercheur à réaliser une étude sur le dosage urinaire du métabolite principal de la méthadone, l'EDDP. Le but de ce travail était d'évaluer l'intérêt du dosage urinaire de l'EDDP, comparativement à celui de la méthadone, dans le cadre du suivi des patients traités par la MTD. La comparaison des résultats montre :

- Des urines positives en méthadone et en EDDP avec des taux de méthadone compris entre 307 et 84000 µg/l, ceux de l'EDDP entre 185 et 51000 µg/l.
- Des urines négatives en méthadone et en EDDP (1,9 %) correspondant à des bilans d'inclusion, pour être sûr que le patient n'est pas suivi dans un autre centre de substitution.
 - Dans 20 cas, il y avait la présence d'EDDP mais pas de la méthadone. Ces résultats correspondent à des faux négatifs, en termes d'efficacité diagnostique pour le dosage de la méthadone. Pour ces patients, nous voyons que le dosage seul de la méthadone ne permet pas le suivi correct du patient.
 - Dans 6 cas, il y avait la présence de méthadone mais pas d'EDDP. L'absence d'EDDP montre que la méthadone n'a pas été administrée. Pour ces patients, il y a eu un probablement de fraude, par ajout de sirop de méthadone à une urine "propre", pour masquer une prise d'héroïne par exemple et ou une dilution volontaire des urines. En

mesurant uniquement la méthadone chez ces patients, on aurait pu conclure faussement à une bonne observance du traitement [88].

II.4.3 Génotypage

Le cytochrome CYP450 est un groupe d'iso-enzymes localisé dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques. Ils catalysent l'oxydation ou la réduction de substances lipophiles endogènes comme les stéroïdes, l'acides gras, les biliaires, les prostaglandines et les substances exogènes comme les médicaments en les transformant en produits plus polaires (hydrophiles) afin de faciliter leur élimination urinaire. La superfamille des CYP450 est divisée sur la base des homologies dans leurs séquences d'acides aminés en familles et en sous-familles [89]. On peut en citer l'exemple du cytochrome P450 2D6 qui participe au métabolisme oxydatif de 25 % des médicaments couramment prescrits et possède également un polymorphisme génétique remarquable avec près de 80 allèles décrits ; ainsi qu'une variabilité interethnique. Les métaboliseurs lents (activité enzymatique absente) et à l'opposé les métaboliseurs ultrarapide (activité enzymatique augmentée) peuvent être sujets à des effets indésirables plus remarquables ou à une inefficacité thérapeutique selon le médicament doit être activé ou non pour être efficace. Les métaboliseurs intermédiaires ont une activité enzymatique déficiente comparée aux bons métaboliseurs. Le phénotypage et le génotypage permettent donc d'identifier les patients à risque, nous offrent aussi des outils pour une prescription médicamenteuse individualisée plus efficace et plus sûres [90].

II.4.4 Test urinaire

Le dépistage de drogue par « TU » peut être un outil diagnostique et thérapeutique tout au long du traitement TSO [91]. Le dépistage de drogue par test urinaire est aussi un moyen utilisé par certains prescripteurs pour responsabiliser le patient. Ce test permet de veiller aussi sur les risques d'intoxication, de détecter la polyconsommation de drogues ou substances illicites qui pourraient perturber la métabolisation du médicament. Le test urinaire est peu accessible et de moins en moins utilisé dans la pratique actuelle. L'évaluation de l'efficacité du traitement est plutôt basée sur la capacité du patient à fonctionner dans ses activités quotidiennes. Par ailleurs, si les résultats de TU montrent la présence de substances non autorisées, les urines continueront d'être recueillies et analysées au moins deux fois par mois [92]. Les dépistages des drogues par TU, lorsqu'ils sont utilisés correctement, ont une valeur pour un certain nombre d'indications cliniques. Cependant, le dépistage des drogues ne donne que des informations limitées et qui peuvent être facilement mal interprétées. Le test urinaire est le

plus couramment prescrit dans les traitements en addictologie, car il a une fenêtre de détection d'un à trois jours pour la plupart des médicaments, des drogues et de leurs métabolites [93].

Tableau III: durée de détection urinaire et sanguine des produits psychoactifs [94].

[Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Test_de_dépistage_de_drogue/consulté le 02/05/2018].

Substance	Urine	Sang
Alcool	6-12 heures	
Amphétamines	2 à 4 jours	12 heures
Méthamphétamine	2 à 5 jours	24 heures
Barbiturique	2 à 5 jours	1 à 2 jours
Phénobarbital	7 à 14 jours	4 à 7 jours
Benzodiazépine	1 à 5 semaines	6 à 48 heures
Cannabis	1 à 72 jours	24 heures
Cocaïne	1 à 3 jours	24 heures
Codéine	2 à 4 jours	12 heures
Cotinine	2 à 4 jours	2 à 4 jours
Morphine	2 à 3 jours	6 heures
Héroïne	2 à 3 jours	6 heures
LSD	2 à 24 heures	0 à 3 heures
PCP	5 à 60 jours	24 heures

TRAVAIL DE RECHERCHE

III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

III.1 Objectif général

Notre étude avait pour objectif général de rechercher la polyconsommation de drogues associées à la méthadone au cours du traitement chez les patients suivis au CEPIAD.

III.2 Objectifs spécifiques

Notre étude avait pour objectifs spécifiques de:

- Déterminer les différents types de drogues illicites associées à la méthadone chez les patients suivis au CEPIAD.
- Déterminer les différentes pathologies liées à la toxicité de la méthadone et ou autres drogues chez ce groupe de population.
- Dégager des recommandations pour mieux protéger les patients contre les risques toxiques du traitement et la polyconsommation de drogues.

IV METHODOLOGIE

IV.1. Cadre de l'étude

Le CEPIAD est une unité du service de psychiatrie logé au sein du centre hospitalier universitaire de Fann. L'équipe médicale pluridisciplinaire du CEPIAD est composée de médecins psychiatres addictologues, de médecins infectiologues formés en addictologie, des infirmiers, un pharmacien, un biologiste, des travailleurs sociaux, des arts thérapeutes, des intervenants communautaires, et du personnel administratif. Les missions du centre sont :

Le traitement de substitution aux opiacés par la méthadone :

- la prise en charge en addictologie, somatique et psychiatrique des usagers de drogues ;
- le conseil et le dépistage du VIH et des hépatites virales B et C;
- le traitement antirétroviral de l'infection par le VIH, et des hépatites virales B et C;
- la prévention et le traitement des infections sexuellement transmissibles (IST) et de la tuberculose ;
- un programme d'échange de seringues

Suivis biologiques et paracliniques des patients :

- des bilans sanguins pour le diagnostic de l'insuffisance rénale ;
- des évaluations pneumologiques par radiographie du thorax ;
- des examens cardiologiques comme électrocardiogramme (ECG).

IV.2 Type d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective sur une durée moyenne de trois mois

IV.3 Critères d'inclusion

Hommes ou femmes, dépistés polyconsommateurs de drogues et étant sous traitement à la méthadone au CEPIAD

IV.4 Critères de non inclusion

Patients négatifs au dépistage à la polyconsommation de drogues par les tests urinaires.

IV.5 Procédure

On a sélectionné les patients en se basant sur les données trouvées dans leurs dossiers médicaux. L'analyse des données est effectuée à l'aide du logiciel Excel. Notre travail s'est fait en deux temps :

- Premier temps : examen des dossiers médicaux des patients dont l'objectif était de recueillir les résultats des tests urinaires, de certains bilans biologiques (glycémie à jeun), et paracliniques (radiographie thoracique, électrocardiogramme) déjà effectués depuis l'admission et la prise en charge jusqu'à nos jours.
- Dans un second temps nous avons mené des entretiens individuels avec les patients de notre population d'étude concernant la polyconsommation de drogues et le suivi thérapeutique.

IV.6 Paramètres analysés

- Age, sexe
- Dose journalière de la méthadone
- Nombre de drogues détectées par test urinaire
- Glycémie à jeun,
- Radiographie du thorax
- Electrocardiogramme

IV.7 Test urinaire

Principe :

Ce test utilise la méthode en immuno-essais en sandwich pour la détection qualitative des drogues et de leurs métabolites dans les urines. Le test est uniquement prévu à un usage professionnel (milieux spécialisés).

Précautions et mesures de sécurité

- Réserver le test uniquement à une utilisation in-vitro.
- Ne pas l'utiliser au-delà de la date de péremption.
- Les échantillons d'urine doivent être considérés comme potentiellement infectieux. Il faut les manipuler et procéder à l'élimination selon les règles en vigueur.
- Conserver les tests à une température de 2 à 30°C et ne pas congeler.
- Ne pas utiliser le test si son emballage est endommagé.
- Utiliser immédiatement le test après ouverture de son emballage.
- Réserver le test à une utilisation unique.

Mode Opératoire

- Retirer le test de son emballage. Le test ainsi que l'urine conservée au frais doivent être amenés à température ambiante.
- Tremper le test dans l'urine pendant 15 à 30 secondes ; la partie en plastique ne doit pas entrer en contact avec l'urine.
- Lire les résultats après 5 minutes. Ne pas interpréter les résultats après 10 minutes.



Figure 5: Bandelette de test urinaire de détection des drogues [109].

[Source :https://www.google.com/search?tbm=isch&source=hp&biw=1366&bih=665&ei=H63WvSuO8acsAHgkrow&q=test+urinaire&oq=test+ur&gs_l=img.1.0.35i39k1j0i9.1581.5698.0.8647.11.10.1.0.0.0.693.1668.31j0j2.3.0...0...1ac.1.64.img..7.4.1676.0..0i8i30k1j0i24k1.0.M9zVep0VbAw#imgcr=_ / consulté le 03/05/2018].

Interprétations :

Au niveau de la zone de réaction, se trouve les zones de test (T) et les zones de contrôle (C).

- Pour un résultat négatif, donc réalisé sur un échantillon d'urine ne contenant pas de drogue, une ligne de couleur rose apparaîtra dans la zone de test (T) ainsi que dans la zone de contrôle (C).
- Pour un résultat positif, une seule ligne apparaîtra dans la zone de contrôle (C).

Si aucune ligne n'apparaît dans la zone de contrôle (C), le test est considéré comme non valide.

Indication

L'intensité de la couleur de la ligne sur la membrane du test peut être différente selon les paramètres unitaires. Les résultats positifs et douteux devront être confirmés par une deuxième méthode d'analyse chromatographique par exemple chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrophotométrie de masse (GC/MS).

V. RESULTATS

Nous avons examiné 200 dossiers des patients sous méthadone. Dans cette cohorte, un bon nombre de patients étaient polyconsommateurs de drogues avant inclusion au programme de TSO, d'autres patients ont pu abandonner le traitement bien avant le démarrage de notre étude. Ainsi notre population d'étude était de 79 patients polyconsommateurs de drogues qui associaient méthadone et autres drogues dont leurs traitements de TSO sont en cours.

V.1 Résultats Globaux

V.1.1 Répartition de la population d'étude selon le sexe

Les hommes sont majoritaires dans notre population d'étude. Ils représentaient 96,2 % soit 76 patients contre 3 femmes soit 3,7 % patientes.

V.1.2 Répartition de la population d'étude en fonction de l'âge

L'âge moyen de notre population d'étude était de $49,3 \pm 10,2$ ans, avec un minimum de 25 ans et un maximum de 69 ans.

Tableau IV: Répartition des patients selon l'âge.

	Moins de 30ans	[30-40[[40-50[50ans et plus
EFFECTIFS	4	9	21	45
POURCENTAGE(%)	5,06	11,4	26,5	56,9

V.1.3 Niveaux de polyconsommation de drogues des patients

V.1.3.1 Patients avec nombre de drogues associées à la méthadone

Parmi les 79 patients de notre population d'étude on a :

- 25 (31,6 %) patients associent méthadone et une seule drogue
- 33 (41,7 %) patients associent méthadone et deux autres drogues
- 27 (34,1 %) patients associent méthadone et plus de deux drogues allant jusqu'à 5 substances.

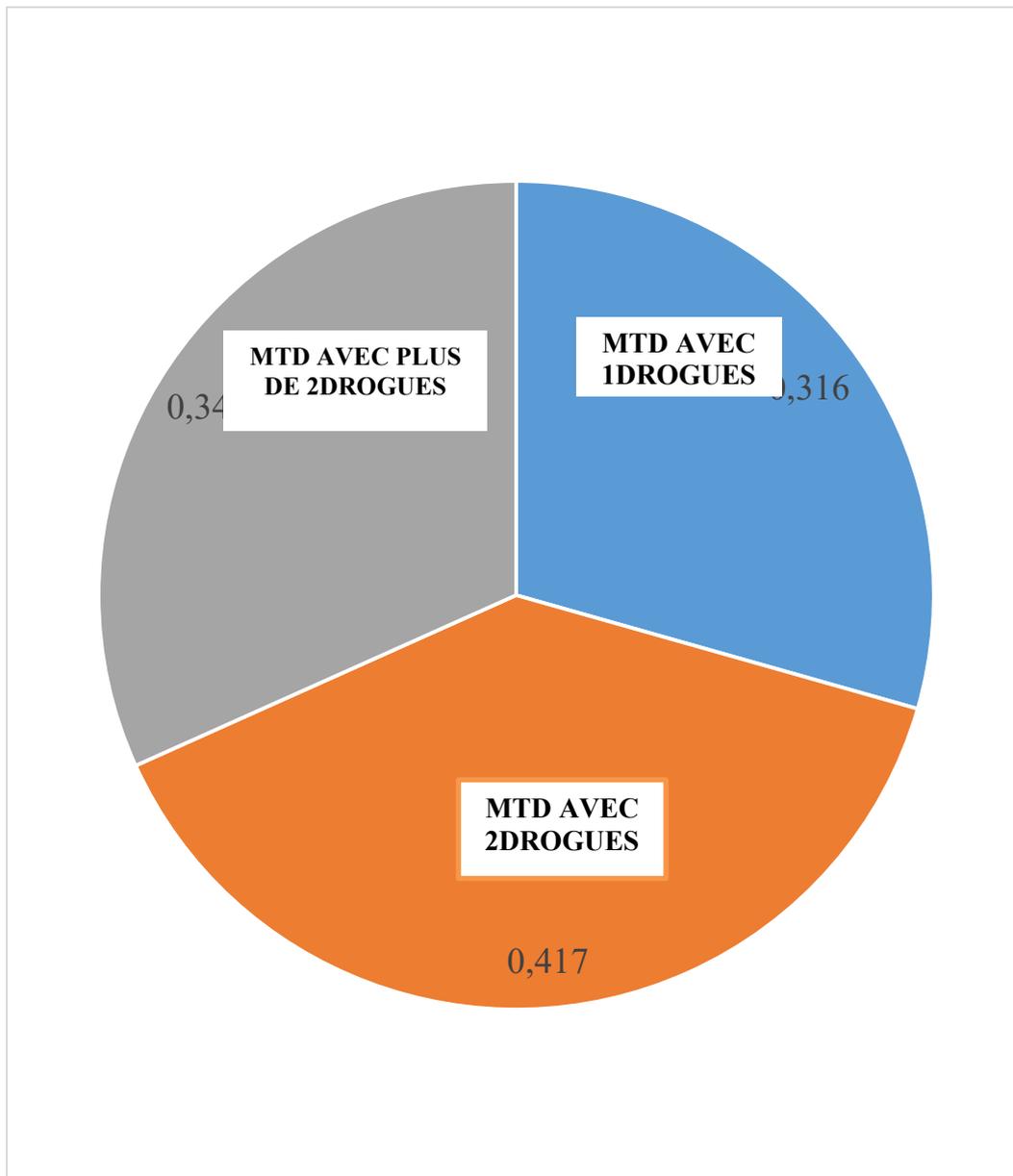


Figure 6: Répartition des patients selon le nombre de drogues associées.

V.1.3.2 Patients avec types de drogues associées à la méthadone

Parmi les 79 patients de notre population d'étude, on a :

- 46 (58 %) patients associent MTD et HERO
- 38 (48,1 %) patients associent MTD et COC
- 24 (30,3 %) patients associent MTD et BZD
- 62 (78,4 %) patient associent MTD et THC

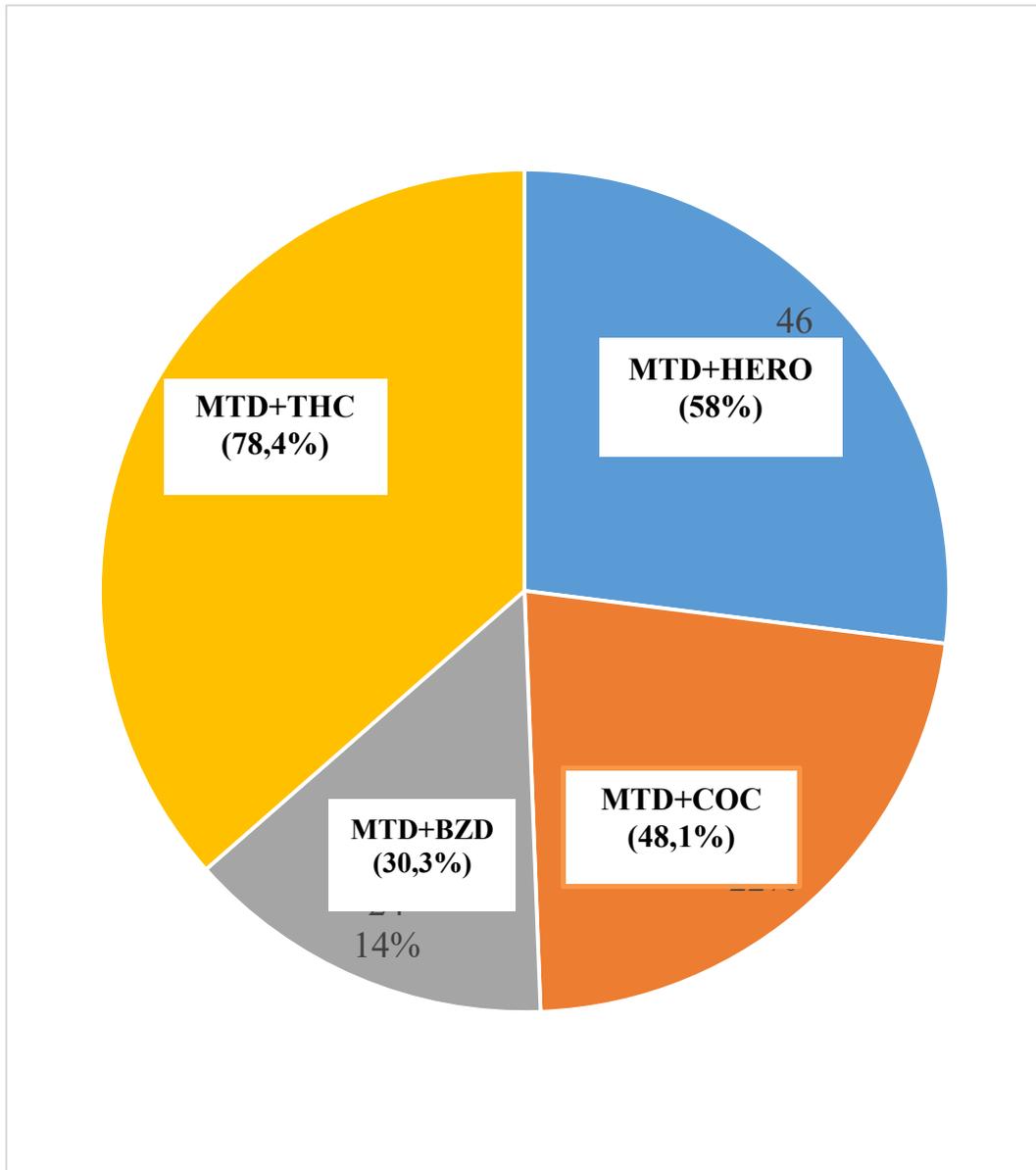


Figure 7: Répartition des patients selon les types de drogues associées.

V.1.4 Répartition des patients selon leurs doses quotidiennes de méthadone

La dose quotidienne moyenne de méthadone de notre population d'étude est de 60,9 mg/ jour avec une dose minimum de 10 mg et une dose maximum de 170 mg. Nous avons noté que les 30 patients (37,9 %) recevaient une dose inférieure ou égale à 60 mg, 36 patients (45,5 %) recevaient des doses qui sont comprises entre 60 mg et 80 mg, et 14 patients (17,7 %) recevaient une dose supérieure à 80 mg.

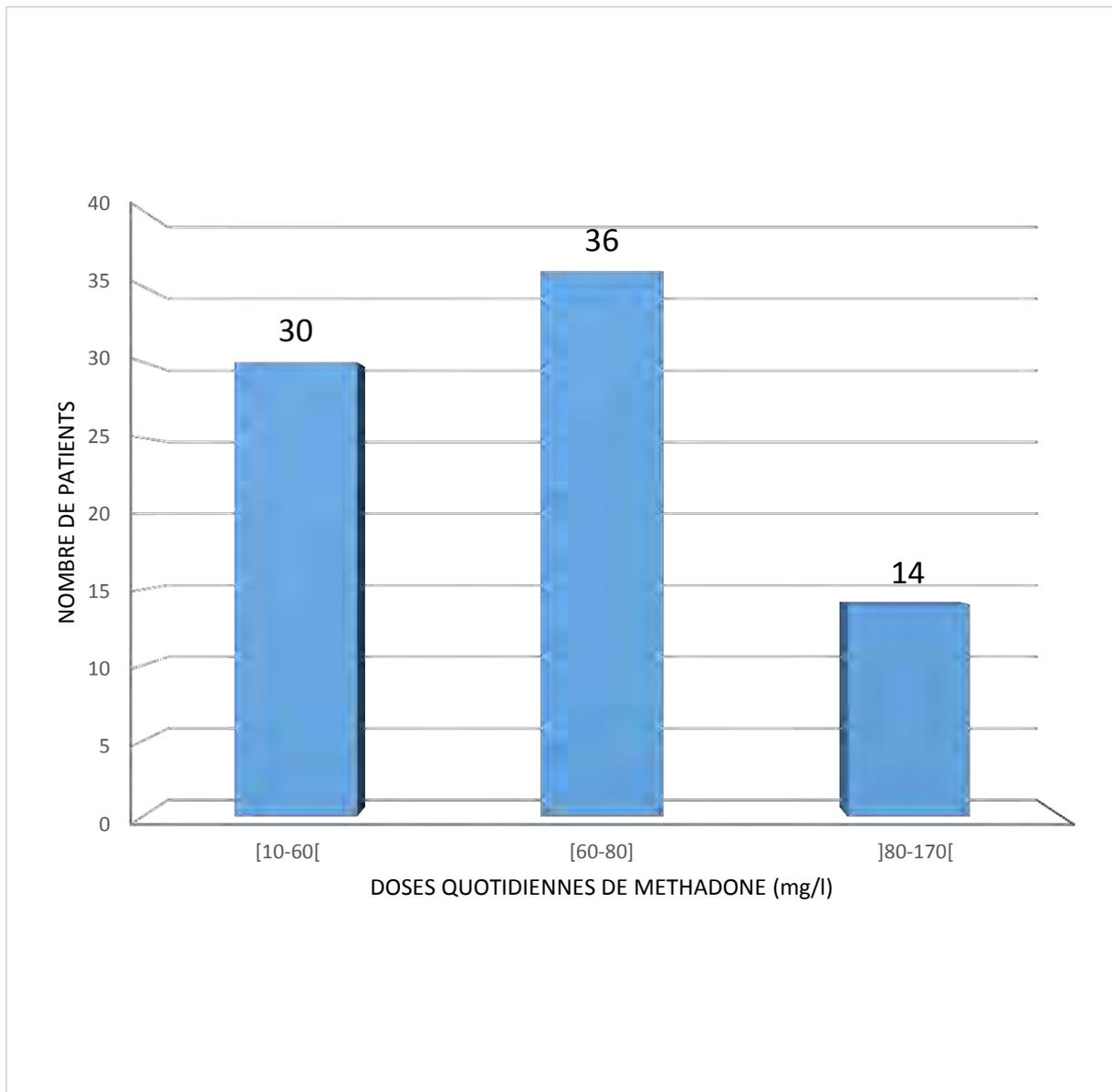


Figure 8: Répartition des patients selon leurs doses quotidiennes de méthadone.

V.2 Résultats analytiques

V.2.1 Types de polyconsommations trouvées

V.2.1.1 Association méthadone et héroïne

Les patients associant méthadone et héroïne représentent 58 % soit 46 patients. Dans ce groupe, 30 patients (37,9 %) recevaient une dose de méthadone journalière entre 10 à 60 mg, 11 patients (13,9 %) une dose entre 60 à 80 mg et enfin 5 patients (6,3 %) une dose supérieure à 80 mg.

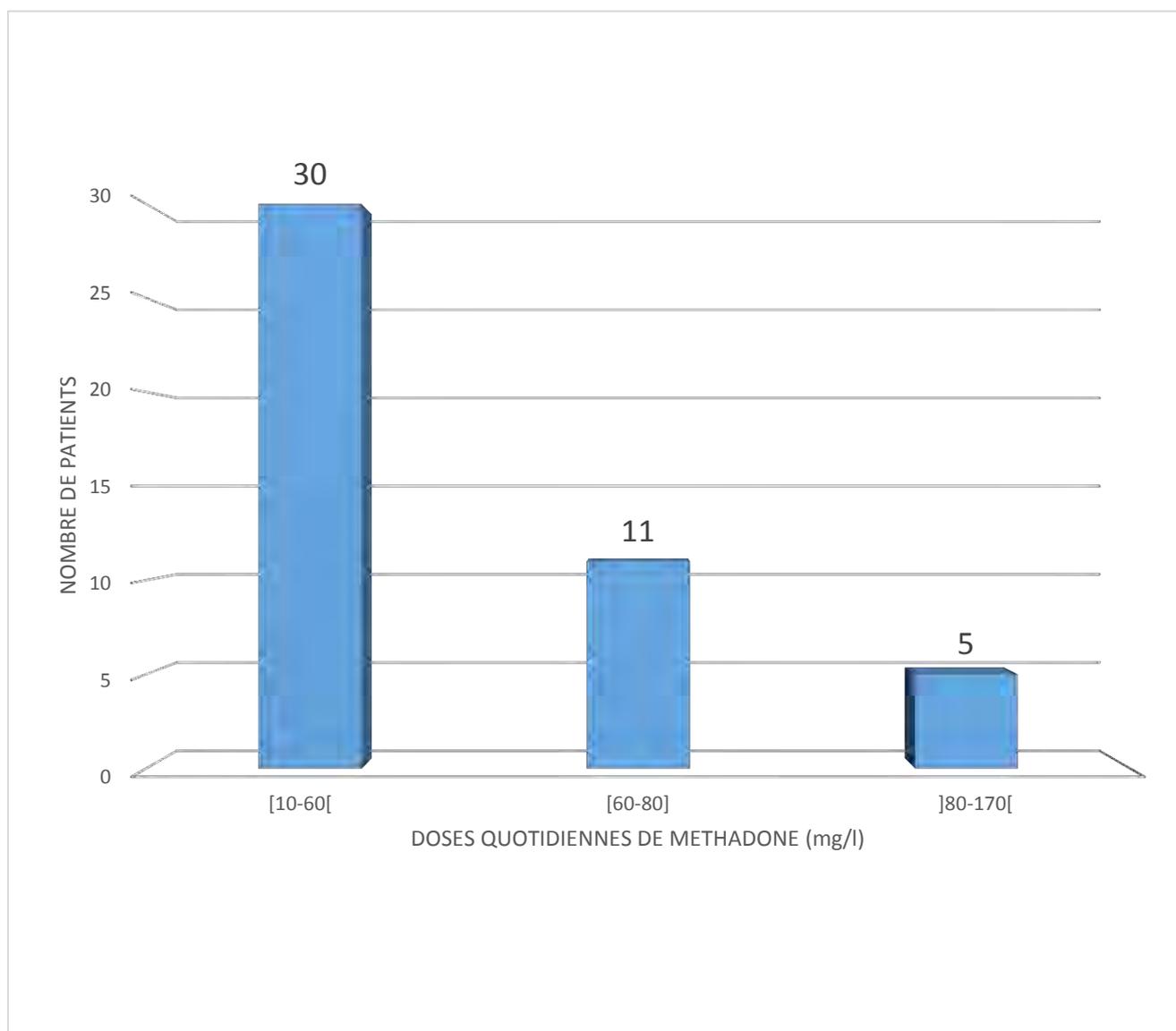


Figure 9: Répartition des patients associant MTD et HERO en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.1.2 Association méthadone et cocaïne

Les patients associant méthadone et cocaïne représentaient un nombre de 38 soit 48,1 %. Dans ce groupe, 21 patients (26,6 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 10 patients (12,6 %) recevaient une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 7 patients (8,8 %) recevaient une dose journalière supérieure à 80 mg.

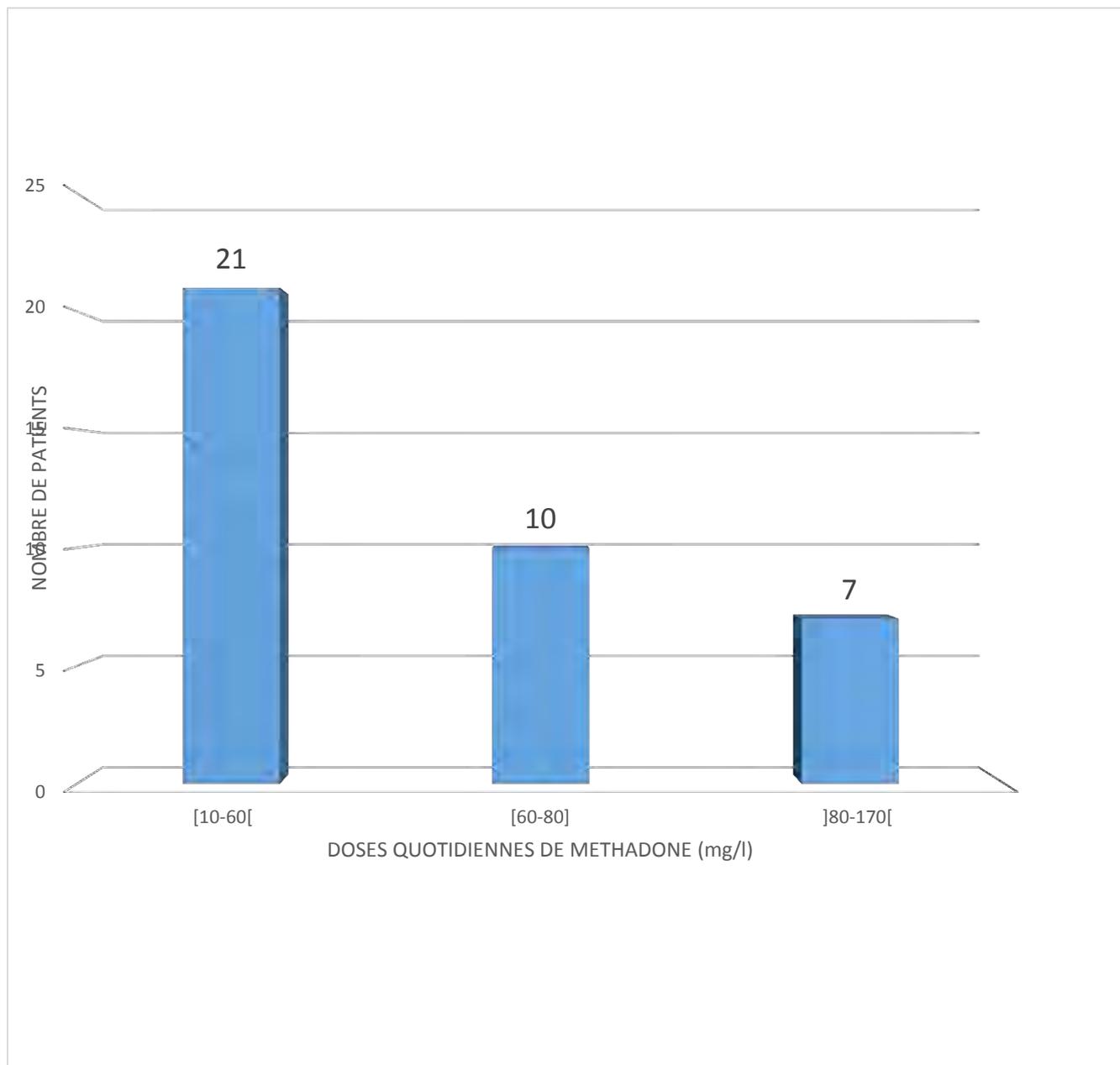


Figure 10: Répartition des patients associant MTD et COC en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.1.3 Association méthadone et benzodiazépine

Les patients qui consommaient en même temps méthadone et benzodiazépine étaient au nombre de 24 (30,3 %). Dans ce groupe, 12 patients (15,1 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 6 patients (7,6 %) prenaient une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 6 patients (7,6 %) recevaient une dose journalière supérieure à 80 mg.

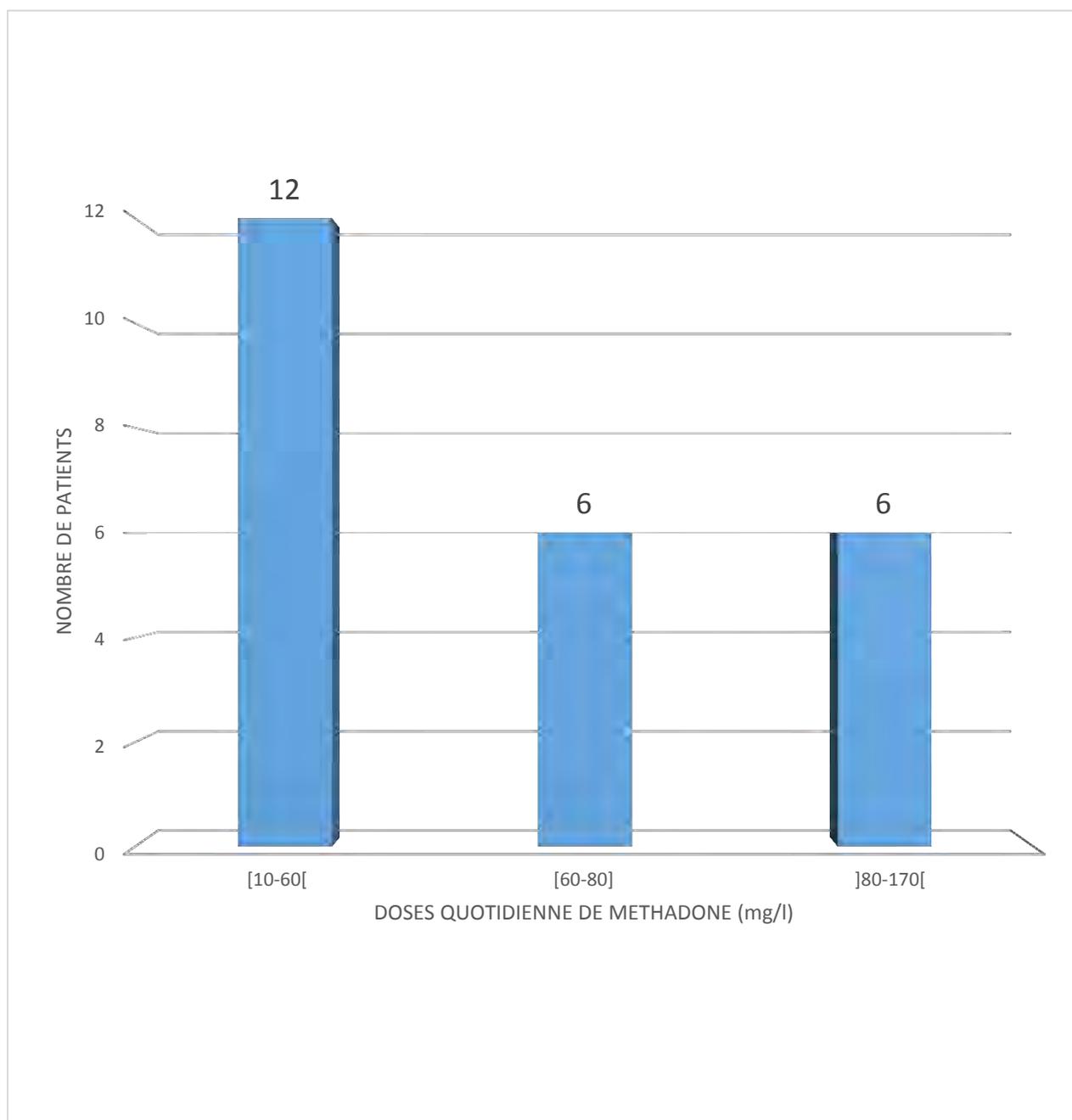


Figure 11: Répartition des patients associant MTD et BZD en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.1.4 Association méthadone et cannabis

Les patients qui associaient méthadone et cannabis étaient au nombre de 62 soit 78,4 %. Dans ce groupe, les 36 patients (45,5 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 16 patients (20,2 %) prenaient une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 10 patients (12,6 %) recevaient une dose journalière supérieure à 80 mg.

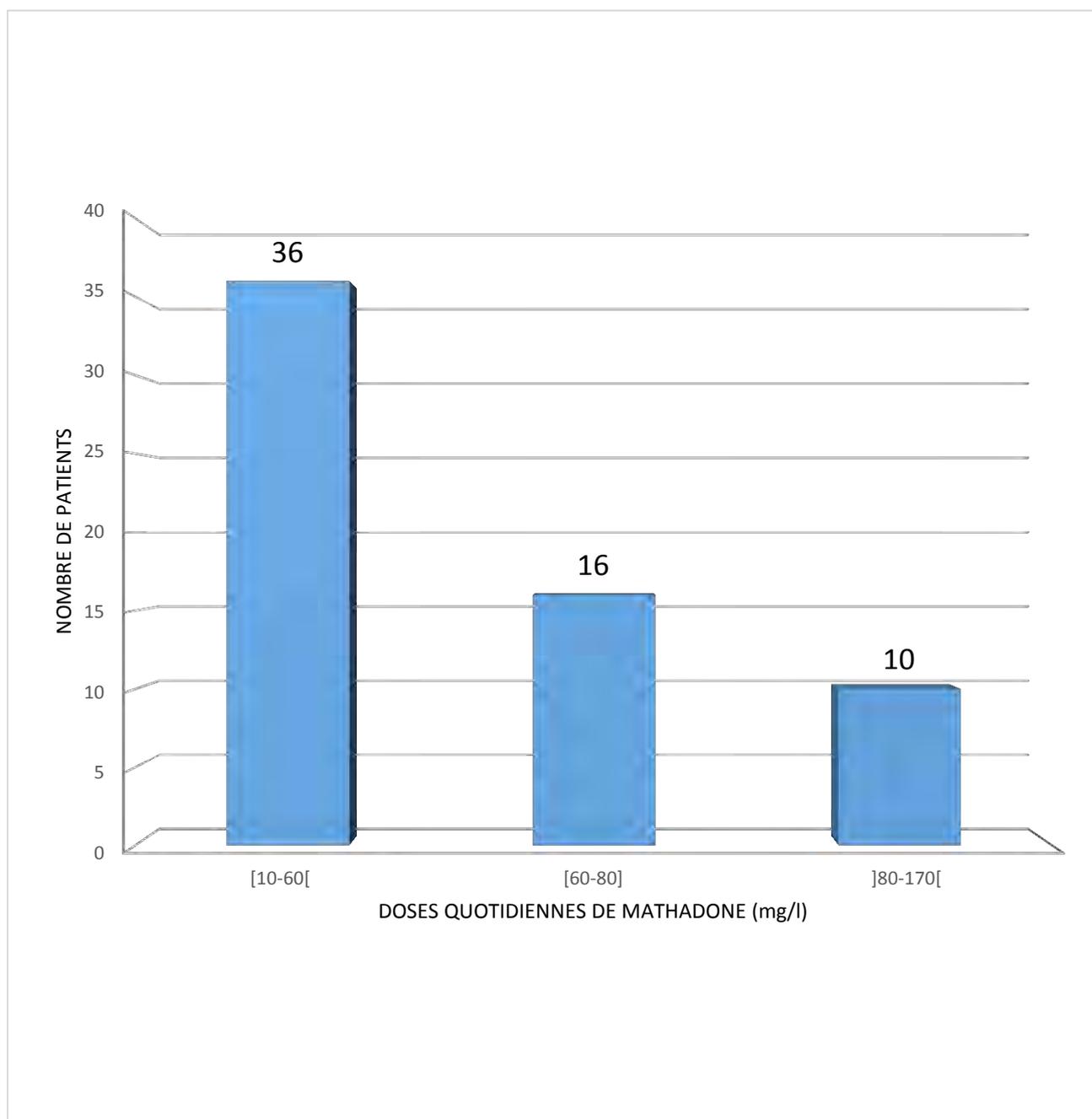


Figure 12: Répartition des patients associant MTD et THC en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.2 Pathologies retrouvées chez les patients sous méthadone

Au sein de notre population d'étude, 7 patients ont développé des cardiopathies, 30 patients développaient des pneumopathies et enfin un groupe de 39 patients avaient des risques diabétiques avec des taux de glycémies à jeun supérieures ou égales à 1g/l.

Ainsi les patients développent différents types de cardiopathies (1,2% d'hypertrophies ventriculaires gauche, 5% de bradycardies sinusales régulières, 2,5% d'hypertrophies auriculaires gauche, 1,2% de base voltage périphérique, 1,2% de blocs auriculoventriculaires).

De même les patients présentent différents types de pneumopathies (3,8% de pneumopathies apicales, 3,8% de fibroses pulmonaires, 2,5% de bronchopneumopathies, 3,8% de pneumopathies bilatérales, 2,5% de pneumopathies basales, 1,2% d'emphysèmes, 1,2% de pleuro pneumopathies, 2,5% de syndromes bronchiques, 3,8% de pneumopathies interstitielles, 3,8% de pneumopathies alvéolaires, 2,5% de pleurésies, 10,1% de pneumopathies non spécifiées).

V.2.2.1 Atteintes cardiovasculaires chez les patients polyconsommateurs

Les patients avec des examens électrocardiogrammes (ECG) révélant des troubles du fonctionnement cardiaque étaient au nombre de 7 (8,8 %). Dans ce groupe, 4 patients (5 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 2 patients (2,5 %) prenaient une dose méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 1 patient (1,2 %) recevait une dose journalière supérieure à 80 mg.

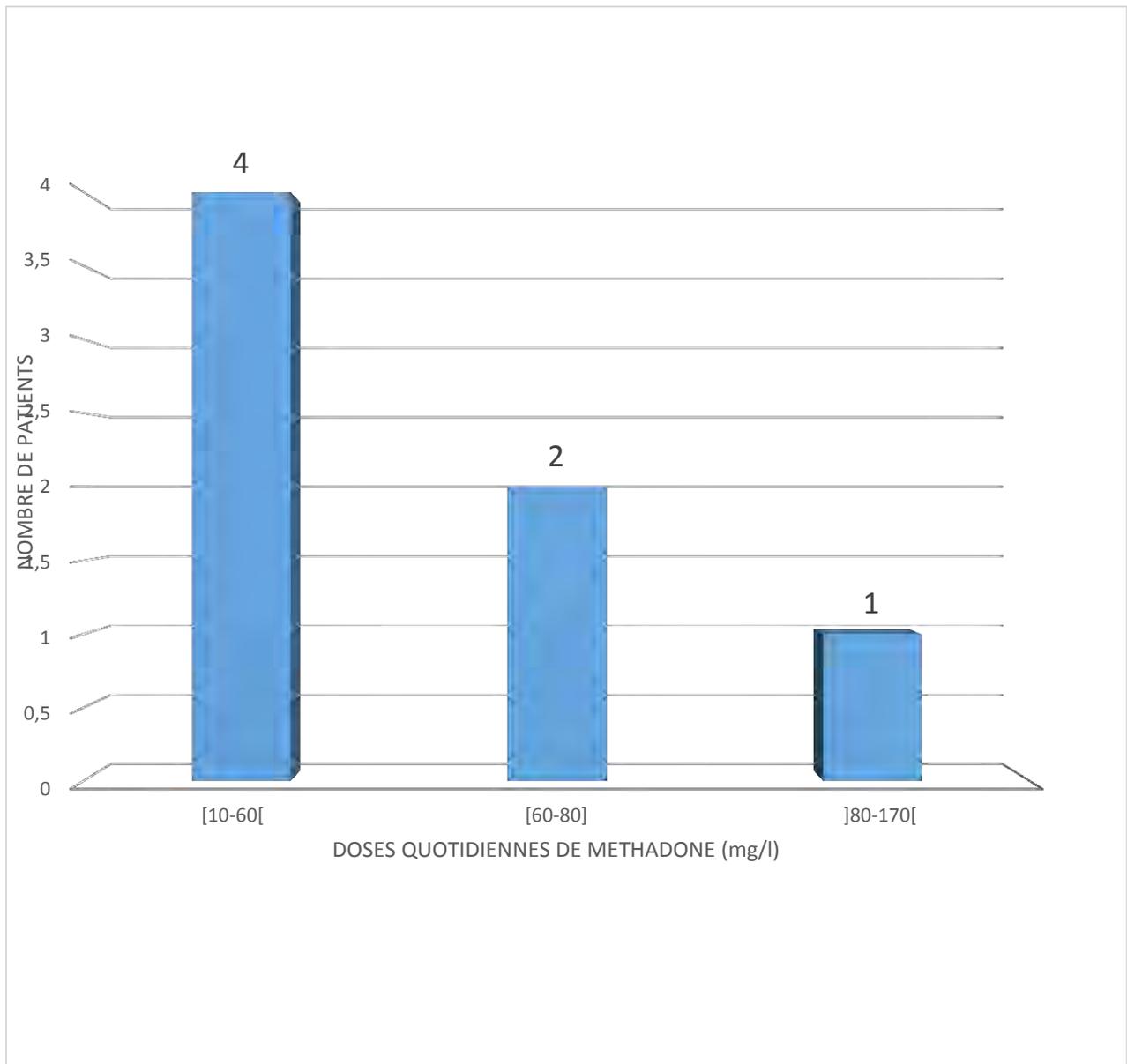


Figure 13: Répartition des patients polyconsommateurs de drogues ayant développé une cardiopathie en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.2.2 Atteintes respiratoires chez les patients polyconsommateurs

Les patients qui ont des radiographies thoraciques révélant des pneumopathies étaient au nombre de 30 (37,9 %). Dans ce groupe, 16 patients (20,2 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 9 patients (11,4 %) prenaient une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 5 patients (6,3 %) recevaient une dose journalière supérieure à 80 mg.

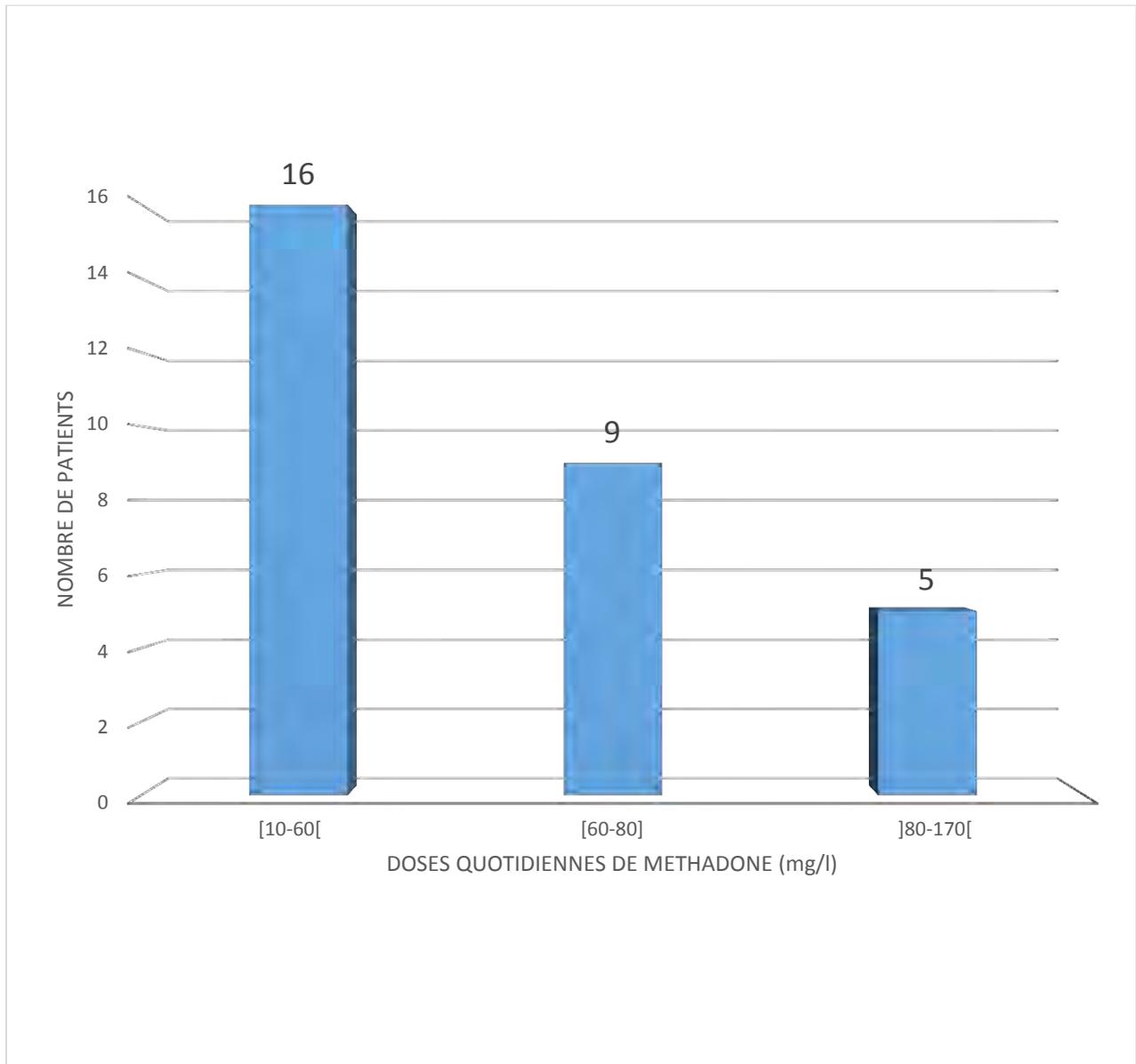


Figure 14: Répartition des patients polyconsommateurs de drogues ayant développé une pneumopathie en fonction des doses quotidiennes de MTD.

V.2.2.3 Nombre de patients avec taux de glycémie $\geq 1g/l$

Dans notre population d'étude, on a 39 (19,5 %) patients qui avaient un taux de glycémie à jeun supérieure ou égal à 1g/l dont 13 (16,4 %) patients polyconsommateurs de drogues. Dans ce groupe, 7 patients (8,8 %) prenaient une dose journalière de méthadone inférieure à 60 mg, 3 patients (3,8 %) prenaient une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, et 3 patients (3,8 %) recevaient une dose journalière supérieure à 80 mg.

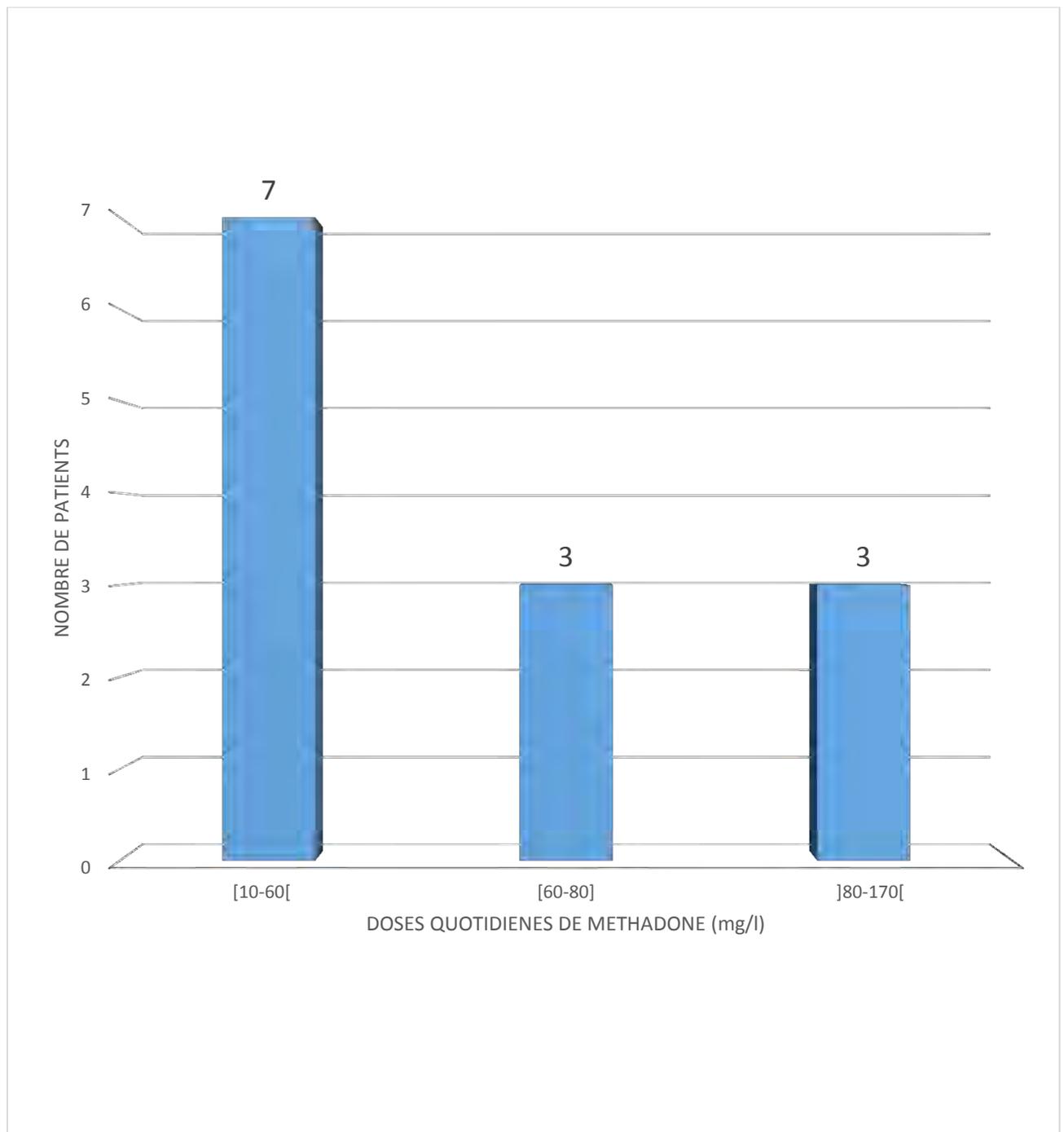


Figure 15: Répartition des patients ayant un risque diabétique en fonction des doses quotidiennes de méthadone reçues.

VI. DISCUSSION

La polyconsommation de drogues est un phénomène réel chez les patients sous méthadone au CEPIAD. Notre étude nous a permis de trouver une polyconsommation de drogues entraînant des risques toxicologiques et diabétiques chez les patients.

L'âge moyen de nos patients inclus dans l'étude est de 47 ans avec l'âge minimum de 25 ans, ce qui veut dire qu'il y a un respect stricte du critère d'admission au programme de méthadone qui préconise un âge minimum supérieur ou égal à 14 ans [94]. Selon notre étude, les 30 patients (37,9 %) sont âgés entre 30 ans à 50 ans et les 45 patients (56,9 %) sont âgés de plus de 50 ans et 4 patients (5 %) ont moins de 30 ans. Ce qui veut dire que la plupart des patients demandeurs de TSO au CEPIAD sont d'âges matures.

Selon nos résultats statistiques 46 patients (58 %) associent en même temps MTD et HERO dans leur mode de polyconsommation de drogues. Ces patients courent le risque de surdosage à la méthadone par bioaccumulation progressive du médicament dans le sang. Ceci s'explique par le fait que l'héroïne et la méthadone ont le même récepteur μ et que la présence de l'héroïne dans le sang peut entraîner une saturation d'importante quantité de ces récepteurs. Par conséquent un volume résiduel de la méthadone pourra être disponible quotidiennement dans le sang. Ce qui permet à HARTEL *et al* ; 1995 de préconiser une prescription de dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg, ce qui n'est pas respecté par l'ensemble des centres [38].

Les 38 patients (48,1 %) qui associent en même temps MTD et COC courent également le risque de sur dosage à la méthadone et à la cocaïne même. Ceci peut s'expliquer par le fait que la méthadone est un dépresseur et peut réduire certains effets secondaires stimulants de la cocaïne. Cependant, la combinaison de stimulants et de dépresseurs peut toujours provoquer un surdosage avant que le toxicomane atteigne les effets recherchés [68]. Parmi les 7 patients (8,8 %) ayant une cardiopathie, les 5 patients (6,3 %) associent la méthadone et cocaïne. Ces patients doivent bénéficier d'une surveillance cardiovasculaire très rapprochées basées sur des bilans toxicologiques et paracliniques. Car la méthadone et la cocaïne sont tous des drogues reconnus cardiotoxiques, et que l'accumulation progressive des effets de ces deux substances dans l'organisme pourrait être fatale pour le patient [20].

Les 24 patients (30,3 %) associant en même temps MTD et BZD dans leur mode de polyconsommation courent le risque de surdosage à la méthadone et aux BZD. Ce risque s'explique par le fait que la consommation licite ou illicite des benzodiazépines à forte dose entraîne un développement de tolérance aux effets sédatifs des autres drogues et afin d'atténuer aussi leurs symptômes de manque [42]. Parmi les 30 patients polyconsommateurs présentant des pneumopathies, les 13 patients (16,4 %) associent la méthadone et benzodiazépines. Ces patients courent le risque d'une dépression respiratoire pouvant être fatale car l'association méthadone et benzodiazépine peut causer l'acidose respiratoire et entraîner par conséquent l'hypoxémie [49]. En plus l'association de ces deux substances peut également diminuer la réponse ventilatoire à une charge inspiratoire [51] et une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures [52]. D'où la nécessité de souligner que ces patients méritent un suivi respiratoire très rapproché basé sur des bilans toxicologiques et paracliniques.

Parmi les patients associant méthadone et cannabis, les 36 patients (45,5 %) ont une dose thérapeutique de méthadone inférieure à 60 mg/jour. Cette forte utilisation du THC pendant la phase d'induction vient de confirmer les résultats de nombreuses études sur les interactions cannabinoïdes-opioïdes dans les modèles animaux de dépendance aux opiacés qui ont fourni de fortes preuves d'un effet améliorant les cannabinoïdes sur les symptômes de sevrage aux opiacés [62 - 63 - 64 - 65]. Ces résultats ont suggéré un rôle potentiel pour le cannabis dans la réduction de la sévérité de retrait pendant l'induction de la méthadone, mais des études prospectives seront nécessaires pour vérifier ces résultats initiaux.

Les 7 patients (8,8 %) qui présentent des examens ECG révélant des cardiopathies courent le risque d'avoir une détresse circulatoire sanguine profonde car l'excès de la méthadone dans le sang peut entraîner une toxicité cardiaque en allongeant l'onde QT [77]. Dans ce groupe, les 6 patients (7,6 %) prennent une dose de méthadone comprise entre 60 à 110 mg. Or selon les travaux d'Ehret *et al*-2006, la plus basse dose de méthadone pouvant entraîner l'allongement de l'onde QT était de 20 mg/ jour [79]. Par conséquent, ces patients doivent avoir un bon suivi cardiologique basé sur des bilans toxicologiques, biologiques et à la fois cliniques et paracliniques.

Les 30 patients (37,9 %) qui présentent des examens de radiographies thoraciques révélant des pneumopathies risquent d'avoir une insuffisance respiratoire au cours de leur traitement. Car l'excès de la méthadone et des BZD dans le sang peuvent entraîner une toxicité respiratoire tout en créant des œdèmes pulmonaires par intoxication chronique ou résistance des voies aériennes supérieures par effets aigus. Ceux-ci peuvent finalement causer un gêne respiratoire pouvant être sévère ou même mortel [20 ; 52]. Dans ce groupe, les 20 patients (25,3 %) prennent une dose de méthadone quotidienne élevée comprise entre 60 à 170 mg/jour. Ces patients doivent être sous surveillance respiratoire très rapprochée basée sur des bilans toxicologiques et paracliniques.

Selon les résultats statistiques, 39 patients (19,5 %) ont le taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1G/L qui est proche de la valeur diabétique c'est-à-dire 1,26 G/L. Ces patients risquent d'être diabétiques au cours de leur traitement TSO car la méthadone est un médicament glucidique contenant du saccharose et ce dernier est capable de fournir 8 g/jour de saccharose pour une posologie de la méthadone de 60 mg/jour et de 16 g/jour de saccharose pour une posologie de la méthadone de 80 mg/jour. Ce qui peut entraîner une charge glucidique non négligeable dans le sang [97]. Dans ce groupe, 7 patients soit 8,8 % ont une dose quotidienne de méthadone supérieure ou égale à 60 mg/jour. Ce qui veut dire que ces patients courent beaucoup plus de risque de survenue de diabète. Par conséquent leurs doses de méthadone quotidiennes doivent être diminuées suivies de contrôles très rapprochés de leurs taux de glycémie.

La dose moyenne de méthadone au sein de notre population d'étude est de 60,9 mg/jour. Une majeure partie de nos patients c'est-à-dire 30 patients (37,9 %) prenaient une dose de méthadone journalière relativement faible c'est-à-dire inférieure à 60 mg. Ceci n'est pas conforme avec les recommandations du National Institute on Drug Abuse qui préconise une dose de méthadone comprise entre 60 à 80 mg/jour [38]. Le sous dosage à la méthadone semble être un facteur favorisant la polyconsommation de drogues. Selon HAETEL *et al*-1995, la prise d'héroïne est significativement corrélée aux doses de méthadone prescrites c'est-à-dire que plus la dose de méthadone prescrite est faible, plus la probabilité de la consommation d'héroïne sera élevée. La prescription de méthadone à une dose d'efficacité supérieure ou égale à 70 mg permet de saturer suffisamment les récepteurs aux opiacés afin de contrecarrer les effets euphorisants de l'héroïne [38]. Selon MARCUS *et al*-2014, le sous dosage à la méthadone favorise davantage la consommation concomitante de la cocaïne chez les patients [66].

En revanche, la polyconsommation de drogues peut être aussi un facteur favorisant le sous dosage à la méthadone. Selon certaines études, les patients en grande majorité soulignent que le diazépam augmentait ou renforçait les effets de la méthadone. La consommation de benzodiazépines non prescrits par les patients nécessite parallèlement une augmentation de posologie de la méthadone par une hausse sensible des effets physiologiques et subjectifs du médicament lorsque la méthadone et les benzodiazépines sont consommées simultanément par les patients [45-46 -47 - 48]. Selon certains chercheurs, l'utilisation du THC était positivement corrélée à une diminution des concentrations sanguines de MTD causée par des changements métaboliques. Il est également possible que «l'utilisation du cannabis soit une réponse compensatoire aux symptômes de sevrage des opioïdes chez certains individus avec une clairance plus rapide de la méthadone ». Ce phénomène peut être expliqué par les interactions cannabinoïdes-opioïdes entraînant une réduction considérable des symptômes de sevrage à la méthadone et aux autres drogues [54-55-56-57-58-60].

CONCLUSION

L'usage de drogues devient de plus en plus un problème de santé publique mondiale. En effet, un adulte sur 20 a consommé au moins une drogue en 2014. Ce qui correspond à 250 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans. Le Sénégal est le seul pays d'Afrique de l'Ouest à disposer d'un centre de prise en charge des usagers de drogue nommé CEPIAD. Nous notons depuis l'ouverture du centre un grand nombre d'usagers de drogues qui ont accès aux soins pour des troubles addictifs. Plus d'un an après son introduction au Sénégal, en février 2014, le traitement de substitution aux opiacés par la méthadone, constitue un des fondements de la politique de réduction des risques. Cela a favorisé l'accès aux soins des usagers de drogues dépendants aux opiacés et à diminuer la morbidité, la mortalité et les dommages sociaux.

Par ailleurs la mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés par la méthadone, a permis de réduire considérablement chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, le nombre d'overdose, l'usage d'héroïne et la délinquance qui y est associée, ainsi que la prévalence des hépatites virales (VHC, VHB), du VIH et de la tuberculose.

Selon les résultats de notre étude, la polyconsommation de drogues est un phénomène réel chez les patients sous méthadone au CEPIAD. Car sur les 200 dossiers des patients consultés, tous les 79 patients étaient des polyconsommateurs de drogues associant la méthadone et autres drogues. Le non-respect de la recommandation de « National Institute on Drug Abuse » sur la prescription de dose de méthadone entre 60 mg et 80 mg peut être un grand facteur favorisant la forte polyconsommation de drogues trouvée chez nos patients. Cette polyconsommation peut créer ainsi des dysfonctionnements métaboliques entraînant par la suite des cas de surdosage ou sous dosage à la méthadone chez les patients. Les incarcérations causées par l'utilisation des drogues illicites sont encore un phénomène problématique à l'échelle mondiale. Plusieurs études font apparaître que l'usage de drogues, notamment les opiacés et les drogues injectables, est très répandu dans les établissements pénitentiaires.

Cependant, sachant que les usagers de drogues constituent un environnement à haut risque, des preuves scientifiques démontrent l'efficacité des interventions sanitaires, s'agissant des services de prévention et de traitement TSO proposés dans de nombreux pays pour secourir cette population d'usagers de drogues vulnérables. Une majeure partie des usagers de drogues souffraient des conséquences sanitaires liées à cet usage. On peut en citer des infections virales comme le VIH, les hépatites B et C et d'autres pathologies trouvées chez les usagers de drogues faisant preuves de l'existence des effets dévastateurs sur la santé liés aux drogues.

La prise de la méthadone par les patients toxicomanes est quotidienne au CEPIAD. Certains patients sont aussi sous traitements pour le VIH et/ou la tuberculose et/ou les hépatites B et/ou C et/ou d'autres pathologies en plus de la méthadone. Par ailleurs, un grand nombre de médicaments utilisés dans ces traitements peuvent modifier le métabolisme de la méthadone, en le ralentissant (inhibition) ou en l'accéléralant (induction). De même le manque de prudence sur la polyconsommation de drogues associées à la méthadone peut entraîner des risques de surdosage par effet cumulatif ou perturbation métabolique de la méthadone. Notre étude nous a permis de détecter les pathologies liés à la toxicité de la polyconsommation de drogues chez les patients sous traitement à la méthadone afin de dégager des recommandations et perspectives pour une meilleure prise en charge médicale des toxicomanes au CEPIAD.

RECOMMANDATIONS

Notre étude nous permet de dégager les recommandations suivantes :

- La nécessité d'insérer un suivi toxicologique dans le traitement à la méthadone au CEPIAD qui serait de faire :
 - Dosage sanguin de la méthadone permettant d'ajuster et d'individualiser la posologie afin d'éviter le surdosage et ou sous dosage à la méthadone.
 - Dosage urinaire de la méthadone et de son métabolite (EDDP) pour avoir un diagnostic rapide sur le niveau de la métabolisation du produit dès la première prise et de surveiller davantage l'automédication.
 - Le test de génotypage des enzymes du CYP450 responsables de la métabolisation de la méthadone avant l'inclusion du patient au programme TSO et au cours du traitement en cas de doute sur la perturbation métabolique du médicament.
- Sensibiliser les patients sous méthadone sur les risques toxiques de la poly consommation de drogues et les interactions médicamenteuses.
- Mieux informatiser la gestion des dossiers des patients pour éviter des cas de pertes de dossiers.

REFERENCES

1. **GOODMAN A.**, Addiction: definition and implications. *British Journal of Addiction* 1990 ; 85 : 1403-8.
2. **ANDREW B., RICHARD H., REDFERN, AUSTRALIE**, Comment obtenir le meilleur du traitement par la méthadone ? Le flyer n° 17, septembre 2004.
3. **BENTLER, P.M.**, « Etiologies and Consequences of Adolescent Drug Use: Implications for Prevention », *Journal of Addictive Diseases*, 1992. 11 (3), 47-61.
4. **ÉLISE R., ÉVAN, NANCY H., CAROLE M.**, Le « partage » des matériels d'injection chez les jeunes usagers de drogues injectables de Montréal. *Drogues, santé et société*, Volume 2, Numéro 1, 2e semestre, 2003.
5. **GENEVA, SWITZERLAND**, Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS 2002, 229p.
6. **BRUNO G., ANGELO A.M., AIRTON T.S., NUTTIANE C., ANDREBURIOL, ANDREFONSECA**, Hepatitis C in hemodialysis: the contribution of injection drug use. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. July–August 2010, 422-426.
7. **HANKINS C., ALARY M., PARENT R., BLANCHETTE C., CLAESSENS C., SURVUDI W G.**, The SurvUDI Working Group. Continuing HIV transmission among injection drug users in Eastern Central Canada: the Surv UDI Study, 1995 to 2000. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 30(5): 514-521.
8. **ALEXANDER C., HUIRUDONG., MILLOY M.J., THOMAS K., EVAN W., KANNA H.**, Fatal overdose as a risk factor for subsequent fatal overdose among people who inject drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, May 2016, 51-55.
9. Usage nocif de substances psychoactives, identification des usages à risque outils de repérage conduites à tenir. *La Documentation française Paris*, 2002. [Source/<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapportspublics/024000138.pdf/> Consulté le 10/04/2018].
10. **LOUK H., HILDE V.R.**, Evaluation critique de la politique des drogues. *Déviante et société* 1983. 271-280.
11. Usages de drogues et dépendance : une analyse économique. [Sources : <http://www.theses.fr/2000PA010030/> Consulté le 30/04/2018].
12. **EDWARDS G., GROSS M.M.**, Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. *Br Med J* 1976, 1: 1058-1061.
13. **NATHAN B.E, HALBACH H., HARRIS I., MAURICE H.S.**, Drug dependence: its significance and characteristics. *Bull World Health Organ*. 1965; 32(5): 721–733.

14. **JEAN-POL T.**, La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. Bull. Acad. Natle Méd., séance du 19 février 2002, 186, no 2, 295-305.
15. **COLLECTIF FTP.**, Petit dico des drogues, Édition L'esprit frappeur, 1997.
[Sources : www.wiki-zero.com/index.php?q..// Consulte le 30/04/2018].
16. Le terme "tranquillizer" fut utilisé pour la première fois en 1953 par Yonkman.
[Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Sédatif> /consulté le 30/04/2018].
17. **LOÏC B.**, La phytothérapie pertinente, ALTAL Éditions.
18. **DENIS R., JEAN-LOUIS S., MARC V.**, Dictionnaire des drogues et des dépendances, Paris, Larousse, 2004. [Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Toxicomanie/> consulté le 30/04/2018].
19. **CAPLEHORN J.R., DRUMMER O.H.**, Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. Aust N Z J Public Health. 2002 Aug; 26(4):358-62; discussion 362-3.
20. **STEVEN B.K., BOYD G.S.**, Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. West J Med. 2000 Jan; 172(1): 11–14.
21. **GREENWALD M.K et al.**, Psychiatry Res. 2015 Jul 3. pii: S0925-4927.
22. **DARKE S., HALL W., KAYE S., ROSS J., DUFLOU J.**, Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users. Addiction, 2002, 97, 977-984.
23. **ANSSEAU M., GUSTIN F., HODIAUMONT F., ANDRE L., SALVATORE L.B., VINCENT L., et al.**, DHCo Délivrance d'héroïne sous contrôle médical : étude de faisabilité et de suivi. Academia press, Gand, Belgique, 2005.
24. **HAASEN C., VERTHEIN U., DEGKWITZ P., BERGER J., KRAUSZ M., NABER D.**, Heroinassisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial. Br J Psychiatry, 2007, 191, 55-62.
25. **DURSTELER-M.K.M., KOWALEWSKI R., BLOCH N., WIESBECK G.A., KRAENZLIN M.E., STOHLER R.**, Patients on injectable diacetylmorphine maintenance have low bone mass. Drug Alcohol Rev, 2011, 30(6), 577-582.
26. **SELTENHAMMER M.H., MARCHART K., PAULA P., KORDINA N., KLUPP N., SCHNEIDER B. et al.**, Micromorphological changes in cardiac tissue of drugrelated deaths with emphasis on chronic illicit opioid. Send to Addiction. 2013 Jul; 108(7):1287-95.
27. **MADINIER I., HARROSCH J., DUGOURD M., GIRAUD-M.C., FOSSE T.**, the buccal-dental health of drug addicts treated in the University hospital centre in Nice. Presse Med, 2003, 32(20), 919-923.

28. Usage et abus des benzodiazépines bulletin de l'organisation mondiale de la sante 1983, 61 (5):757-769.[Source:euopepmc.org/articles/PMC2536174/pdf/bullwho00101-0027.pdf/consulté le 30/04/2018].
29. **FLEMING J.A., BYCK R., BARASH P.G.**, « Pharmacology & Therapeutic Applications of Cocaine », *Anesthesiology*, 73 (1990), 518-531.
30. **WARNER E. A.**, « Cocaine Abuse », *Annals of Internal Medicine*, vol. 119, n° 3 (1993), 226-235.
31. **VOLKOW N.D., WANG G.J., FISCMAN M.W., FOLTIN R.W., FOWLER J.S., ABUMRAD N.N. et al.**, « Relationship between Subjective Effects of Cocaine & Dopamine Transporter Occupancy », *Nature*, 386 (1997), 827-830.
32. **DAS G.**, « Cocaine Abuse in North America: A Milestone in History », *Journal of Clinical Pharmacology*, 33 (1993), 296-310.
33. **HALL W.C., TALBERT R. L., ERESHEFSKY L.**, « Cocaine Abuse and its Treatment», *Pharmacotherapy*, vol. 10, n° 1 (1990), 47-65.
34. **BRANDS B., SPROULE B., MARSHMAN J.**, *Drugs & Drug Abuse: A Reference Text*, 3e édition, Toronto, Fondation de la recherche sur la toxicomanie, 1998. [Source : <https://www.amazon.ca/Drugs-drug-abuse-reference-text/.../08886.../>consulté le 30/04/2018].
35. **CHEN K., SCHEIER L. M., KANDEL D.B.**, « Effects of Chronic Cocaine Use on Physical Health: A Prospective Study in a General Population Sample », *Drug & Alcohol Dependence*, 43 (1996), 23-37.
36. Drogues, savoir plus risquer moins, comité français d'éducation pour la santé et de la mildt, juillet 2000. [Source:<https://fr.wikipedia.org/wiki/Polyconsommation/> consulté le 30/04/2018].
37. **DENIS R., JEAN-L.S., MARC V.**, *Dictionnaire des drogues et des dépendances*, Larousse, 2004. [Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Polyconsommation> / consulté le 30/04/2018].
38. **HARTEL D M., SCHOENBAUM E.E., SELWYN P.A., KLINE J., DAVENNY K., KLEIN R.S., FRIEDLAND G.H.**, Heroin use during methadone maintenance treatment: the importance of methadone dose and cocaine use. *Am J Public Health*. 1995 January; 85(1):83–88.

- 39. CHRIS F., KAY R., JEAN-C.B., MANCHESTER.,** Recommandations relatives à la prescription de benzodiazépines aux usagers de drogues en médecine de ville (g-b). Comorbidités psychiatriques, mai 2007.
- 40. OYEFESO A., GHODSE H., WILLIAMS H.,** Prevalence and Pattern of benzodiazepine abuse and dependence among patients in a methadone maintenance detoxification programme. A repeated crosssectional analysis. *Addiction Research* 1996, (1): 57-64.
- 41. STRANG J., GRIFFITHS P., ABBEY J., GOSSOP M.,** Survey of use of injected benzodiazepines amongst drug users in Britain *British Medical Journal* 1994, 308-1082.
- 42. SEIVEWRIGHT N., DOUGAL W.,** Withdrawal Symptoms from High Dose Benzodiazepines in Poly Drug Users. *Drug & Alcohol Dependence* 1993 32:15-23.
- 43. BUDD R.D., WALKIN E., JAIN N.C., SNEATH T.C.,** Frequency of use of diazepam in individuals on probation and in methadone maintenance programs. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 1979 (6), 511-514.
- 44. STITZER M.L., GRIFFITHS R.R., MCLELLAN T.A., JOHN G., JAMES W. HAWTHORNE.,** Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosage. *Drug and Alcohol Dependence* 1981 (8): 189-199.
- 45. PRESTON K.L., GRIFFITHS R.R., STITZER M.L., BIGELOW G.E., LIEBSON I.A.,** Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984 (36):534-541.
- 46. GELKOPF, MARC B., AVI H, RACHEL B., GERSHON A., MIRIAM.,** Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug and Alcohol Dependence* 1999 (55): 63-68.
- 47. BLEICH A., GELKOPF M., SCHMIDT V., HAYWARD R., BODNER G., ADELSON M.,** Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 1999, 94 (10): 1533-1540.
- 48. DARKE S., SWIFT W., HALL W.A., ROSS M.,** Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug and Alcohol Dependence* 1993 (34): 67-70.
- 49. MCCORMICK G.Y., WHITE W.J., ZAGON I.S., LANG C.M.,** Effects of diazepam on arterial blood gas concentrations and pH of adult rats acutely and chronically exposed to methadone. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230:353-9.

- 50. POND S.M., TONG T.G., BENOWITZ N.L., JACOB P 3R.D., RIGOD J.,** Lack of effect of diazepam on methadone metabolism in methadone-maintained addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:139-43.
- 51. MEGARBANE B., DEYE N., BAUD F.,** Apport des données expérimentales à la compréhension de la dépression respiratoire induite par les psychotropes. *Réanimation* 13 (2004) 334–342.
- 52. GUEYE P.N., LOFASO F., BORRON S.W., MELLERIO F., VICAUT E., HARF A., et al.,** Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:35-47.
- 53. JILLIAN L.S., ROBERT C.S., STEPHEN P.W.,** Impact de l'utilisation de cannabis pendant la stabilisation sur le traitement d'entretien à la méthadone. *Am J Addict.* 2013; 22 (4): 344-351.
- 54. BARTA W.D., KURTH M.E., STEIN M.D., TENNEN H., KIENE S.M.,** Craving et auto-efficacité dans les cinq premières semaines de la thérapie d'entretien à la méthadone: une étude de processus quotidienne. *J Stud Alcohol Drugs.* 2009 sep; 70 (5): 735-740.
- 55. THAM S.M., ANGUS J.A., TUDOR E.M., WRIGHT C.E.,** Interactions synergiques et additifs de l'agoniste cannabinoïde CP55 940 avec un récepteur opioïde mu et des agonistes des adrénorécepteurs alpha2 dans les modèles de la douleur aiguë chez la souris. *Br J Pharmacol.* 2005 mars; 144 (6): 875-884.
- 56. CICHEWICZ D.L., MCCARTHY E.A.,** Synergie entre antinociceptif delta (9) et tétrahydrocannabinol opioïdes après administration orale. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Mar; 304 (3): 1010-1015.
- 57. DUPONT R.L., SAYLOR K.E.,** La marijuana et les benzodiazépines chez les patients recevant un traitement à la méthadone. *Jama.* 1989; 261 (23): 3409.
- 58. WEIZMAN T., GELKOPF M., MELAMED Y.,** L'abus de cannabis ne sont pas un facteur de risque pour les résultats du traitement dans le traitement de maintien à la méthadone: une étude prospective 1 an dans une clinique israélienne. *Aust NZJ psychiatrie.* 2004; 38 (1-2): 42-46.
- 59. WASSERMAN D.A., WEINSTEIN M.G., HAVASSY B.E., SALLE S.M.,** Les facteurs associés à écarts à la consommation d'héroïne au cours de l'entretien à la méthadone. *Drug Alcohol Depend.* 1 novembre 1998; 52 (3): 183-192.

- 60. HALLINAN R., CRETTOL S., AGHO K.,** Le cannabis et les benzodiazépines comme déterminants de la cuve à la méthadone variabilité des concentrations plasmatiques dans le traitement d'entretien: une étude transnationale. *Eur J Clin Pharmacol.* Nov 2009; 65 (11): 1113-1120.
- 61. HERMANN D., KLAGES E., WELZEL H.,** Faible efficacité des médicaments non opioïdes dans les symptômes de sevrage des opioïdes. *Addict Biol.* 2005 Jun; 10 (2): 165-169.
- 62. LICHTMAN A.H., SHEIKH S.M., LOH H.H., MARTIN B.R.,** Modulation opioïde et cannabinoïde du retrait précipité dans le delta (9) -trahydrocannabinol et les souris dépendant de la morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 sep; 298 (3): 1007-1014.
- 63. OLGA V., FLORENCE N., FRANÇOISE B., VALERIE D., MARIE-CLAUDE F.Z., BERNARD P.R.,** Delta9-tetrahydrocannabinol libère et facilite les effets des encéphalines endogènes: réduction du syndrome de sevrage de la morphine sans changement d'effet enrichissant. *Eur J Neurosci.* 2001 mai; 13 (9): 1816-1824.
- 64. FREDERICKSON R.C., HEWES C.R., AIKEN J.W.,** La corrélation entre l'in vivo et une expression de sevrage aux opiacés in vitro précipité par la naloxone: leur antagonisme par 1 - (-) - delta9-tétrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1976 novembre; 199 (2): 375-384.
- 65. VELA G., RUIZ-GAYO M., FUENTES J.A.,** L'anandamide diminue les signes de sevrage précipité naloxone chez les souris traitées chroniquement avec de la morphine. *Neuropharmacologie.* 1995 juin; 34 (6): 665-668.
- 66. BAUMEISTER M.I., VOGEL M., DÜRSTELER-MACFARLAND K.M., GERHARD U., STRASSER J., WALTER M et al.,** Association between methadone dose and concomitant cocaine use in methadone maintenance treatment: a register-based study. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014; 9-46.
- 67. KENNEDY A.P., PHILLIPS K.A., EPSTEIN D.H., REAMER D.A., SCHMITTNER J., PRESTON K.L.,** A randomized investigation of methadone doses at or over 100 mg/day, combined with contingency management. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 130:77–84.
- 68. PELES E., KREEK M.J., KELLOGG S., ADELSON M.,** High methadone dose significantly reduces cocaine use in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *J Addict Dis.* 2006; 25:43–50.
- 69. BATEL P., REYNAUD-MAURUPT C., LAVIGNASSE P., CONSTANT MV., KOPP P., JOURDAIN J.J et al.,** « Facteurs de risques de rupture précoce de prise en charge lors de l'induction d'un traitement substitutif par buprénorphine haut dosage - Étude chez 1085 dépendants aux opiacés », *Presse Médicale*, volume 33, n° 18, 2004 , 5-9.

- 70. LISBERG P., SCHEINMANN F.**, (Texte utilisé sous la license CC-by, traduit par le téléchargeur), « Is it Time to Consider Use of Levo-methadone (R-(-)-Methadone) to Replace Racemic Methadone? », *J Develop Drugs*, vol. 2, n° 109, 2013.
- 71. WEELER W.L., DICKERSON E.D.**, Clinical applications of methadone. *AM J Hosp Pall care* 2000; 17(3): 196-203.
- 72. DAVIS P.D., WALSH D.**, methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Supp care cancer* 2001; 9(2): 73-83.
- 73. MERCADANTE S., CASUCCIO A., AGNELLO A., SERRETTA R., CALDERONE L., BARRESI L.**, . Morphine versus methadone in pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3656-61.
- 74. MAKIN M.K., ELLERSHAW J.E.**, Methadone can be used to manage neuropathic pain related to cancer. *Br Med J* 1988; 317: 81.
- 75. VAZQUEZ V., GURY C., LAQUEILLE X.**, Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'Encéphale* ; August 2006, 478-486.
- 76. CHLORHYDRATE DE METHADONE AP-HP.** [Source : www.doctissimo.fr › Guide des médicaments/ consulté le 30/04/2018].
- 77. WILLIAM L., BOULOGNE(92), CLAUDE F., AUBAGNE (13), PHILIPPE R.D.R.**, Méthadone et allongement de l'espace qt. *Cancers et problèmes cardio...* février 2013.
- 78. MICHEL B.D.R.S, JEAN-JACQUES D.**, Méthadone a hauts dosages et risque de torsade de pointe. *Cancers et problèmes cardio...* juin 2002.
- 79. EHRET G.B., VOIDE C., GEX-FABRY M., CHABERT J., SHAH D., BROERS B, et al.** Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166(12):1280-1287.
- 80. F.-J.**, Étude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique. *Réanimation médicale et toxicologique, hôpital Lariboisière*, 2009, 353-359.
- 81. SHAFFORD H.L., SCHADT J.C.**, Respiratory and cardiovascular effects of buprenorphine in conscious rabbits. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35:326-32.
- 82. DR CATHERINE L.**, Les risques liés au traitement de substitution aux opiacés par l'usage de méthadone. *Année académique 2009-2010*.

- 83. PROTOCOLE EN CAS D'OVERDOSE À LA MÉTHADONE.** Le Flyer N°34, Décembre 2008. [Source: <https://www.rvh-synergie.org/...methadone/181-protocole-en-cas-doverdose-a-la-met./consulté le 01/05/2018>].
- 84. EAP C.B., BUCLIN T., BAUMANN P.,** Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153-93.
- 85. BOGLIONE-KERRIEN C., FURET Y., BACHELLIER J., PAINAUD G., AUTRET-LECA E.,** Le dosage sanguin de la méthadone par la technique fpia : application au suivi des patients en tso. *Methadone*, Sept. 2007.
- 86. LEAVITT S.B., SHINDERMAN M., MAXWELL S., EAP C.B., PARIS P.,** When «enough» is not enough. New perspectives on optimal méthadone maintenance dose. *The Mount Sinai J. Med.* 2000; 67(5-6): 404-11.
- 87. ANNE M., CLAUDETTE B.,** Contribution d'un laboratoire de toxicologie a la prise en charge des patients traités par la méthadone ou la buprenorphine. *Laboratoire de biochimie et toxicologie, pierre bénite (69) ;* Février 2006.
- 88. DENIS I., ROUBILLE M., POGGI B., DJARDEM F., TREPO C(3),** Dosage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par une méthode Cedia. *Methadone; janv.* 2004.
- 89. ROGERS J.F., NAFZIGER A.N., BERTINO J.S.,** Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med* 2002; 113: 746-50.
- 90. SAMER C.F., DESMEULES J.A., ROSSIER M.F., HOCHSTRASSER P., DAYER.,** Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultraparade, l'Intermédiaire et le Lent. *Rev Med Suisse* 2004, volume 0.23775.
- 91. GUEVIN JF., PAROLIN L., SAVARD P.,** Le traitement à la méthadone. *Le Médecin du Québec* 2000;35(5):87-92.
- 92. COLLEGE DES MEDECINS DU QUEBEC, ORDRE DES PHARMACIENS DU QUEBEC.** Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. Lignes directrices. Montréal: CMQ et OPQ, 1999.
- 93. ASAM: Drug Testing: un livre blanc de la Société américaine de médecine de la toxicomanie.** 2013. [Source : <https://www.cannamm.com › Services › Tests de dépistage de drogue et d'alcool// Consulté le 30/04/2018>].
- 94. TEST DE DEPISTAGE DE DROGUE Analyses.** [Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Test_de_dépistage_de_drogue/consulté le 02/05/2018].

- 95. ROSIE C., JOHN M., JOHN S., PETER V., MATT H.,** Risque de décès pendant et après TSO en Médecine Générale : étude prospective observationnelle à partir de la Base de Données de Recherche en Médecine Générale du Royaume Uni (UK). BMJ 2010.
- 96. HUISSOUD T., GUMY C., GERVASONI, J.-P., DUBOIS-ARBER F.,** Analyse de la statistique des traitements à la méthadone dans le canton de Vaud: Période 2001–2008. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive, 2010.
- 97. URBAN M.,** Originalité de la formulation galénique française du chlorhydrate de méthadone AP-HP. Document interne de la PCH AP-HP. [Source : my.unil.ch/serval/document/BIB_2C6D8E26A2E6.pdf / Consulté le 02/05/2018].
- 98. RAPPORT MONDIAL SUR LES DROGUES,** UNODC 2016. [Source : https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_french.pdf/consulté le 02/05/2018].
- 99. BERTRAND N., SALAH E.L M.,** De la première expérience a la sensation de manque, voici comment les substances psychoactives comme le tabac, l'alcool ou le cannabis perturbent le fonctionnement du cerveau..., 2ème partie : de la récompense à l'addiction, 2016.
- 100. LA BIOLOGIE DU PLAISIR. SEXE, ARGENT :** des zones cérébrales spécifiques à chaque « plaisir ». Paris, 28 septembre 2010.p.22. [Source : <https://svt1eres.files.wordpress.com/2013/01/la-biologie-du-plaisir.pdf>/consulté le 02/05/2018].
- 101. VALORIE N.S., MITCHEL B., KEVIN L., ALAIN D., ROBERT J.Z.,** Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. Nature Neuroscience volume 14, 2011, 257–262.
- 102. YVES L., JEAN-PIERRE G.,** Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés, Paris, Dunod, coll. « Sciences sup : cours et exercices corrigés », 2009, 531 p.
- 103. DUNLOP B.W., NEMEROFF C.B.,** « The role of dopamine in the pathophysiology of depression. », Arch Gen Psychiatry., vol. 64, n° 3, 2007, 327-37.
- 104. JEAN C.,** Nouveau regard sur le cannabis. Faculté de médecine et de pharmacie de Rouen 76183.[Source:<http://svt.ac-rouen.fr/biologie/conferences/costentin.doc>/consulté le 02/05/2018].
- 105. L'action des drogues sur le cerveau.** [Source : www.sante-limousin.fr > ... > Informations thématiques > Drogues & Dépendance/consulté le 02/05/2018].
- 106. Les différents centres du circuit de récompense.**
[Source : <https://lecorpshumain.fr/categories/anatomie/>consulté le 10/04/2018].
- 107. Schéma de la libération de la dopamine.**

[Source:https://www.google.com/search?biw=1366&bih=665&tbm=isch&sa=1&ei=osGVWryOF4GUUYmDrfAO&q=neurone+synapse&oq=neurone&gs_l=psyab.1.5.0j0i67k115j0l4.27059.250662.0.264980.30.10.0.0.0.0.920.1444.5-1j1.2.0....0...1c.1.64psy.ab..28.2.1442.0...0.fOXd3heQFWM/ consulté le 10/04/2018].

108. Classification des drogues selon leurs effets par Yves Pelicier et Jean Thuillier.

[Source:<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-drogues-effets-dependance-961/page/2/>].

109. Bandelette de test urinaire de détection des drogues.

[Source :https://www.google.com/search?tbm=isch&source=hp&biw=1366&bih=665&ei=H63WvSuO8acsAHgkrow&q=test+urinaire&oq=test+ur&gs_l=img.1.0.35i39k1j0l9.1581.5698.0.8647.11.10.1.0.0.0.693.1668.31j0j2.3.0....0...1ac.1.64.img..7.4.1676.0..0i8i30k1j0i24k1.0.M9zVep0VbAw#imgrc=_/ consulté le 03/05/2018].

110. FAGGIANO F., VIGNA-TAGLIANTI F., VERSINO E., LEMMA P., Traitement de maintien à la méthadone à différentes doses contre la dépendance aux opiacés, Drugs and Alcohol Group, 2008.

ANNEXE

DETECTION DE LA POLYCONSOMMATION DE DROGUES AU COURS DU TRAITEMENT A LA METHADONE DES PATIENTS SUIVIS AU CEPIAD/ CHNU DE FANN

Macoura Gadji^{1, 2}, Sader Gaye², Ibrahima Ndiaye³, Idrissa Ba³, Bara Ndiaye⁴,
Mamadou Habib Thiam³

(1) Service d'Hématologie, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar; Sénégal

(2) Centre National de Transfusion Sanguine, Dakar, Sénégal;

(3) Centre de Prise en Charge Intégrée des Addictions à Dakar (CEPIAD) du Centre Hospitalier Universitaire de Fann, Service de Psychiatrie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar; Sénégal

(4) Service de la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Fann, Service de Chimie Analytique et de Bromatologie de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), Dakar; Sénégal

INTRODUCTION : Au Sénégal, les toxicomanes sont pris en charge au CEPIAD en vue de leur détoxification par une thérapie de substitution à la méthadone (traitement standard de l'addictologie à l'opium et ses dérivés). Ainsi ces patients peuvent utiliser illicitement d'autres drogues lors du traitement aboutissant ainsi à une polyconsommation de drogues associées à la méthadone. Ceci peut entraîner des risques de surdosage par bioaccumulation progressive ou perturbation métabolique de la méthadone. Nous avons entrepris cette première étude sur l'association de la méthadone avec d'autres drogues chez ces patients suivis au CEPIAD.

Objectif : Notre étude a pour objectif général de déterminer le niveau de polyconsommation de drogues au cours du traitement à la méthadone chez les patients suivis au CEPIAD.

Méthodologie : Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et longitudinale sur trois mois. Nous avons inclus tous les patients dépistés polyconsommateurs par des tests urinaires au cours du traitement. La sélection des patients a été faite sur la base des données dans leurs dossiers médicaux et l'analyse à l'aide du logiciel Excel. Les paramètres analysés sont l'âge, le sexe, la dose journalière de la méthadone, le nombre de drogues détectés par le test urinaire, la glycémie, la radiographie du thorax et l'électrocardiogramme (ECG).

Résultats : Notre population d'étude était composée de 79 patients avec un âge médian de 47 ans [25 ans à 69 ans]. La dose moyenne de méthadone chez nos patients était de 60,9 mg/jour avec une dose minimale de 10 mg et dose maximale de 170 mg. Parmi notre population d'étude, 25 patients (31,6%) associaient méthadone avec une seule drogue, 33 patients (41,7%) méthadone avec deux autres drogues et 27 patients (34,1%) méthadone avec plus de deux drogues pouvant aller jusqu'à 5 substances. Ainsi 46 patients (58%) consommaient en même temps méthadone et héroïne ; 38 patients (48,1%) utilisaient en même temps méthadone et cocaïne ; 24 patients (30,3%) prenaient en même temps méthadone et benzodiazépine ; enfin 62 patients (78,4%) consommaient en même temps méthadone et cannabis. Dans notre population d'étude, 30 patients (37,9%) présentaient des pneumopathies et 7 patients (8,8%) des cardiopathies. Des risques de développement de diabète ont été également recensés.

Conclusion : Notre étude montre que la polyconsommation de drogues est un phénomène réel chez les patients suivis et traités à la méthadone au CEPIAD. C'est pourquoi une mise en place d'une surveillance toxicologique (méthadonémie, dosage urinaire de la méthadone et son métabolite EDDP ainsi que le génotypage) permettrait de protéger les patients contre les risques toxiques du traitement à la méthadone et surtout son association illicite avec d'autres drogues.