

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 11 juillet 2014 à POITIERS
par Monsieur GAILLARDON Vincent
né le 25 septembre 1987 à Royan

Intoxications aux drogues:
enquête aux urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (toxicologie)
Monsieur RICHARD Ghislain, Praticien hospitalier, Service
Urgences-SAMU-SMUR du CHU de Poitiers

Directeur de thèse : Madame PAIN Stéphanie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 11 juillet 2014 à POITIERS
par Monsieur GAILLARDON Vincent
né le 25 septembre 1987 à Royan

Intoxications aux drogues:
enquête aux urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame PAIN Stéphanie, Maître de conférences (toxicologie)
Monsieur RICHARD Ghislain, Praticien hospitalier, Service
Urgences-SAMU-SMUR du CHU de Poitiers

Directeur de thèse : Madame PAIN Stéphanie



PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, Chimie Thérapeutique
- LEVESQUE Joël, Pharmacognosie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, Pharmacognosie, Botanique, Biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie

- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, Pharmaco chimie
- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- LIL WALL Amy

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Fauconneau Bernard (Toxicologie),
Pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse.

A Madame Pain Stéphanie, Maître de Conférences (Toxicologie),
Pour avoir accepté de diriger ce travail,
Pour votre soutien et votre aide qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

A Monsieur Richard Ghislain, médecin aux urgences du CHU de Poitiers,
Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

A ma famille, tout particulièrement à toi, maman,
Pour avoir toujours cru en moi,
Pour votre écoute, votre soutien et la force que vous m'avez transmise pendant mes études.

A l'ensemble de mes amies,
Pour les six années inoubliables passées à vos côtés.

A l'ensemble du service des urgences du CHU de Poitiers,
Pour m'avoir permis de réaliser mon enquête.

A Madame Brousse Pharmacie des Trois Cités,
Madame Aubertot Pharmacie de Marennes,
Madame Coïc Pharmacie de la Tremblade,
Pour votre gentillesse, votre confiance et votre écoute,
Pour tout ce que j'ai appris à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE: LES PRINCIPALES DROGUES: DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....	2
I. LE CANNABIS.....	3
A. Origines et présentation du Cannabis et de ses dérivés.....	3
B. Epidémiologie de la consommation de Cannabis.....	5
C. Mode d'action du cannabis.....	8
D. Les effets cliniques du cannabis.....	9
E. Tolérance et dépendance au cannabis.....	11
F. Données concernant des intoxications avec le cannabis.....	11
II. L'HEROINE ET LES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES.....	13
A. Origines et présentation de l'héroïne et des médicaments de substitution aux opiacés (MSO).....	13
1. Héroïne.....	13
2. MSO.....	14
B. Epidémiologie de la consommation d'Héroïne et des MSO.....	14
1. Héroïne.....	14
2. MSO.....	17
C. Mode d'action de l'Héroïne et des MSO.....	20
1. Héroïne.....	20
2. MSO.....	21
D. Les effets cliniques de l'héroïne et des MSO.....	22
1. Héroïne.....	22
2. MSO.....	23
E. Tolérance et dépendance à l'héroïne et aux MSO.....	24
1. Héroïne.....	24
2. MSO.....	25
F. Données concernant des intoxications avec de l'héroïne ou des MSO.....	26
1. Héroïne.....	26
2. MSO.....	27
III. LA COCAINE ET LE CRACK.....	29
A. Origines et présentation de la cocaïne et du crack.....	29
B. Epidémiologie de la consommation de cocaïne et de crack.....	30
C. Mode d'action de la cocaïne et du crack.....	32
D. Les effets cliniques de la cocaïne et du crack.....	33
E. Tolérance et dépendance à la cocaïne et au crack.....	34
F. Données concernant des intoxications avec de la cocaïne.....	35

IV. LES AMPHETAMINES	36
A. Origines et présentation des amphétamines	36
B. Epidémiologie de la consommation d'amphétamines	37
C. Mode d'action des amphétamines.....	39
D. Les effets cliniques des amphétamines	40
E. Tolérance et dépendance aux amphétamines	41
F. Données concernant des intoxications aux amphétamines.....	41
V. LE GHB	42
A. Origines et présentation du GHB et dérivés	42
B. Epidémiologie de la consommation de GHB et dérivés	43
C. Mode d'action du GHB et dérivés	45
D. Les effets cliniques du GHB	46
E. Tolérance et dépendance au GHB	47
F. Données concernant des intoxications avec du GHB	47
VI. LE LSD	48
A. Origines et présentation du LSD.....	48
B. Epidémiologie de la consommation de LSD.....	49
C. Mode d'action du LSD.....	51
D. Les effets cliniques du LSD	51
E. Tolérance et dépendance au LSD	52
F. Données concernant des intoxications au LSD.....	52
VII. POPPERS, COLLES ET AUTRES SOLVANTS.....	53
A. Origines et présentation des solvants	53
B. Epidémiologie de la consommation de solvants.....	53
C. Mode d'action des solvants.....	55
D. Les effets cliniques des solvants	55
E. Tolérance et dépendance aux solvants	56
F. Données concernant des intoxications avec des solvants	56
DEUXIEME PARTIE: ENQUETE AUX URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE POITIERS	57
Hospitalisation pour usage de drogues: étude rétrospective au sein du service des Urgences du CHU de Poitiers.....	58
I. INTRODUCTION	58
II. METHODOLOGIE.....	58
III. RESULTATS	58
A. Données épidémiologiques	58

1. Sexe	58
2. Age	59
3. Habitat	60
4. Professions	61
5. Antécédents médicaux.....	61
B. Analyse des dépendances	62
1. L'alcool	62
2. Le Tabac	63
3. Les Drogues.....	63
C. Renseignements sur l'intoxication	64
1. Lieu de l'intoxication	64
2. Date de l'intoxication	65
3. Substances psychoactives consommées et polyconsommation	67
4. Voie d'administration.....	68
5. Nature et motifs de l'intoxication.....	69
6. Intoxication réelle (dosage toxicologique) ou soupçonnée? ...	70
7. Association avec des substances licites.....	70
8. Les récidives.....	72
9. Les signes cliniques.....	72
D. La prise en charge de l'intoxication.....	73
1. Les modalités de la prise en charge.....	73
2. Evolution de la prise en charge	74
IV. ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.....	75
A. Les données socio-économiques	75
B. Les dépendances	76
C. L'intoxication.....	77
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE	80
ANNEXES.....	89
RESUME.....	94

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: Sexe des patients hospitalisés	
FIGURE 2: Age des patients au moment de l'hospitalisation	
FIGURE 3: Répartition des patients admis aux Urgences pour usage de drogue en fonction de leur habitat	
FIGURE 4: Professions exercées par les patients hospitalisés	
FIGURE 5: Les principaux types d'antécédents médicaux des patients	
FIGURE 6: Tabagisme chronique par les patients	
FIGURE 7: Dépendance alcoolique des patients hospitalisés	
FIGURE 8: Proportion de patients toxicomane ayant été admis aux Urgences à la suite d'une consommation de drogues	
FIGURE 9: Lieu de l'intoxication	
FIGURE 10: Répartition mensuelle des intoxications	
FIGURE 11: Plages horaires des admissions aux Urgences après consommation de drogues ..	
FIGURE 12: Substances psychoactives consommées	
FIGURE 13: Polyconsommation de substances psychoactives.....	
FIGURE 14: Les différentes voies d'administration des SPA.....	
FIGURE 15: Répartition des patients en fonction de la nature de l'intoxication	
FIGURE 16: Les différents motifs des intoxications volontaires	
FIGURE 17: Confirmation de l'intoxication par un dosage toxicologique	
FIGURE 18: Proportion de patients ayant consommé de l'alcool en association avec des drogues	
FIGURE 19: Proportion de patients ayant pris des médicaments en association avec des drogues	
FIGURE 20: Intoxication pour usage de drogue entraînant une admission aux Urgences, première fois ou récidive ?	
FIGURE 21: Les différents signes cliniques recensés au moment de l'hospitalisation	
FIGURE 22: Les différentes prises en charge des patients admis aux Urgences	
FIGURE 23: Evolution de l'intoxication	

INTRODUCTION

La consommation de drogues est un problème croissant de Santé publique et constitue un véritable fléau mondial. L'abus de substances toxicomanogènes licites (traitement de substitution aux opiacés) et illicites (cannabis, héroïne, cocaïne, crack, amphétamines, GHB, LSD, poppers, colles et autres solvants), a des répercussions familiales, sociales voire légales et judiciaires. Plus qu'alarmant, ce constat est bien réaliste.

Les conséquences cliniques sont physiques et psychiques, immédiates ou retardées. Leur usage peut également être la cause directe d'accidents du travail et de la voie publique, de suicides, de crimes, de dépendance, de délinquance diverse... L'intoxication aiguë par ces produits est loin d'être négligeable pour le consommateur ou son entourage et peut entraîner des tableaux cliniques graves avec détresses vitales voire décès.

Une description des caractéristiques des différents cas d'hospitalisations pour intoxication avec des drogues illicites ou des «traitements de substitution aux opiacés» est réalisée afin d'analyser les profils socio-économiques des patients mais également leurs antécédents de dépendances, le contexte et l'évolution des intoxications. L'objectif de cette thèse est donc de mettre en avant les risques engendrés par la consommation de drogues à travers une étude rétrospective menée au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers.

Nous étudierons successivement, dans la première partie, les données bibliographiques relatives aux principales drogues incriminées dans les hospitalisations. Pour chaque substance, les données épidémiologiques seront rapportées ainsi que des données issues de la littérature concernant des intoxications.

La deuxième partie sera consacrée aux résultats d'une enquête que nous avons réalisée au sein du service des urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers à partir de dossier médicaux de patients ayant été admis pour usage de drogues entre le 1^{er} juin 2008 et le 31 mai 2011. Les résultats seront analysés et interprétés au regard de la littérature à ce sujet.

PREMIERE PARTIE:

LES PRINCIPALES DROGUES:

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. Le cannabis



A. Origines et présentation du cannabis et de ses dérivés

Le cannabis est une plante à l'origine de nombreuses préparations «psychoactives» plus ou moins puissantes. La banalisation de son utilisation dans les sociétés occidentales mais également dans le monde entier, est un problème de santé publique reconnu [1].

Le cannabis est connu probablement depuis l'existence des civilisations les plus anciennes. Les archéologues ont trouvé des traces de son utilisation aux temps préhistoriques (il y a 10 000 ans) en Asie et en Afrique.

En 2737 avant J.-C., l'empereur chinois Shen-Nung écrivit à propos de l'utilisation de la marijuana en médecine, dans la constipation, les rhumatismes, la faiblesse d'esprit, les maladies de la femme, le paludisme et le bérubéri. Cependant, les Chinois étaient conscients de ses propriétés stupéfiantes et hallucinogènes.

En Inde, en 1500 avant J.-C., les «Védas» (textes sacrés Indiens) faisaient l'éloge du cannabis, le comparant à un nectar divin, capable de favoriser une bonne santé, une longue vie et la vision des Dieux.

Au V^e siècle avant J.-C., un prêtre taoïste signala que les nécromanciens l'utilisaient associé à la racine de Ginseng pour prédire l'avenir en se faisant interprète des esprits des morts. A cette même époque, les Scythes (Européens de l'Est, entre le Danube et la Volga), jetaient la marijuana sur des pierres chaudes installées dans de petites tentes et en inhalaient les vapeurs. C'est seulement en 1937 que certaines plantes de la famille du cannabis (produisant de la marijuana) ont été interdites en dépit de leur utilisation dans de nombreux « médicaments » depuis plus de 5000 ans. Les seules variétés légales étant celles utilisées pour obtenir du millet et fabriquer du chanvre [2].

La plante de cannabis contient, de façon abondante, des composés terpéniques très diversifiés regroupés sous le terme de «cannabinoïdes» et dont le chef de file est le THC ou tétrahydrocannabinol; classé comme stupéfiant, il fut découvert en 1964 par deux chimistes israéliens (Yehiel Gaoni et Raphaël Mechoulam). Le THC est responsable des effets psychoactifs du cannabis [1].

Il existe trois espèces de cannabis : «cannabis sativa» très riche en THC, «cannabis indica», plante qui présente habituellement une concentration en THC moins importante même si, des modifications récentes ont permis la naissance d'une variété plus forte appelée «skunk weed» (l'herbe qui saoule), et le «cannabis ruderalis», espèce de petite taille ne contenant pratiquement pas de principes psychoactifs [2].

Mais pour la majorité des botanistes, il n'existe qu'une espèce de cannabis : «cannabis sativa», la plus commune et la plus psychoactive. Néanmoins, celle-ci est riche de nombreuses variétés géographiques et chimiques.

Connue populairement sous le nom de «chanvre» et originaire des contreforts de l'Himalaya, sa tige est droite, dressée, cannelée et plus ou moins ramifiée selon les modes de cultures. Ses feuilles sont caractéristiques, de la partie inférieure vers la partie supérieure de la plante, elles sont découpées en trois à sept segments inégaux, élancés, elliptiques et aux bords dentelés, rappelant la forme d'une palme.

Le Chanvre est une plante dioïque: les pieds mâles se distinguent des pieds femelles, par un aspect plus grêle et un faible taux de résine qui est principalement produite par les inflorescences femelles. Attention néanmoins, il existe des variétés de cannabis sativa

monoïques, portant à la fois les fleurs mâles et femelles sur un même pied (comme la plupart des végétaux): dans le jargon du consommateur, ces variétés sont dites «hermaphrodites», et sont très prisées pour les besoins de l'agriculture mécanisée afin d'éviter de récolter la plante en deux temps [1].

D'ailleurs, les cultivateurs de cannabis spécialisés dans la revente ou la consommation à l'état de drogue, utilisent la technique dite de «Sinsemillia» (sans graines): cette technique implique d'arracher les plantes mâles avant que la pollinisation des plantes femelles ne commence, ces dernières stoppant leur production de résine (contenant du THC) lorsqu'elles sont pollinisées [2].

Cependant, il existe différentes formes de Chanvre (selon leur morphologie, leur composition chimique quantitative et qualitative, leur lieu de culture, la durée de leur cycle végétatif...) que l'on peut regrouper en deux ensembles du point de vue de leur utilisation:

- les variétés à fibre ou «textiles» utilisées depuis des millénaires pour fabriquer tissus et cordages notamment.

- les variétés désignées comme «Chanvre indien» (d'après leur origine), produisant une sécrétion ou «résine» se présentant comme de fins cristaux (trichomes) adhérent aux inflorescences femelles et aux feuilles supérieures de la plante. Cette résine est riche en substances chimiques de la famille des cannabinoïdes, dont le THC qui est à l'origine des effets sur le système nerveux central.

La différence entre les formes à fibre et à résine n'est que floue: des variétés intermédiaires existent. La plus grande partie du cannabis produit aujourd'hui dans les pays occidentaux provient de croisements effectués à partir de variétés dont le cycle végétatif est court: la culture intérieure est plus rapide et aisée et la culture extérieure devient possible, même dans les régions tempérées [1].

A notre époque, le cannabis est donc l'une des drogues les plus populaires des années 1990. Le plus grand changement réside dans l'augmentation de sa puissance (avec une teneur en THC quatre à sept fois plus forte qu'auparavant, jusqu'à trente fois plus puissante notamment en Europe) et de son prix, dix à trente fois plus élevé depuis le début des années 1970 [2].

«L'herbe» (beuh, weed, marijuana, zamal, ganja) est issue des feuilles et des sommités fleuries des pieds femelles simplement séchés. Cette préparation peut être fumée pure ou mélangée à du tabac sous forme d'une cigarette artisanale (cône, joint, stick, pétard, tarpé, blaze...).

«Le Haschisch» (shit ou teuch, teuchi, chichon, pneu) est une préparation à base de résine de cannabis, d'usage extrêmement répandu et de teneur en THC plus élevée que sous forme d'herbe. Surtout fumé mélangé à du tabac, il est obtenu le plus souvent par tamisage manuel ou mécanique de la plante, les cristaux (trichomes) et la résine récupérée étant chauffés et comprimés en plaques, barrettes ou boulettes.

Attention néanmoins, cette drogue est largement coupée avec des substances comme le henné, du cirage, de la paraffine, voire même avec de l'huile de vidange ou du caoutchouc.

«L'huile» est une solution d'extrait d'herbe de cannabis ou de haschisch concentré après extraction par un solvant alcoolique. Ce liquide visqueux, verdâtre à noir, d'odeur caractéristique, est particulièrement concentré en THC. On l'utilise dans les pays occidentaux mélangé à du tabac, par inhalation (narghilé, chillum) ou dans des joints.

L'herbe et le haschisch peuvent également être ingérés sous forme de gâteaux appelés «spaces cakes» ou même fumés mélangés à d'autres drogues (cocaïne = *geek-joint*) [1].

B. Epidémiologie de la consommation de cannabis

Au moins 85 millions d'Européens adultes ont consommé une drogue illicite à un moment de leur vie. Ces personnes représentent environ un quart de la population adulte de l'Europe. La plupart (77 millions) a déclaré avoir consommé du cannabis.

Le cannabis est la drogue illicite la plus susceptible d'être consommée par les jeunes européens scolarisés [3]. Selon l'enquête ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and other Drugs) de 2011 [4], la consommation de cannabis au cours de la vie chez les jeunes de 15 et 16 ans s'échelonnait entre 6% en Norvège et 42% en République tchèque, juste devant la France à 39% [4]. De plus, le ratio garçons/ filles variait entre 1/1 et environ 2,5/1. Concernant la tendance générale en Europe, l'usage de cannabis chez les élèves a augmenté entre 1995 et 2003, a légèrement diminué en 2007 et est resté stable depuis lors. Au cours de cette période, une tendance notable a été la réduction de l'usage de cannabis dans bon nombre des pays qui faisaient état de niveaux élevés de prévalence lors des enquêtes antérieures. Dans le même temps, les niveaux d'usage de cannabis parmi les élèves ont augmenté dans une grande partie des pays d'Europe centrale et orientale, traduisant une certaine convergence dans l'ensemble de l'Europe.

On estime à 15,4 millions le nombre de jeunes Européens âgés de 15 à 34 ans (11,7% de cette tranche d'âge) qui ont consommé du cannabis au cours de l'année écoulée, dont 9,2 millions de jeunes dans la tranche d'âge des 15 à 24 ans (14,9%). L'usage de cannabis est généralement plus élevé chez les individus de sexe masculin. Les tendances à long terme chez les jeunes adultes correspondent globalement à celles constatées chez les jeunes scolarisés: diminution progressive de la consommation dans certains pays à prévalence faible, et baisse dans les pays à prévalence plus élevée.

La consommation quotidienne ou quasi quotidienne de cannabis se définit comme une consommation pendant au moins vingt jours au cours du mois précédant l'enquête. Les données issues de 22 pays montrent qu'environ 1% des adultes, soit au moins trois millions de personnes, déclarent faire un tel usage intensif du cannabis. Plus des deux tiers de ces personnes ont entre 15 et 34 ans et, dans cette tranche d'âge, plus des trois quarts sont de sexe masculin.

L'Europe, avec un âge moyen de première consommation de cannabis établi à 16 ans, a vu le nombre de patients entamant un premier traitement en lien avec le cannabis (en moyenne à 25 ans) augmenter d'environ 45 000 en 2006 à 60 000 en 2011 [3].

En France, au sein de la tranche d'âge 11-75 ans, 13,4 millions auraient expérimenté l'usage de cannabis en 2010, dont 3,8 millions au cours de l'année. On dénombre 1,2 million d'usagers réguliers et 550 000 usagers quotidiens [5].

Après une période de baisse entamée en 2002, l'expérimentation du cannabis à 17 ans se stabilise sur la période 2008-2011 [6].

Parmi ces jeunes métropolitains, l'âge moyen de l'expérimentation de cannabis est d'environ 15,2 ans. Ainsi, un peu plus de quatre jeunes sur dix (41,5%) disent avoir déjà eu l'occasion de consommer du cannabis [7].

D'ailleurs, en 2011, les jeunes Français de 15 et 16 ans consomment plus souvent du cannabis que les autres Européens du même âge (première position sur 36 pays pour l'usage au cours du mois).

En revanche, l'usage régulier fléchit et concerne 6,5% des jeunes français de 17 ans contre 7,3% en 2008, les garçons étant plus souvent concernés que les filles (9,5% contre 3,4%) [6]. Cette différence d'expérimentation entre les sexes n'est que peu significative; elle est en réalité masquée par la poursuite de la baisse de la consommation chez les garçons et une inflexion à la hausse chez les jeunes filles [7].

Pour des niveaux d'usage plus fréquents, les jeunes sont cinq à six fois plus nombreux à consommer que leurs aînés: 19,0% en ont consommé au cours des douze derniers mois, 10,7% au cours du dernier mois et 2,6% ont un usage quotidien [8].

En 2011, au vu des réponses au test de dépistage CAST (cannabis abuse screening test) [9], 18% des jeunes de 17 ans ayant consommé du cannabis au cours de l'année présentent un risque élevé d'usage problématique, voire de dépendance (23% pour les garçons et 13% pour les filles), ce qui correspond à 5% de l'ensemble des adolescents de cet âge (7% pour les garçons et 3% pour les filles) [10].

En France en 2010, parmi les adultes âgés de 18 à 64 ans, environ un tiers (33%) déclare avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Cette expérimentation est davantage le fait des hommes que des femmes (41% contre 25%) [5].

La consommation régulière, nettement moins fréquente, s'élève à 2,1% (3,4% chez les hommes et 0,9% chez les femmes), cette proportion s'avérant stable entre 2005 et 2010 [6].

Chez les 15 et 30 ans, 13% des femmes et 25% des hommes déclarent avoir consommé du cannabis au cours des douze derniers mois. Jusqu'à 30 ans, les opportunités d'accès au cannabis augmentent assez naturellement avec l'avancée en âge (48,6% parmi les 15-19 ans, 64,8% parmi les 20-25 ans, 67,3% parmi les 26-30 ans). L'expérimentation concerne ainsi 44,4% des 15-30 ans et 26,7% des 31-64 ans [8].

En 2011, la proportion de consommateurs réguliers de cannabis s'avère deux fois plus importante chez les jeunes de 17 à 25 ans que chez les personnes âgées de 26 à 44 ans. Parmi les personnes âgées de 45 à 64 ans, la consommation régulière de cannabis devient pratiquement inexistante.

La proportion de consommateurs de cannabis dans l'année parmi la population âgée de 18 à 64 ans est restée stable au cours des années 2000 [10] et l'usage actuel (dans les douze derniers mois) concerne 8% des 18-64 ans (11% des hommes et 5% des femmes), tandis que la proportion d'usagers au cours du mois (usagers récents) atteint globalement 4%. Ces usages touchent particulièrement les jeunes générations: 18% des garçons et 9% des filles de 18-25 ans sont des usagers récents (au cours du dernier mois), 9% et 4% respectivement sont des usagers réguliers [5], même si chez les jeunes, la consommation est orientée à la baisse depuis le début des années 2000 [10].

La proportion d'individus ayant expérimenté le cannabis est maximale entre 26 et 34 ans chez les hommes (64%), et diminue ensuite pour atteindre 13% entre 55 et 64 ans. Chez les femmes, la proportion d'expérimentatrices de cannabis se situe autour de 40% entre 18 et 34 ans pour diminuer à 7% entre 55 et 64 ans [5].

Dans un contexte global de stabilité des expérimentations de cannabis chez les 15-30 ans entre 2005 et 2010, certaines régions voient la diffusion du cannabis auprès des jeunes générations s'élargir ou, au contraire, reculer. Ainsi, la Bretagne et le Languedoc-Roussillon se distinguent par un niveau de diffusion du cannabis traditionnellement plus large que dans d'autres régions, et qui continue de progresser. À l'inverse, les régions PACA et Rhône-Alpes ne se singularisent plus, comme auparavant, par des prévalences d'expérimentation élevées. Par ailleurs, le niveau de diffusion du cannabis auprès des jeunes générations semble en recul en Picardie, et au contraire, a retrouvé un niveau proche de la moyenne dans le Nord-Pas-de-Calais, et en Champagne-Ardenne. Enfin, la région Rhône-Alpes se distingue du reste de la France par une baisse significative de l'expérimentation de cannabis par rapport à 2005.

En revanche, le niveau d'usage actuel de cannabis apparaît stable sur l'ensemble du territoire. Par rapport à l'ensemble des régions métropolitaines, seule la région du Limousin affiche une tendance significative à la baisse. Fait nouveau, l'Alsace, la Bourgogne et le Limousin apparaissent désormais parmi les régions sous-consommatrices de cannabis. Par contraste, la Bretagne, déjà sur consommatrice en 2005, l'est toujours en 2010.

Outre l'âge et le sexe, les facteurs associés à l'usage de cannabis tiennent à certains aspects bien identifiables du contexte de vie: la résidence en milieu urbain et la situation financière. Ainsi, le sentiment d'insécurité financière et, dans une moindre mesure, la taille de l'agglomération de résidence sont associés à la probabilité de consommer du cannabis, de manière assez analogue entre les sexes.

À l'inverse, l'avancée en âge va de pair, chez les femmes, avec une diminution de la propension à consommer du cannabis, alors que, chez les hommes, elle n'influe en rien sur les chances de consommer.

De même, la situation de chômage n'est associée à l'usage actuel que chez les hommes, pour qui elle constitue un facteur important de surconsommation. Par conséquent, le vieillissement et le chômage influent sur la consommation de cannabis d'une manière tout à fait spécifique chez les jeunes de sexe masculin, jusqu'à 30 ans [8].

En France en 2010 et 2011, la quasi-totalité des sites TREND signalent un accroissement de la circulation de cannabis à forte teneur en THC accessible par le biais de certains réseaux de diffusion connus des initiés. Il s'agit d'herbe, mais également de résine. La présence plus fréquente de ce cannabis plus pur est rapportée par des usagers aguerris, ce qui apporte un poids réel à ces allégations [11].

Même si le produit est majoritairement consommé dans l'Hexagone sous sa forme résine, l'herbe est de plus en plus prisée des consommateurs. La pratique de l'autoculture a pris de l'ampleur au cours de la dernière décennie: en 2010, 80 000 usagers déclaraient consommer uniquement le produit qu'ils cultivaient pour eux-mêmes.

Les Français approuvent très largement l'interdiction de la vente libre de cannabis (78%). Cependant, six Français sur dix considèrent que l'usage de ce produit pourrait être autorisé sous certaines conditions.

En 2010, on comptabilise près de 157 300 interpellations pour infraction à la législation sur les stupéfiants, dont 86% concernent des délits d'usage, principalement de cannabis [10].

Ces interpellations pour usage de cannabis, en léger recul par rapport à 2009 (- 2%), ont été multipliées par cinq depuis le début des années 1990. En dehors des affaires d'usage, les services de police et de gendarmerie ont effectué 15 302 interpellations pour usage-revente et trafic de cannabis

Les saisies de cannabis, de résine (51,1 tonnes) ou d'herbe (3,2 tonnes) sont tout de même en diminution.

Les grosses prises réussies par les forces de l'ordre ont conduit les trafiquants à rechercher de nouvelles voies d'approvisionnement et de transport, ce qui expliquerait notamment la baisse des quantités saisies depuis cinq ans.

Il faut en 2012, compter 6 euros pour un gramme de résine et 8 euros pour un gramme d'herbe. Le taux moyen de THC (principe actif) est également en augmentation, avec 12% pour la résine et 11 % pour l'herbe, du fait de l'augmentation importante de la proportion de variétés à forte teneur en THC (> 15%).

La proportion des français de 15 à 75 ans considérant la substance dangereuse dès l'expérimentation est de 54% en 2013.

En effet, au moins 38 000 personnes en 2010 ont été prises en charge, en raison de leur consommation de cannabis, dans des structures spécialisées en addictologie. Ce nombre comprend les personnes (à 80% des hommes) faisant un usage intensif de cannabis mais aussi les usagers occasionnels.

Les statistiques hospitalières portant sur les services de médecine, chirurgie et obstétrique comptabilisaient 1 082 séjours avec un diagnostic principal de troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de dérivés du cannabis en 2011 (871 en 2010, 641 en 2006).

En ce qui concerne la mortalité globale liée à la consommation de cannabis, quelques études font apparaître une surmortalité des usagers relativement aux non-usagers. Ces résultats, trop parcellaires, font l'objet de débats. Il n'a à ce jour pas été possible d'établir le rôle causal du

cannabis, dont l'usage est par ailleurs lié à d'autres prises de risques (sexuels, autres consommations...). La responsabilité de cette substance dans certaines pathologies est cependant avérée, en particulier dans le cancer du poumon, dont l'usage du cannabis multiplierait le risque par trois [6].

C. Mode d'action du cannabis

Lorsqu'un individu consomme le cannabis par inhalation, la drogue vaporisée est rapidement absorbée à travers les fins vaisseaux sanguins qui bordent les alvéoles pulmonaires et va se diffuser, grâce au système cardiovasculaire, à l'ensemble de l'organisme, mais également au système nerveux central, agissant ainsi plus rapidement que par n'importe quelle autre voie d'administration (les effets sont ressentis sept à dix secondes après l'inhalation).

Moins fréquent mais existant, les individus qui utilisent le cannabis par voie orale (space cake...): la drogue ingérée traverse l'appareil digestif pour être ensuite absorbée par les capillaires sanguins de la paroi de l'intestin grêle. Evidemment, la drogue doit résister aux enzymes salivaires et à l'acidité gastrique avant de pouvoir atteindre le système nerveux central via la circulation sanguine, si bien que les effets sont retardés (au moins trente minutes après l'ingestion) [2].

Après une consommation de cannabis, le THC se fixe à des récepteurs spécifiques appelés récepteurs des cannabinoïdes. C'est cette réaction dans le cerveau qui est à l'origine des effets psychoactifs du cannabis et qui est responsable des effets ressentis par l'utilisateur [12].

Il ne faut pas négliger le fait que le THC, en raison de sa très forte séquestration dans les graisses (20% du THC absorbé se fixe aux tissus graisseux), aura une demi-vie de deux à trois mois. Cette lente rediffusion du THC des graisses et autres tissus vers le sang explique la lenteur de son élimination.

Ainsi, on peut retrouver un test salivaire au THC positif jusqu'à six à neuf heures après la consommation [13]; la présence de THC et de ses métabolites dans le sang jusqu'à sept jours après la consommation [14]; la présence d'un métabolite du THC (THC-COOH) dans les urines jusqu'à 27 jours après la consommation chez un usager chronique; et enfin, la présence de THC et de ses métabolites dans les cheveux jusqu'à plusieurs mois après la consommation (preuve d'une exposition répétée ou chronique au cannabis) [13].

Plus précisément, le THC exerce son activité en se fixant à des récepteurs spécifiques, dits récepteurs aux cannabinoïdes (récepteurs CB), découverts en 1980: ce mode d'action n'est cependant pas exclusif, le THC étant très hydrophobe, il va également s'insérer au niveau des membranes cellulaires composées de phospholipides et y perturber les échanges ioniques, phénomène responsable de «l'ivresse» cannabique (comparable à l'ivresse éthylique).

Les récepteurs CB₁ sont essentiellement exprimés dans le système nerveux central et périphérique, mais aussi dans les testicules, l'utérus, le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules de la rétine, les adipocytes et les cellules endothéliales (vaisseaux sanguins). Au niveau du cerveau, ces récepteurs sont concentrés dans différentes structures du système limbique et jouent donc à ce titre, un rôle majeur dans la régulation des émotions: leur abondance et leur interaction avec la dopamine (neuromédiateur impliqué notamment dans le contrôle des conduites émotives) expliquent en partie les propriétés hédonistes euphorisantes du cannabis. Ces récepteurs sont aussi présents dans le cortex et surtout l'hippocampe (structure cérébrale impliquée dans le processus de mémorisation), ce qui explique les troubles cognitifs et les troubles de la mémoire causés par une prise chronique de cannabis. Enfin, les récepteurs CB₁ du système thalamocortical (fibres nerveuses reliant le thalamus au cortex), ou système relai des informations sensorielles d'origine périphérique, sont probablement en rapport avec la modification des perceptions sensorielles évoquée par

les usagers de cannabis. En revanche, aucun de ces récepteurs n'est exprimé au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaires et respiratoires, d'où l'absence de toxicité somatique aiguë des dérivés du cannabis.

Les récepteurs CB₂ localisés uniquement dans les tissus périphériques sont essentiellement exprimés dans les cellules du système immunitaire et ne participent donc pas à l'action psychotrope du THC.

A noter que depuis les années 1990, l'existence de ligands endogènes des récepteurs aux cannabinoïdes, c'est-à-dire d'endocannabinoïdes (substances produites par notre propre organisme et agissant comme les cannabinoïdes), est acquise. Les principaux sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG): ce sont des composés lipidiques, massivement libérés dans divers tissus notamment le système nerveux central, où ils contribuent à la modulation de la neurotransmission [1].

D. Les effets cliniques du cannabis

Les effets de l'usage de cannabis sont liés à de nombreux paramètres :

- tout d'abord la vulnérabilité de l'individu au niveau somatique comme psychique, très certainement liée à son patrimoine génétique
- la quantité de drogues utilisée, sa concentration en THC, son mode d'utilisation et l'éventuelle association à d'autres substances psychoactives
- enfin, le contexte de la consommation: entraînement social, conduite automobile ou d'engins...

Les effets du cannabis sont regroupés d'une part en manifestations psychiques et d'autre part en manifestations physiques sachant que chacun de ces effets est hiérarchisé en fonction du degré d'imprégnation par la drogue (usage ponctuel ou fréquent, isolé ou non). Il est important d'insister sur le fait que le THC n'est éliminé que lentement de l'organisme car il demeure fixé dans les tissus riches en lipides, dont le système nerveux central [1].

Lors d'une consommation de cannabis à court terme, c'est-à-dire de façon ponctuelle, on observe des manifestations psychiques assez diversifiées: l'utilisateur va se sentir euphorique ou au contraire craintif voir anxieux. Chez certaines personnes, le cannabis rime avec détente alors que pour d'autres, il incite à la volubilité. De plus, la marijuana provoque très fréquemment une distorsion des sens et de la perception (pseudo-hallucination voire même hallucination à proprement dite, altération du goût, de l'ouïe, de l'odorat...), adorée par certains, détestée par d'autres.

La consommation répétée de cannabis, même à court terme, va entraîner des effets psychoactifs, ce qui n'est pas toujours le cas lors d'une première consommation. Parmi ces effets, on retrouve des troubles de l'humeur (anxiété, euphorie, paranoïa, rires spontanés...) et des troubles cognitifs (perte de mémoire à court terme, désorientation temporelle, augmentation du temps de réaction, troubles de la coordination, perte d'habileté motrice, somnolence, vertige...) [12].

Au long terme, les signes psychiques dominent largement le tableau et correspondent en réalité à l'exacerbation des signes observés lors d'un usage ponctuel de cannabis.

On observe donc toujours des troubles de l'humeur qui se traduisent le plus souvent par un état dépressif (généralement préexistant chez 30 à 50% des consommateurs) mais aussi par une anxiété généralisée voire même des crises d'angoisse aiguë (attaque de panique). En effet, le cannabis est une substance anxiolytique qui peut donc améliorer la symptomatologie des

anxieux chroniques et pourtant, la survenue de troubles anxieux aigus, paradoxale certes, est fréquente et motive généralement l'arrêt de la consommation.

Les troubles cognitifs sont également toujours présents à titre de perturbations de la mémoire et de troubles neuropsychologiques se traduisant notamment par un allongement du temps de réaction. Néanmoins, ils sont beaucoup plus difficiles à repérer car ils accompagnent continuellement l'individu dans sa consommation régulière de cannabis.

Enfin, et ce phénomène est typique de l'utilisateur régulier, un syndrome amotivationnel caractérisé par un désinvestissement et une perte d'intérêt pour l'ensemble des activités quotidiennes est très souvent observé.

Le cannabis est aussi responsable de manifestations physiques qui divergent en fonction du profil du consommateur.

Lors d'un usage occasionnel, la toxicité du cannabis est faible. Les principaux effets indésirables sont une hyperhémie conjonctivale (yeux «rouges») et une dilatation pupillaire modérée. Néanmoins, d'autres signes plus spécifiques peuvent être observés, telles des allergies respiratoires (asthme, toux...) découlant des effets irritants de la fumée, une accélération du rythme cardiaque associée à de l'hypotension orthostatique, des pathologies vasculaires (artériopathies) mais également des signes digestifs lorsque le cannabis est utilisé par voie orale, à titre de crampes gastriques, ballonnements, troubles du transit...

Au cours d'un usage régulier, même si les troubles physiques sont limités par rapport à d'autres drogues, il est important de souligner les conséquences de la consommation de cannabis, généralement associé au tabac pour être fumé, sur la fonction respiratoire. On observe une altération fonctionnelle des voies respiratoires affectant préférentiellement les bronches (enrouement chronique, toux, bronchite chronique). Il est aussi acquis que l'inhalation de la fumée du cannabis augmente le risque d'infection pulmonaire et de cancer respiratoire, le volume des bouffées de fumée inhalées beaucoup plus profondément (pour un meilleur passage du THC dans le sang) étant 60% plus important que lorsqu'un individu fume du tabac. Enfin, un usage prolongé de cannabis diminue la capacité du sang à transporter de l'oxygène vers les tissus, et contrairement à un usage ponctuel, peut provoquer une baisse du rythme cardiaque.

On ne peut néanmoins passer au travers des nombreux travaux consacrés aux «psychoses» induites par le cannabis. Nombre de professionnels de santé distinguent trois états pathologiques différents:

- le syndrome confusionnel aigu lors d'usage isolé de forte quantité de cannabis pendant une période prolongée. Il se traduit par des altérations sensorielles, des troubles de la mémoire récente, des idées délirantes de persécution, une humeur changeante, une irritabilité voir même de l'agressivité

- le syndrome schizophréniforme lors d'un usage prolongé de fortes doses de cannabis. Il a pour caractéristique un vécu paranoïde, avec des sensations de persécution et un sentiment d'hostilité à l'égard de l'entourage, engendrant une certaine méfiance. Il n'y a en revanche aucun trouble de la conscience ni de l'attention, et aucun trouble de la pensée comme dans la schizophrénie.

- le trouble psychotique chronique évoluant de manière cyclique sur des mois ou des années avec un rythme variable. Il se manifeste par une symptomatologie durable (manifestations paranoïaques, idées délirantes de persécutions, passages à l'acte violent...) dominée par des signes déficitaires (négligence de soi, léthargie, appauvrissement intellectuel avec troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire) [1].

E. Tolérance et dépendance au cannabis

L'accoutumance à la marijuana survient de façon rapide et spectaculaire. Bien que des utilisateurs chroniques de fortes doses puissent reconnaître les effets de faibles concentrations de THC dans leur organisme, ils sont capables de tolérer des concentrations beaucoup plus élevées sans éprouver certains des effets émotionnels et psychiques les plus intenses qu'éprouve un utilisateur novice. Nombreux sont les fumeurs de cannabis qui admettent ne plus arriver à «planer» à force de fumer encore et encore sans limites.

Les années 1990 nous ont fait prendre conscience de façon différente du potentiel de dépendance du cannabis. Aujourd'hui, nombre sont les personnes qui fument cette drogue de manière chronique, compulsive et ont du mal à interrompre son utilisation. Comme beaucoup d'autres drogues entraînant une dépendance (cocaïne, héroïne, alcool, tabac...), la marijuana a la capacité d'induire un usage compulsif en dépit des conséquences que cela peut avoir sur la vie de l'utilisateur.

En effet, il est aujourd'hui démontré que l'utilisation chronique de cannabis provoque un léger syndrome de sevrage physique en cas d'arrêt; les symptômes comportant des maux de tête, de l'anxiété, un état dépressif, une agitation, des troubles du sommeil, le besoin incessant de drogue et une certaine irritabilité. Ces problèmes peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du produit [2].

Le traitement du sevrage cannabique se fait aujourd'hui par un abord cognitivo-comportemental; il n'y a pas de traitement médicamenteux spécifique actuellement validé dans cette indication, même si les traitements symptomatiques se démocratisent (les anxiolytiques en cas de crises d'angoisses, les antidépresseurs dans les états dépressifs, les neuroleptiques en cas de «psychose» cannabique...) [15].

Le cannabis est une drogue d'initiation dans le sens où ceux qui l'utilisent se lieront probablement avec d'autres usagers de marijuana (ou d'autres drogues), si bien que les occasions de faire des expériences seront plus fréquentes [2].

F. Données concernant des intoxications avec le cannabis

Une étude du NIH (National Institute of Health) analyse les relations entre la consommation de drogues illicites et le recours aux services de santé (Urgences, hospitalisation ou soins médicaux) pour cause de blessures ou de préjudices, sur l'ensemble du territoire américain, y compris les îles d'Hawaï et l'Alaska.

Cette étude est réalisée en relation avec le NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) et consiste à analyser deux échantillons :

- Echantillon 1: entre 2001 et 2002, 43 093 personnes de 18 à 60 ans sont interrogées. Il y aura 81% de réponses.

- Echantillon 2: entre 2004 et 2005, 34 093 personnes de l'échantillon 1 sont réinterrogées. Il y aura 24 312 réponses (soit environ 71%) dont 11 253 hommes et 13 059 femmes.

Il ressort de cette enquête que le cannabis est la substance illicite la plus utilisée par les deux sexes, lors d'une hospitalisation pour blessure ou préjudice: 5% des hommes et 2% des femmes sont concernés exclusivement dans chaque vague [16].

Dans une autre étude de 2004 sur «la mortalité liée à l'usage de drogues illicites», l'OFDT [17] a interpellé quasiment 20 000 individus consommateurs de marijuana, d'âge moyen de

22 ans avec une proportion d'hommes plus élevée (92%) que de femmes. Parmi ces individus, beaucoup de lycéens et d'étudiants (23%) mais aussi de chômeurs (53%).

Même si, pour l'usage de cannabis, les résultats en terme de mortalité peuvent être largement biaisés par la présence de consommateurs cachés de substances à plus haut niveau de risques, il a été mis en évidence une baisse significative des taux bruts de mortalités entre les périodes de 1992 à 1993 et de 1996 à 1997. De plus, la mortalité des consommateurs de cannabis concernent plus les hommes que les femmes même s'il a été observé dans les deux années qui ont suivi l'interpellation que les écarts de mortalité entre les deux sexes n'étaient pas significativement différents.

La plus faible mortalité de la cohorte française par rapport aux autres pays pourrait s'expliquer non seulement parce que les études étrangères reposent le plus souvent sur un recrutement d'usagers entrant en contact avec des structures de soins, mais également par le fait que ce recrutement est réalisé la plupart du temps dans des grandes villes où les taux de mortalité sont probablement plus élevés.

Il est également démontré qu'environ trois consommateurs de cannabis décédés sur quatre sont des chômeurs ou des sans profession. Les lycéens et étudiants sont à l'inverse sous-représentés dans les décès dus à la consommation de cannabis (10,8% des décès contre environ 23% des personnes interpellés). La catégorie des ouvriers est, quant à elle, autant représentée dans les décès que dans les interpellations, contrairement aux employés et autres catégories d'actifs qui sont, eux, nettement sous-représentés.

Les personnes ayant été interpellées de façon homogène sur le territoire français, on peut constater que les décès de ces consommateurs de cannabis sont répartis de façon relativement égalitaire sur l'ensemble du territoire français même si deux régions enregistrent tout de même plus de 10% des décès : la région Rhône-Alpes et surtout, l'Ile-de-France.

Les décès sont essentiellement dus à des traumatismes de cause extérieure, des empoisonnements, des accidents de la circulation, des suicides, mais aussi à des infections (SIDA...) et des surdoses concernant surtout les polyconsommateurs, de cannabis et d'opiacés.

Pour conclure, il apparaît donc difficile d'approcher la mortalité liée à la consommation de cannabis à partir des résultats d'une cohorte de personnes interpellées pour usage de cette drogue compte tenu d'une part, de la rareté des décès dans cette population de jeunes et d'autre part, les quelques décès de consommateurs cachés d'héroïne (ou autre) pouvant modifier les résultats. Il serait également crucial de pouvoir disposer d'informations sur les consommations d'autres produits, ce qui ne paraît possible que dans des études de cohorte reposant sur des personnes vues dans les centres de soins.

Enfin, on a pu voir à quel point les comparaisons avec les cohortes étrangères étaient difficiles. L'existence d'études de cohorte de consommateurs de drogues illicites vus dans les centres de soins dans la plupart des pays de l'Union européenne constitue une très forte incitation pour la mise en place d'une étude de ce type en France [17].

II. L'héroïne et les médicaments de substitution aux opiacés



A. Origines et présentation de l'héroïne et des médicaments de substitution aux opiacés (MSO)

1. Héroïne

La morphine et l'héroïne sont deux substances opiacées qui ont des activités pharmacologiques qualitativement comparables. L'héroïne ou diacétylmorphine, fut synthétisée en 1874 par le chimiste anglais C.R.A Wright à Londres, et introduite en médecine dès 1898 par le chimiste Allemand Heinrich Dreser comme médication « héroïque » de la tuberculose, de part ses propriétés antalgiques et antitussives : elle fut alors commercialisée sous le nom d' Heroin® [1].

C'est une substance psychoactive synthétisée à partir de la morphine, qui elle-même est extraite à partir d'une variété particulière de plante : le Pavot Blanc ou Pavot à Opium (*Papaver somniferum album*). En effet, l'extraction de la résine [18] (ou latex) du fruit du Pavot, aussi appelé capsule [19], donne l'opium, qui, après ajout d'ammoniaque ou d'acide chlorhydrique, se transforme en morphine «base», à laquelle on ajoute de l'anhydride acétique pour obtenir l'héroïne «base». Cette héroïne sous forme de base est ensuite transformée par action de l'acide chlorhydrique en héroïne pure [18], fine poudre cristalline blanche, amère [20], très concentrée et dangereuse. Néanmoins, l'héroïne retrouvée dans la rue est coupée, et peut se présenter sous différentes couleurs (blanche, brune, beige, rose, grise...) et appellations (rabla, came, meca, tar, dré, meumeu, schnouff, blanche, smack, horse, cheval, brown sugar [18], black tar [21]...).

Dans la majorité des cas, les produits de coupe sont neutres et sans danger (glucose, lactose...) même si parfois, l'héroïne peut être mélangée à de la caféine et du paracétamol, favorisant son passage à travers les poumons sous forme inhalée, ou encore à des médicaments tranquillisants (barbituriques, benzodiazépines...), renforçant son effet de dépression respiratoire et favorisant le risque d'overdose [18].

Les modalités de fabrication de l'héroïne influent sur sa composition, sur ses qualités physicochimiques et donc sur ses modes d'administration [22].

L'héroïne «base» est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques et se présente souvent sous forme de poudre brune. L'héroïne sous la forme «sel», moins courante [19] car d'une grande pureté [23], est insoluble dans les solvants organiques mais soluble dans l'eau et se présente sous forme de poudre blanche [19].

L'héroïne est en général injectée par voie intraveineuse, on parle alors de «fix» ou de «shoot». Elle est placée dans une cuillère, mélangée avec de l'eau et un diluant acide dans le cas de l'héroïne brune. La préparation est aspirée dans une seringue munie d'un filtre (ou coton). Certains utilisateurs l'injectent en association avec de la cocaïne : on parle alors de *speedball*. L'héroïne brune peut aussi être fumée mélangée à du tabac dans une pipe à eau, une pipe classique, ou sous forme de cigarette. Elle peut aussi être inhalée d'une façon particulière appelée « chasser le dragon ». Ce mode d'usage consiste à déposer l'héroïne dans un papier d'aluminium et chauffer le tout à l'aide d'un briquet. L'évaporation produite est inspirée à

l'aide d'une paille afin d'absorber une grande quantité de produit en une seule inhalation. Enfin, l'héroïne peut également être sniffée [21].

2. MSO

En France, les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) constituent la principale modalité de soins des dépendances à l'héroïne et s'inscrivent dans le cadre d'une prise en charge globale, médicale, psychologique et sociale.

Apparus dans le début des années 1990, leur mise en place s'est véritablement développée devant la nécessité de faire face à l'épidémie liée au VIH et à la survenue de surdoses mortelles en nombre important. À l'origine, la prescription de la Méthadone® s'est exclusivement effectuée au sein de centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST, et de CSAPA: Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). En 1995, la prescription des traitements de substitution à la Méthadone® par des médecins de ville a été autorisée, en relais de traitements initiés par un CSST. Depuis 2002, tout médecin hospitalier et tout médecin travaillant dans une unité de consultations et de soins ambulatoires en milieu carcéral peut initialiser un traitement par la Méthadone®. Cette dernière est inscrite sur la liste des stupéfiants et peut être prescrite pour quatorze jours. La délivrance est fractionnée par périodes de sept jours, sauf mention contraire expresse du prescripteur.

Faisant le constat que l'accès aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) dans les centres spécialisés était insuffisant par rapport aux besoins, une offre thérapeutique, parallèle à la Méthadone®, s'appuyant sur la buprénorphine haut dosage (BHD) (Subutex®) a été instaurée à partir de 1996. Les modalités d'initiation et de prescription sont plus souples que celles de la Méthadone® : la BHD peut être prescrite par tout médecin, sans condition particulière d'exercice, pour une durée maximale de 28 jours sans renouvellement, avec une délivrance fractionnée en périodes de sept jours sauf mention contraire expresse du prescripteur. Cette large accessibilité, même si la BHD suit elle aussi le registre des stupéfiants, constitue une spécificité française.

L'introduction des traitements de substitution a grandement contribué à l'amélioration de la santé et de la situation des usagers de drogues en France. Par ailleurs, le nombre d'usagers qui s'injectent des drogues a nettement baissé et l'accès aux soins pour leurs problèmes de drogues et de maladies virales s'est fortement amélioré. Enfin, l'usage d'héroïne a considérablement chuté et le ressenti des patients quant à la qualité de leur vie s'améliore [24].

Même si l'impact de ces MSO auprès des personnes dépendantes aux opiacés est clairement très positif près de 15 ans après leur mise sur le marché, des mésusages ont aussi pu voir le jour, rendant nécessaire un suivi de la prescription de ces produits [25].

Si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent un usage abusif ou un mésusage (sur la base de critères intégrant notamment les quantités prescrites et le nombre de prescripteurs), la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse d'assurance maladie (article L.324-1 du code de la sécurité sociale). Ce protocole devra être signé par le patient [26].

B. Epidémiologie de la consommation d'Héroïne et des MSO

1. Héroïne

En 2009, la quantité totale d'héroïne saisie dans le monde s'élevait à 76 tonnes avec, l'année suivante, une estimation de la production mondiale n'atteignant pas moins de 396 tonnes [27].

Les pays producteurs tels la Birmanie, approvisionnent, principalement en héroïne sous forme de sel («blanche», rare et d'une grande pureté), les marchés de l'Asie de l'Est et du Sud-est, le Pakistan et le Laos. Quant au Mexique et à la Colombie, ils sont considérés comme les principaux fournisseurs des Etats-Unis.

L'héroïne consommée en Europe provient pour l'essentiel d'Afghanistan, qui est la principale source de production mondiale d'opium illicite. Elle pénètre en Europe par deux axes principaux : - la traditionnelle «route des Balkans» où l'héroïne produite en Afghanistan, passe par le Pakistan, l'Iran et la Turquie et emprunte ensuite divers pays de transit ou de destination, principalement situés en Europe de l'Ouest et du Sud.

- la «route de la soie», qui traverse l'Asie centrale en direction de la Russie.

Quoi qu'il en soit, la consommation d'héroïne en Europe depuis les années 1970 est étroitement associée à des problèmes sociaux et de santé publique. Aujourd'hui, l'héroïne représente encore la part la plus importante de la morbidité et de la mortalité liées à la consommation de drogue dans l'Union européenne [27].

L'Europe a connu plusieurs vagues d'addiction à l'héroïne, la première ayant touché de nombreux pays d'Europe occidentale à partir du milieu des années 1970 et la deuxième ayant affecté l'Europe centrale et orientale entre le milieu et la fin des années 1990. Malgré des variations dans les tendances au cours de la dernière décennie, dans l'ensemble, les entrées dans l'usage d'héroïne semblent aujourd'hui reculer. Les consommateurs d'héroïne représentent 48% des patients entrés en traitement spécialisé en 2011 en Europe (197 000 patients) et environ 30% de ceux entrés en traitement pour la première fois. En termes de tendance, le nombre global de nouveaux patients héroïnomanes recule en Europe, étant passé d'un pic de 59 000 en 2007 à 41 000 en 2011, avec des diminutions plus marquées dans les pays d'Europe occidentale. Dans l'ensemble, il semble donc que les entrées dans l'usage d'héroïne soient en recul, une évolution qui se traduit au niveau des demandes de traitement dont l'âge moyen d'entrée est de 35 ans [3].

En 2010 en France, un demi-million d'individus âgés de 11 à 75 ans auraient expérimenté au moins une fois dans leur vie l'usage d'héroïne [5].

Les régions les plus prisées pour la consommation d'héroïne sont l'Ile de France, la région Nord et PACA [17].

La première expérimentation d'héroïne interviendrait en moyenne à 20,2 ans [8], contre 22 ans dans les autres pays européens [3].

La proportion d'expérimentateurs d'héroïne, après une hausse entre 2005 et 2008, est en diminution chez les jeunes métropolitains de 17 ans. Elle concerne 0,9% d'entre eux en 2011 (1,0% des garçons et 0,8% des filles) [6].

Aucune différence significative n'est donc faite, quant à l'expérimentation de l'héroïne, entre les filles et les garçons. De plus, entre les années 2008 et 2011, on constate même une baisse de cette pratique chez ces jeunes individus [7].

La prévalence de l'expérimentation de l'héroïne concerne 1,2% des 18-64 ans, essentiellement des hommes (1,9% d'hommes vs 0,6% de femmes), avec une nette sur consommation entre 26 et 34 ans.

Entre 2005 et 2010, la proportion d'expérimentateurs d'héroïne a augmenté de manière significative (de 0,9% à 1,2%).

L'usage au cours de l'année 2010 ne touche en revanche que 0,2% [5] (soit 90 000 personnes) [6] de la population française des 18-64 ans, avec quatre fois plus d'hommes que de femmes concernés, ayant essentiellement entre 18 et 34 ans [5].

Toujours en 2010, la prévalence de l'expérimentation de l'héroïne chez les français de 15 à 30 ans est de 1,4% (2,1% chez les hommes vs 0,7% chez les femmes). Au-delà, on insistera sur le fait que 1,1% des 31-64 ans ont expérimenté l'héroïne.

L'usage actuel d'héroïne quant à lui, concerne en 2010, 0,5% seulement des 15-30 ans, avec neuf fois plus d'hommes (0,9%) que de femmes (0,1%) concernés. Au-delà de 30 ans, cet usage devient infime.

La proportion d'expérimentateurs d'héroïne entre 2005 et 2010 en France, a également augmenté de manière significative chez les 15-30 ans (de 0,9% à 1,4%) et concerne en 2010, trois fois plus d'hommes (2,1%) que de femmes (0,7%).

L'usage actuel d'héroïne a donc connu une hausse non significative entre 2005 et 2010, les consommations restant à des niveaux très bas, en grande partie circonscrites aux hommes et à des contextes sociaux bien spécifiques.

L'héroïne se singularise en revanche par une hausse importante du niveau d'expérimentation, qui ne se traduit pourtant pas par une élévation de l'usage actuel. Elle semble donc avoir bénéficié d'une plus large diffusion au cours de la dernière décennie, sans que cela conduise à des niveaux d'usage plus régulier de ces produits [8].

En 2009, la pureté moyenne de l'héroïne brune était comprise entre 16 et 32% dans la plupart des pays européens. Son prix de vente au gramme, plus élevé dans les pays nordiques (95 à 135€ pour la Suède et le Danemark), se stabilise entre 40 et 62€ dans le reste de l'Europe [27]. En France, depuis 2000, le prix moyen de l'héroïne brune, après une chute de 59€ à 40€ le gramme en 2011, puis une brève période de stabilité, semblerait à nouveau en diminution [11]. Les observations ethnographiques de terrain mettent en évidence une augmentation de la disponibilité de l'héroïne sur le territoire français dans la seconde moitié des années 2000 [10], avec en 2012, des échantillons d'héroïne brune saisis par la police présentent un taux de pureté moyen de 7%, soit une nette diminution par rapport à l'année précédente. Ce phénomène s'expliquerait par une pénurie du produit, observée dans d'autres pays européens [6].

En effet, depuis 2006, l'ensemble des observateurs du dispositif TREND situés dans l'espace urbain (à l'exception de Marseille) font état d'une hausse régulière de la disponibilité perçue de l'héroïne brune. En 2009, cette tendance est confirmée par des sites comme Rennes, Paris et Lille et par l'OCRITIS, qui constate pour sa part que la disponibilité de l'héroïne s'accroît dans l'ensemble de l'hexagone [28].

Par ailleurs, les usagers interrogés dans le cadre de l'enquête SINTES/Héroïne en 2011 [29] sont 71 % à déclarer n'éprouver aucune difficulté particulière à se procurer la substance en France [30]. Quoi qu'il en soit, les saisies demeurent élevées puisqu'elles se situent à un niveau proche de la tonne (970 kg) en 2009 en France, soit le troisième niveau le plus haut jamais atteint depuis 1995.

Cette disponibilité et accessibilité en hausse est favorisée par le dynamisme de réseaux importateurs, par ailleurs de plus en plus multiscartes, et de micro-réseaux se rendant directement dans les pays frontaliers où l'héroïne est stockée (Belgique, Pays-Bas) [28].

Entre 2008 et 2013, la perception de la dangerosité de l'expérimentation d'héroïne en France est en léger repli, de 91% à 90% chez les 15-75 ans [6] et les surdoses continuent de constituer la principale cause de décès des usagers problématiques de drogues sur le territoire mais aussi dans l'ensemble de l'Europe. Les opiacés, et plus particulièrement l'héroïne ou ses métabolites, sont impliqués dans la majorité des décès dus à la drogue signalés en Europe, souvent en combinaison avec d'autres substances, comme l'alcool ou les benzodiazépines. Environ 90% des décès par surdose déclarés en Europe surviennent chez des personnes de plus de 25 ans, et l'âge moyen des personnes décédées est en augmentation, ce qui indique un vieillissement de la cohorte des usagers d'opiacés à problèmes. La plupart des décès par

surdose (80%) surviennent chez des hommes [3]. En France, l'héroïne est en cause dans 15% des décès par surdose en 2011 [10].

Les «usagers problématiques de drogues» sont définis par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) comme des usagers de drogues par voie intraveineuse ou usagers réguliers d'opiacés (héroïne...), cocaïne ou amphétamines durant l'année passée parmi les 15-64 ans. En 2012, la substance la plus consommée un mois donné par ces usagers est l'héroïne (31% des cas) [6].

En 2010, plus de 70% des patients accueillis dans les CAARUD (centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques) ont consommé au moins un opiacé au cours du mois. Parmi eux, 31,3% consomment de l'héroïne au cours d'un mois donné et moins d'un quart en prend quotidiennement. Le mode d'administration prédominant de l'héroïne pour les usagers vus dans les structures de réduction des risques reste l'injection. En 2010, la part des usagers d'héroïne fréquentant les CAARUD qui ont injecté cette substance au cours du mois atteint 60% mais diminue progressivement au profit du sniff (42,0%) et de la «chasse au dragon» (28,9 %).

Parmi les personnes vues dans les CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) accueillant majoritairement des usagers de drogues illicites en 2011, près de 40% sont prises en charge à titre principal pour un problème de consommation d'opiacés. Dans 77 % des cas, c'est l'héroïne qui est principalement en cause [10].

Les antécédents psychiatriques se rencontrent souvent chez les personnes prises en charge pour leur usage d'héroïne: 37% d'entre elles ont déjà été hospitalisées pour un problème psychiatrique. Ces personnes se trouvent dans une situation socio-économique encore plus défavorable que les autres.

Le nombre d'interpellations pour usage d'héroïne a été divisé par quatre entre 1995 et 2003, pour augmenter ensuite. En 2010, leur nombre progresse de 2% par rapport à l'année précédente.

Les hommes interpellés pour usage d'héroïne ont un risque global de décès cinq fois plus élevé que leurs homologues. Pour les femmes, ce risque est multiplié par neuf. Les surdoses, une mortalité liée au SIDA et aux hépatites B et C, une exposition accrue aux accidents de la route, aux suicides et aux pathologies des appareils circulatoire, respiratoire et digestif expliquent cette surmortalité [6].

Alors que l'usage d'héroïne se renforce parmi les populations «traditionnelles», les observateurs du réseau TREND notent un élargissement de la consommation en direction de groupes de plus en plus hétérogènes: des usagers du milieu festif où l'utilisation de l'héroïne vient «adoucir la descente des stimulants» ; des jeunes usagers des quartiers populaires; ou des usagers socialement bien insérés, qui prennent l'héroïne pour ses effets spécifiques en tentant de gérer par eux-mêmes l'apparition d'une dépendance.

Ces phénomènes sont largement favorisés par un contexte où l'image du produit s'améliore et l'usage se dédramatise. Certains observateurs rapportent ainsi que les dealers présents dans les free parties et les teknivals ont de moins en moins besoin d'utiliser l'appellation «rabla», qui était destinée à «masquer» la nature réelle du produit, pour vendre de l'héroïne [28].

2. MSO

Les traitements de la dépendance aux opiacés, basés sur le sevrage et sur la substitution, sont disponibles dans tous les États membres de l'Union Européenne, en Croatie, en Turquie et en Norvège. Le nombre total de consommateurs d'opiacés recevant un traitement de substitution dans l'UE, en Croatie et en Norvège est estimé à 700 000 personnes (690 000 dans les États membres de l'UE) en 2009 contre 650 000 en 2007 et près d'un demi-million en 2003.

Globalement, on estime que près de la moitié des usagers d'opiacés à problèmes de l'UE ont accès à un traitement de substitution, soit un niveau comparable à ceux déclarés par l'Australie et les Etats-Unis, mais supérieur à celui du Canada. La Chine rapporte des niveaux sensiblement plus bas, tandis que la Russie, en dépit du fait qu'elle recense le nombre estimé le plus élevé d'usagers d'opiacés à problèmes, n'a pas introduit ce type de traitement. L'offre accrue de traitements de substitution pourrait être liée à plusieurs facteurs, tels qu'une réaction à des niveaux élevés d'usage de drogue par injection et de transmission du VIH et de l'hépatite C qui y est associée, l'alignement sur la stratégie antidrogue de l'UE et le financement de projets pilotes par des organisations internationales comme le Fonds mondial et l'ONUDC (Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime) [27].

En Europe, en plus de connaître des problèmes de santé, les consommateurs d'opiacés entrant en traitement de substitution sont plus souvent sans abri, au chômage et ont un niveau d'étude inférieur aux usagers d'autres drogues. En 2011, près des trois quarts des patients en traitement de substitution aux opiacés reçoivent de la Méthadone®, la BHD étant administrée à la plupart des autres patients. Cette dernière substance est le principal médicament de substitution dans cinq pays d'Europe (France, Turquie, Grèce, Bulgarie et République Tchèque) [3].

En France en 2010, parmi les 15-30 ans, le Subutex® et la Méthadone®, ont été expérimentés par seulement 1,0 % et 0,5 % des, mais touchent principalement un public très précarisé, difficilement joignable par de telles enquêtes en population générale. L'expérimentation de ces MSO au sein de cette tranche d'âge concerne beaucoup plus les hommes (1,6% pour le Subutex® et 0,6% pour la Méthadone®) que les femmes (0,5% pour le Subutex® et 0,3% pour la Méthadone®). De plus, l'expérimentation est maximale chez les 26-30 ans pour le Subutex®, et, plus précocement, chez les 20-25 ans pour la Méthadone®.

Au-delà de 30 ans, l'expérimentation des MSO reste présente et concerne 0,4% des 31-64 ans pour le Subutex® et 0,2% pour la Méthadone®.

L'usage actuel des MSO est quant à lui plus faible et ne touche que 0,5% des 15-30 ans pour le Subutex® contre 0,2% pour la Méthadone®. Cet usage est beaucoup plus présent chez les hommes (0,8% pour le Subutex® et 0,3% pour la Méthadone®) que chez les femmes (0,3% pour le Subutex® et 0,1% pour la Méthadone®) au sein de cette tranche d'âge.

Au-delà de 30 ans, l'usage actuel de TSO est faible et ne représente que 0,1% des 31-64 ans.

En 2010, l'âge moyen d'initiation au Subutex® et à la Méthadone® est respectivement de 21,1 et 20,7 ans [8].

Les régions où les effectifs de patients bénéficiant de BHD sont les plus élevés sont les régions du Nord de la France (Nord, Pas-de-Calais), de l'Est (Alsace, Lorraine), du Sud (Région PACA, Languedoc-Roussillon) et l'Ile-de-France. Une répartition très proche est notée pour la Méthadone®.

Les sujets jeunes (moins de 30 ans) qui représentent quant à eux un peu plus du quart de l'échantillon sont majoritairement retrouvés dans le Nord et l'Est de la France quel que soit le traitement [31].

Les médecins généralistes de ville ont accueilli en France en 2009, environ 110 000 patients dans le mois pour une prescription de TSO [10].

Et la moitié de ces médecins généralistes déclaraient avoir vu au moins un patient dépendant aux opiacés par mois, en moyenne 3,6 par mois [6].

Les prescriptions pour ces traitements, qui se sont fortement développés en France dans la seconde moitié des années 1990, ont continué d'augmenter dans les années 2000, pour atteindre 171 000 en 2010 (hors prescription en milieu carcéral) [10]: 150 000 ont été remboursées de médicaments de substitution délivrés en ville et 20 000 ont reçu une dispensation de méthadone dans un CSAPA. La BHD (Subutex® et/ou génériques) reste

largement majoritaire par rapport à la Méthadone® et représente les deux tiers des bénéficiaires d'un TSO [6].

L'étude la plus récente, menée à partir de deux échantillons de patients représentatifs de la population sous TSO, a été menée en 2006 et 2007. L'âge moyen des sujets sous TSO est similaire entre 2006 et 2007 et s'élève à 35 ans en moyenne. En 2006 et 2007, environ un quart de la population sous TSO bénéficie de la CMU, avec une surreprésentation féminine puisqu'une femme sur trois en bénéficie *versus* un homme sur quatre environ. Ceci témoigne du niveau de précarité de ces sujets en traitement de substitution souvent en désinsertion professionnelle. La moyenne d'âge des sujets sous génériques de BHD est d'autre part plus faible, laissant supposer que les nouveaux génériques sont plus facilement prescrits chez des sujets jeunes débutant un traitement [31].

Les décès par usage de substances illicites ou de médicaments opiacés sont le plus souvent liés à l'association de plusieurs produits [6].

En effet, en plus des MSO, d'autres substances médicamenteuses, en particulier des médicaments psychotropes, sont utilisés à des fins thérapeutiques le plus souvent, mais aussi parfois à des fins de mésusage. Les niveaux de prescription de plusieurs médicaments psychotropes potentiellement mésusés comme certaines benzodiazépines (Rivotril® et Rohypnol® en particulier) mais aussi l'Artane® (antiparkinsonien de synthèse) ou d'autres produits marqueurs d'un possible mésusage comme la Fucidine® voire d'un trafic professionnel comme le Cytotec® ont ainsi été observés parmi différents groupes de patients [31]. En outre, depuis 2009, on constate un accroissement de la présence de Méthadone® dans les décès par surdoses en France, parallèlement à la baisse de la part de l'héroïne dans les substances retrouvées à l'analyse [30]: selon les données collectées par le dispositif DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments ou de substances) en 2011, la Méthadone® seule ou en association serait principalement en cause dans 38% des surdoses, contre 22% en 2009 [32].

La BHD, d'abord uniquement commercialisée sous le nom de Subutex®, fait de longue date l'objet de mésusage et de trafics en dépit des mesures d'encadrement de la prescription prises par les autorités sanitaires. À cet égard, la situation récente n'a guère évolué puisque la totalité des sites signalent en 2011, la pérennité de petits trafics de rue, animés notamment par des personnes revendant une partie de leur traitement. Le prix moyen du comprimé de 8 mg oscille entre 3 et 5 € (en moyenne, le prix du comprimé est passé de 6€30 en 2000 à 4€80 en 2011). Cependant, il existe aussi, en particulier à Metz, Paris, Rennes ou Toulouse, des trafics plus structurés impliquant des personnes se livrant à du nomadisme médical ou encore du vol d'ordonnances, alimentant des grossistes qui centralisent les boîtes de Subutex® [30].

Les génériques (apparus en 2006 et 2007) semblent quant à eux, toujours exclus de ce marché noir. Si la BHD suscite moins d'intérêt auprès des usagers rencontrés par le dispositif TREND, elle garde, en tant que «drogue» ses fonctions de base («opiacé du pauvre», gestion du manque et «béquille» des parcours d'usage d'héroïne) [28].

Par ailleurs, phénomène nouveau, les sites de Bordeaux et de Paris en 2010 et 2011 font état du développement, chez des usagers jeunes et précaires, de la pratique de chasse au dragon de comprimés préalablement réduits en poudre.

Toujours en 2011, le réseau français des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) a été alerté par des signalements de lésions cutanées et des parties molles de gravité inhabituelle, survenant suite à l'injection de la BHD, dont certaines ont évolué vers une nécrose locale des tissus: 27 cas ont été notifiés sur une période d'un an [30].

Plusieurs sites du dispositif TREND (Rennes, Lille, Bordeaux, Toulouse, Paris) ont fait état de circulation de gélules de Méthadone® hors du cadre thérapeutique prévu [30]. Même si le

marché noir de la Méthadone® connaît une faible progression, il reste discret et atomisé. La demande sur le marché parallèle est souvent limitée au dépannage, à la gestion du manque et à l'autosubstitution. La forme gélule, commercialisée depuis 2008, jouit en tant que traitement d'une image positive. Elle n'est pas visible sur le marché noir [28] et serait le fruit uniquement de «dépannages» ponctuels entre usagers. Par ailleurs, les sites de Paris, Marseille et Rennes signalent toujours des cas d'injection de Méthadone® en sirop [30], après congélation préalable du produit pour en retirer le sucre, ou simple dilution. En 2010, le site de Rennes a recueilli des témoignages jugés crédibles de personnes ayant assisté à des injections de Méthadone®, corroborés par une pharmacienne qui se serait vu demander des seringues de 10 ml à cet effet. Les usagers concernés seraient des migrants en provenance d'Europe de l'Est. À Lyon, un professionnel de CAARUD apporte un témoignage semblable. L'enquête ENaCaarud (enquête nationale biennale auprès des usagers de CAARUD) trouvait en 2008 et en 2010 un très faible taux d'usagers récents de Méthadone® affirmant l'avoir injectée (respectivement 2,3% vs 2,0%). Si la pratique existe, elle demeure donc très rare mais interroge sur son impact.

En 2011, on note un regain d'intérêt pour l'héroïne parmi certains français sous MSO qui, parfois par lassitude vis-à-vis de ces derniers, tendent à reprendre de l'héroïne [11]. En effet, les projets mobilisés dans la substitution sont globalement de deux ordres: soit le patient vise une sortie de la toxicomanie, une vie sans produit et sans traitement, soit il vise une certaine continuité dans sa carrière d'usager de drogue où la substitution permet une réduction des risques. La perception et l'usage des MSO sont aussi de deux ordres: soit le MSO est conçu comme un «vrai» médicament, soit il est aussi perçu comme une drogue.

Projets et usages définissent donc quatre profils:

- le profil dit «conformiste» est le plus fréquent. Il correspond à la figure du «bon malade» qui désire mettre un terme à sa toxicomanie et fait un usage conforme des MSO. Il désire, à l'issue du traitement, arrêter toutes les consommations de produits.

- le profil «adapté» traduit une volonté de rompre avec la toxicomanie perturbée par l'ambiguïté ressentie du traitement. Aussi, contrairement au conformiste, le patient adapté pense que la fin du traitement est une perspective lointaine et incertaine: «comment se soigner avec un traitement perçu comme une drogue?». Du point de vue du patient, le mésusage n'est pas contradictoire avec l'idéal thérapeutique. Le TSO permet malgré tout de contrôler l'addiction, de viser une meilleure qualité de vie, et, progressivement, de décrocher des drogues.

- le profil dit «ritualiste» craint le TSO: c'est un traitement, certes, mais qui rend dépendant. Or, c'est précisément de la dépendance et des aspects problématiques des drogues que les ritualistes veulent se débarrasser, pas des produits en eux-mêmes. Au fond, ils veulent se soigner de la dépendance sans renoncer à la consommation.

- le profil dit «déviant» peut être considéré du point de vue médical en échec thérapeutique. Dans ce cas de figure, le MSO est perçu comme une drogue de substitution, facile d'accès et gratuite. Sa consommation est clairement intégrée à celle d'autres produits à l'intérieur de la trajectoire de toxicomanie, un horizon indépassable [33].

C. Mode d'action de l'Héroïne et des MSO

1. Héroïne

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont comparables à celles de la morphine. Toutefois, étant plus liposoluble [1] et peu ionisée au pH physiologique, la diacéylmorphine est rapidement absorbée au travers des muqueuses et passe rapidement (en 15 à 20 secondes)

la barrière hématoencéphalique (BHE) [22]. Elle agit donc plus vite, plus intensément mais de façon plus brève que la morphine [1].

Si la voie injectable était privilégiée par les consommateurs d'héroïne des années 1980-1990, les voies d'administration de l'héroïne chez les nouveaux consommateurs se diversifient, la voie intraveineuse étant peu pratiquée, c'est la voie nasale qui est la plus répandue devant l'administration par voie inhalée (sous forme de joint ou en «chassant le dragon») [34].

Concernant quelques données de pharmacocinétique, l'héroïne a la particularité d'être rapidement métabolisée [1] par des estérases plasmatiques en 6-monoacétylmorphine (6-MAM) et en morphine, qui sera ensuite transformée en morphine-6-glucuronide (M6G) et en morphine-3-glucuronide (M3G, métabolite le plus abondant) par le biais du cycle entérohépatique, faisant intervenir des enzymes de type β -glucuronidases. La concentration sanguine en héroïne diminue alors très rapidement et devient non mesurable dans les 10 à 40 minutes suivant l'injection [22].

Par voie nasale ou pulmonaire, la totalité de la diacétylmorphine est transformée en morphine au niveau hépatique, avant même de gagner le système nerveux central [1].

La concentration sanguine maximale est alors atteinte en 2 à 15 minutes avec, par voie nasale, un second pic possible du fait d'une absorption intestinale après déglutition.

Néanmoins, quel que soit le mode d'administration, la formation de morphine est très rapide avec un pic de concentration entre quatre et huit minutes et une demi-vie de 100 à 280 minutes.

Sur le plan pharmacologique, la diacétylmorphine est généralement considérée comme un agoniste de faible activité sur les récepteurs opiacés δ , κ et μ du système nerveux central, à l'inverse de ses métabolites, la 6-MAM, la morphine et la M6G, qui sont des agonistes des récepteurs μ . Les récepteurs δ sont responsables de l'analgésie médullaire probablement par un mécanisme d'interaction non compétitive avec les récepteurs μ . Les récepteurs κ sont impliqués dans la libération de la dopamine responsable de l'analgésie, du myosis, de la dysphorie et de la dépression respiratoire. Les récepteurs μ_1 sont responsables de la majorité des effets analgésiques et les récepteurs μ_2 sont responsables de l'euphorie, du myosis, de la dépendance physique et surtout de la dépression respiratoire. L'altération de la ventilation après usage d'héroïne apparaît secondaire à une réduction de la sensibilité des chémorécepteurs médullaires à l'hypercapnie et à l'hypoxie. C'est un effet dose dépendant et les agonistes purs peuvent, à dose suffisante, produire une apnée, ce qui est rare avec les molécules agonistes partiels ou agonistes antagonistes.

La M6G est un agoniste des récepteurs μ et δ , dosée en quantité significative dans le système nerveux central après prise de morphine. Son action analgésique est supérieure à celle de la morphine. Chez l'animal, elle entraîne également une dépression respiratoire supérieure à celle de la morphine, mais chez l'homme les données sont contrastées.

L'action de la M3G est mal connue. Elle exerce une action stimulante et pourrait modifier l'action dépressive des opiacés. Mais son passage à travers la barrière hématoencéphalique semble limité [22].

2. MSO

La buprénorphine est agoniste-antagoniste partiel. Agoniste des récepteurs opiacés μ et antagoniste des récepteurs κ_1 et δ_2 , elle est plus puissante que la morphine à faible dose mais possède un effet plafond. Elle a des effets euphorisants et réduit les symptômes de sevrage opiacé. En effet, comme tous les agonistes partiels, elle induit peu de symptômes de manque lors de prises continues, et bloque les effets des agonistes purs, pouvant déclencher chez l'héroïnomane, un syndrome de sevrage. Ses propriétés protègent donc des surdosages en héroïne.

Administrée par voie orale, la buprénorphine subit un effet de premier passage hépatique important qui l'inactive et justifie sa forme sublinguale. La biodisponibilité absolue de la voie sublinguale est de 35% à 55%. En dépit d'une demi-vie d'élimination courte (trois heures en moyenne), ses effets sont prolongés du fait d'une vitesse de dissociation lente des récepteurs μ . Elle est détectée dans les urines 24 heures après la dernière prise et son potentiel de létalité, moindre que celui de la Méthadone®, justifie ce cadre d'utilisation plus souple.

La Méthadone® quant à elle, s'est imposée de part ses propriétés pharmacologiques. C'est un puissant agoniste opiacé de synthèse des récepteurs μ . Son action analgésique et ses propriétés substitutives sont principalement dues à la forme racémique [35] lévogyre du chlorhydrate de 6-diméthylamino- 4,4-diphényl-3-heptanone (ou Méthadone®). Toutefois, son affinité pour les récepteurs μ est inférieure à celle de la morphine. La Méthadone® présente également une affinité pour le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate, récepteurs participant à la mémoire et à la plasticité synaptique) et joue aussi un rôle dans l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [36].

Liposoluble, elle est rapidement absorbée par voie orale [35] et métabolisée par des cytochromes P450 au niveau de la barrière intestinale. Son grand volume de distribution implique une bonne diffusion tissulaire incluant le cerveau, l'intestin, le rein, le foie, les muscles et les poumons. Le métabolite principal de la Méthadone® est le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Il est inactif et son élimination est urinaire [36]. Sa demi-vie est de 15 à 60 heures (22 heures en moyenne). Cette dernière caractéristique permet une imprégnation opiacée constante au cours du nyctémère et explique un pouvoir addictif moindre que les opiacés à courte durée d'action (l'héroïne notamment) [35]. L'imprégnation continue du patient, avec un très faible effet de pic, évite ainsi la sensation d'euphorie et diminue le *craving*, c'est à dire l'envie irrésistible de consommer le produit [36].

La Méthadone® est détectée dans les urines jusqu'à cinq à sept jours après la dernière prise. Elle est sujette, par le Cytochrome 3A4, à des interactions médicamenteuses multiples, l'alcool par exemple, en accélérant son catabolisme, lui confère une cinétique en « cloche » et majore le risque de mésusage. Indiquée comme traitement substitutif des pharmacodépendances opiacées majeures dans le cadre d'une prise en charge médicopsychologique et sociale, elle diminue l'appétence opiacée, réduit les pratiques à risques et les contaminations virales, et favorise l'accès aux soins [35].

D. Les effets cliniques de l'héroïne et des MSO

1. Héroïne

Le métabolisme de l'héroïne et de ses dérivés est associé à une grande variabilité interindividuelle [22], c'est pourquoi les effets de l'héroïne sont imprévisibles et différents pour chacun. D'autres facteurs sont aussi mis en causes et peuvent expliquer cette variabilité, notamment l'âge et le poids du consommateur, son humeur, son environnement, ses attentes, son état médical ou psychiatrique, la quantité d'héroïne consommée, sa pureté, la façon dont elle est consommée, la fréquence et les antécédents de consommation mais aussi l'usage simultané d'autres drogues (y compris les médicaments avec ou sans ordonnance) [20].

Quel que soit le mode de prise, les effets de l'héroïne vont durer de 4 à 6 heures, sachant que les effets ressentis et recherchés lors des premières prises ont tendance à s'estomper au cours d'une consommation régulière, pour laisser place aux effets plus pénibles, en particulier ceux liés au «manque» [18].

A court terme, lorsque l'héroïne est injectée ou fumée, une sensation immédiate de «flash» ou de «montée» est ressentie pendant quelques minutes [20]. Il se traduit par une sensation soudaine de chaleur [18], de détente, de bonheur, associée à une absence d'émotion et de douleurs physiques [20]. On notera que cette phase de «rush» n'est pas ressentie lorsque l'héroïne est sniffée [18]. Quand cette sensation initiale disparaît, le consommateur entre dans une phase de tranquillité [20] dite de «plateau», où la sensation de calme, d'apaisement et de stupeur prédomine. Une diminution des sentiments de peur et d'anxiété est également observée. Cette phase peut durer trois à quatre heures et constitue à terme un des dangers de l'héroïne: plus la consommation est fréquente, plus la sensation de bien être est forte alors qu'en réalité, les conditions de vie se dégradent progressivement.

Vient ensuite la phase de «descente», les effets de l'héroïne s'estompent progressivement et la sensation de fatigue s'accroît [18].

De nombreux autres effets sont attribuables à l'usage d'héroïne à court terme, notamment les nausées et vomissements, une diminution de l'appétit, une moindre sensibilité à la douleur, un myosis, une diminution de la vision nocturne, de la constipation, des maux de tête...

Au long terme, le consommateur, en plus des effets déjà cités, va voir son humeur se dégrader, sa libido diminuer [20], ses cycles de sommeil se dérégler [18], et des difficultés respiratoires apparaissent [20].

Un larmoiement intense, une voie pâteuse, une démarche ralentie et un prurit cutané sont aussi observés [2]. Une perturbation du cycle menstruel peut également survenir chez la femme [20].

Enfin, il faut insister sur le fait que l'héroïne provoque rapidement une forte dépendance, et l'état de manque entre deux consommations peut avoir d'importantes répercussions à la fois psychologiques (angoisse, irritabilité) mais aussi physiques (pouls élevé, problèmes gastro-intestinaux, sensation de froid intense, douleurs rénales) [18].

2. MSO

Les médicaments opiacés sont recherchés pour leurs effets centraux. Certains sont prescrits comme antalgiques et antitussifs mais, dans le cas de la Méthadone® et de la buprénorphine qui sont des composés à longue durée d'action, c'est la substitution aux pharmacodépendances opiacées qui est recherchée. Aux doses habituelles, les MSO engendrent un tableau d'ivresse opiacée avec une euphorie, habituellement intense et brève («flash»), suivie d'un profond sentiment de quiétude de plusieurs heures, puis d'une somnolence accompagnée de variations d'humeur, d'un engourdissement mental, d'une apathie et d'un ralentissement moteur. L'euphorie est fortement soumise au phénomène de tolérance et s'atténue lorsque les posologies sont stabilisées, ce qui peut amener à une augmentation des doses chez les sujets vulnérables.

Les MSO possèdent de nombreux effets secondaires périphériques dont les plus fréquents sont les troubles digestifs (constipation, nausées et vomissements) [35], l'hypersudation, l'encombrement bronchique, un myosis, des troubles de l'éjaculation chez l'homme et un dérèglement du cycle menstruel chez la femme [36].

On relève également des sueurs, une sécheresse buccale, une dysurie et une rétention urinaire en cas d'adénome prostatique ou de sténose urétrale. Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope sont observables, et certains effets histaminolibérateurs pourraient être responsables d'urticaire et d'érythème fugace.

En cas de surdosage des MSO, les effets centraux peuvent être dramatiques: dépression respiratoire, coma hypoxémique, encéphalopathie postanoxique, voire décès. Ce risque est particulièrement marqué lors d'associations à d'autres substances sédatives (BZD, alcool...). On peut alors observer au niveau du cortex, une inhibition de la libération d'acide- γ -

aminobutyrique (GABA) provoquant des convulsions, et au niveau des centres bulbaires, une diminution de la toux associée à une bronchoconstriction [35].

Plus rare, des cas d'hépatite cytolitique grave ont été révélés avec le Subutex® [37], et des chocs cardiogéniques, associés à un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes, avec la Méthadone® [38].

Lors de mésusages, l'injection des MSO est responsable de complications infectieuses telles que des abcès, adénites, foyers pulmonaires ou cérébraux, bactériémies, septicémies, mycoses oculaires [...], liés aux mauvaises conditions d'asepsie (contamination cutanée ou du matériel d'injection) et facilitée par une mauvaise solubilité du produit, à la fois de la BHD et du sirop de Méthadone® [35], mais également de la gélule de Méthadone®, composée d'un agent gélifiant limitant son injection [38].

Les infections virales (VIH, VHC) sont secondaires au partage des seringues ou du petit matériel d'injection [35].

E. Tolérance et dépendance à l'héroïne et aux MSO

1. Héroïne

L'héroïne est très addictive : qu'elle soit fumée, sniffée ou injectée, elle entraîne rapidement (quelques jours de consommation répétée peuvent suffire) une très forte dépendance physique et psychique [18]. Cette dépendance n'est donc pas liée à la voie d'administration, même si l'injection peut l'amplifier [34].

La tolérance à l'héroïne est également très rapide : après quelques jours, voire quelques semaines de consommation, l'utilisateur ressent la nécessité d'augmenter les doses, d'abord en quantité, puis en fréquence afin de retrouver les mêmes effets [21].

Au niveau neurobiologique, l'héroïne active le système de récompense mésolimbique issu de l'aire tegmentale ventrale (ATV), en se projetant vers le striatum ventral dans le *noyau accumbens*. La synapse dopaminergique y subit un afflux de dopamine au niveau de ses récepteurs D2 post synaptiques par un mécanisme indirect de réduction de l'inhibition des neurones GABAergiques. La répétition des prises entraîne une désensibilisation des récepteurs avec une accoutumance et le besoin d'augmenter les doses. Outre l'implication de la dopamine, les recherches actuelles mettent en évidence la participation concomitante de la noradrénaline et de la sérotonine. Tous ces neuromédiateurs interagiraient entre eux, et la prise répétée d'héroïne entraînerait le découplage des systèmes monoaminergiques [35].

Les personnes dépendantes à l'héroïne se doivent donc de consommer la drogue toutes les 6 à 12 heures, pour éviter les symptômes liés au sevrage. Les consommateurs peuvent devenir tellement préoccupés par ce besoin impératif de se procurer de l'héroïne pour prévenir ce syndrome de sevrage, que toute leur vie en est bouleversée [20]. L'achat de la drogue se fait de façon frénétique, entraînant parfois des prises de risques importantes (risque d'agression) [34]. L'état de manque entre deux prises se traduit par une multitude de symptômes [18] qui apparaissent dans les 6 à 12 heures après la dernière dose, et atteignent l'acmé dans les 24 à 48 heures suivantes, pour ensuite se stabiliser après environ une semaine. La gravité de ces symptômes dépend de la quantité, la fréquence et la durée de la consommation d'héroïne, mais aussi de l'état de santé de l'individu et des conditions dans lesquelles survient le sevrage. L'inconfort est alors extrême chez l'utilisateur, et les symptômes suivants apparaissent: état de manque persistant et intense, syndrome pseudo grippal (écoulement nasal et éternuements), bâillements, transpiration, piloérection, dépression, anxiété, nervosité, perte d'appétit, déshydratation, mydriase, insomnie, tachycardie, hypertension, crampes abdominales,

nausées, vomissements, diarrhées [20]... Le syndrome de manque à l'héroïne peut donc être très intense et douloureux, mais ne représente logiquement aucun risque mortel [21].

Aujourd'hui, la majorité des personnes rencontrées envisagent l'héroïne comme une thérapie de régulation, c'est-à-dire qu'elle est essentiellement prise pour équilibrer les descentes de produits stimulants (cocaïne, free-base, amphétamines) ou hallucinogènes (LSD), du moins dans un premier temps, tant que la dépendance à l'héroïne ne se fait pas sentir car cette polyconsommation finit par s'estomper lorsque la dépendance à l'héroïne s'instaure [34].

2. MSO

Tout comme l'héroïne, les MSO entraînent une forte dépendance à la fois psychique mais aussi physique, caractérisée par un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, la tolérance est croisée entre les produits opiacés. Ainsi, un patient recevant une dose efficace de Méthadone® ne ressentira pas ou peu les effets d'une prise concomitante d'héroïne. Cette propriété pharmacologique de la classe des opiacés explique l'arrêt de la consommation régulière d'héroïne après la stabilisation d'une thérapie substitutive, une diminution de l'appétence et de la recherche d'opiacés [36].

Néanmoins, le Subutex®, de part son mécanisme d'action (agoniste partiel) ne doit pas être pris en association avec de l'héroïne, afin d'éviter un éventuel syndrome de sevrage (notamment lors d'administration d'héroïne moins de 4 heures après la dernière prise de Subutex®) [39].

Les premières demandes de soins chez les héroïnomanes sont souvent tardives et apparaissent habituellement lors de complications. Selon le DSM-V-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth edition - Text Revision), un patient sous traitement de substitution opiacée, bien qu'en état de dépendance pharmacologique physique et psychique, est considéré en rémission.

L'abus et la dépendance aux MSO renvoient à des facteurs étiopathogéniques dits «facteurs de vulnérabilité».

Au niveau biologique, ces facteurs de vulnérabilité sont divers. Même s'ils stimulent tout comme l'héroïne, le système de récompense, la Méthadone® et la buprénorphine, sont les médicaments opiacés les moins toxicomanogènes, de part leur action répartie dans le temps.

Les facteurs de vulnérabilité psychologiques sont constants. Certains traits de la personnalité exposent particulièrement à la dépendance aux MSO, à la recherche de sensations, à l'impulsivité, la désinhibition et la dépendance affective.

Les facteurs de vulnérabilité sociaux renvoient à la place des toxiques dans les familles, à l'existence de modèles identificatoires adultes: l'accès aux MSO devient alors déterminant (prescriptions falsifiées, autoprescriptions...) [35].

Pour être efficace, un traitement par MSO doit être inscrit dans le long terme et, quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution [39].

Il y a quatre phases successives d'engagement dans les soins. Seuls les patients ayant atteint la 4^{ème} phase dite de maintenance, soit au minimum après un an de traitement, peuvent envisager l'arrêt du TSO. Six critères doivent être réunis avant de débiter un sevrage progressif. Il s'agit de l'absence d'usage régulier d'héroïne, l'absence d'usage régulier ou d'abus d'autres substances (alcool, benzodiazépines...), un fonctionnement psychosocial satisfaisant (inclut les domaines sanitaire, professionnel, familial...), l'absence de trouble somatique ou psychiatrique actuel, l'absence de grossesse ou d'allaitement actuel et une durée de substitution par Méthadone® de plus d'un an [40].

En effet, la période de fin de traitement constitue un moment à risque. Le patient consulte plus régulièrement afin d'ajuster les posologies (diminution progressive des doses par paliers de sept jours minimum, en tenant compte de l'état clinique du patient) et de s'assurer de l'absence de rechute ou de compensation par d'autres substances. Il est souhaitable de revoir régulièrement le patient quelques temps après l'arrêt du traitement, cette période étant particulièrement à haut risque. En effet, on peut assister à une reprise de la consommation d'héroïne chez ces patients, alors que leur tolérance s'est réduite: des décès par surdoses peuvent alors survenir. Un suivi attentif est donc nécessaire dans les semaines qui suivent l'arrêt, tout particulièrement dans le premier mois, comme au début du traitement [39].

F. Données concernant des intoxications avec de l'héroïne ou des MSO

1. Héroïne

D'après une étude de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies [17] incluant 42 825 personnes interpellées pour usage de drogue, pratiquement 50% (soit 20 984 individus) l'étaient pour usage d'héroïne. Plus de 80% des consommateurs d'héroïne sont des hommes, le plus souvent proche de la trentaine, sans activités ni professionnelles, ni étudiantes [17]. On voit aussi apparaître l'exception de jeunes, souvent en grande précarité sociale, polytoxicomanes qui, soit revendiquent la culture techno, soit sont en rupture avec leur milieu familial et scolaire. Un dernier groupe, dont le nombre croît rapidement, correspond à des étrangers souvent en situation irrégulière ou non régularisée en provenance des républiques de l'ancienne URSS [41].

Le lien entre décès et usage d'héroïne apparaît souvent paradoxal puisque les décès surviennent majoritairement chez des sujets usagers au long cours, «expérimentés». Or, on postule dans cette population une plus grande tolérance aux opiacés [22].

Deux études constatent que les concentrations capillaires en morphine des sujets décédés sont significativement plus basses que les concentrations d'usagers habituels vivants. Il existerait donc des niveaux de consommation plus bas dans la période qui précède la mort [42,43].

Il est également constaté que dans un tiers des décès impliquant l'héroïne, aucune trace de morphine n'est relevée dans les cheveux. Les faibles concentrations de morphine observées dans les décès pourraient donc refléter une fréquence d'utilisation diminuée ou des doses d'utilisation réduites [44].

Gutiérrez-Cebolla et coll. ont directement interrogé 70 usagers d'héroïne admis dans un service des urgences, dont 54 pour une overdose et 22 pour une prise en charge urgente mais sans overdose. Une heure au plus avant leur admission, tous s'étaient injectés de l'héroïne. Le groupe des 22 usagers avait pratiqué l'injection dans leur environnement habituel ; et 52% des victimes d'une overdose se sont injectés l'héroïne dans un environnement inhabituel, ce qui expliquerait le paradoxe entre décès et usage d'héroïne [45].

Ingold quant à lui, identifie directement l'injection dans un lieu public comme une situation à risque de mort [46].

En parallèle, une expérience en double insu chez des usagers d'héroïne après sevrage, montre qu'anticiper les effets de l'administration d'un opiacé agit comme un réflexe conditionnel réduisant l'action de la substance et contribuant ainsi au développement d'une tolérance à l'effet [47].

Aux Urgences, pour les intoxications par opiacés ou opioïdes, deux modalités de prise en charge peuvent être envisagées : intubation et ventilation mécanique ou directement un traitement par antidote, la naloxone (NARCAN®, antagoniste des récepteurs opioïdes). Pour les intoxications par héroïne, la naloxone permet d'éviter l'intubation [48].

2. MSO

Le mésusage des médicaments opiacés demeure un problème de santé publique [35]. L'Assurance maladie a initié un plan d'action national sur le contrôle des traitements de substitution en juin 2004 destiné « à lutter contre les abus et fraudes tout en préservant le droit des personnes traitées à des soins utiles et de qualité ». Ce plan d'action consiste, d'une part, à déposer des plaintes, au pénal, envers les personnes fortement suspectes d'alimenter un trafic et, d'autre part, à exiger des médecins, pour les malades dont la consommation était jugée excessive, des protocoles de prise en charge conformes aux recommandations des experts [24].

Pour les intoxications par MSO, de la même façon que pour l'héroïne, deux modalités de prise en charge peuvent être envisagées: intubation et ventilation mécanique ou naloxone (à l'exclusion de la buprénorphine où la naloxone s'avère inefficace).

Pour les intoxications par Méthadone®, la naloxone est efficace et permet d'éviter l'intubation. Néanmoins, il est impossible de prédire la durée clinique de l'action antagoniste de la naloxone, et une surveillance continue est indispensable après l'injection. De plus, une perfusion continue est recommandée à la suite du bolus initial car il existe un risque de remorphinisation secondaire en cas d'intoxication avec un morphinique ayant une durée d'action prolongée.

Enfin, un traitement d'entretien par Méthadone® et une surveillance prolongée en unité de soins continus sont indispensables.

Des intoxications accidentelles parfois mortelles à la méthadone sont apparues chez l'enfant parallèlement à l'augmentation de la prescription thérapeutique de MSO chez l'adulte. La plupart des enfants intoxiqués ont des parents traités par MSO. La gravité de l'intoxication chez l'enfant réside dans le conditionnement du produit, le risque de mise en doute des compétences parentales et le sentiment de culpabilité qui peuvent retarder l'arrivée de l'enfant dans un service d'urgence [48].

En France, en 2004, quatre décès ont été rattachés à une surdose de BHD dont deux en association avec d'autres produits et dix décès à une surdose de Méthadone® dont cinq en association avec d'autres produits [49].

Il faut noter que la majorité des cas d'intoxications aiguës ayant ou non entraînés le décès du patient sous MSO, sont en fait des polyintoxications associant la buprénorphine ou la Méthadone® à deux autres dépresseurs du système nerveux central, l'alcool et/ou les benzodiazépines [39].

Les cas de surdosage par MSO décrits ont pour mécanisme une dépression respiratoire pouvant être aggravée par une pathologie pulmonaire préexistante (asthme), une consommation maintenue d'opiacés, de benzodiazépines ou d'alcool. D'ailleurs, à de fortes doses de méthadone (>100 mg par jour), une association à des antipsychotiques (chlorpromazine, sulpiride, pimozide, sultopride...), ou à des antidépresseurs (amitriptyline, imipramine...), ou à des macrolides (érythromycine, clarithromycine), allongeant au niveau cardiaque l'espace QT, ainsi qu'une pathologie cardiaque préexistante, sont considérées comme des facteurs aggravants. Récemment, une étude rapporte une corrélation positive entre l'allongement du QT et la posologie élevée de la méthadone [36].

D'après une enquête de l'OFDT, trois profils de sujets semblent s'individualiser pour la buprénorphine:

- le groupe « tous patients » (dont 98 % reçoivent jusqu'à 32mg/j de BHD) recourant pour un peu moins de la moitié d'entre eux (40 %) à des benzodiazépines (Lexomil® et hypnotiques en particulier) et avec des prescriptions des produits suspects de mésusage

(Artane® et Cytotec®) quasiment nulles, ces sujets ne se livrent probablement pas à un trafic et ont à peu près les mêmes profils de consommation que les sujets sous Méthadone®.

- les patients bénéficiaires de la CMU ayant un niveau de prescription en benzodiazépines légèrement supérieur aux précédents (53 %), une comorbidité psychiatrique sans doute plus élevée (10,3 % *versus* 8,2 % bénéficiant d'au moins une prescription de Tercian®) et un recours plus fréquent à la Fucidine® (13 % *versus* 8 %). Ces indicateurs laissent présager une injection plus fréquente parmi ces sujets plus précarisés et fragilisés mais très peu concernés par le trafic.

- les patients recevant plus de 32mg/j, recevant pour 85 % d'entre eux un profil différent de benzodiazépines (Rivotril® et Rohypnol®) et bénéficiant de niveaux importants de prescription de Cytotec® (15 % d'entre eux). On peut penser qu'il s'agit d'un groupe de patients tournés vers une activité de trafic certain ou tout au moins suspects de mésusage, chez des sujets de surcroît en grande difficulté.

Quant à la Fucidine®, marqueur probable d'injection, elle est retrouvée avec la même hiérarchie mais avec des écarts moindres entre ces trois groupes, laissant supposer que cette pratique concerne tous les sujets même ceux bénéficiant de Méthadone®, et prouvant par là même, qu'il ne s'agit sans doute pas exclusivement du médicament de substitution qui est injecté [25].

Des données sont disponibles sur quelques 44 000 consommateurs de drogues ayant commencé un traitement de substitution en milieu hospitalier en Europe en 2009. La moitié d'entre eux a cité les opiacés comme drogue principale (53 %). Les patients hospitalisés sont essentiellement des hommes jeunes, dont la moyenne d'âge est de 31 ans, le ratio hommes/femmes se situant à 3/1 [27].

Un récent rapport finlandais portant sur les drogues trouvées dans des cas d'empoisonnement accidentel l'a confirmé et a indiqué la présence de benzodiazépines dans presque tous les cas (38 sur 40) où la buprénorphine avait été identifiée comme cause première du décès. L'alcool est également un facteur significatif, qui a contribué au décès dans 22 cas sur 40. Avec une population d'usagers d'opiacés en traitement de substitution estimée à 700 000 personnes, des médicaments comme la Méthadone® se sont récemment trouvés sous les feux des projecteurs dans le cadre des décès dus à la drogue. La Méthadone® est souvent mentionnée dans les rapports toxicologiques des décès liés à la drogue et est parfois identifiée comme la cause du décès. Malgré cela, les preuves actuellement disponibles confirment les effets positifs d'un traitement de substitution aux opiacés régulé et surveillé, associé à un soutien psychologique, afin de maintenir les patients en traitement et de réduire la consommation illicite d'opiacés ainsi que la mortalité [27].

Des études d'observation révèlent que le taux de mortalité des usagers d'opiacés traités à la Méthadone® représente environ un tiers du taux des usagers non traités. Par ailleurs, la Méthadone® semble réduire environ de moitié le risque d'infection au VIH par rapport au sevrage ou à l'absence de traitement. S'agissant des décès liés à la Méthadone® dans une population, une étude récente réalisée en Écosse et en Angleterre a conclu que l'introduction d'un dosage de Méthadone® surveillé a été suivie d'une baisse substantielle du nombre des décès liés à la Méthadone® [27].

Parmi 547 patients suivis dans différents centres hospitaliers australiens, la moitié (54 %) s'était dit intéressée par un sevrage du traitement de substitution et pensait pouvoir maintenir une abstinence d'opiacés au-delà de trois mois après ce sevrage. La moitié des patients (51 %) estimait qu'il y avait de fortes chances qu'ils puissent maintenir une abstinence d'opiacés au delà de trois mois après un sevrage de Méthadone®. En revanche, les médecins estimaient que seuls 19,5 % des patients pourraient maintenir une telle abstinence [50].

À Stockholm, le devenir des 38 premiers patients inclus dans le programme Méthadone® dans les années 1970 a été évalué de façon rétrospective après quinze ans d'évolution [51]. Parmi eux, 6 patients sont décédés dans l'intervalle et 32 ont donc pu être évalués. Les auteurs ont réparti ces 32 patients en quatre groupes:

- groupe A: 6 patients ont été exclus du programme Méthadone® du fait d'une mauvaise compliance aux exigences du programme (notamment irrégularité dans le suivi)
- groupe B: 13 patients étaient toujours dans le programme au bout de quinze ans et n'avaient pas entamé de décroissance de la dose de Méthadone®
- groupe C: 7 patients avaient entamé une décroissance et ont réussi à être sevré de la Méthadone®
- groupe D: 6 patients avaient entamé un sevrage et échoué.

Les auteurs décrivent que ces deux derniers groupes, qui représentent les patients qui ont entamé volontairement la phase de décroissance, étaient caractérisés par une vie sociale et professionnelle plus stable que les autres. De plus, ils ont noté l'existence d'une consommation d'opiacés et d'autres drogues illicites significativement plus importante dans le groupe qui a été exclu du programme Méthadone® [51].

Une étude américaine [52] rapportait l'opinion de 60 patients qui recevaient de la Méthadone® provenant de différents centres de soins dans la région de San Francisco, dont un tiers recevait de la Méthadone® depuis au moins trois ans, ainsi que l'opinion de 30 membres du personnel de ces mêmes centres sur les facteurs du succès ou de l'échec de l'arrêt de la Méthadone®. Parmi les patients qui avaient déjà fait une tentative d'arrêt et avaient échoué, les facteurs d'échec cités étaient, outre la rechute dans l'héroïne (que nous aurions plutôt tendance à considérer comme la définition de la rechute plutôt que comme sa cause), des difficultés physiques (48% des patients), psychologiques (48%) et des causes sociales et environnementales (32%). Une analyse qualitative des entretiens soulignait que l'anxiété et le stress interféraient avec les tentatives d'arrêt. Dans cette étude, la moitié des patients (52%) connaissait quelqu'un qui avait réussi un arrêt complet de Méthadone®. D'après eux, ces personnes se caractérisaient par leur motivation et leur désir de vivre sans produit [40].

III. La Cocaïne et le Crack



A. Origines et présentation de la cocaïne et du crack

La cocaïne (cocke, coco, nose candy, neige, poudre, snow...) [53] est fabriquée à partir des feuilles d'un arbuste appelé Cocaïer. Cet arbuste Sud-Américain de la famille des Erythroxylacées, essentiellement retrouvé en Bolivie, en Colombie et au Pérou, pousse entre 700 et 1 800 mètres d'altitude, et arrive à maturité en trois ans environ. Il se caractérise par des rameaux à l'écorce brun-rouge qui lui a valu le nom d'*Erythroxylum* (du Grec *Erutros Xulon*, «bois rouge») et par des feuilles ovales appelées coca. Extraite de ces feuilles, la cocaïne en est le principal alcaloïde, avec une concentration comprise entre 0,5% et 1,5% du fait de différents facteurs (espèce, variété, origine géographique et altitude de culture).

L'utilisation de la feuille de coca dans les vallées chaudes de la Cordillère des Andes remonterait à plus de cinq mille ans chez les Incas et même dans les civilisations Préincas. Réservée aux prêtres lors des cérémonies religieuses (pour les offrandes ou les sacrifices) ou aux guérisseurs, elle était alors mastiquée sous forme d'une chique associant feuille de coca et agents alcalins. Au XVI^e siècle, alors que les conquistadors avaient initialement interdit la coca aux Incas, la considérant comme un obstacle à leur conversion religieuse, ils finirent par leur en fournir du fait des capacités d'endurance induites par cette substance, offrant une plus grande productivité de travail. Aujourd'hui encore, il arrive fréquemment que les Indiens mâchent ces feuilles de coca pour leur action stimulante; elles sont aussi parfois utilisées en infusion («mate de coca»), notamment en Bolivie, pour le mal de l'altitude.

La découverte de la cocaïne en Europe, quant à elle, remonte à 1860, année où l'alcaloïde a été isolé et purifié en Allemagne. La mise en évidence de ses propriétés anesthésiques et antalgiques favorisa son utilisation dès 1880 à des fins thérapeutiques, notamment dans certaines indications de chirurgie faciale et oculaire. Du fait de ses propriétés psychostimulantes, particulièrement étudiées par Freud, son utilisation en dehors de tout contexte thérapeutique prit vite de l'ampleur. L'usage de la cocaïne concerna alors les milieux artistiques et les milieux favorisés entre les années 1910 et 1920. Une rupture dans l'usage de ce produit s'est toutefois opérée depuis le début des années 1990, où ont été observés non seulement un élargissement de la diffusion de la forme chlorhydrate de cocaïne (poudre) à des sphères sociales plus larges mais aussi l'émergence de la forme base (crack ou free base).

En effet, la cocaïne peut être consommée sous deux formes principales : chlorhydrate et base. Pour cela, les feuilles de coca sont mises à sécher plusieurs jours avant de subir une phase d'extraction consistant à les mélanger avec une base faible (carbonate de sodium ou de calcium) et un solvant organique (kérosène ou benzène). Une fois la solution filtrée, l'adjonction d'une base forte (soude) va donner la pâte de coca (*pasta* ou *bazooka*), de couleur brunâtre, qui est mise à sécher. Cette forme intermédiaire, dont le degré de pureté varie de 80% à 90%, peut être fumée. A partir de cette pâte et après une série d'opérations (filtrage, nettoyage et séchage à l'aide de plusieurs substances chimiques et d'un traitement par NaMnO₄), une forme de cocaïne base est ainsi obtenue puis dissoute par de l'acétone, avant que lui soit adjoint de l'acide chlorhydrique. Est alors obtenu le chlorhydrate de cocaïne, forme finale se présentant comme une poudre blanche, floconneuse et cristalline et qui, avant d'être distribuée, sera coupée avec divers excipients (lactose, anesthésiques locaux...) pour être injectée ou sniffée.

Enfin, la cocaïne sous sa forme chlorhydrate (sel) peut également être modifiée après dissolution dans de l'eau et adjonction d'un agent alcalin : soit du bicarbonate de sodium pour obtenir du «crack» (sous forme de cailloux ou galettes), soit de l'ammoniaque pour obtenir du «free base» (souvent fabriqué par le consommateur).

C'est entre les années 1970 et 1980 que l'utilisation de cette cocaïne base («Rock Cocaïne»), destinée à être fumée, prit le plus d'ampleur. Face aux quantités astronomiques de cocaïne provenant d'Amérique du Sud, les Etats-Unis incitèrent les pays producteurs andins à renforcer les contrôles sur les précurseurs et les solvants permettant de purifier la cocaïne. Cette mesure, en voulant limiter l'importation d'une forme pure de cocaïne, a, en contrepartie, entraîné l'exportation de celle-ci sous sa forme non purifiée (pâte), secondairement basée dans le pays d'arrivée [54].

B. Epidémiologie de la consommation de cocaïne et de crack

La culture de la coca reste concentrée dans trois pays de la région des Andes: la Colombie, le Pérou et la Bolivie, avec une production potentielle comprise entre 786 et 1 054 tonnes de cocaïne pure en 2009. Le trafic de cocaïne à destination de l'Europe semble transiter par la

plupart des pays d'Amérique du Sud, d'Amérique centrale et des îles caraïbes, tandis que l'Espagne, les Pays-Bas et le Portugal sont les principaux points d'entrée de la cocaïne, deuxième drogue illicite la plus consommée en Europe (essentiellement de l'Ouest), après le cannabis [27].

En effet, malgré la hausse assez nette observée sur la dernière décennie, la France se situe, avec 6% d'expérimentateurs, loin derrière l'Espagne (14%), le Royaume-Uni (13%), l'Irlande (9%), le Danemark (9%), et même les Pays-Bas et l'Italie (8%) [8].

Environ 14,5 millions d'européens ont consommé de la cocaïne au moins une fois dans leur vie, soit une moyenne de 4,3% d'adultes âgés de 15 à 64 ans. Plus encore, on estime qu'environ 4 millions d'européens ont consommé de la cocaïne au cours des douze derniers mois (soit 1,2% en moyenne) et 8 millions de jeunes adultes européens (15-34 ans), soit une moyenne de 5,9%, en ont pris au moins une fois dans leur vie.

Dans l'ensemble, les estimations de la prévalence de la consommation de cocaïne au cours de la dernière année sont plus basses chez les jeunes adultes en Europe (2,1%) que chez leurs homologues australiens (3,4% chez les 14-39 ans), canadiens (3,3%) et américains (4,1% chez les 16-34 ans) [27].

Parmi les 11-75 ans, la cocaïne totalise en 2011 en France, 1,5 million d'expérimentateurs. Son usage au cours des douze derniers mois est estimé à 400 000 personnes. En 2010, parmi les 18-64 ans, la cocaïne a été expérimentée par près de quatre personnes sur 100 (3,8%), et moins de un individu sur 100 (0,9%) en a consommé au cours de l'année [54].

Les adolescents scolarisés en 4^e et 3^e déclarent pour 2,3% d'entre eux, au moins un usage de cocaïne au cours des douze derniers mois. Il convient toutefois de rappeler que, pour les drogues illicites rares comme la cocaïne, l'interrogation des plus jeunes impose des précautions particulières, notamment dans l'interprétation des données, car bien souvent ils méconnaissent ou confondent certains de ces produits [55].

Parmi les jeunes de 17 ans, après une hausse entre 2000 et 2008 (de 0,9% à 3,3%), l'expérimentation de cocaïne apparaît en légère baisse sur la période 2008-2011, passant de 3,3% à 3,0%. Elle concerne plus souvent les garçons que les filles (3,3% contre 2,7%). Presque 1% des jeunes de 17 ans déclarent avoir consommé de la cocaïne au cours des douze derniers mois, ce qui est un niveau de prévalence nettement supérieur à toutes les autres drogues illicites, hormis le cannabis [54].

Néanmoins, l'expérimentation de cocaïne intervient en moyenne assez tard (20,3 ans), indiquant sans doute une diffusion de ce produit au-delà de l'adolescence.

En France, expérimentée par 5,5% des 15-30 ans (1,8% en ayant consommé au cours de l'année), la cocaïne se situe parmi les produits illicites les plus consommés. L'usage actuel, comme l'expérimentation, concerne deux à trois fois plus d'hommes que de femmes. La part des personnes ayant déjà pris de la cocaïne au moins une fois dans leur vie culmine entre 20 et 30 ans (7,3%) et l'usage au cours de l'année concerne en premier lieu les 20-25 ans (2,6%): après 25 ans, il s'infléchit à la baisse et ne concerne plus, après 30 ans, que 0,5% de la population.

Dans la tranche d'âge des pré-trentenaires de sexe masculin (26-30 ans), l'expérimentation de cocaïne concerne quand même 11,3% des français.

La part des 15-30 ans ayant expérimenté la cocaïne a plus que triplé en deux décennies (de 1,4% en 1992 à 5,5% en 2010) et a augmenté de plus d'un tiers entre les deux dernières enquêtes du Baromètre santé. Quant à l'usage dans l'année, il a connu une hausse significative, passant de 1,2% en 2005 à 1,8% en 2010 parmi les 15-30 ans, et de manière encore plus marquée pour les jeunes hommes [8].

Parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans, 3,8 % ont expérimenté la cocaïne en France en 2010. La consommation au cours de l'année est passée de 0,6% à 0,9% entre 2005 et 2010 [54] (0,3% en 2000) [56]. L'expérimentation de cocaïne et son usage au cours de l'année,

concerne beaucoup plus les hommes que les femmes au sein de cette tranche d'âge (respectivement 5,5% vs 2,2% pour l'expérimentation et 1,4% vs 0,4% pour l'usage au cours de l'année) [54]. En France, les régions les plus concernées par la consommation de cocaïne, à l'exception de l'Île-de-France, sont, la Bretagne, la région PACA et le Languedoc-Roussillon [8].

Les consommations d'alcool et de cannabis sont quatre à cinq fois plus élevées chez les usagers de cocaïne que parmi l'ensemble des 18-34 ans [54] et les hommes interpellés pour usage de cocaïne ont un risque global de décès cinq fois plus élevé qu'un individu sain. Pour les femmes, ce risque est multiplié par neuf [6].

En 2011 et 2012, la disponibilité globale du chlorhydrate de cocaïne est restée élevée sur l'ensemble du territoire français mais les analyses toxicologiques font état de taux de pureté des échantillons saisis dans la rue en nette dégradation. Ce phénomène s'accompagne d'une hausse du prix au détail. La baisse du rapport pureté/prix de la cocaïne jouent un rôle certain dans l'évolution de l'image du produit [30].

En 2010, les établissements médico-sociaux de type CSAPA (centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie), ont accueilli près de 7 000 cocaïnomanes pour une prise en charge [56].

Enfin, on observe une grande diversité entre les consommateurs de cocaïne occasionnels et réguliers.

Chez les consommateurs plus réguliers de cocaïne, on peut distinguer deux grands groupes. Le premier se compose de consommateurs plus intégrés socialement, qui consomment généralement de la cocaïne le week-end, lors de soirées ou en d'autres occasions spéciales, parfois en plus grandes quantités («binges») ou fréquemment. Le second groupe comprend les consommateurs intensifs de cocaïne et de crack appartenant à des groupes socialement plus marginalisés ou défavorisés et peut inclure des anciens opiomanes ou des consommateurs actuels d'opiacés, qui prennent du crack ou s'injectent de la cocaïne [27].

C. Mode d'action de la cocaïne et du crack

Au niveau pharmacocinétique, la cocaïne sous forme chlorhydrate est très hydrosoluble et thermolabile, de ce fait, elle peut facilement être injectée ou sniffée [54] mais possède également un fort potentiel d'absorption par les voies orales, rectales et vaginales, néanmoins très peu utilisées.

Le crack est quant à lui, uniquement fumé avec ou sans tabac additionnel; le «free base», peu hydrosoluble, peut lui être fumé mais également inhalé par voie nasale (sniff) [57].

Dans une moindre mesure, on constate de plus en plus son injection, certains usagers considérant la forme «free base» comme une forme plus pure et n'ayant pas subi d'adultération, c'est-à-dire d'ajout intentionnel de substances non indiquées au consommateur (comparativement à la poudre disponible sur le marché), la rendant à leurs yeux plus adaptée à l'injection et plus puissante dans ses effets [58].

Dans tous les cas, après son administration, la cocaïne est absorbée dans la circulation sanguine [53] puis est essentiellement hydrolysée par voie enzymatique [57] via des estérases plasmatiques et hépatiques [59] ainsi que par le Cytochrome P450-3A4 associé à des mono-oxygénases contenant de la flavine. Les principaux métabolites qui en découlent sont en proportions plus ou moins égales: la benzoylecgonine et l'ecgoninéméthylester qui ne contribuent pas à l'activité pharmacologique de la cocaïne, et la norcocaïne qui est, elle, pharmacologiquement active. Réaction particulière en présence d'alcool, la cocaïne est transestérifiée en coca-éthylène par la carboxylestérase humaine (hCE1) hépatique. La

formation de ce métabolite pourrait expliquer que la combinaison cocaïne plus alcool soit associée à une augmentation du risque de manifestations toxiques.

Les effets de la cocaïne, lorsqu'elle est fumée (20 à 250 milligrammes) ou après injection intraveineuse (environ 10 milligrammes), se manifestent en quelques secondes, avec un pic d'activité après 1 à 5 minutes, et se maintiennent durant environ 20 à 30 minutes. Par voie nasale (25 à 100 milligrammes), les effets surviennent en quelques minutes, atteignent leur maximum après 20 à 40 minutes et peuvent durer jusqu'à 90 minutes [57], l'absorption de la cocaïne étant freinée du fait d'une anesthésie et d'une vasoconstriction locale [54].

La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de l'ordre de 40 à 90 minutes chez l'homme. Les taux sanguins de cocaïne sont doses-dépendants et la substance reste donc détectable après l'absorption pendant environ douze heures; après la prise, la benzoylecgonine reste dosable dans le sang durant environ cinq jours et dans l'urine entre un jour et demi et quatorze jours.

De façon physiologique, l'action de la cocaïne est considérée classiquement comme une inhibition de la recapture synaptique de certaines amines biogènes jouant le rôle de neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central et périphérique, notamment la noradrénaline, la sérotonine et surtout la dopamine [57]. La cocaïne stimule le relargage de ces neurotransmetteurs au niveau des neurones présynaptiques et inhibe parallèlement leur recapture. Ainsi, ces amines biogènes s'accumulent dans la fente synaptique et stimulent anormalement les neurones postsynaptiques, d'où la forte action psychostimulante de cette drogue [54].

La cocaïne bloque aussi les canaux sodiques dépendants de la tension électrique des cellules nerveuses et myocardiques, ce qui peut conduire à un retard de conduction axonale et ventriculaire. De plus, l'inhibition des canaux potassiques cardiaques par la cocaïne et le coca-éthylène pourrait expliquer l'allongement de l'intervalle QT observé sous cocaïne. On pense enfin que l'inhibition de la recapture de la dopamine dans les régions mésolimbiques du cerveau est le mécanisme principal responsable de l'effet euphorisant de la cocaïne [57].

Enfin, selon certains auteurs, il est évident que la cocaïne provoque une augmentation de l'activité de certains neurones sympathomimétiques bulbospinaux par stimulation de neurones cholinergiques du tronc cérébral, avec pour conséquence une hypertension et une tachycardie [60].

D. Les effets cliniques de la cocaïne et du crack

Les principaux organes cibles de la cocaïne sont le système cardio-vasculaire [54], le système respiratoire [57] et le système nerveux central. Les effets dépendent de la dose consommée, de la voie d'administration, des spécificités individuelles [54] (âge, poids, humeur, environnement, état psychologique...) [53], mais aussi de l'association éventuelle avec d'autres substances. Une consommation conjointe d'alcool entraîne la formation de coca-éthylène, substance particulièrement cardiotoxique. L'usage de *speedball*, mélange d'héroïne et de cocaïne, consommé en sniff ou en injection, est également décrit comme très toxique [54] (son mécanisme n'est pas bien compris mais chez le rat, l'administration de *speedball* provoque une augmentation du calcium intracellulaire au niveau des neurones corticaux, ainsi qu'un dysfonctionnement mitochondrial et une mort cellulaire par nécrose) [61].

La cocaïne a une action fortement psychostimulante, analogue à celle des amphétamines. L'accumulation de dopamine au niveau des fentes synaptiques provoque des manifestations neuropsychiques telle une euphorie [54], une sensation de bien-être, un éveil sensoriel [62] et une exaltation de l'humeur, ou même une impression de grande efficacité, de confiance en soi et d'hyperacuité mentale. S'associent à ce sentiment de plaisir, une stimulation de la

vigilance due aux effets noradrénergiques, avec une réduction des sensations de fatigue, un surcroît d'énergie, une perte du besoin de sommeil et donc une insomnie. La cocaïne entraîne aussi une désinhibition sociale, facilitant la communication [54] ainsi qu'une élévation de la libido [62].

A l'extinction de ces effets positifs, une phase de «descente» se met en place avec une inversion de l'humeur causée par la baisse brutale du taux de neurotransmetteurs dans les fentes synaptiques, la dépression succède donc à la stimulation, et l'anxiété et l'irritabilité (voire l'agressivité) à la confiance en soi et à l'euphorie. Un désir impérieux va alors pousser les consommateurs de cocaïne, et en particulier de crack du fait de sa demi-vie courte, à rechercher de nouvelles doses.

Les risques cliniques sont plus élevés quand la cocaïne est injectée ou consommée sous forme de crack (les effets de «flashes» étant plus intenses). Des risques de surdosages ou d'overdoses mortelles existent, que la cocaïne soit seule ou associée à d'autres substances, tout comme des risques cardiaques (angor, infarctus, troubles du rythme [54], tachycardie), respiratoires (bronchospasme, œdème pulmonaire) [57], et cérébraux aigus (accidents vasculaires), en lien avec les effets hypertenseurs et vasoconstricteurs de cette substance.

L'utilisation chronique de cocaïne ou de crack peut également conduire à des troubles psychiques fréquents et durables, mais aussi à des lésions importantes de la paroi nasale en cas de sniff, et des complications infectieuses en cas d'injection IV [54].

Parmi ces troubles psychiatriques, on relève des états délirants aigus et transitoires qui débutent quelques heures après la prise et peuvent durer jusqu'à 24 heures après l'arrêt de la consommation de cocaïne. Psychose (paranoïa, sensation d'être suivi, persécution...) et hallucinations (auditive, visuelle ou sensitive) sont les deux principaux symptômes de cet état, très souvent observés chez les patients schizophrènes.

La paranoïa induite par la prise de cocaïne est également très fréquente et correspond à une symptomatologie psychotique transitoire de type paranoïaque en lien avec une dépendance à la cocaïne, chez des usagers ne présentant pas de troubles psychotiques primaires [63].

E. Tolérance et dépendance à la cocaïne et au crack

La cocaïne et le crack entraînent une rapide et forte dépendance psychique et physique chez son consommateur. Le passage de l'usage occasionnel à l'abus survient quand la recherche de l'euphorie et des effets plaisants de cette drogue devient une préoccupation pour l'utilisateur, qui va alors se mettre à consommer de façon plus fréquente, plus régulière et plus intense, malgré l'apparition des premières conséquences personnelles et sociales.

Ce besoin compulsif et irrésistible de consommer (aussi appelé *craving*), assimilé à une dépendance psychique, s'explique par le mécanisme d'action de la cocaïne [64].

En effet, l'augmentation des concentrations de dopamine au niveau synaptique due au blocage de sa recapture, provoque une exacerbation globale de son activité produisant ainsi des effets euphorisants immédiats. Le mécanisme de recapture, bloqué par la cocaïne, se développe alors pour tenter de faire face à l'afflux de dopamine dans le cerveau. En cas d'arrêt de consommation après un usage important et prolongé, le mécanisme optimisé de recapture fonctionne à plein régime et abaisse les taux de dopamine en dessous du niveau habituel. C'est ainsi que le sevrage à la cocaïne conduit assez peu à des symptômes physiques mais plutôt à une dépression, une anxiété ou à un manque de capacité à prendre plaisir à la vie (anhédonie) [65].

Il faut noter que la cocaïne bloque également les systèmes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, blocage qui joue aussi un rôle dans la mise en place de la dépendance psychique et physique : un épuisement des stocks de sérotonine du à une consommation excessive de cocaïne entraînera insomnie, agitation et, associé à un manque en noradrénaline, une dépression émotionnelle importante.

Cette dépendance peut aussi s'expliquer par une perte de contrôle du consommateur. La cocaïne est une drogue qui stimule fortement le centre de la récompense et du plaisir au niveau du système limbique du cerveau humain. Ainsi, cette stimulation est ressentie comme un «flash» généralisé, une sensation globale de bien être et de plaisir, très recherchée par l'utilisateur. Malheureusement, l'intensité de cette sensation de flash diminue avec le temps même si elle reste ancrée dans la mémoire du consommateur, qui va donc rechercher de nouvelles prises, de plus en plus souvent, à des doses de plus en plus fortes dans le but de pouvoir ressentir les mêmes effets qu'à la première utilisation [2]: c'est ce qu'on appelle le «binge» (consommation massive sur un laps de temps court).

Concernant la dépendance physique, le tableau clinique du syndrome de sevrage à la cocaïne comprend une dysphorie, un ralentissement psychomoteur, une irritabilité, une léthargie, une asthénie, un désintérêt sexuel, des altérations cognitives (mémoire, concentration...), une baisse de l'estime de soi, une hyperphagie, une hypersomnie, une bradycardie et des signes physiques aspécifiques (sueurs, tremblements, polyalgies...). Ces symptômes apparaissent très vite après la dernière consommation de cocaïne et peuvent durer plusieurs semaines [64].

L'utilisation du crack induit une dépendance physique et psychique d'installation particulièrement rapide. En effet, il est dans la majorité des cas fumé, son action sera donc plus rapide par voie inhalée que lorsque le produit est sniffé ou injecté par voie intraveineuse: le sang artériel chargé de la substance quitte les poumons et gagne le cœur puis l'aorte pour se diriger directement vers le cerveau (le circuit veineux est ainsi court-circuité). Le crack agit donc très vite mais son action est aussi très brève (10 à 15 minutes): la sensation fulgurante de flash (plus puissante que par les autres voies d'administration) est très fugace, ce qui explique la réitération compulsive des prises de façon très rapprochées pendant plusieurs jours. Enfin, la toxicité du crack est aggravée par la situation d'extrême précarité de la majorité de ses usagers [1].

Aucun traitement médicamenteux ne fait actuellement l'objet d'un consensus pour la prise en charge de la dépendance à la cocaïne, et en l'absence de traitement de substitution, elle reste essentiellement psychothérapeutique et sociale. Un traitement médicamenteux à base de sédatifs comme des benzodiazépines peut également être prescrit en complément [65].

F. Données concernant des intoxications avec de la cocaïne

Plusieurs systèmes d'information permettent de mesurer les niveaux d'usage de drogues et de recueillir un certain nombre d'informations sur les usagers et sur leurs modes d'usage à partir des centres de soins dédiés à l'addictologie: enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) réalisée dans un ensemble de Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). En revanche, les enquêtes sur les hospitalisations liées à un usage de cocaïne sont très rares [64].

Quelques articles cliniques relatent néanmoins des cas isolés d'admissions dans des services hospitaliers d'Urgences pour cause d'intoxication à la cocaïne. Dans ces articles, sur huit cas observés par des médecins urgentistes, on recense seulement deux femmes pour six hommes. Pratiquement trois quarts de ces patients ont entre 30 et 40 ans (un seul patient âgé de plus de 50 ans et deux autres ayant entre 20 et 30 ans). La moitié des individus admis aux Urgences s'y sont rendus par leurs propres moyens (amis, proches...), l'autre moitié ayant fait appel à une ambulance (accompagnée de la police pour un patient particulier).

Les principaux symptômes relevés chez ces patients à leur arrivée aux Urgences sont les suivants: tachycardie, troubles du rythme cardiaque, hypertension artérielle, hyperthermie, dépression respiratoire, agitation, tremblements et mydriase. Une minorité de cas d'hypotension avec inconscience ressort de cette enquête, ainsi que des douleurs thoraciques chez une personne prédisposée à l'infarctus du myocarde. Dans seulement la moitié des cas, une toxicologie urinaire à la cocaïne était réalisée et s'est révélée positive.

En effectuant d'autres tests, on remarque que l'association de la cocaïne à l'alcool concerne un patient, et l'association cocaïne, alcool, héroïne et benzodiazépines concerne deux patients.

Le principal traitement instauré aux Urgences est l'oxygénothérapie, la dépression respiratoire étant un symptôme fréquemment lié à l'intoxication aiguë par la cocaïne. Un procédé d'évacuation au charbon actif a aussi été mis en place chez un patient qui avait avalé de grandes quantités de cocaïne à l'arrivée de la police. Enfin, un autre patient dans un état critique, suspecté d'être sous l'influence de plusieurs drogues a été traité par un antidote aux opiacés et aux benzodiazépines (Naloxone et Flumazénil). Un cas de décès a été recensé dans ces articles [66,67].

Enfin, dans une étude brésilienne de 2006 sur la prévalence des substances illicites utilisées chez des personnes admises aux Urgences pour des blessures ou traumatismes divers, on constate que seulement 3,3% ont été testés positifs à la cocaïne [68].

IV. Les Amphétamines

A. Origines et présentation des amphétamines



Le terme amphétamine englobe les substances de la classe des phényléthylamines [69] qui sont des substances synthétiques se présentant généralement sous forme de poudre blanche (forme sel) soluble dans l'eau [70]. L'amphétamine (*speed*) désigne spécifiquement la 1-méthyl-2-phényléthylamine [69] qui est le chef de file d'une famille de substances anciennes, chimiquement et pharmacologiquement proches les unes des autres : la phénylisopropylamine fut la première amphétamine synthétisée en 1887 mais ce n'est qu'en 1927 qu'un pharmacologue américain (GORDON Alles) constata que l'administration à l'animal de méthamphétamine augmentait la pression artérielle et pouvait être préconisée comme décongestionnant nasal [1].

La méthamphétamine (N, α -diméthylbenzèneéthanamine), initialement fabriquée au Japon en 1919, à partir de l'éphédrine, était alors autorisée sous le nom de méthédrine, à des fins médicales. Pendant la seconde guerre mondiale (1939-1945), elle est utilisée sous le nom de Pervitin® (plus communément «chocolat» ou «sel du pilote») par les soldats allemands afin de stimuler leur concentration et d'activer leurs performances. Il en est de même au Japon, en 1941, où elle est utilisée, sous le nom de Philopon® (ou «*Shabu*»), par les pilotes de l'armée et les personnes travaillant dans l'industrie de la guerre. Les alliés américains et anglais ainsi que les différentes populations civiles, ont également reçu des amphétamines durant la guerre [71].

Les Amphétamines sont des psychostimulants connus dans le monde entier sous le nom de «*designer drugs*» mais, en raison de leur action pharmacologique spécifique, l'ecstasy (3,4-

méthylène-dioxy-N-méthylamphétamine ou MDMA) et les dérivés d'action comparable (3,4-méthylène-dioxyamphétamine ou MDA ou «*love drug*»; 3,4-méthylène-dioxy-méthamphétamine ou MDEA ou «*Eve*») devraient plutôt être appelés entactogènes pour mieux les démarquer des stimulants purs que sont l'amphétamine et la méthamphétamine (*ice*). En effet, les entactogènes sont des molécules produisant un effet psychotrope subjectivement agréable, se définissant par une sensation d'empathie, une ouverture d'esprit, une détente voire même une sensation de bonheur [69].

Après la guerre, des amphétamines célèbres (Benzédrine®, Dexédrine®...) furent prescrites comme médicaments anorexigènes dans le traitement de l'obésité [1], mais aussi dans de nombreuses autres indications dont la narcolepsie, et encore aujourd'hui en France dans les TDA/H [72] (troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité) avec la Ritaline® (méthylphénidate).

Néanmoins, ces stimulants de type amphétaminique suivent depuis les années 1950 les législations nationales et internationales en matière de stupéfiants, qu'il s'agisse de leur fabrication, de leur distribution ou de leur usage, à cause des effets indésirables sur la santé et du comportement psychosocial des personnes qui en consomment [73], même si la *Crystal meth*, forme particulière de méthamphétamine (solide, cristalline, incolore et inodore), très utilisée dans le milieu homosexuel américain de l'époque et classée comme stupéfiant depuis 1970, voit sa production et sa consommation en Europe augmenter depuis les années 2000 [74].

B. Epidémiologie de la consommation d'amphétamines

Les amphétamines (terme générique regroupant l'amphétamine, la méthamphétamine et l'ecstasy) comptent parmi les drogues illicites les plus répandues dans le monde, avec une quantité totale de saisie en 2009 respectivement supérieure à trente tonnes pour l'amphétamine et la méthamphétamine, la quantité d'ecstasy saisie n'atteignant quant à elle qu'un peu plus de cinq tonnes.

La production mondiale d'amphétamine reste concentrée en Europe, même si les régions du Proche Orient, Moyen Orient et l'Asie du Sud Est restent de forts producteurs.

La production de méthamphétamine en 2009 se limite essentiellement à l'Amérique (surtout les Etats-Unis et le Mexique), même si les laboratoires clandestins ont continué de croître en Asie de l'Est et en Afrique. En Europe, sa production reste concentrée en République Tchèque ainsi qu'en Allemagne, Pologne, Lituanie et plus récemment en Turquie.

Pour l'ecstasy, les principaux laboratoires producteurs se situent en Australie, en Indonésie et au Canada même si leur extension géographique est probable, en Asie de l'Est et en Europe de l'Ouest, afin de se rapprocher des marchés de consommation.

Ces dix dernières années, la consommation d'amphétamines au cours des douze derniers mois est restée relativement faible et stable dans la plupart des pays européens [27].

En France, l'année 2009, comme dans le reste de l'Europe, avait été marquée par une pénurie très forte de MDMA due à des saisies massives de précurseurs au Cambodge [11].

Un processus voyant un nouveau principe actif le mCPP (métha-chloro-phenylpipérazine), non classé comme stupéfiant en France, s'est donc substitué, au moins partiellement, à la MDMA dans les comprimés vendus sous l'appellation «ecstasy». Ainsi, selon les données du dispositif SINTES (Système national d'identification des toxiques et substances), portant sur l'année 2009, la mCPP est retrouvée dans 70% des comprimés présentés comme de l'ecstasy et 10% des poudres présentées comme de la MDMA [28]. En 2010, la situation est redevenue

«normale» et la disponibilité de la MDMA sous ses trois formes (comprimé, poudre et «cristal») est en hausse sur le territoire français [11].

En France métropolitaine en 2010, 1,1 millions d'individus âgés de 11 à 75 ans ont déjà expérimentés l'usage d'ecstasy, dont 150 000 dans l'année. Ces consommateurs sont en général des hommes âgés de 18 à 25 ans.

Les niveaux d'expérimentation parmi les 18-64 ans pour ces substances synthétiques, telles que l'ecstasy ou les amphétamines, sont respectivement de 2,7% et de 1,7% [5]. De plus, 0,3% d'entre eux, soit 130 000 personnes, ont consommé des amphétamines dans l'année [6].

L'âge de la première expérimentation d'amphétamine est évalué à 19,3 ans. Il est systématiquement plus précoce chez les jeunes filles, mais elles sont moins nombreuses que les garçons à s'adonner à ce type d'initiation [8].

Néanmoins, des adolescents scolarisés en 4^e et 3^e déclarent aussi des initiations de substances illicites ou détournées. Ainsi, les élèves de ces classes ont déclaré au moins un usage, respectivement d'ecstasy (1,2%) et d'amphétamines (1%), au cours des douze derniers mois. Il convient toutefois de rappeler que, pour ces drogues, l'interrogation des plus jeunes impose des précautions particulières, notamment dans l'interprétation des données, car bien souvent ils méconnaissent ou confondent certains de ces produits [55].

D'après une enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense (ESCAPAD), 1,9% de la population métropolitaine âgée de 17 ans aurait expérimenté la consommation d'ecstasy en 2011 [7] (2,2 % des garçons et 1,6 % des filles) [6] et 2,4% la consommation d'amphétamines, chiffre en baisse par rapport à l'année 2008, les garçons restant tout de même de plus fort consommateur que les filles.

L'ecstasy, poursuit donc sa baisse amorcée de 2005 et atteint de la sorte son niveau d'usage le plus bas depuis 2000. Enfin, les expérimentations d'amphétamines marquent, pour la première fois depuis 2003, un léger recul [7].

Dans la dernière édition du Baromètre santé, on enregistre entre 2005 et 2010 une chute de l'expérimentation des amphétamines chez les 15-19 ans et dans une moindre mesure chez les 20-25 ans. Le nombre de consommateurs dans l'année serait également en diminution puisqu'il serait passé de 200 000 à 150 000 [11].

En France, les amphétamines sont essentiellement expérimentées en Bretagne et en Provence-Alpes-Côte d'Azur, moins souvent en Île-de-France.

Parmi ces substances synthétiques, l'expérimentation de l'ecstasy concerne 4,5% des 15-30 ans, celle des amphétamines 2,2%. L'expérimentation augmente jusqu'à 30 ans mais l'usage actuel commence à baisser après 25 ans, pour décliner progressivement avec l'âge.

Les amphétamines se singularisent donc par une hausse importante du niveau d'expérimentation, qui ne se traduit pourtant pas par une élévation de l'usage actuel. Ces produits semblent donc avoir bénéficié d'une plus large diffusion au cours de la dernière décennie, sans que cela conduise à des niveaux d'usage plus réguliers. Enfin, l'usage actuel d'ecstasy (sous forme de comprimé ou de poudre) tend à diminuer bien que ce produit continue de se diffuser dans la population [8].

Le phénomène marquant en 2010 réside dans la montée marquée sur certains sites (Bordeaux, Metz, Marseille, Paris, Rennes) de la forme «cristal», qui semble de plus en plus plébiscitée par les usagers du fait de ses effets décrits comme encore plus forts, plus purs que ceux de la poudre; l'autre facteur de sa diffusion résidant dans la diminution importante de son prix, passé en l'espace de trois ans de 80 à 55 euros alors qu'entre 2000 et 2010, le prix de l'ecstasy en comprimés a eu tendance à diminuer et celui des amphétamines à se stabiliser [11].

Les saisies d'ecstasy (données 2012 non définitives) s'effondrent et sont divisées par dix par rapport à l'année précédente, soit le plus bas niveau historique. Compte tenu de leur caractère erratique, il est difficile de tirer de ces données un enseignement sur l'état du marché.

La France étant aussi un pays de transit, une part importante des quantités saisies est destinée aux voisins européens (Royaume-Uni et Espagne notamment)

Les interpellations relatives à l'usage d'ecstasy diminuent depuis 2005. En 2010, 203 usagers et 63 usagers-revendeurs ou trafiquants d'ecstasy/MDMA ont été interpellés [6]. Enfin, il faut signaler que si la chasse au dragon (inhalation de la substance à chaud à l'aide de papier d'aluminium ; Cf. Partie Héroïne) de la MDMA se popularise parmi les usagers de l'espace festif, son injection ne cesse de progresser parmi les usagers des CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) qui en consomment: 13,9% d'entre eux l'injectaient en 2008, ils sont 21,8% en 2012. Le site parisien signale, quant à lui, une augmentation des entrées aux urgences liées aux prises de ce produit et un décès est signalé à Bordeaux en 2012 [30].

C. Mode d'action des amphétamines

Au niveau des caractéristiques pharmacocinétiques, les amphétamines sont des bases moyennement fortes (pKs 8,8-10,4) et se situent à ce titre dans une plage de pH physiologique, principalement sous forme protonique. De nombreuses amphétamines bases sont volatiles et bien résorbées, comme substances lipophiles, par voie orale, à travers la muqueuse nasale ou vaginale, ou même par voie inhalée [69] (cristaux de méthamphétamine ou *crystal meth*) et intraveineuse (méthamphétamine en poudre) [71].

Les temps de demi-vie des amphétamines varient entre cinq et trente heures, en fonction de la substance et du pH urinaire (plus il est bas, plus la fraction protonique est élevée et plus l'excrétion urinaire est importante). En plus d'un métabolisme hépatique passant par des isoenzymes (CYP) du cytochrome P450, l'amphétamine (30%), la méthamphétamine (50%) et l'ecstasy (60%) sont éliminés pour une grande partie par voie rénale [69].

Physiologiquement, les mécanismes d'action des amphétamines sont complexes. Lors d'expérimentations animales, il a été démontré que les amphétamines libéraient dans l'espace synaptique, la dopamine stockée aussi bien au niveau cytoplasmique que vésiculaire. L'une des explications à ce phénomène consisterait au fait que les amphétamines seraient transportées en échange de la dopamine, par les protéines de transport correspondantes, soit le transporteur neuronal de la dopamine (DAT) sur la membrane présynaptique et le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT-2). De la même façon, la prise d'ecstasy ou de ses dérivés ont également permis de constater une libération rapide de la sérotonine stockée au niveau présynaptique [69].

De part leur action agoniste sympathomimétique indirecte, les amphétamines facilitent donc la libération des amines biogènes (dopamine, sérotonine, et noradrénaline) au niveau de la fente synaptique [1] et, en contre partie, inhibent spécifiquement leur recapture au niveau de la membrane présynaptique. Il est également logique, en raison de leur analogie structurelle avec les amines biogènes et les inhibiteurs de la MonoAmineOxydase (MAO), que les Amphétamines bloquent la dégradation des amines endogènes par inhibition de la MAO [69].

Bien que similaire à l'amphétamine sur le plan chimique, la méthamphétamine est un dérivé N-méthylé dont la forme isomère S est la plus active sur le plan biologique: en effet, elle serait aussi responsable d'une augmentation des taux cytoplasmiques d'histamine (impliquée entre autre dans l'éveil et l'attention), induisant une augmentation de l'activité Tyrosine-Hydroxylase [71].

D. Les effets cliniques des amphétamines

Les effets aisément identifiables suite à la prise d'amphétamines résultent de la stimulation des récepteurs α et β -adrénergiques périphériques par la noradrénaline, se traduisant par une hypertension artérielle accompagnée de tachycardie [72], palpitations, tachypnée, hypersudation [74]...

De plus, l'accroissement de la noradrénaline au niveau du *locus coeruleus* entraîne une anorexie, un état de veille et serait responsable de certains comportements locomoteurs, tout comme l'augmentation de la dopamine au niveau du SNC (en particulier du neostriatum), qui induirait également des comportements locomoteurs mais qui est surtout à l'origine des comportements stéréotypés. Enfin, la sérotonine et la dopamine libérées au niveau mésolimbique, altèrent la perception et sont à l'origine de comportements psychotiques [72].

Néanmoins, les manifestations cliniques des intoxications aux amphétamines sont principalement la conséquence de l'augmentation de la neurotransmission adrénergique et sérotoninergique. Les premiers symptômes surviennent dans les 30 à 120 minutes après la prise orale d'amphétamines ou d'ecstasy [69], alors que fumée ou injectée, la méthamphétamine produit un flash rapide qui se fait sentir en trois à cinq minutes [74] (par voie nasale, il faudra environ un quart d'heure) [71].

En fonction de la quantité absorbée [74] et compte tenu de la longue durée d'action de nombreuses substances, l'évolution des symptômes peut atteindre 24 heures [69].

Les principales manifestations cliniques aiguës suite à la consommation d'amphétamines ressemblent à celles de la cocaïne et s'apparentent à un syndrome maniaque avec une exaltation de l'humeur, une euphorie, une excitation psychomotrice, une augmentation de l'énergie, une desinhibition comportementale, une amélioration des performances cognitives à court terme (capacités attentionnelles et de raisonnement) associé à une diminution de la sensation de fatigue et une anorexie [71]. Le consommateur ne sent plus la fatigue et donne l'illusion d'être invincible. Il a le sentiment de puissance et de maîtrise de soi, se sent confiant, sexy et joyeux [74].

En cas de surdose ou même d'intoxication aux amphétamines, les symptômes et les signes cliniques peuvent s'avérer inquiétant voir fatals :

- les manifestations centrales : agitation, délire, crise épileptique, coma, hyperthermie, mydriase
- les manifestations périphériques : hypertension artérielle, tachycardie, sudation, pâleur par vasoconstriction, rhabdomyolyse, nausées, vomissements, augmentation générale du tonus, hyperreflexie, tremblements et myoclonie inductible ou spontané.

Les états potentiellement fatals observés après intoxication aux amphétamines concernent essentiellement le système cardiovasculaire (infarctus du myocarde, tachycardie ventriculaire et urgence hypertensive) et le système nerveux central (agitation, délire, mal épileptique, hyperthermie sévère, AVC ischémique et hémorragie cérébrale). Certains cas de CIVD (coagulation intravasculaire disséminé) et d'insuffisance hépatique sévère ont aussi été rapportés [69].

Enfin, il faut aussi insister sur le fait qu'aujourd'hui, des dérivés de l'amphétamine, le méthylphénidate (RITALINE®) et la dextroamphétamine (DEXEDRINE®), sont utilisés chez l'enfant et l'adolescent dans les TDA/H (troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité) afin de traiter les symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité. Même si le mécanisme d'action de cette thérapie n'est pas élucidé, on observe d'après des

études récentes, des réponses positives dans 95% des cas. Ces substances sont néanmoins sous surveillance afin d'éviter d'éventuels abus ou détournements [75].

E. Tolérance et dépendance aux amphétamines

En cas de consommation régulière et durable d'amphétamines, le risque majeur est sans aucun doute celui de la dépendance psychique [73]. La dépendance physique reste présente mais faible, n'entraînant aucun symptôme de souffrance pouvant mettre en danger la vie du consommateur [2].

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en fonction du potentiel addictogène, l'accoutumance aux amphétamines est caractérisée par une dépendance psychique particulièrement forte et d'installation rapide (une à quatre semaines). La tolérance qui s'en suit pousse le consommateur à augmenter ses doses [73].

Cette dépendance psychique ressemble beaucoup à celle causée par la consommation de cocaïne [74] (phénomène de *craving*) [71].

L'usage chronique peut causer des dommages aux terminaisons nerveuses des cellules du cerveau, les récepteurs à la dopamine s'épuisent et se détériorent.

Lorsque l'utilisateur cesse de consommer la drogue, il ne peut donc plus retrouver un niveau normal de plaisir dans les activités ordinaires de la vie. La tentation de recommencer peut être très puissante et la sévérité des symptômes de sevrage va dépendre de la durée de consommation et de la quantité consommée.

Les symptômes physiques de sevrage peuvent durer environ cinq jours. Ils se traduisent par une fatigue extrême, une insomnie de plusieurs semaines [74] (souvent combattue par le recours aux benzodiazépines, aux opiacés, au cannabis ou simplement à l'alcool) [1], une bouche sèche et des maux de tête. Les symptômes psychiques du sevrage peuvent quant à eux durer pendant des semaines et des mois. On observe alors des cas de dépression, d'anxiété [74], des réactions psychotiques de type paranoïde [73] («psychose amphétaminique») [1], une perte de motivation associée à une baisse du niveau d'énergie, un sentiment de manque et surtout un besoin extrême de consommer la drogue [74].

Outre le risque d'accoutumance, la consommation d'amphétamines va souvent de pair avec une tendance accrue à prendre des risques inconsidérés (accidents, actes de violence) et, à la suite d'un usage prolongé d'amphétamines, des effets indésirables paradoxaux peuvent se révéler (difficultés de concentration [73], troubles de la mémoire...) [70].

F. Données concernant des intoxications aux amphétamines

Une étude de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a permis la constitution d'une cohorte de personnes interpellées à partir du Fichier national des auteurs d'infractions à la législation sur les stupéfiants (FNAIS) géré par l'Office central pour la répression du trafic illicite de stupéfiants (OCRTIS). Le nombre de personnes inclus dans cette étude est de 42 825, dont seulement 1300 (soit 3%) pour usage d'Ecstasy. Plus de 80% des consommateurs d'amphétamines sont des hommes, âgés entre 20 et 25 ans, sans activités professionnelles (chômeurs et étudiants). Les régions les plus prisées pour cette consommation d'amphétamines se révèlent être l'Ile de France, la région Nord et PACA [17]. Même si l'ecstasy s'est diffusé dans la population, les niveaux d'expérimentation restent faibles et l'origine sociale des consommateurs tel un parcours scolaire dégradé ou écourté d'un côté, l'exclusion du monde du travail de l'autre (en particulier la situation de chômage), est souvent associée à des usages plus intenses, voire problématiques. Il faut toutefois noter

que les milieux favorisés sur le plan économique ou culturel présentent globalement de forts niveaux d'expérimentation ou d'usage occasionnel [76].

En outre, il est important de rappeler la difficulté clinique pour différencier une intoxication aiguë par des analogues d'amphétamines d'une intoxication par la cocaïne même si [72], malgré la consommation fréquente des amphétamines chez les jeunes au sein du milieu festif, les intoxications significatives restent très rares. En 1997, on a enregistré en Allemagne vingt décès associés à la prise d'amphétamines (en moyenne, un décès pour quatre millions d'habitants). Aux Etats-Unis, on compte un décès annuel par ecstasy pour 1,5 millions de personnes. Les statistiques propres du service des Urgences de l'hôpital universitaire de Bâle en Suisse, montrent que des amphétamines ont été décelées dans le sang chez près de 2,4% des patients se présentant à l'unité. La signification clinique reste cependant incertaine, dans la mesure où la morbidité associée n'a pas été examinée à ce jour.

Par rapport à la cocaïne, les amphétamines jouent plutôt un rôle secondaire dans les services d'urgences. On se souviendra cependant malgré tout que les intoxications aux amphétamines peuvent aussi connaître exceptionnellement une issue fatale [69].

Une étude récente australienne a comparé des patients consommateurs d'amphétamines avec des patients non consommateurs se présentant aux Urgences de l'hôpital pour une intoxication.

Sur 449 patients hospitalisés, 100 avaient consommé un analogue d'amphétamines. Ces patients étaient particulièrement agités, agressifs, voire violents. Plus d'un tiers (39%) requéraient un accompagnement psychiatrique et leur âge moyen était compris entre 26 et 30 ans, avec une majorité d'hommes [74].

V. Le GHB

A. Origines et présentation du GHB et dérivés



L'acide gamma-hydroxy-butyrique (GHB) est une substance présente à l'état naturel dans les plantes et chez des animaux, ayant des indications limitées en médecine et qui est surtout utilisée comme stupéfiant. Le GHB est également présent chez l'homme de façon endogène : il est métabolisé à partir de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) mais peut aussi être un précurseur dans le métabolisme du GABA [77]. En effet, ce dernier est un neurotransmetteur inhibiteur, de structure très proche de celle du GHB, induisant donc une dépression du système nerveux central [78].

C'est pour cette propriété que le GHB sera utilisé, dès 1960, en tant qu'anesthésique, même si sa première synthèse fut décrite dès les années 1874. Mais en raison de son absence d'analgésie et de ses effets indésirables (convulsions...), il sera vite remplacé par d'autres médicaments dans la plupart des pays.

Dans les années 1980, le GHB fut apprécié par les bodybuilders comme complément nutritionnel car il faisait sécréter davantage d'hormone de croissance et était donc supposé avoir un effet anabolisant. Par la suite, cette drogue a énormément suscité l'attention des médias. En effet, dès 1990, le GHB a été de plus en plus apprécié dans certains clubs et certaines soirées pour ses effets aphrodisiaques et relaxants. Le plus souvent associé à de l'alcool et devant une consommation de plus en plus répandue, de nombreux cas de surdosages, certains à issue fatale, ont été déclarés, de même que des syndromes de dépendance isolés. A partir de là, des rapports sur le GHB comme drogue «date-rape» ont

circulé, à savoir une drogue rendant sa victime sans volonté contre une agression sexuelle [77] (drogue du viol) [79]. Le GHB a donc été enregistré comme stupéfiant au niveau international [77] (depuis 1999 en France) [80].

Il est aujourd'hui vendu comme substance illicite sous forme de sel (poudre) ou de liquide incolore. Parfois, la solution est colorée pour la rendre plus attrayante. Elle a un goût salé et légèrement savonneux mais reste pratiquement inodore.

Les noms de rue du GHB sont notamment : Fantasy, Gouttes KO, Ecstasy liquide, Oxybate de sodium, Gamma OH, Salty Water [78], Georgia home boy, Liquid X, Scoop, Soap, Easy lay [79]... Bien qu'il puisse être commercialisé sous le nom d'«ecstasy liquide», il n'a rien à voir avec l'«ecstasy» dérivée de l'amphétamine (méthylène-dioxy-méthylamphétamine, MDMA) [78].

Le GHB se prend donc par voie orale, la plupart du temps dissout dans une boisson. Le problème majeur aujourd'hui réside dans sa fabrication : le GHB étant une substance chimique synthétique, elle est fabriquée artificiellement, souvent dans des laboratoires clandestins, et comme la matière première et les processus de fabrication restent variables, la pureté et la puissance de la drogue s'avèrent imprévisibles [79].

A noter qu'il existe deux précurseurs importants du GHB :

- son ester le γ -butyrolactone (GBL) appelé également Renewtrient, Blue Nitro ou Gamma G. Il se présente sous la forme d'un liquide incolore et légèrement odorant.

- le 1.4-butanediol (BD) appelé aussi Borametz, BVM, Promusol, Thunder Nectar. Il se présente sous la forme d'un liquide hygroscopique incolore et inodore [78].

Ils sont tous les deux très utilisés dans l'industrie chimique, contrairement au GHB, comme solvants et émoulinants plastiques. In vivo, ces deux précurseurs sont très vite transformés en GHB et c'est surtout le GBL qui, aujourd'hui, voit son utilisation en tant que substance illicite se démocratiser car il présente pour l'ensemble des consommateurs l'avantage de ne faire l'objet d'aucun contrôle au niveau international (il n'est pas répertorié sur les conventions des Nations Unies), ce qui facilite sa disponibilité et diminue son coût [77].

B. Epidémiologie de la consommation de GHB et dérivés

En 2009, les estimations de la prévalence de la consommation de GHB dans les populations adulte et scolaire sont nettement inférieures à celles de la cocaïne et de l'ecstasy en Europe. Toutefois, la consommation de ces substances peut être plus élevée au sein de groupes, de lieux et de zones géographiques spécifiques. Des enquêtes ciblées comprenant des estimations de la prévalence de la consommation de cette drogue ont été menées récemment en Belgique, en République tchèque, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni. Il en ressort que la prévalence au cours de la vie de la consommation de GHB est comprise entre 3,9 et 14,3% et que la prévalence au cours du dernier mois peut atteindre 4,6%. Parmi les clients des *coffee shops* d'Amsterdam en 2009, la consommation de GHB au cours du dernier mois était égale à celle de l'amphétamine et s'établissait à 1,5% [27].

Parmi les répondants britanniques à une enquête sur Internet, 2% des habitués des boîtes de nuit ont déclaré avoir consommé du GHB au cours de l'année 2012 [81].

Néanmoins, l'évaluation épidémiologique de la consommation de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) n'est pas aisée. L'usage de GHB touche surtout l'espace festif, en particulier homosexuel et s'est principalement développé dans les années 1990 avec le courant musical électronique et les différents types de soirées privées.

Selon les sources d'informations disponibles, cet usage, très faible dans la population française, ne touche quasiment pas les adolescents, les premières utilisations de GHB concernant plutôt les jeunes adultes (autour de 20 ans). La majorité de ces usagers ont déjà

consommé d'autres drogues auparavant et consomment de manière concomitante du cannabis, de l'alcool et des psychostimulants (cocaïne, ecstasy...).

Le GHB est vu comme une drogue peu disponible et difficile à se procurer. Ainsi, les indicateurs épidémiologiques convergent vers un usage de GHB plutôt circonscrit dans certaines populations spécifiques comme les hommes fréquentant l'espace festif homosexuel.

En France l'usage du GHB est détecté depuis 1999 par le réseau Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND), à Paris, à Marseille, à Lille, à la frontière franco-belge et à Toulouse dans l'espace festif homosexuel. Cette augmentation de l'usage récréatif du GHB s'accompagne d'une banalisation des accidents liés à cette drogue [82].

Le GBL quant à lui, apparaît pour la première fois dans l'espace festif homosexuel parisien en 2005 [82]. Il est facilement accessible par Internet et dans certains magasins de matériel pour automobile, même si en 2011 sa cession commerciale en direction du public est désormais interdite en France. Jusqu'en 2007, sa consommation était essentiellement circonscrite au milieu festif gay, avant de se répandre de Paris vers la province et des lieux de consommations privés vers les clubs. Vers 2009, l'usage se développe en clubs et en discothèques, essentiellement dans les villes du sud de la France (Toulouse, Bordeaux, Montpellier, Aix-en-Provence) et touche alors une population de jeunes *clubbers* [83].

La diffusion du GBL à partir des milieux festif gay vers des groupes de jeunes «teuffeurs» à la recherche d'expérimentation, a donné lieu en 2009, à une série de comas particulièrement médiatisés à Montpellier. Ailleurs, à l'exception du Nord où le produit est depuis longtemps consommé dans les «*megadancings*» belges, fréquentés par les Français, le phénomène n'émerge pas [28].

En 2011, les usages de la population festive gay sont de nouveau cantonnés à l'espace privé et il semble que l'usage chez les jeunes soit redevenu assez discret [83].

En effet, le GHB/GBL qui semblait se diffuser hors de son espace de prédilection, à savoir l'espace festif gay, en direction du milieu des «*clubbers*», semble de moins en moins visible, y compris dans les espaces festifs gays. À Paris, la vigilance des responsables de clubs aurait favorisé un reflux de la consommation du produit en direction des soirées privées mais [11], ce phénomène serait aussi dû à une régression de l'expérimentation ou à une meilleure maîtrise des dosages au sein des populations anciennement ou nouvellement consommatrices [28].

Il ne semble pas que l'offre de GHB relève de structures professionnalisées sur le territoire français en 2013, mais plutôt de micro-réseaux plus ou moins artisanaux se procurant les substances soit par le biais du vecteur Internet, soit au gré de voyages à l'étranger.

Les saisies de GHB ont atteint un maximum de deux litres en 2010 en France. Les interpellations sont rares ou même inexistantes selon les années [10].

Dans tous les cas, la majorité des complications médicales liées à la consommation de GHB/GBL semblerait être de plus en plus liée à l'usage du GBL et non du GHB et ce, sans que l'utilisateur ne fasse la différence entre les deux produits [82].

Les jeunes français de 17 ans sont souvent nombreux à avoir expérimenté des produits illicites mais les expérimentations déclarées restent néanmoins faibles pour le GHB et sa diffusion est globalement en baisse entre 2008 et 2011 [83].

En effet, en 2011 en France, l'usage de GHB/GBL reste extrêmement confidentiel et ne concernerait que 0,5% de cette jeune population, avec une répartition égale entre filles et garçons [10].

L'expérimentation du GHB/GBL reste donc rare en France. Elle ne concerne que 0,3% des 15-30 ans en 2010 et l'expérimentation de cette drogue de synthèse est essentiellement masculine (quatre fois plus d'hommes que de femmes) au sein de cette tranche d'âge. Après 30 ans, l'expérimentation est quasi nulle au sein de la population française.

De plus, 0,1% seulement des 15-30 ans, surtout des hommes, font du GHB/GBL un usage actuel en France en 2010 [8].

C. Mode d'action du GHB et dérivés

Après sa prise orale, le GHB est rapidement résorbé et les pics de concentration plasmatique sont atteints entre 25 et 45 minutes. Sa distribution dans l'organisme est rapide et n'est pratiquement pas influencée ni par le sexe ni par la prise de nourriture.

Dans le cadre d'une consommation de GBL, ce dernier est encore plus rapidement résorbé par l'intestin et la concentration maximale dans le sang de GHB qui en découle est plus élevée [77]. En effet, le GBL est métabolisé en GHB dans l'organisme par une lactonase sérique. Il n'a pas d'activité biologique et ses effets pharmacologiques reposent donc sur sa transformation rapide en GHB [78].

Le 1,4-BD est lui aussi rapidement résorbé et métabolisé mais avec une grande variabilité interindividuelle, probablement imputable à des variations génétiques de l'alcool-déshydrogénase [77] car le BD est également métabolisé en GHB dans l'organisme; cette transformation en deux étapes par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase s'effectue très rapidement, raison pour laquelle ce produit est aussi utilisé en tant que drogue [78]. En revanche, sa transformation est inhibée compétitivement par l'alcool.

Le GHB est rapidement éliminé et sa demi-vie plasmatique est de 20 à 60 minutes.

Il est métabolisé en succinate-semialdéhyde par la GHB-déshydrogénase qui, après oxydation en acide succinique, est incorporé dans le cycle de Krebs avant de devenir du dioxyde de carbone. Moins de 2% du GHB non métabolisé est éliminé par les reins. Il est donc difficile de prouver une consommation de GHB, ce dernier pouvant être dosé dans le sang pendant environ cinq à huit heures et dans l'urine jusqu'à douze heures après la prise [77].

À ce jour, le rôle du GHB au sein du système nerveux central (SNC) n'est pas encore totalement élucidé. Cependant, la majorité des études réalisées sur le GHB endogène tend à prouver qu'il possède toutes les caractéristiques d'un neurotransmetteur avec ses propres récepteurs interagissant de manière complexe avec la plupart des autres systèmes neurotransmetteurs connus (dopaminergique, noradrénergique, sérotoninergique...). De structure proche du GABA, ce composé hydrophile peut traverser la barrière hématoencéphalique et par mimétisme, va activer les récepteurs GABA_B pour lesquels il semble se comporter comme un agoniste partiel (ou agoniste-antagoniste).

Lors d'une administration de GHB exogène en thérapeutique ou lors d'un comportement de mésusage, on a pu constater que ce dernier n'impliquait pratiquement pas la stimulation de ses propres récepteurs qui étaient très rapidement saturés au niveau du système nerveux central, mais celle des récepteurs GABA_B, responsables de la plupart des effets cliniques constatés [82].

Ces récepteurs (qui présentent de grandes homologues structurales avec les récepteurs au GHB) se trouvent dans le système nerveux à des sites pré et post-synaptiques en tant qu'auto et hétéro-récepteurs et sont couplés aux protéines G. Ils sont ainsi polyvalents dans la régulation de plusieurs systèmes de neurotransmetteurs [77].

En effet la stimulation des récepteurs GABA_B pré-synaptiques, qui sont couplés aux canaux calciques, empêche l'entrée de calcium dans le neurone et inhibe donc l'exocytose des différents neuromédiateurs. Les récepteurs GABA_B post-synaptiques sont quant à eux couplés à des canaux potassiques et leur stimulation active donc la sortie de potassium et donc une hyperpolarisation du neurone post-synaptique [84]. Le GHB inhibe ainsi la sécrétion de

sérotonine, d'acétylcholine, de noradrénaline et de dopamine. Ainsi, l'inhibition de la libération de ces neurotransmetteurs activateurs au niveau de la synapse et l'hyperpolarisation des cellules nerveuses provoquent donc une sédation, somnolence, voire même le coma ou la mort dans les situations extrêmes [77].

Néanmoins, et c'est un phénomène particulier, l'action du GHB sur le système mésocorticolimbique, impliqué dans le traitement de la récompense, de la motivation, des réponses émotionnelles et des fonctions cognitives, a bien été documentée. Les neurones dopaminergiques de ce système se situent dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et projettent dans le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal. Dans des conditions normales, ces neurones sont sous le contrôle inhibiteur des fibres noradrénergiques du locus coeruleus et des interneurons GABAèrgiques de l'ATV.

Cependant, lors d'un mésusage de GHB, ce dernier a une action préférentielle au niveau des récepteurs GABA_B pré-synaptiques (diminuant ainsi la libération de GABA), mais aussi une action inhibitrice au niveau des fibres noradrénergiques du locus coeruleus, entraînant donc une déshinhibition des neurones dopaminergiques du circuit mésocorticolimbique, se traduisant par une augmentation de l'activité dopaminergique susceptible d'être à l'origine d'un comportement addictif [82].

D. Les effets cliniques du GHB

Les effets du GHB sont imprévisibles et différents pour chacun. De nombreux facteurs sont en cause quant à la réaction d'un sujet ou d'un autre après la consommation de GHB, notamment l'âge, le poids, la quantité de GHB consommé, les antécédents de consommation de GHB, l'humeur, l'environnement, l'usage d'autres drogues [79]... Les descriptions par les consommateurs des effets du GHB sont la plupart du temps très floues dans la littérature scientifique, seuls ses effets indésirables sont présentés en détail [77].

Les effets à court terme du GHB, c'est-à-dire son utilisation aiguë induit des effets dangereux et imprévisibles qui se manifestent habituellement dix à vingt minutes après la prise et peuvent durer jusqu'à quatre heures [79]. Ces effets sont doses dépendants et leur variabilité interindividuelle est très grande [77].

Cette variabilité fait qu'une dose de GHB pourra induire un état d'euphorie chez un sujet et au contraire, sera sédative pour un autre [82].

Mais d'une manière générale, il apparaît à faible dose (0,5 à 1,5 grammes), une amélioration de l'humeur, avec une certaine relaxation, une légère euphorie causée par un état précoce d'ébriété, et surtout un besoin de contact (sociabilisation) associé à une libido augmentée. A dose moyenne (1,5 à 2,5 grammes), la sensibilité tactile, en parallèle avec la libido, est augmentée, une légère incohérence idéatoire peut être observée, le tout accompagné d'une sensation de langue lourde et d'une vision colorée ; des nausées peuvent également survenir. A dose plus forte (2,5 à 3 grammes), l'euphorie est marquée, accompagnée de vomissements, de vertiges, de somnolence et d'hallucinations intenses ; une bradycardie s'installe et peut éventuellement être associée à des crises myocloniques. A des doses extrêmes (plus de 3 grammes), un sommeil voire même une narcose s'installe. En cas d'overdose (souvent à des doses de 5 grammes ou plus), appelée aussi « G-Hole », un coma profond non réactif pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire est probable [77].

On notera que le GHB est à l'origine d'un sommeil indistinct du sommeil physiologique. La séquence des différents stades du sommeil induit est respectée mais la durée des stades III et IV du sommeil profond est prolongée. Le réveil survient 3 à 4 heures après l'endormissement sans effets collatéraux notables.

Comme la cocaïne ou l'ecstasy, le GHB est donc volontiers associé à des activités sexuelles. En boîte de nuit, il est consommé dans les situations de «drague». Il s'inscrit dans une recherche de désinhibition, d'endurance, de résistance, et de performance sexuelle. Enfin, il ne faut pas perdre de vue la notion de soumission chimique, imputable au GHB et à ses effets. L'intoxication aiguë facilite dès lors l'agression sexuelle et/ou le vol de la victime. Les femmes sont le plus souvent victimes d'agression sexuelle, les hommes victimes de vol [82].

A plus long terme, l'utilisation chronique de GHB présente les mêmes effets cliniques que lors d'une prise aiguë mais va surtout induire une dépendance physique et psychique pouvant se traduire par un syndrome de manque (Cf. V. Tolérance et dépendance au GHB).

On notera que les effets secondaires observés lors d'une thérapie chronique au GHB (traitement de la narcolepsie) sont des céphalées, une énurésie et des crampes au niveau des jambes [78].

E. Tolérance et dépendance au GHB

Des cas d'usage régulier de GHB suggèrent le développement sur plus de douze mois d'une envie irrésistible de consommer (*craving*), d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation de la drogue quel que soit son dosage [82].

Effectivement une accoutumance apparaît avec la prise régulière d'environ vingt grammes de GHB par jour. Une dépendance peut s'installer par la suite lors d'excès massifs. L'ensemble des professionnels de santé certifie que le risque de dépendance au GHB ne semble pas être très grand et demande une consommation d'au moins trois à quatre doses par jour pendant deux à trois mois. En cas d'arrêt brusque de la substance, il s'installe un syndrome de sevrage parfois très violent avec tremblements, tachycardie intermittente, états anxieux, agitation, insomnie, hallucinations surtout auditives et visuelles, état confusionnel, délire, sueurs profuses et hypertension. Ces symptômes apparaissent une à six heures après la dernière prise [77] (72 heures pour le GBL dont une partie est séquestré au niveau musculaire) [82], atteignent un pic au cours des 24 premières heures et peuvent persister jusqu'à quatorze jours. Des symptômes de sevrage prolongés ont également été décrits avec anxiété persistante, dépression, insomnie et déficits cognitifs, pouvant persister plusieurs mois [77].

L'utilisation de l'alcool, de la cocaïne et des benzodiazépines est fréquente pour calmer ces symptômes et peut être à l'origine de dépendances secondaires. Enfin, un syndrome confusionnel et une rhabdomyolyse sont des complications possibles de ce sevrage [82]. Le traitement logique de ce syndrome de sevrage consisterait à donner un agoniste GABA_B à dose initiale substitutive puis dégressive. Dans la littérature, le Baclofène n'est recommandé qu'en seconde intention si le tableau ne peut être maîtrisé par benzodiazépines à très hautes doses [77].

F. Données concernant des intoxications avec du GHB

Selon les enquêtes de Streetwork Zurich (2010) sur les substances prises au cours d'une party typique, le GHB vient loin derrière l'alcool, le cannabis, l'ecstasy, les amphétamines et la cocaïne. Le GBL y est moins apprécié que le GHB et il est souvent transformé en GHB avant d'être pris [85].

Selon une enquête réalisée par l'EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) et en dépit de la faible prévalence de l'usage du GHB, le nombre d'admissions aux urgences pour intoxications non mortelles liées au GHB ou à ses précurseurs est

relativement important et n'a pas cessé d'augmenter entre la fin des années 1990 et 2005 dans l'Union européenne. En Suède par exemple, le nombre d'overdoses non mortelles est passé de 87 en 2000 à 115 en 2004 ; aux Pays-Bas, il est passé de 25 à 76 sur la même période, chiffre supérieur au nombre d'admissions pour les champignons hallucinogènes (soixante dix cas), l'ecstasy (soixante trois cas), la méthamphétamine (trois cas) et pour le LSD (un cas).

En Angleterre en 2006, dans le service d'Urgences d'un hôpital Londonien, on a dénombré 158 hospitalisations pour ingestion de GHB ou de GBL. La plupart des cas étaient liés à un usage récréatif de la drogue.

Enfin, à Barcelone, une étude de quinze mois (entre 2000 et 2001) dans un service d'Urgences a mis en évidence 104 cas d'overdose au GHB [86].

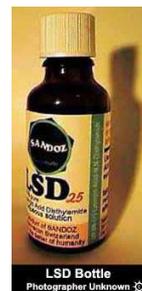
Sur 65 overdoses au GHB admises aux urgences de l'hôpital universitaire de Zurich entre Janvier 2001 et Décembre 2003, 55 % des patients étaient en stade coma (score de Glasgow inférieur à 8), 20 % dans un état stuporeux (score de Glasgow entre 9 et 15) et 25 % dans un état confusionnel (score de Glasgow entre 13 et 15) [87].

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a également mis en place une enquête de soumission chimique en 2009 via les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Contrairement à la rumeur médiatique qui fait rage depuis 1996 concernant l'utilisation du GHB à visée sexuelle, ce dernier serait impliqué dans seulement 4 cas sur 236 recueillis. Les benzodiazépines et apparentés sont les substances les plus utilisées selon le rapport [88].

Enfin, de nombreux cas de décès en lien direct avec la prise de GHB ou de GBL ont été rapportés par cinq états membres de l'Union européenne (Danemark, Italie, Finlande, Suède, Royaume-Uni) et par la Norvège depuis 1996. La quasi-totalité de ces décès s'inscrit dans un contexte de polyconsommation [86]. Les décès liés au GHB ou à ses précurseurs surviennent en général suite à un arrêt cardiorespiratoire, une pneumopathie d'inhalation, un œdème pulmonaire ou indirectement par des blessures et des traumatismes consécutifs à la chute liée à la perte brutale de la motricité [89].

VI. Le LSD

A. Origines et présentation du LSD



Le LSD (Lysergik Säure Diéthylamide en Allemand ou Acide Lysergique Diéthylamide), uniquement obtenu par synthèse à partir d'acide lysergique, substance elle-même obtenue à partir de l'ergotamine, un alcaloïde présent dans un champignon parasite, l'ergot de seigle. Il fut découvert par un chimiste allemand du laboratoire Sandoz, Albert Hofmann, en 1938. Le 16 Avril 1943, un hasard lui fit prendre conscience des propriétés pharmacologiques extraordinaires de cette molécule [1], également connue sous le nom de LSD-25 car étant le vingt-cinquième dérivé de l'ergot de seigle qu'il étudiait [90].

Le lysergide (ou acide lysergique) sous forme naturelle, est une moisissure pourpre qui se développe sur les plants de seigle et de blé. Elle était déjà citée dans la littérature Grecque ancienne. D'ailleurs, il y eut au cours des siècles, de nombreuses épidémies d'intoxication par l'ergot (utilisé dans le pain) durant lesquelles des villes entières ont semblé devenir folles et de nombreuses personnes ont péri. On doit à l'une de ces épidémies le nom de «Feu de saint

Antoine» donné à cette affection [2]. La découverte d'Albert Hofmann fit du LSD dans les années 1950, un objet de convoitises diverses : les services secrets américains s'y intéressèrent comme arme chimique potentielle, des psychiatres crurent y voir un médicament capable de traiter les psychoses et apte à désintoxiquer les toxicomanes, des universitaires en firent un outil d'épanouissement psychique [1]...

Le docteur Timothy Leary, psychologue américain de renom, encouragea les jeunes des années 1960 à «se droguer, se mettre à l'écoute de ce qui se passe autour d'eux et laisser tomber la société telle qu'elle est». Le gourou du LSD plaida pour l'expérimentation de cette drogue afin de modifier la «pensée» [2].

A cette époque, le LSD constitua le ferment d'une culture particulière, le psychédélisme, et participa pleinement à la carrière de nombreux artistes. La médiatisation de cette drogue participa à la généralisation de son usage, surtout chez les jeunes hippies qui fondèrent même des communautés «psychédéliqués» : *Haight-Ashbury* à San Francisco et *East Village* à New York. Leur développement inquiéta la société américaine et c'est Ronald Reagan, alors gouverneur de l'Etat de Californie, qui interdisait l'usage de LSD le 6 Octobre 1966. Une vaste campagne anti-LSD fut ensuite menée au plan fédéral et c'est Richard Nixon, élu à La Maison Blanche en 1968, qui persécuta la culture psychédélique et les adeptes du mode de vie alternatif : le psychédélisme expira [1].

Aujourd'hui, le LSD est vendu à des doses plus faibles que dans les années 1960 ou 1970 et agit plus comme un excitant que comme un hallucinogène. Un nouveau dérivé chimique le LSD-49 (ou «illusion») créé dans les années 1990, entraîne plus de distorsions visuelles, au final comme les fortes doses de LSD-25 vendues dans les années 1960. Le LSD était encore en 1990, l'une des drogues les plus utilisées dans les clubs «fous» («rave clubs»), version contemporaine des clubs rock psychédéliqués des années 1960 [2].

Les doses les plus courantes de LSD se présentent actuellement sous la forme de «buvards» ou de «carrés de papier», c'est-à-dire des feuilles de papier absorbant décorées de dessins caractéristiques et perforées pour pouvoir être divisées en carrés (en général de sept millimètres chacun). Chaque carré est une dose unique [91] (30 à 50 µg) [2] à déposer sur la langue. Chaque feuille contient généralement au moins cent carrés. On peut également trouver le LSD sous forme de petites tablettes («*micropointes*») d'un diamètre de deux à trois millimètres, de fins carrés de gélatine («*window panes*») ou de capsules. On peut occasionnellement trouver des solutions de LSD diluées dans de l'eau ou de l'alcool car même s'il est sensible à la lumière lorsqu'il est en solution, il reste beaucoup plus stable en doses unitaires. Son prix reste variable : de 4€ (au Pays-Bas) à 28€ (en Italie) la dose [91]. Enfin, même s'il est la plupart du temps utilisé par voie orale, certains utilisateurs fument le LSD mélangé à du tabac, voire même se l'injectent [1].

B. Epidémiologie de la consommation de LSD

Durant les années 1960, ceux qui utilisaient le LSD régulièrement avaient en général vingt ans ou un peu plus, et beaucoup recherchaient une expérience quasi mystique. La substance est ensuite tombée en défaveur dans les années 1980, mais un renouveau d'intérêt et d'usage est survenu dans les années 1990 [2].

La prévalence globale de la consommation de LSD en Europe est généralement faible et stable depuis plusieurs années. Les enquêtes nationales donnent, pour les jeunes adultes (de 15 à 34 ans), des estimations de la prévalence au cours des douze derniers mois de 0 à 1,7 % pour le LSD en 2011 [82].

En France en 2010, 1,8% des 18-64 ans [10] (soit près de 400 personnes parmi une cohorte de 21 818 individus) [5] ont déjà expérimenté le LSD et 0,2% en ont fait un usage dans l'année. Au sein de cette tranche d'âge, l'expérimentation est maximum entre 25 et 34 ans (3,4%) [10] même si l'âge moyen d'expérimentation est évalué à 19,4 ans [8]. L'usage au cours de l'année représente quant à lui 0,6 % des 18-25 ans, classe d'âge la plus consommatrice. Les hommes de 18-64 ans sont toujours plus nombreux que les femmes à faire état d'une expérimentation, en particulier pour le LSD [10].

La consommation de LSD chez les jeunes métropolitains de 17 ans aurait été stable entre 2008 et 2011 [7]. En 2011, 1,3% des jeunes de 17 ans avaient expérimenté cette drogue et la même tendance que chez les 18-64 ans est observée: les fréquences d'expérimentation déclarées par les filles de 17 ans (0,9%) sont toujours inférieures à celles des garçons (1,7%), mais avec des écarts moindres que chez les adultes indiquant probablement une évolution générationnelle [10].

En 2010, parmi les 15-30 ans, l'expérimentation du LSD concerne 2,2 % de la population française. L'expérimentation de LSD est maximale chez les hommes de 26 à 30 ans puis régresse au sein de la tranche d'âge 31-64 ans.

Entre 15 et 64 ans, ce sont les jeunes de 15 à 19 ans qui expérimentent le moins cette drogue de synthèse.

L'usage actuel de LSD s'avère être le plus élevé chez les hommes de 20 à 25 ans et se révèle être quasi nul chez les 31-64 ans.

Entre 2005 et 2010, l'expérimentation de LSD chez les 15-30 ans en France a augmenté: elle est passée de 1,6% à 2,2% de la population, avec trois fois plus d'hommes (3,2%) que de femmes (1,1%) concernés en 2010.

Sur cette même période, l'usage de LSD n'a quant à lui pas évolué, et concerne 0,4% des 15-30 ans, avec notamment, deux fois plus d'hommes que de femmes.

Le LSD se singularise par une hausse importante du niveau d'expérimentation, qui ne se traduit pourtant pas par une élévation de l'usage: il semble donc avoir bénéficié d'une plus large diffusion au cours de la dernière décennie, sans que cela conduise à des niveaux d'usage plus régulier de ces produits [8].

Entre 1990 et 2010, le nombre d'interpellations pour usage de LSD en France est resté stable (60 en 1990, 59 en 2010) même si un pic avait été recensé en 2008 (94 cas). En revanche, entre 2006 et 2010, la quantité de buvards de LSD saisis a été multipliée par cinq (5 589 supports en 2006 contre 28 411 supports en 2010). En France, les nombres de saisies et d'interpellations pour usage simple et trafic ou usage-revente de substances hallucinogènes sont très faibles et la dose de LSD, quelle que soit sa forme, s'acquiert pour environ 11 euros [10], contre 8 euros 50 en 2000 d'où une certaine augmentation [11]. S'agissant des hallucinogènes synthétiques comme le LSD, il ne semble pas que l'offre relève de structures professionnalisées, mais plutôt de micro-réseaux plus ou moins artisanaux se procurant les substances soit par le biais du vecteur Internet, soit au gré de voyages à l'étranger [10].

Le LSD qui avait vu sa disponibilité s'accroître en 2008 dans l'espace festif alternatif de quelques sites y reste très présent en 2009, mais sans accentuation de cette présence. Seul Metz, qui signalait les années précédentes une offre inférieure à la demande, rapporte en 2009 une progression de sa disponibilité. Partout, le LSD n'accède pratiquement pas à l'espace festif conventionnel [28].

Bien que leur usage constitue la marque d'un passage par l'espace festif, les hallucinogènes s'intègrent également dans l'éventail des consommations d'une partie des personnes souvent

marginalisées qui fréquentent les structures d'accueil et de réduction des risques pour les usagers de drogues. Ainsi, parmi les usagers des CAARUD interrogés fin 2010, 7,7% ont consommé du LSD au cours du mois précédent [10].

C. Mode d'action du LSD

La pharmacocinétique du LSD met en avant une drogue remarquablement puissante. Des doses aussi faibles que 25 µg peuvent entraîner des effets psychiques et de légers effets excitants. En effet, une faible dose, de 30 à 50 µg, agit plus comme excitant que comme hallucinogène où des doses de 150 à 300 µg sont nécessaires [2].

Consommé la majorité du temps par voie orale, le LSD est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puis se diffuse, dans l'ensemble des tissus de l'organisme, notamment au niveau cérébral [92]. Les effets du LSD se font ressentir quinze minutes à une heure après l'ingestion, et peuvent durer de 6 à 8 heures [2], voire plus (12 heures ou plus). La durée et l'intensité des effets dépendent de la dose.

Au niveau physiologique, le mode d'action du LSD n'est pas bien compris [91]. Il interagirait avec plusieurs neuromédiateurs au niveau du système nerveux central, dont l'acétylcholine, la dopamine et surtout la sérotonine [2]. On pense qu'il agit au niveau du système sérotoninergique en se liant et en activant les récepteurs à la 5-hydroxytryptamine de sous type 2A (5-HT_{2A}). Or, ces récepteurs sont concentrés dans deux régions particulières du cerveau, le cortex (qui joue un rôle dans l'humeur, l'apprentissage et la perception) et le *locus coeruleus* [92] (jouant un rôle dans l'alimentation, le sommeil, le stress, l'attention, la mémoire et le recueil des données somatosensorielles provenant de toutes les parties du corps) [93] ce qui entrainerait des troubles de la perception [91].

D. Les effets cliniques du LSD

Les effets dominants du LSD au niveau psychique sont d'ordre hallucinatoire [1]. Il provoque des distorsions sensorielles telles que la matérialisation de sons comme des images, l'impression de «ressentir» des odeurs ou «d'entendre» des couleurs [2], causées par la fusion de plusieurs sens appelée aussi synesthésie. On observe également une modification de la perception avec des troubles visuels et auditifs, une modification subjective de la notion du temps [1], une difficulté à s'exprimer verbalement donnant lieu à des réponses à un seul mot et des commentaires souvent inappropriés. Un utilisateur peut alors éprouver des sensations et des émotions intenses, en restant incapable de les expliquer à son entourage.

L'un des plus grands dangers du LSD reste la perte de jugement et la détérioration du processus d'autopréservation qu'il induit. Ceci associé à un allongement du temps de réaction et des distorsions visuelles, certaines situations délirantes peuvent vite se révéler dangereuses (lorsque l'on s'imagine pouvoir voler par exemple...) [2].

L'expérience du LSD, pour séduisante qu'elle semble au vue de certains de ses effets, demeurent particulièrement risquée [1]. L'utilisateur est exposé aux deux extrêmes : l'euphorie et la panique. De ce fait, les «mauvais voyages» ou «bad trips», chez les utilisateurs débutants ou même chez les expérimentés qui prennent une dose trop élevée, se traduisent par une anxiété aiguë, une peur intense, une paranoïa et des délires de persécution ou des sentiments de grandeur poussant à des conduites dangereuses (sauter à l'élastique sans élastique) [2]. Cette perte de raison est fréquente, surtout si le produit est absorbé dans un environnement stressant. Même si ces troubles s'estompent rapidement, des séquelles psychiques graves

peuvent persister (psychoses, schizophrénie...) [1], particulièrement chez les personnes présentant déjà un terrain psychique instable.

Un petit nombre d'utilisateurs font également l'expérience de réminiscences mentales (flash-back) retrouvant des sensations ou un mauvais voyage qu'ils ont eu alors qu'ils étaient sous l'influence de LSD. Ces retours en arrière [2] (ou «retours d'acide») [1], qui peuvent être initiés par le stress, l'utilisation d'une autre drogue psychoactive ou même l'exercice physique, recréent l'expérience originale. Cette sensation peut entraîner anxiété et panique car elle est inattendue et le consommateur ne peut guère en contrôler les récurrences [2].

Au niveau physique, les troubles surviennent précocement après l'ingestion de LSD, et traduisent son action au niveau du système sérotoninergique [1]. On observe une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la température corporelle, entraînant des sensations vertigineuses [2] associées à des nausées et parfois des vomissements. Une mydriase et une transpiration excessive alternant avec une sécheresse buccale sont permanentes.

On peut parfois constater des tremblements, une vision brouillée, une incoordination motrice [...], ces signes étant probablement expliqués par l'anxiété des sujets plus que par l'action pharmacologique du LSD. Il faut enfin connaître le risque de violentes contractions utérines que peut déclencher le LSD et donc le fort risque abortif chez les femmes enceintes [1].

E. Tolérance et dépendance au LSD

Nombre d'ouvrages se révèlent être en désaccord sur les dépendances au LSD. Tous sont d'accord pour dire qu'il n'entraîne aucune dépendance physique, les usagers réguliers ne présenteront donc aucun état de manque ni syndrome de sevrage à l'arrêt du LSD. En revanche, certains affirment la possibilité de dépendance psychique, essentiellement chez des consommateurs fréquents, qui peuvent être amenés à ressentir un besoin pressant d'utiliser encore davantage de LSD [92], à la recherche permanente du sentiment d'extase, d'empathie et de symbiose mystique avec l'environnement que peut procurer cette drogue [1], occupant dès lors une place démesurée dans leur vie [92].

Il faut néanmoins souligner la forte tolérance que provoque le LSD. En effet, l'accoutumance aux effets hallucinogènes de cette substance apparaît très rapidement. Après seulement quelques jours d'usage quotidien, une personne peut tolérer une dose de 300 µg sans ressentir d'effets hallucinogènes majeurs. Une tolérance croisée peut aussi apparaître avec d'autres substances psychodysléptiques (Mescaline et Psilocybine) [2].

F. Données concernant des intoxications au LSD

D'un point de vue de la toxicologie analytique, on constate que les examens biologiques de recherche du LSD restent peu courants en milieu hospitalier. D'une part parce que la dose active de LSD dans l'organisme est si faible qu'elle s'avère difficile à détecter et d'autre part [2], son temps de demi-vie plasmatique est très court (environ deux heures et demi), ce qui limite fortement la plage horaire disponible en vue de la détection de la substance chez un individu ayant subi une intoxication. De plus, le LSD est une substance très fragile, qui se dégrade facilement dans les prélèvements biologiques s'ils ne sont pas protégés de la lumière et des températures élevées. Néanmoins, des tests immunologiques de dépistage des métabolites du LSD au niveau urinaire (le 2-Oxylysergide surtout) sont aujourd'hui en vente [91].

De plus, les méthodes de dosage du LSD en laboratoire ont beaucoup évolué: la spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide ou à la chromatographie gazeuse, permet de façon fiable, la quantification du 2-Oxo-3-Hydroxy-LSD (métabolite majeur du LSD) dans le sang et les urines [94].

Comme exemple d'intoxication au LSD, à l'hôpital Sud-Réunion, une adolescente de 15 ans, aux conduites addictives, (consommation de cannabis assez régulière depuis deux ans), a été hospitalisée pour intoxication aiguë volontaire par huit graines d'une plante: *Argyreia nervosa* plus connue à La Réunion sous le nom commun de «Liane d'argent» ou «Rose des Bois». Cette adolescente avouait rechercher l'effet LSD-like d'un constituant actif de la plante : l'amide de l'acide D-lysergique (LSA); informations recueillies sur le net. L'examen clinique deux heures après l'ingestion associait mydriase bilatérale et état de tranquillité. On retrouvait une fréquence cardiaque normale et une tension artérielle correcte. Le reste de l'examen clinique et neurologique était normal. La mydriase s'est estompée en quelques heures. Ce phénomène émergent lié aux drogues est observé par le réseau TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) à La Réunion depuis 2001. Il a également été remarqué sur quatre sites hospitaliers métropolitains en 2003 (Bordeaux, Paris, Rennes et Toulouse) [95].

VII. Poppers, colles et autres solvants



A. Origines et présentation des solvants

Les poppers sont des préparations liquides très volatiles contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques ou cycliques (amyle, butyle, propyle, pentyle, cyclohexyle), conditionnées dans de petits flacons de 10 à 15 ml, parfaitement adaptés à l'usage par inhalation dans un contexte festif. D'abord à usage médical pour certaines affections cardiaques, les ampoules contenant ces nitrites produisaient à l'ouverture un bruit (« pop») qui a donné le nom au produit. Ils sont utilisés notamment pour optimiser les performances sexuelles.

Les solvants organiques sont des produits chimiques, liquides ou gazeux, ayant la propriété de solubiliser les corps gras. De nombreuses substances, vendues librement, sont susceptibles d'être détournées de leur usage afin d'engendrer des effets psychotropes (éther, trichloréthylène, chloroforme, détachants, solvants de peinture, aérosols, protoxyde d'azote, colles, etc.). Elles sont en général inhalées, par le biais d'un chiffon imbibé, parfois à l'aide d'un sac en plastique («sniffing») pour accroître la concentration du produit, ou encore directement pulvérisées dans le nez ou la gorge. Ils sont classés parmi les sédatifs. L'intensité de leurs effets dépend des molécules entrant dans leur composition, de la quantité inhalée (concentration des vapeurs et temps d'inhalation) et de l'éventuelle tolérance développée par l'utilisateur [96].

B. Epidémiologie de la consommation de solvants

En 2010, les poppers constituent, chez les 18-64 ans, la deuxième substance illicite la plus expérimentée, derrière le cannabis, avec 5,3 % de personnes concernées [5]. C'est dans les tranches d'âge les plus jeunes que ce produit est le plus souvent essayé. Ainsi, plus d'une personne sur dix âgée de 18 à 25 ans en a consommé au moins une fois dans sa vie (10,8%). Les poppers sont plus souvent expérimentés par les hommes (7,2%) que par les femmes

(3,4%). Si l'usage au cours de l'année s'avère plus faible (0,8%), il a cependant augmenté de manière significative chez les 18-25 ans depuis 2005, passant de 1,7% à 2,9%. En outre, les poppers représentent la première drogue illicite consommée au cours de l'année après le cannabis.

Chez les jeunes de 17 ans, en 2011, l'expérimentation est presque deux fois plus élevée que chez les adultes (9% contre 5,3%) [7]. Toutefois, les niveaux d'expérimentation, qui avaient connu un pic brutal en 2008 (13,7%), sont en forte baisse depuis. Le niveau observé en 2008 pourrait s'expliquer par la volonté des vendeurs d'écouler rapidement leurs stocks après (et en dépit de) l'interdiction de vente de 2007 et peut-être aussi par un effet de mode lié à la médiatisation du débat sur cette interdiction.

Les niveaux d'usage de colles et de solvants sont peu élevés dans la population adulte. En 2010, 1,9% des 18-64 ans en avaient expérimenté et 0,4% en avaient fait un usage durant l'année [5]. Les niveaux d'expérimentation et d'usage dans l'année les plus élevés se retrouvent parmi les tranches d'âge des 18-25 ans (respectivement 2,7% et 1,3%) et des 26-34 ans (3,2% et 0,5%). Ces produits sont trois fois plus expérimentés par les hommes (2,8%) que par les femmes (1,0%). La tendance de la consommation de ces produits est à la hausse puisque, entre 2005 et 2010, les usages dans l'année ont été multipliés par 4 (0,1% contre 0,4%).

Chez les jeunes de 17 ans, les niveaux d'expérimentation de produits à inhaler (hors poppers) en 2011 sont plus importants (5,6% chez les filles et 5,4% chez les garçons) que dans la population adulte [7]. Par rapport à 2008, ces chiffres apparaissent en nette augmentation pour les filles (4,7%) mais en baisse notable pour les garçons (6,2% en 2008) [97]. Les poppers ont ainsi vu leurs niveaux d'expérimentation et d'usage actuel augmenter fortement entre 2005 et 2010, que ce soit chez les hommes ou chez les femmes. Les produits à inhaler, de type colles et solvants, sont également en hausse mais pour l'usage actuel uniquement.

En France, en 2010, la région PACA, la Bretagne et les Pays de la Loire se révèlent être sur expérimentatrices de poppers. L'Alsace à l'inverse, se distingue par des niveaux d'expérimentation bien inférieurs au reste de la France.

Outre le cannabis, le calendrier des expérimentations de drogues illicites chez les jeunes fait apparaître, en tête, les produits à inhaler et les poppers, expérimentés en moyenne avant 19 ans [8].

À la différence des autres solvants, les poppers sont très présents dans les consommations de psychotropes de l'espace festif proche de la musique techno. Ainsi, entre 2003 et 2005, avant l'intervention du législateur interdisant la mise en vente de certaines formes du produit, plus de 50% des personnes côtoyant l'espace festif électro déclaraient avoir expérimenté les poppers, pourcentage atteignant près de 60% pour les personnes fréquentant les clubs (soit un peu moins que le cannabis). S'agissant de l'usage récent, plus de 17% des personnes fréquentant le milieu des clubs déclaraient en avoir consommé [97]. En contexte festif, il est fréquemment consommé en groupe, notamment par les plus jeunes.

Cependant, des usages plus réguliers concernent la population homosexuelle masculine qui fréquente les lieux de rencontres festives ou sexuelles. Si l'usage de poppers y demeure attaché à la fête, il semble que le produit soit utilisé majoritairement dans un contexte sexuel où, malgré l'interdiction du produit, son usage est banalisé. Dans ce cadre, certains usagers ressentent une quasi-dépendance vis-à-vis du produit pour la réalisation d'actes sexuels [98]. Les colles et les solvants étant des produits répandus dont l'usage et la possession sont licites, ils sont peu visibles des services de police et de gendarmerie. Concernant les poppers, à la suite de l'interdiction intervenue en 2011, le site TREND de Paris a fait état de petits trafics informels émergents, animés par d'anciens distributeurs ou producteurs, écoulant leurs stocks en suivant une logique de réseau, via les sites de rencontres notamment [99]. Certains sex-

shops auraient aussi continué à en distribuer clandestinement. L'annulation en 2013 de cet arrêté de 2011 pourrait modifier le marché français. De plus, dans un contexte où l'offre de produits se développe sur Internet, la possibilité de l'achat en ligne demeure bien présente, tout comme celle des achats lors des voyages à l'étranger [96].

C. Mode d'action des solvants

On a utilisé le nitrite d'amyle pendant plus d'un siècle en médecine pour soulager les douleurs d'angine de poitrine. En effet, la plupart des nitrites (amyle, butyle, isobutyle...) dilate les vaisseaux sanguins et permettent un afflux de sang au cœur [2]. Inhalés, les poppers engendrent, de manière immédiate, une sensation d'euphorie, éventuellement accompagnée de rire, et une relaxation des fibres musculaires entraînant une dilatation intense des vaisseaux. Ils peuvent produire une hypotension et une accélération du rythme cardiaque. Ils sont utilisés notamment pour optimiser les performances sexuelles, dans la mesure où l'usage par inhalation faciliterait l'érection, retarderait l'éjaculation et accroîtrait les sensations orgasmiques. Leurs effets ne durent pas plus de deux minutes [96].

Les solvants organiques agissent rapidement car ils sont absorbés et passent dans le sang presque immédiatement après avoir été inhalé et vont ensuite dans le foie, le cerveau et les autres tissus [2]. Inhalés, ces solvants agissent sur le système nerveux central en induisant des manifestations ébrieuses et possèdent surtout un effet neurotoxique, entraînant une détérioration des capacités mentales. Chez certains consommateurs s'ensuivent des troubles de la perception pouvant conduire à des hallucinations puis à une somnolence allant parfois jusqu'à la perte de conscience. Sniffés, les solvants produisent des effets extrêmement rapides où se succèdent une phase euphorique, des perturbations sensorielles (allant parfois jusqu'à l'hallucination visuelle) et enfin, une phase de sédation, avec parfois sommeil et coma [96].

D. Les effets cliniques des solvants

La prise de solvants, quels qu'ils soient, comporte un risque aigu de mort subite par trouble du rythme cardiaque. Lors de prises répétées, les solvants peuvent engendrer des lésions neurologiques (notamment des polynévrites), des lésions rénales, gastriques ou encore pulmonaires [90,96].

L'abus chronique est caractérisé par des troubles de la coordination, une perte de poids, une asthénie et une incapacité à se concentrer associée à une désorientation [2].

S'agissant des poppers, une prise peut fréquemment s'accompagner de nausées, de vomissements ou de céphalées. Une intoxication aiguë peut entraîner une hypotension artérielle et des troubles cardio-vasculaires potentiellement mortels, dont le risque s'accroît lors de la prise concomitante de certains médicaments comme le Viagra® (sildénafil). Elle peut en outre engendrer une anémie aiguë et grave par altération des globules rouges (méthémoglobinémie) et des cas de perte prolongée de l'acuité visuelle par atteinte de la rétine ont été recensés. Les prises répétées peuvent, en particulier, être à l'origine de lésions nasales ou du visage (croûtes jaunâtres caractéristiques) ou encore de lésions hépatiques [90,96]. Un usage excessif et prolongé peut conduire à l'anoxie et même la mort [2].

E. Tolérance et dépendance aux solvants

Les solvants organiques peuvent donner lieu à une dépendance psychique et physique. De plus, l'intensité de leurs effets dépend de l'éventuelle tolérance développée par l'utilisateur [96] et l'accoutumance à ces solvants est d'installation très rapide [2]. Même si un faible pourcentage de français déclare avoir consommés des solvants au moins une fois dans leur vie, ils ne donnent pratiquement pas lieu à une toxicomanie. Jusqu' en 2003, date où quelques patients déclarent avoir subi leur première dépendance avec des solvants, on n' en trouvait pas trace dans les centres de soins pour les toxicomanes [100].

Si l'usage de poppers demeure attaché à la fête, il semble que le produit soit utilisé majoritairement dans un contexte sexuel où, malgré l'interdiction du produit, son usage est banalisé. Dans ce cadre, certains usagers ressentent une quasi-dépendance vis-à-vis du produit pour la réalisation d'actes sexuels [99,101].

F. Données concernant des intoxications avec des solvants

L'hospitalisation après abus de poppers si elle n'est pas fréquente, n'est pas rare. Plusieurs cas ont été rapportés par Arditti dès 1983 [102].

Entre 1999 et 2009, 794 cas d'exposition aux poppers ont été recensés dans les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV), dont 119 considérés comme graves, les pathologies les plus retrouvées étant la méthémoglobinémie et les cyanoses. Sur la totalité des cas, 94 étaient consécutifs à un usage volontaire du produit [103]. Sur la même période, les CAPTV font également état de quatre décès pour lesquels un usage de poppers a été mis en évidence par les analyses toxicologiques [96].

DEUXIEME PARTIE:

ENQUETE AUX URGENCES

DU CENTRE HOSPITALIER

UNIVERSITAIRE DE POITIERS

Les résultats de cette enquête ont été présentés sous forme d'une communication affichée lors des 7èmes ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance de Biarritz 29-30 octobre 2012.

Hospitalisation pour usage de drogues: étude rétrospective au sein du service des Urgences du CHU de Poitiers

I. Introduction

Il s'agit d'une enquête rétrospective ayant pour but de décrire sur une série de cas, les caractéristiques des cas d'admission aux Urgences du CHU de Poitiers pour intoxication avec des drogues illicites ou des «traitements de substitution aux opiacés» (TSO).

II. Méthodologie

Quarante huit dossiers de patients, admis entre juin 2008 et mai 2011, au sein du service des urgences pour usage de drogues, ont été récoltés et analysés.

Les dossiers ont été obtenus à partir des codes PMSI T40.0 à T40.9 (Intoxication avec des drogues), code de diagnostic principal dans la base de données Resurgences du service des Urgences du CHU de Poitiers.

Les données ont été récoltées selon:

- des données épidémiologiques (sexe, âge, habitat, profession, antécédents médicaux)
- l'analyse des dépendances (tabac, alcool, drogue)
- les renseignements sur l'intoxication (lieu de l'intoxication, date de l'intoxication, substances psychoactives consommées, voie d'administration, nature et motifs de l'intoxication, intoxication réelle ou suspectée association avec des substances licites, récurrences d'intoxication, signes cliniques)
- la prise en charge de l'intoxication (modalités et évolution de la prise en charge)

III. Résultats

A. Données épidémiologiques

1. Sexe

La figure suivante (cf. figure 1) révèle que les individus admis aux Urgences pour une intoxication liée à l'usage de drogues sont essentiellement des hommes. En effet, entre Juin 2008 et Mai 2011, ce type d'hospitalisation a concerné pratiquement quatre fois plus d'hommes (n=38) que de femmes (n=10).

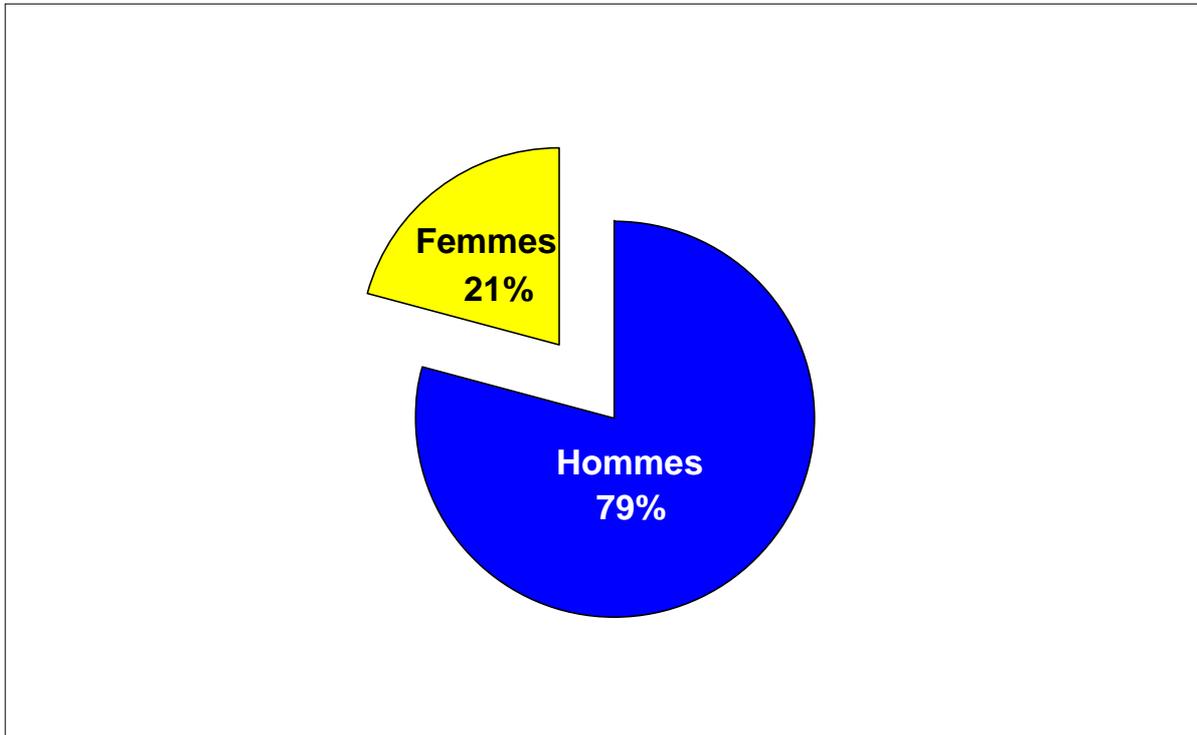


FIGURE 1: SEXE DES PATIENTS HOSPITALISES
N=48

2. Age

Concernant l'âge des patients au moment de l'admission dans le service des Urgences, la moyenne est de 26,1 ans, avec deux extrémités à 1 an pour le plus jeune et 55 ans pour le plus âgé.

Le graphique (cf. figure 2) représente la proportion des individus constituant l'échantillon en fonction de leur tranche d'âge.

Ce diagramme révèle que:

- 4,17% de la population étudiée a moins de 5 ans
- 6,25% a entre 5 et 14 ans
- 18,75% a entre 15 et 19 ans
- 18,75% a entre 20 et 24 ans
- 18,75% a entre 25 et 29 ans
- 12,50% a entre 30 et 34 ans
- 4,17% a entre 35 et 39 ans
- 10,41% a entre 40 et 44 ans
- 4,17% a entre 45 et 49 ans
- 2,08% a plus de 50 ans

Plus de 68% de la population étudiée appartient donc à la tranche d'âge 15-35 ans.

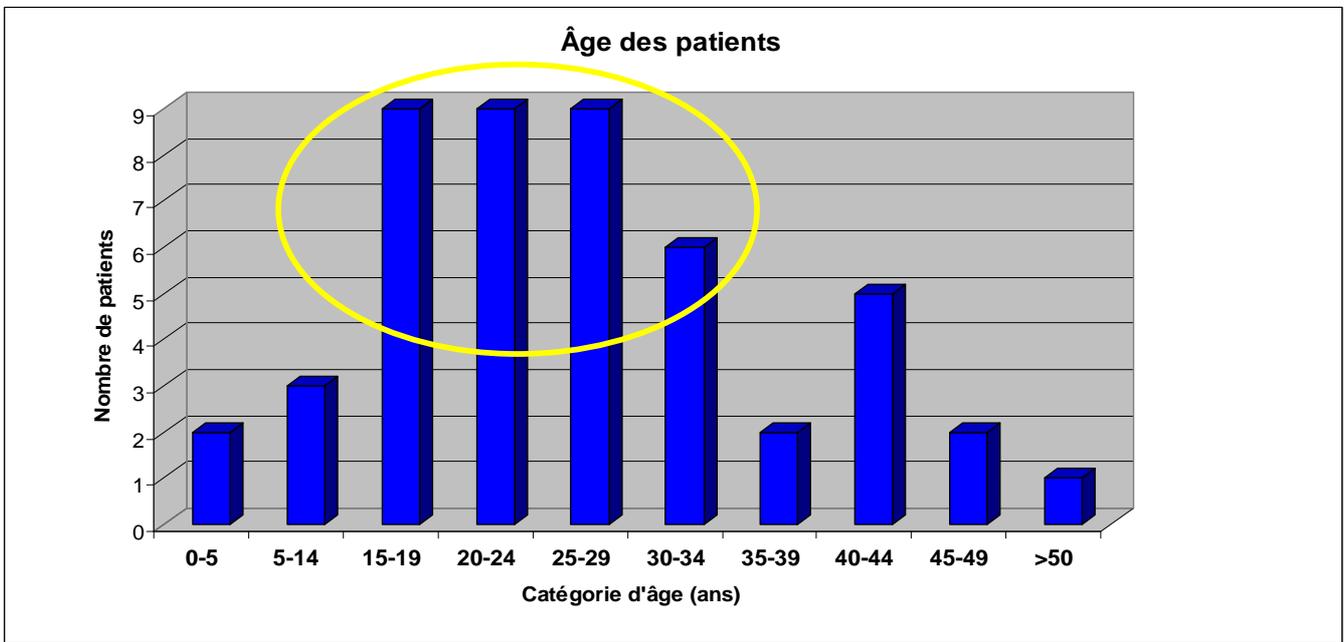


FIGURE 2: AGE DES PATIENTS AU MOMENT DE L'HOSPITALISATION
N=48

3. Habitat

Les patients de notre étude vivent principalement en milieu urbain; en effet, comme l'indique la figure 3:

- 23 personnes vivent en milieu urbain même si parmi ces patients vivant en ville, un est hébergé dans un foyer d'accueil et l'autre placé dans un centre d'hébergement
- 19 patients vivent en milieu rural, proportion non négligeable résidant donc dans des communes de moins de 2000 habitants ou dans des communes de plus de 2000 habitants ne possédant pas de zones de bâti continu ou même tout simplement dans des communes isolées [103]
- 6 patients sont des sans domicile fixe (SDF) même si deux d'entre eux sont temporairement pris en charge (un par la croix rouge, l'autre par le centre hospitalier Henri Laborit).

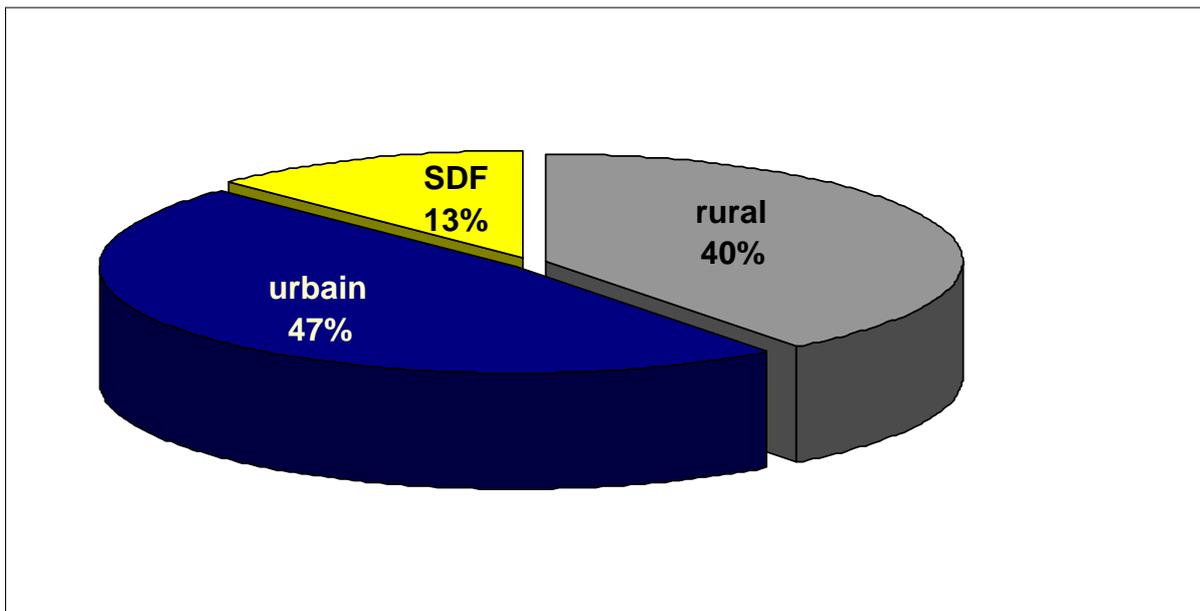


FIGURE 3: REPARTITION DES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES POUR USAGE DE DROGUES EN FONCTION DE LEUR HABITAT
N=48

4. Professions

Les professions exercées par les différents patients ont ensuite été analysées. Ce paramètre peut être essentiel car il peut influencer la prise de drogues. Le graphique (cf. figure 4) classe les individus en cinq catégories socioprofessionnelles simplifiées par rapport aux données de l'INSEE [104]:

- cadres ou professions intermédiaires supérieures
- ouvriers et employés
- sans emploi (chômeurs)
- activité scolaire (collégiens, lycéens et étudiants)
- autre: enfants en bas âge

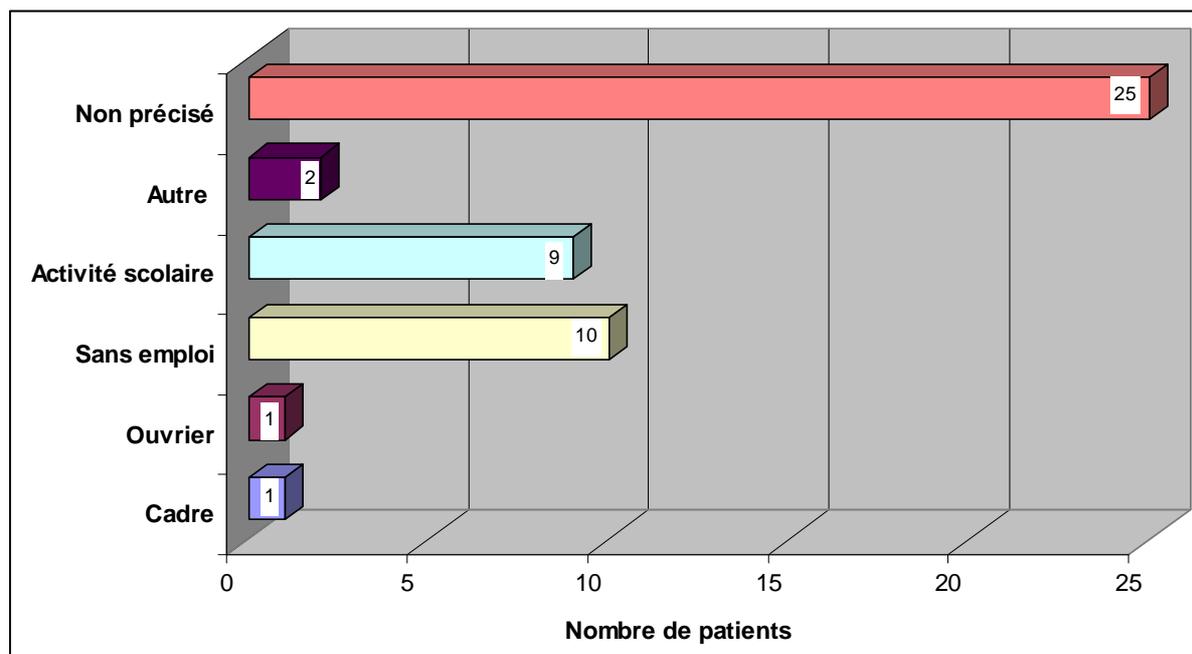


FIGURE 4: PROFESSIONS EXERCEES PAR LES PATIENTS HOSPITALISES
N=48

Malheureusement, dans plus de la moitié des cas (52,1%) la profession du patient n'est pas renseignée. De plus, étant donné l'âge précoce de nombreux patients, la catégorie «autre» concerne ici deux enfants en bas âge et l'activité scolaire est aussi très représentée, avec trois collégiens, quatre lycéens et deux étudiants, soit plus de 18% de la population (N=48).

Deux patients seulement ont un emploi, l'un est agent immobilier, l'autre ouvrier dans le nucléaire, tandis que le reste des patients (20,8%) est sans emploi.

5. Antécédents médicaux

Concernant les antécédents médicaux des individus composant l'échantillon, plusieurs données ont pu être mises en valeur. Par cette représentation (cf. figure 5), on note ainsi la présence d'antécédents médicaux dans plus de la moitié des cas étudiés (54%).

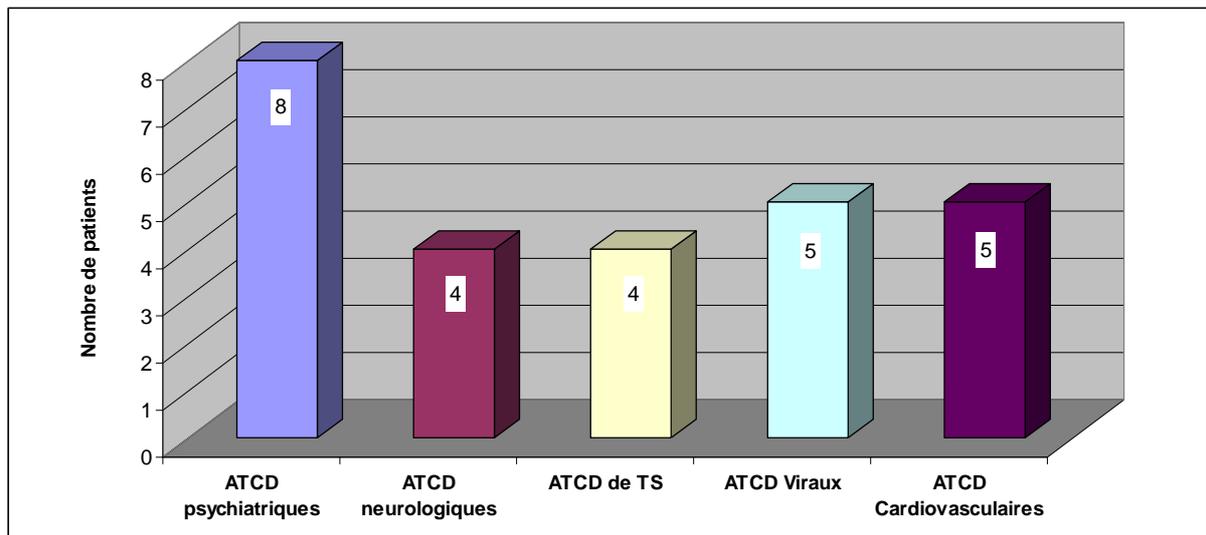


FIGURE 5: LES PRINCIPAUX TYPES D'ANTECEDENTS MEDICAUX DES PATIENTS
N=26

Parmi cette proportion de patients, on observe surtout:

- 30,8% d'antécédents psychiatriques (troubles bipolaires, schizophrénie, dépression, stress post traumatique, décompensation anxiodépressive, délires hallucinatoires, état psychotique, troubles du comportement)
- 19,2% d'antécédents viraux (trois Hépatite C et deux VIH)
- 19,2% d'antécédents cardiovasculaires (dont deux thromboses veineuses profondes et une cardiomyopathie sur intoxication)
- 15,4% d'antécédents neurologiques (hyperactivité, crises convulsives, tremblements chroniques, crise comitiale)
- 15,4% d'antécédents de tentative de suicide (dont une médicamenteuse)

B. Analyse des dépendances

Nous nous sommes ensuite intéressés aux antécédents de dépendance des patients représentant l'échantillon, à la fois vis-à-vis des substances licites (tabac et alcool) et des substances illicites (toxicomanie à une ou plusieurs drogues). Les graphiques suivants mettent en évidence ces dépendances.

1. *Le tabac*

La figure 6 ci-dessous montre que pour la plupart des patients admis aux Urgences pour usage de drogues (60,4%), le renseignement concernant un tabagisme chronique n'est pas mentionné. En revanche, lorsque ce dernier est noté, on peut constater qu'une majorité des individus se révèle être fumeur (29,2% de fumeurs contre 10,4% de non fumeurs).

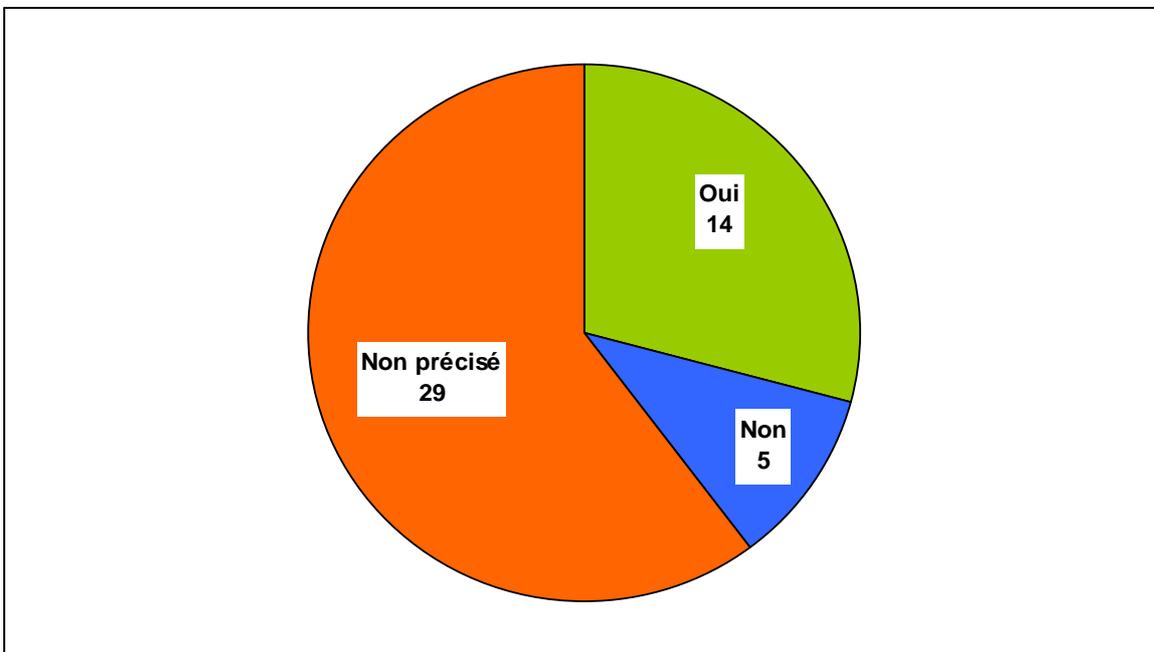


FIGURE 6: TABAGISME CHRONIQUE PAR LES PATIENTS
N=48

2. L'alcool

Comme le signale la figure 7, seulement quatre cas d'alcoolisme chronique sont à signaler parmi l'ensemble de l'échantillon.

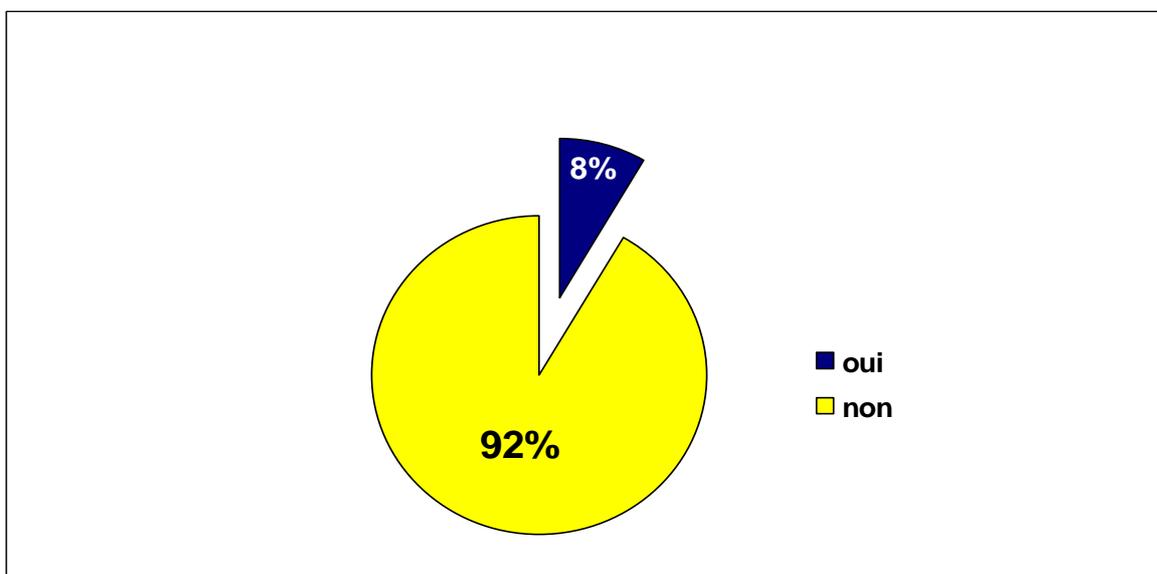


FIGURE 7: DEPENDANCE ALCOOLIQUE DES PATIENTS HOSPITALISES
N=48

3. Les drogues

Une quantité non négligeable de patients (31%) admis aux Urgences pour intoxication avec des drogues possède déjà des antécédents de toxicomanie aux drogues (cf. figure 8).

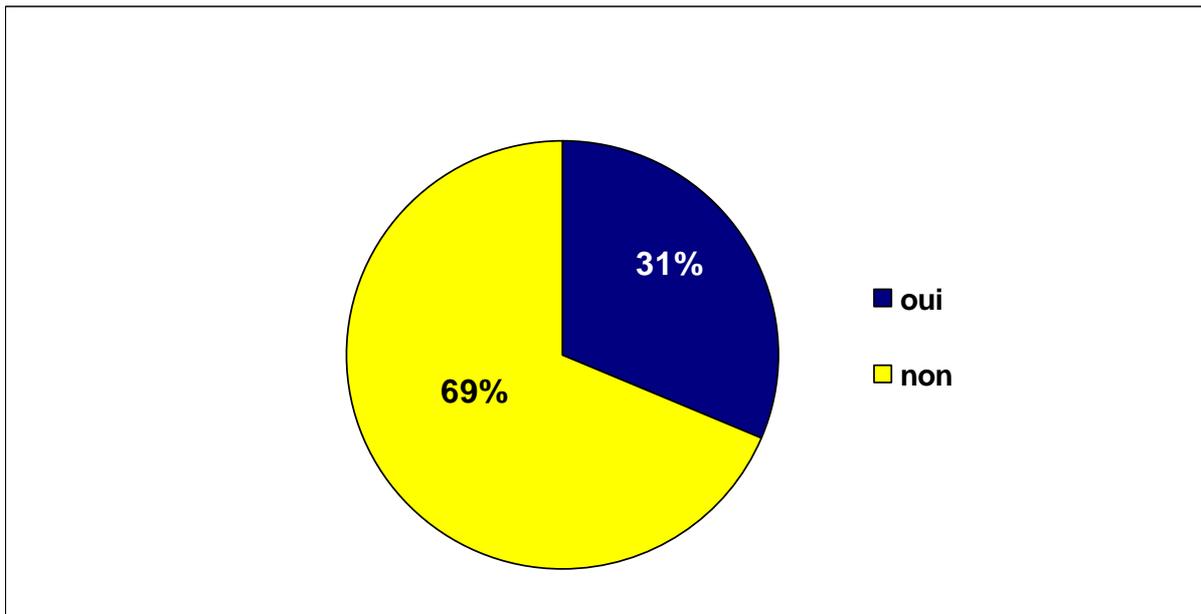


FIGURE 8: PROPORTION DE PATIENTS TOXICOMANES AYANT ETE ADMIS AUX URGENCES A LA SUITE D'UNE CONSOMMATION DE DROGUES
N=48

En effet, parmi ces 31% de patients toxicomanes, on observe:

- huit héroïnomanes (dont un avec de la RABLA et quatre sevrés récemment)
- un héroïno-cocainomane
- un cocainomane
- un morphinomane
- quatre autre cas de toxicomanie sans précision des drogues consommées

C. Renseignements sur l'intoxication

1. *Lieu de l'intoxication*

Le premier paramètre étudié est le lieu de l'intoxication.

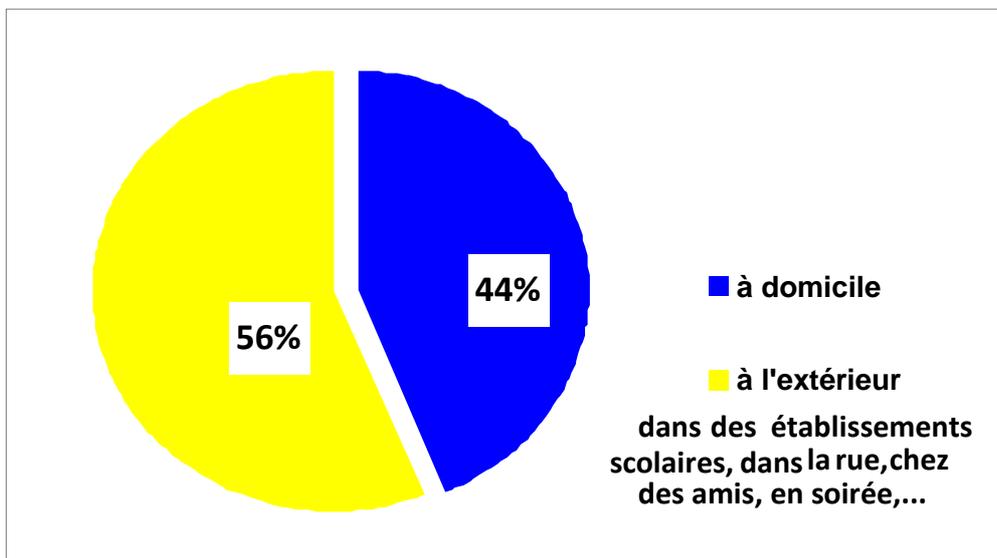


FIGURE 9: LIEU DE L'INTOXICATION
N=48

On note alors que les intoxications dues à un usage de drogues et ayant entraîné l'hospitalisation au service des Urgences se font le plus souvent à l'extérieur du domicile des patients.

Ces lieux sont variés et différents cas sont observés:

- au sein d'un établissement scolaire
- dans la rue
- chez des amis
- en soirée festive
- au sein d'un établissement de santé
- chez la famille d'une connaissance

2. Date de l'intoxication

Nous avons ensuite analysé la date et l'heure de l'intoxication (cf. figures 10 et 11).

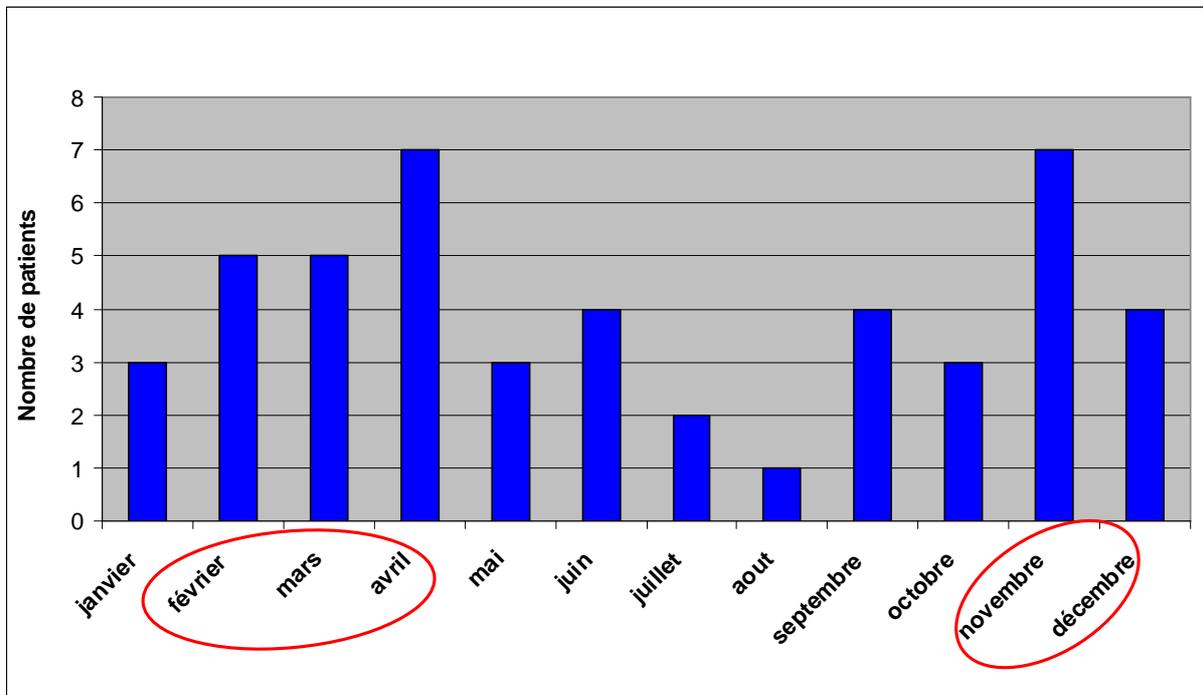


FIGURE 10: REPARTITION MENSUELLE DES INTOXICATIONS
N=48

La figure 10 montre que les intoxications pour usage de drogues entraînant une admission aux Urgences ont lieu tout au long de l'année, avec un fort regain au moment du printemps et des mois de novembre et décembre, et au contraire, une nette baisse pendant l'été (juillet et août).

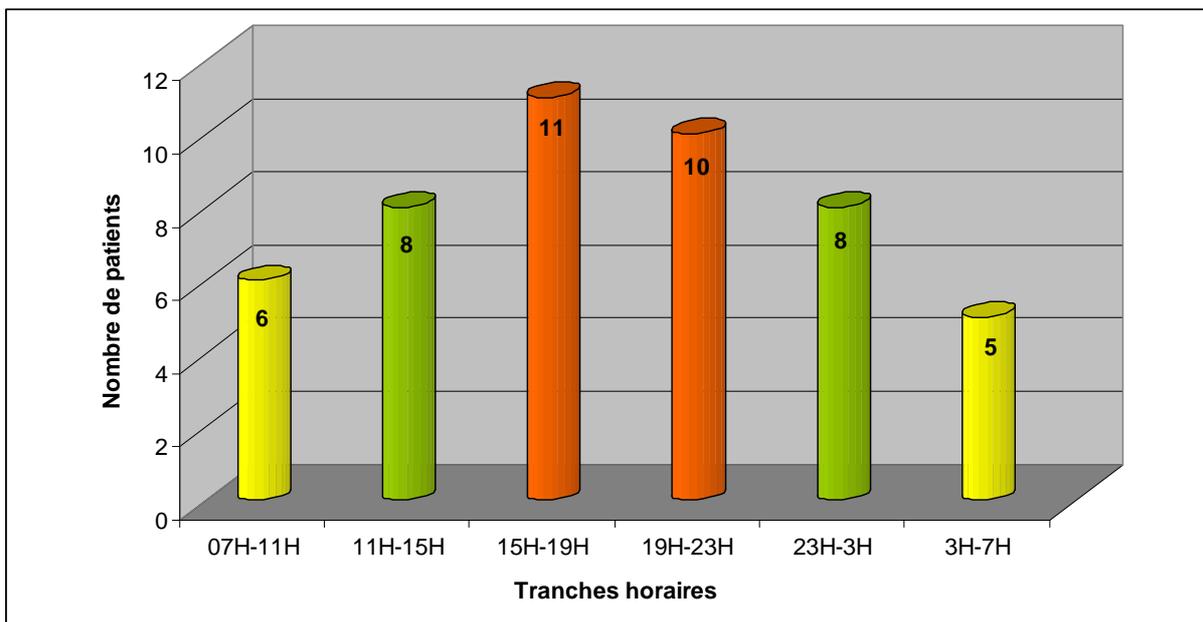


FIGURE 11: PLAGES HORAIRES DES ADMISSIONS AUX URGENCES APRES
CONSOMMATION DE DROGUES
N=48

De plus, les admissions au service des Urgences pour intoxication avec des drogues s'effectuent tout au long de la journée (jour et nuit), même si l'on observe une recrudescence en fin d'après midi et en début de soirée, c'est-à-dire entre 15h et 23h (cf. figure 11).

3. Substances psychoactives consommées et polyconsommation

En ce qui concerne la ou les drogues consommées par les patients et incriminées dans leur hospitalisation, plusieurs substances se distinguent.

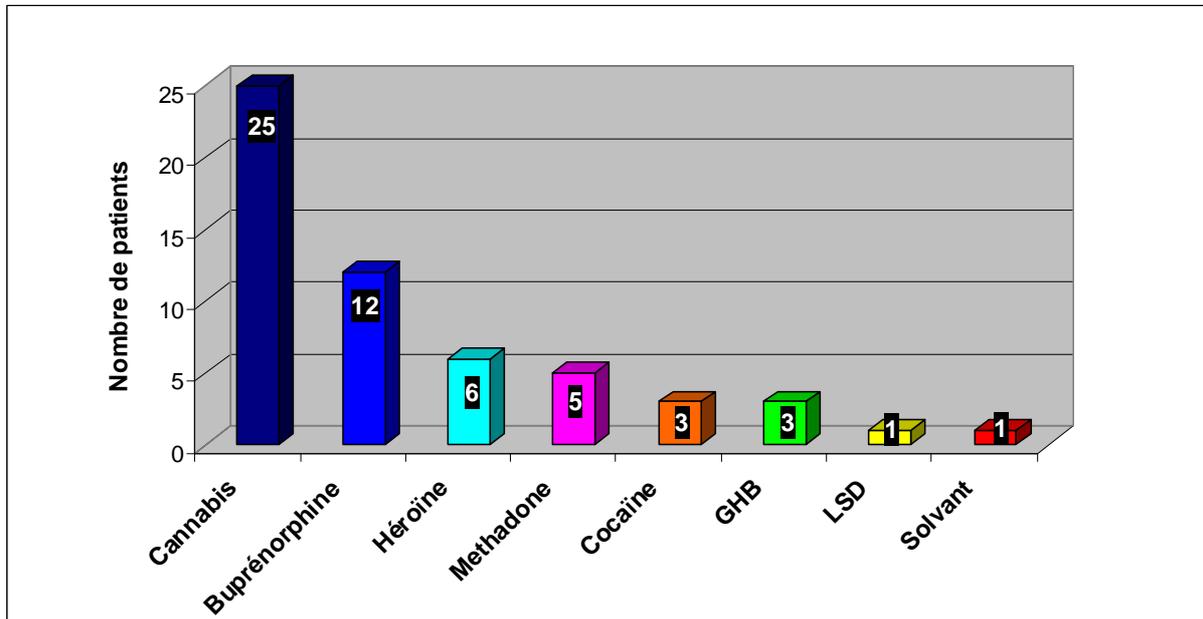


FIGURE 12: SUBSTANCES PSYCHOACTIVES CONSOMMEES
N=48

En effet, on note sur la figure 12:

- 25 cas d'intoxications au cannabis soit plus de 52% des patients
- 17 cas d'intoxications aux TSO (25% pour la Buprénorphine et 10% pour la Methadone®)

- 6 cas d'intoxication à l'héroïne (soit 12% de l'échantillon)
- 3 cas d'intoxication à la cocaïne
- 3 cas d'intoxication au GHB
- 1 cas d'intoxication au LSD
- 1 cas d'intoxication au solvant

On remarque que le nombre de drogues responsables des intoxications est supérieur à la population de l'échantillon (N=48). En effet, 13% des individus ont été hospitalisés suite à une polyconsommation de substances psychoactives (cf. figure 13).

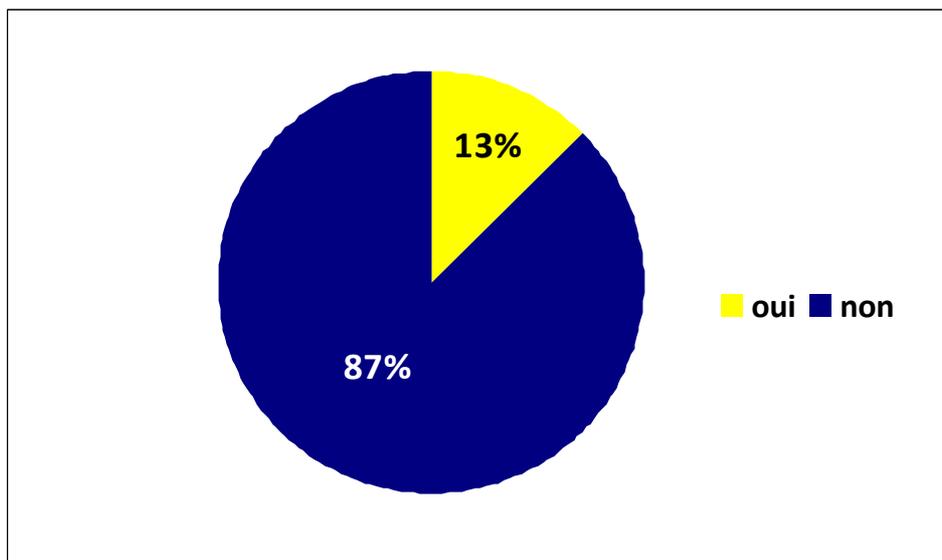


FIGURE 13: POLYCONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES
N=48

En détail, on observe:

- 2 cas d'intoxication au cannabis et à la Méthadone®
- 1 cas d'intoxication à l'héroïne et au Subutex®
- 1 cas d'intoxication à la Méthadone® et à la Buprénorphine®
- 1 cas d'intoxication à l'héroïne, la cocaïne et l'ammoniaque (en intraveineuse)
- 1 cas d'intoxication à la cocaïne, au LSD et au cannabis

4. Voie d'administration

Pour chaque intoxication, nous nous sommes intéressés à la voie d'administration des substances psychoactives. Ces données sont représentées dans le graphique ci-après (cf. figure 14):

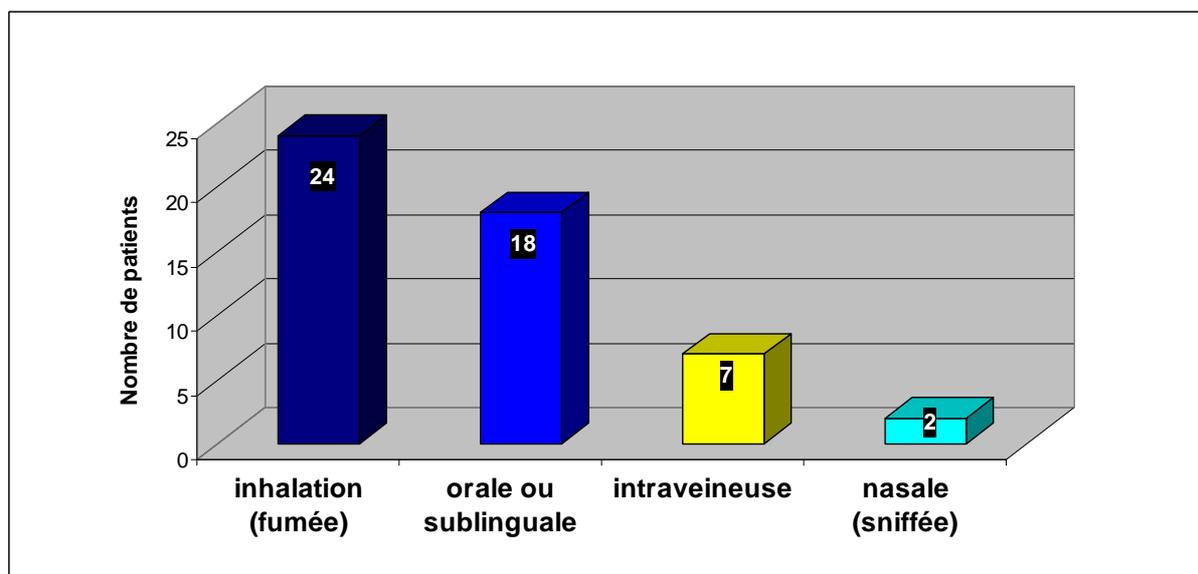


FIGURE 14: LES DIFFERENTES VOIES D'ADMINISTRATION DES SPA
N=48

La voie inhalée (fumée) est la voie d'intoxication la plus fréquente (50% des cas) suivie de près par la voie orale (37,5%). Les voies intraveineuses (14,6%) et nasales (sniff, 4,2%) restent minoritaires.

5. Nature et motifs de l'intoxication

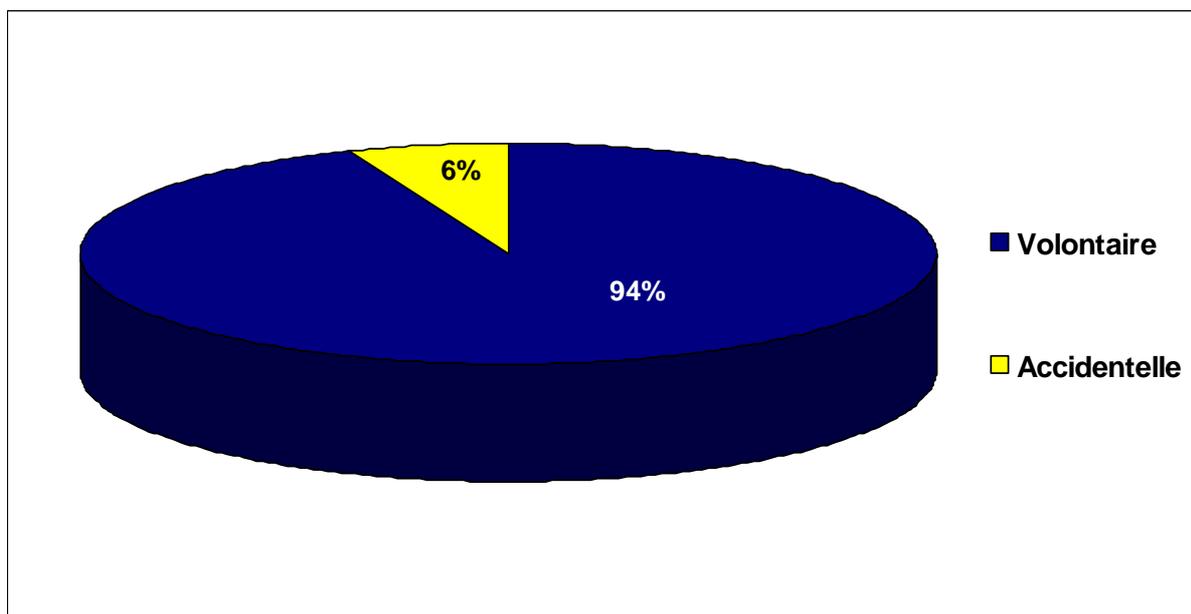


FIGURE 15: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA NATURE DE L'INTOXICATION
N=48

D'après la figure 15, l'intoxication correspond à une consommation volontaire de drogues dans 94% des cas. On insistera sur le fait que les intoxications accidentelles concernent, en très grande partie, les TSO (chez l'adulte et l'enfant). Le GHB rentre aussi dans les statistiques des intoxications accidentelles.

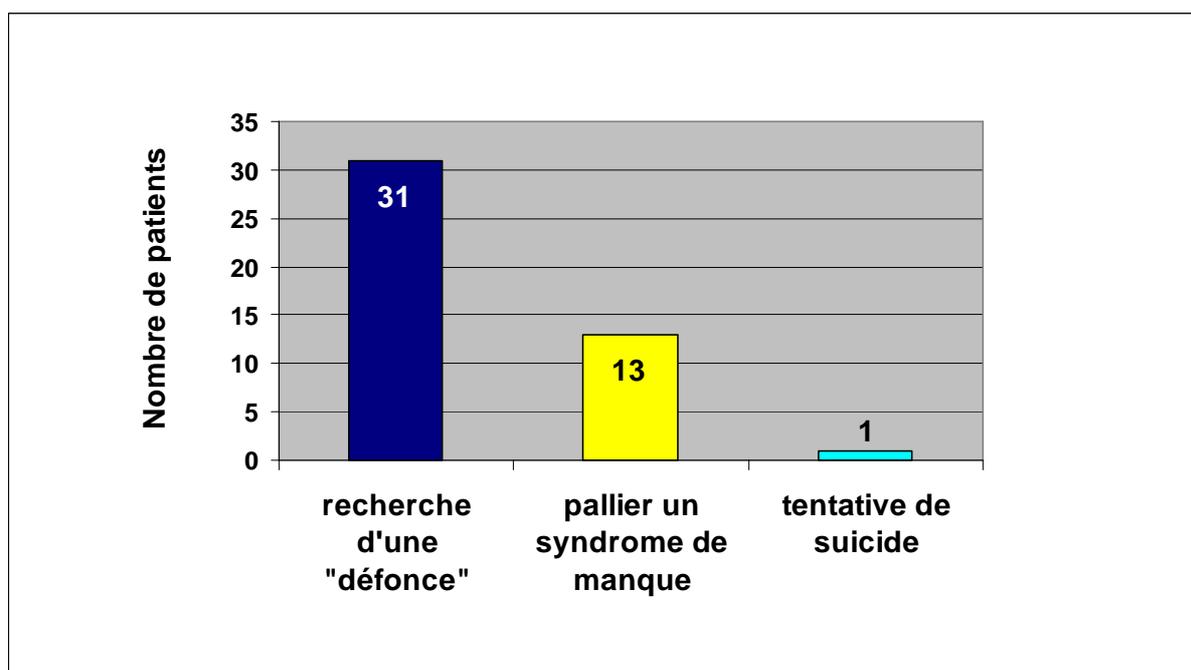


FIGURE 16: LES DIFFERENTS MOTIFS DES INTOXICATIONS VOLONTAIRES
N=45

Les patients, ayant consommé les drogues volontairement, les ont surtout consommées (cf. figure 16) à la recherche des effets de renforcement positif de celles-ci dans 69% des cas, ou encore pour palier à un syndrome de manque dans 29% des cas. Une seule tentative de suicide est à signaler parmi ces intoxications volontaires.

6. Intoxication réelle (dosage toxicologique) ou soupçonnée?

Dans seulement 29% des cas (soit pour 14 patients), des dosages toxicologiques ont été effectués et indiquent une consommation réelle de substances psychoactives (cf. figure 17).

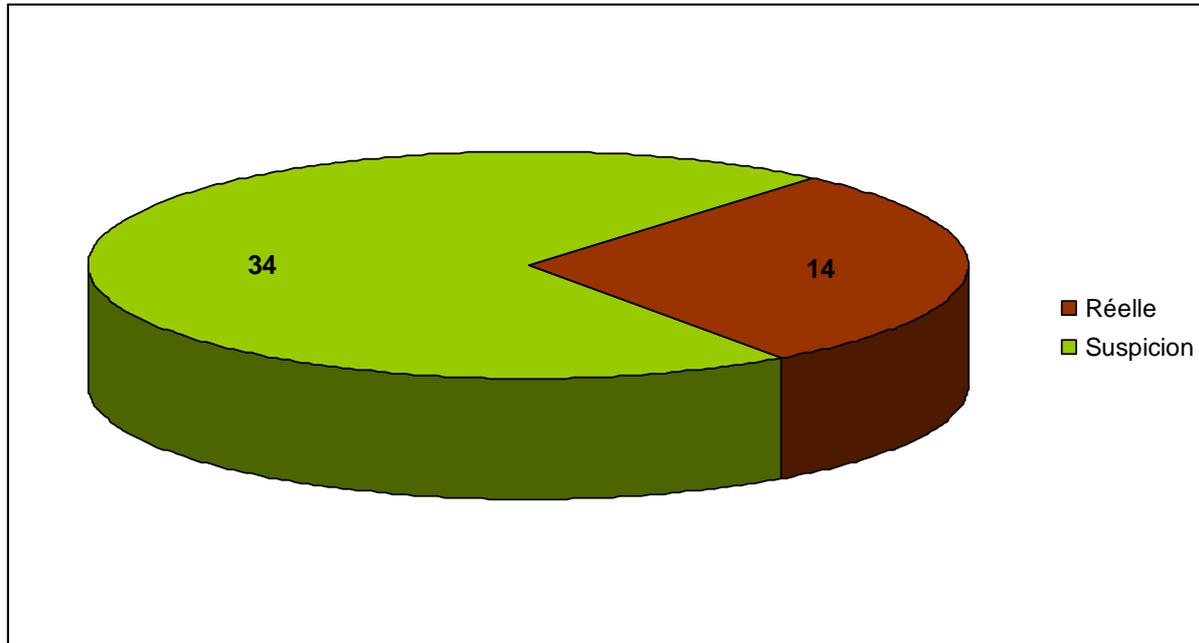


FIGURE 17: CONFIRMATION DE L'INTOXICATION PAR UN DOSAGE TOXICOLOGIQUE
N=48

Parmi ces intoxications réelles confirmées par un dosage qualitatif de certaines drogues, seulement deux patients ont été soumis à un dosage sanguin quantitatif de la ou les substances psychoactives consommées.

On observe alors:

- un patient à 21,5 ng/ml de Subutex®
- un patient à 3720 ng/ml de Morphine, 56 ng/ml de monoacétylmorphine et 252 ng/ml de codéine

7. Association avec des substances licites

On peut noter, comme le signale la figure 18, que 80% des patients hospitalisés pour usage de drogues n'avaient pas consommé d'alcool simultanément. De plus, nous pouvons affirmer la consommation d'alcool associé aux drogues pour 10% des patients (soit cinq personnes). Pour ces 10% de patients ayant consommé drogues et alcool, ils ont tous (sauf un) fait usage d'une seule drogue.

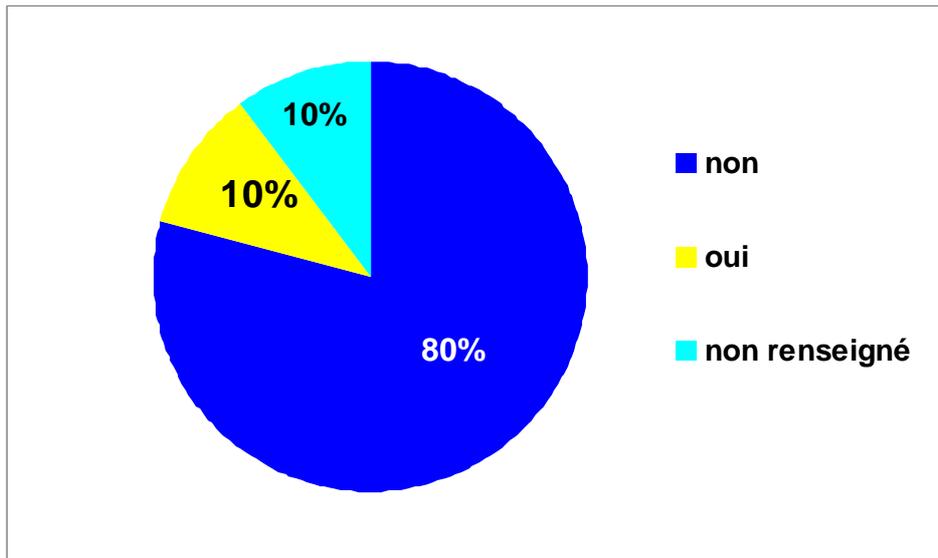


FIGURE 18: PROPORTION DE PATIENTS AYANT CONSOMME DE L'ALCOOL EN ASSOCIATION AVEC DES DROGUES
N=48

La figure 19 ci-dessous révèle que 17% de notre échantillon (soit huit patients) ont associé la prise de drogues à des médicaments.

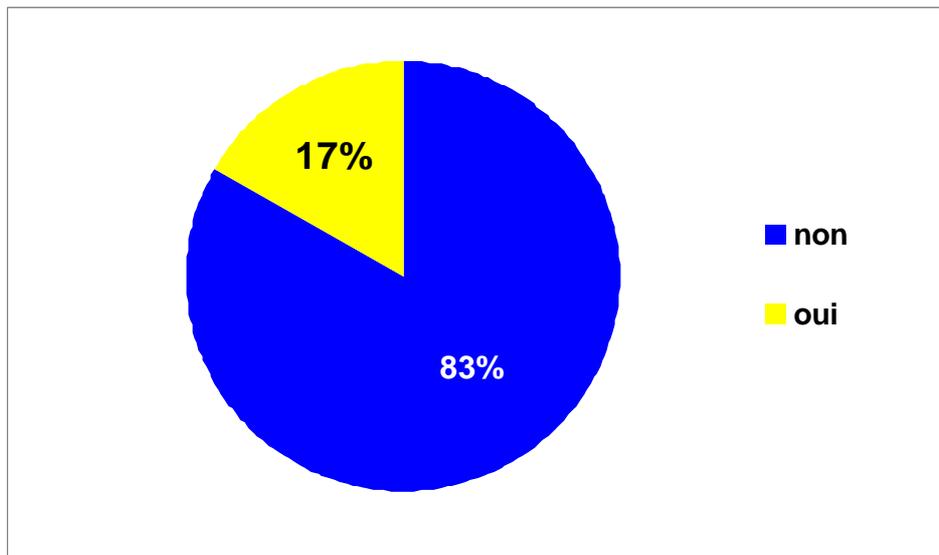


FIGURE 19: PROPORTION DE PATIENTS AYANT PRIS DES MEDICAMENTS EN ASSOCIATION AVEC DES DROGUES
N=48

Les médicaments qui ont été utilisés par les huit patients sont les suivants:

- Benzodiazépines
- Antalgique morphinique
- Antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Thymorégulateur
- Paracétamol

Enfin, parmi ces huit patients, on observe trois cas de polyconsommation de substances psychoactives associées à des médicaments.

8. *Les récides*

Nous nous sommes ensuite intéressés aux cas de récides au sein même de notre échantillon. Comme nous le montre la figure 20, on peut constater que six patients (soit 12,5% de l'échantillon) ont déjà été hospitalisés au service des Urgences du CHU pour intoxication avec des drogues, mais en dehors de notre période d'étude.

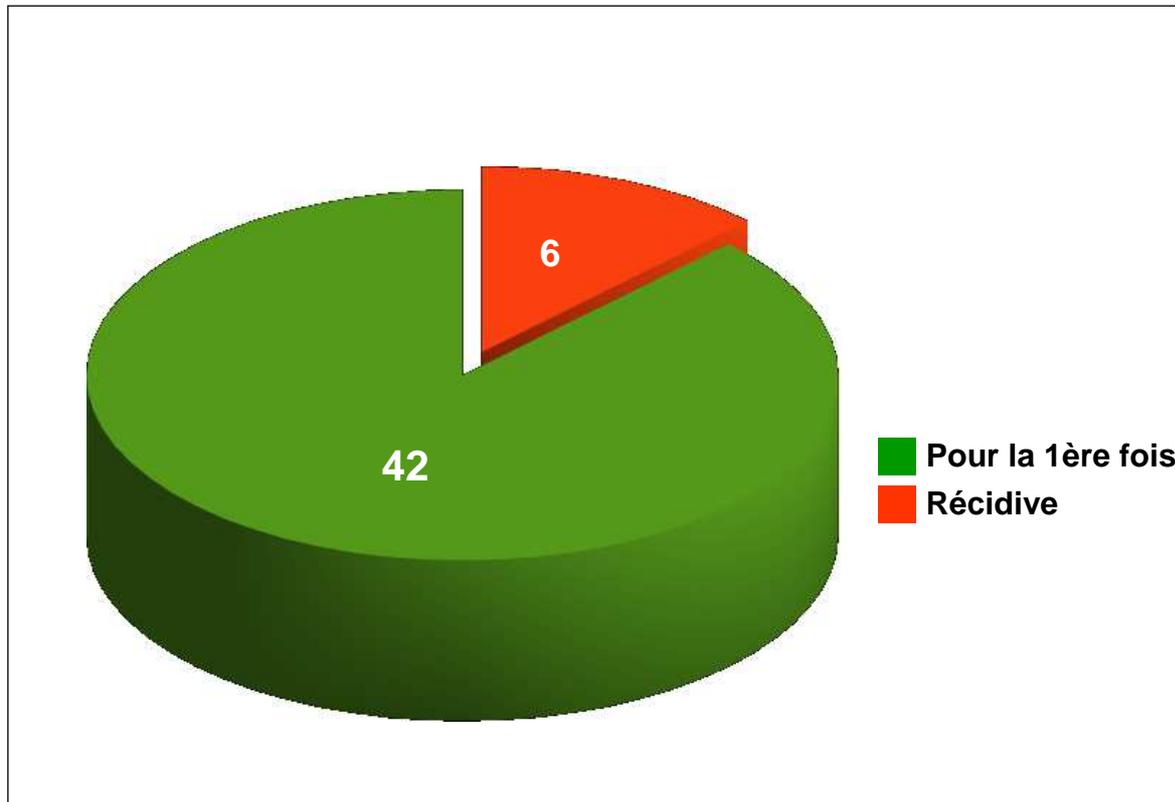


FIGURE 20: INTOXICATION POUR USAGE DE DROGUES ENTRAINANT UNE ADMISSION AUX URGENCES, PREMIERE FOIS OU RECIDIVE ?
N=48

9. *Les signes cliniques*

Concernant les intoxications pour usage de drogues, 94% des patients hospitalisés au service des Urgences présentaient des symptômes (cf. figure 21). Les signes cliniques observés étant très divers, nous avons choisi de les répartir au sein de six grandes catégories comme nous le montre la figure 21 ci-après:

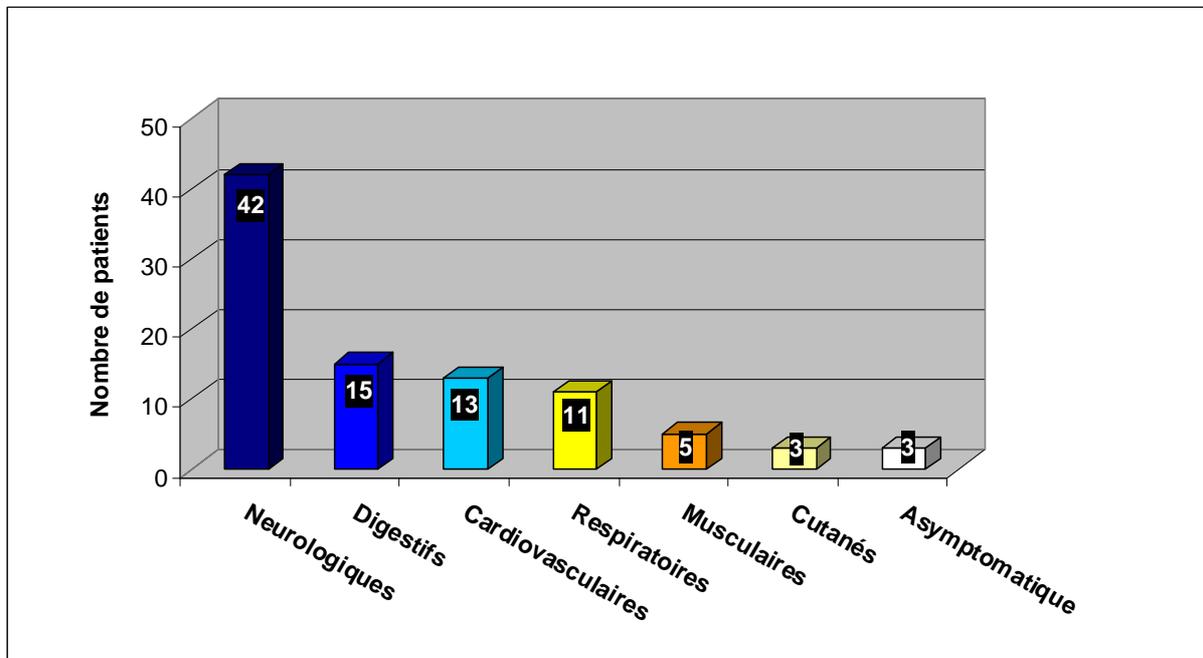


FIGURE 21: LES DIFFERENTS SIGNES CLINIQUES RECENSES AU MOMENT DE L'HOSPITALISATION
N=48

Ainsi, on note:

- 87,5% de signes neurologiques
- 31,2% de signes digestifs
- 27,1% de signes cardiovasculaires
- 22,9% de signes respiratoires
- 10,4% de signes musculaires
- 6,3% de signes cutanés

Les signes cliniques majoritairement observés sont donc neurologiques (agitation, somnolence, céphalées, vertiges, paresthésies, tremblements, délires, coma), digestifs (douleurs abdominales, hématemèse, nausées, vomissements), cardiovasculaires (douleurs thoraciques, hypotension, tachycardie) et respiratoires (apnée, dyspnée, tachypnée, pneumopathie d'inhalation).

D. La prise en charge de l'intoxication

1. *Les modalités de la prise en charge*

La figure 22 ci-dessous, montre qu'à l'arrivée aux Urgences, les patients admis pour intoxication aux drogues, sont la plupart du temps traités de façon symptomatique. En effet, le simple traitement symptomatique est utilisé dans 58% des cas (soit pour 28 patients de l'échantillon).

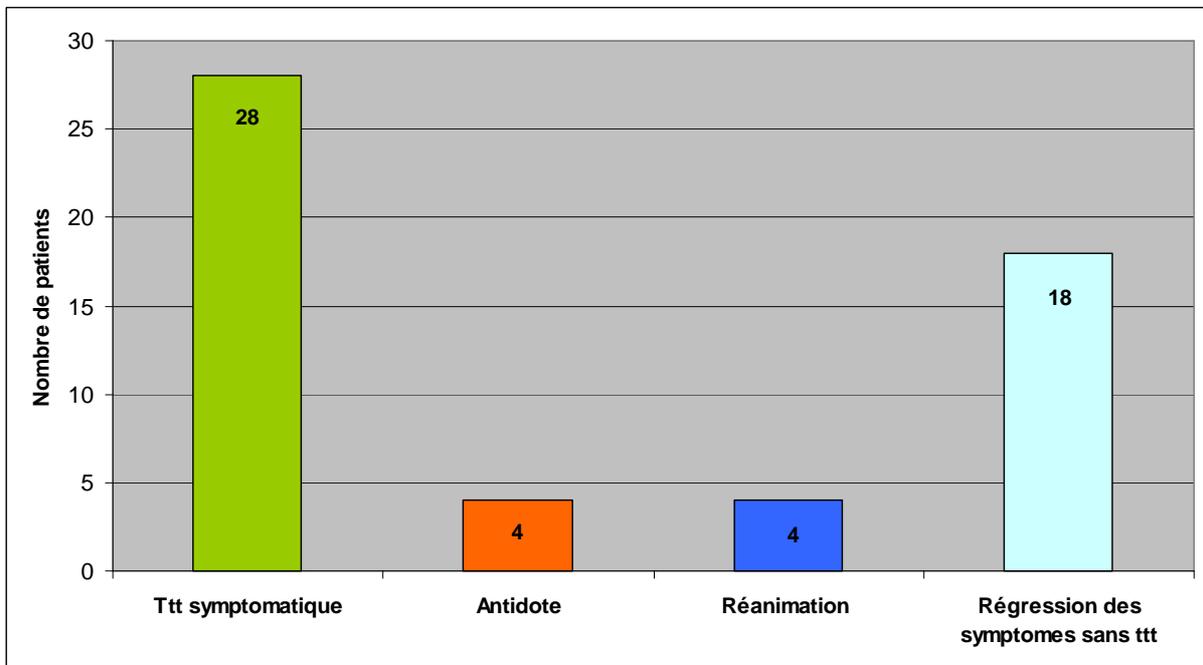


FIGURE 22: LES DIFFERENTES PRISES EN CHARGE DES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES
N=48

Même si c'est plus rare, l'état de santé de certains patients, qu'ils aient reçu un traitement symptomatique ou non, a nécessité l'emploi d'un antidote: c'est le cas pour quatre patients (soit 8% de l'échantillon), trois ayant reçu du Narcan® et un de la Nalone®, ces deux spécialités étant de la naloxone, un antidote aux opiacés.

De la même façon, quatre patients ont directement nécessité une réanimation avec ventilation assistée et oxygénothérapie.

Enfin, 18 patients (soit 37,5% de l'échantillon) n'ont reçu aucun traitement et les symptômes de l'intoxication ont régressé spontanément.

2. Evolution de la prise en charge

Pour finir, nous avons analysé l'évolution de la prise en charge des patients admis, pour intoxication par des drogues, aux Urgences (cf. figure 23).

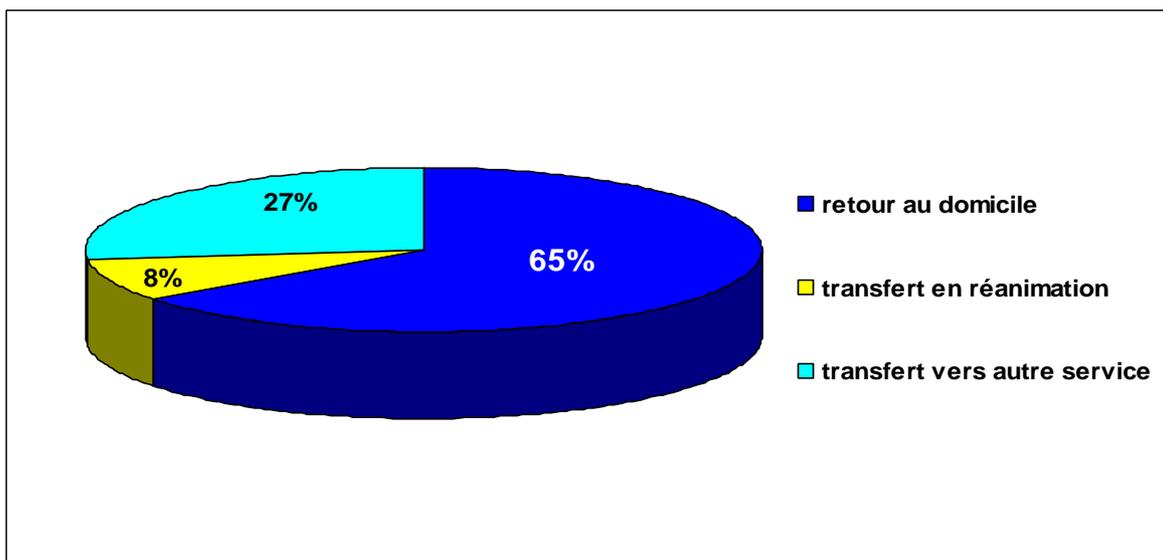


FIGURE 23: EVOLUTION DE L'INTOXICATION
N=48

Tous les cas d'intoxications recensés dans cette enquête ont donc une évolution favorable, avec un retour au domicile soit immédiatement après le séjour aux Urgences dans 65% des cas, soit après quelques jours dans un autre service dans 27% des cas (pédiatrie, neurologie, psychiatrie, médecine générale).

Le transfert en réanimation a néanmoins été nécessaire pour quatre patients (8% des cas), sans mise en jeu du pronostic vital.

IV. Analyse des résultats et discussion

A. Les données socio-économiques

Entre Juin 2008 et Mai 2011, les patients admis aux Urgences du CHU de Poitiers pour une intoxication liée à l'usage de drogues sont surtout des hommes jeunes, âgés entre 15 et 35 ans et vivant en milieu urbain.

En effet, d'après l'étude réalisée:

- 79% des patients hospitalisés étaient des hommes*
- plus de 68% des patients avaient entre 15 et 35 ans*
- 47% des patients vivaient en milieu urbain*

Les données retrouvées dans la littérature concernant l'usage des drogues en fonction du sexe, en France en 2010, sont assez proches de notre étude: l'expérimentation des substances psychoactives parmi les français de 18 à 64 ans est beaucoup plus importante chez l'homme que chez la femme. Par exemple, 41% des hommes de cette tranche d'âge ont déjà consommé du cannabis contre 25% des femmes.

De plus, quel que soit le type de SPA (héroïne, cocaïne, amphétamines, cannabis, LSD...), on observe en 2010 en France, une expérimentation accrue pour la tranche d'âge 18-34 ans [5].

Les hommes sont généralement plus consommateurs de drogues que les femmes, mais l'écart varie suivant le milieu social: globalement, les femmes semblent «masculiniser» leurs usages lorsqu'elles occupent des positions plus favorables (diplômée, cadre...) [105].

Néanmoins, certains auteurs ont comparé les risques d'usage d'un type de drogue en fonction du sexe dans un groupe total et dans un sous-groupe de personnes jeunes, âgées de 18 à 29 ans afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle les comportements de consommation de substances addictives des femmes rejoindraient ceux des hommes. Les résultats ont montré que, certes, il reste vrai que pour tous types de drogues et dans tous les pays, le risque d'usage de substances addictives est plus bas chez les femmes, mais que cette différence tend à être moins importante dans la population jeune en Europe [106].

En 2011, parmi les nouveaux patients pris en charge en centre ambulatoire CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), près de quatre sur cinq (80%) étaient de sexe masculin. Ils étaient en moyenne âgés de 30,9 ans. Les femmes sont en moyenne un peu plus âgées que les hommes (31,4 ans vs 30,8). Cet âge moyen est le résultat du mélange de deux sous-populations, les usagers de cannabis d'un côté, avec un âge moyen situé entre 25 et 26 ans, et les usagers d'opiacés et de cocaïne de l'autre côté, avec un âge moyen d'environ 34 ans.

De plus, la somme des personnes économiquement inactives (retraités, au foyer ou invalides) et des sans emploi représente 45% de ces nouveaux patients. Un peu plus d'un quart (26%) a un travail régulier et 15% sont toujours lycéens ou étudiants. Le pourcentage de personnes économiquement inactives est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (26% vs 21%) [83].

Les usagers problématiques de drogue sont, pour la plupart, des polyconsommateurs, et les chiffres de prévalence sont plus élevés dans les zones urbaines et au sein des groupes marginalisés. En plus de connaître des problèmes de santé, les consommateurs (essentiellement d'opiacés) entrant en traitement sont plus souvent sans abri, au chômage et ont un niveau d'étude inférieur aux usagers d'autres drogues [3].

D'après la dernière enquête de l'OFDT en 2004 sur la mortalité liée aux drogues illicites, l'île de France surtout, mais aussi la région du Nord et la région PACA, se révèlent être de haut lieu d'usage de substances psychoactives (héroïne, cocaïne, crack, ecstasy, cannabis) chez les 15-49 ans. Cette donnée insiste sur la prédominance urbaine des patients hospitalisés pour usage de drogues [17].

Néanmoins, au niveau géographique, en 2010, ce sont les régions méditerranéennes et la Bretagne qui se distinguent par des proportions plus élevées d'expérimentateurs de cocaïne, avec une plus grande diffusion dans les zones rurales et dans les petites zones urbaines. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ce phénomène, notamment l'émigration des personnes les moins favorisées vers les périphéries lointaines des grands centres urbains. Cette population est sociologiquement insérée mais plus fragile sur un plan professionnel [83].

B. Les dépendances

Dans cette étude rétrospective menée sur 48 patients hospitalisés aux Urgences du CHU de Poitiers pour usage de drogues, on observe, parmi cette population, quelques antécédents de dépendance. 8% des patients ont eu des antécédents d'alcoolisme, 29% étaient des consommateurs réguliers de tabac et 31% présentaient un antécédent de toxicomanie à une ou plusieurs drogues avant l'hospitalisation.

En France, en 2010, l'alcool et le tabac demeurent les produits les plus consommés dans la population (de 11 à 75 ans), que ce soit en termes d'expérimentation ou d'usage quotidien. Le tabac s'avère moins expérimenté que l'alcool (35,5 millions vs 44,4 millions de personnes), mais nettement plus souvent consommé quotidiennement (13,4 millions vs 5,0 millions de personnes). En 2010, parmi les 18-75 ans, 12% des personnes interrogées déclarent avoir bu de l'alcool tous les jours au cours des douze derniers mois, 37% au moins une fois par semaine et 38% moins souvent. Comme pour tous les usages d'alcool, les ivresses s'avèrent aussi nettement plus masculines (27% des hommes contre 11% des femmes sont concernés). Pour le tabac, 83 % des hommes et 71 % des femmes déclarent avoir fumé au moins une cigarette au cours de leur vie. L'usage quotidien de tabac concerne 30 % des adultes (33 % des hommes et 27 % des femmes) et diminue nettement avec l'âge [5]; néanmoins, il est en hausse entre 2005 et 2010, et de façon plus importante chez les femmes que chez les hommes [6].

De la même façon, en 2011, la substance la plus diffusée en France à 17 ans demeure l'alcool, juste devant le tabac. Ainsi, neuf jeunes sur dix (91%) ont déjà bu de l'alcool et près de sept jeunes sur dix (68%) déclarent avoir déjà fumé une cigarette au cours de leur vie [7].

Dans la littérature, on retrouve une enquête faite par quinze médecins travaillant dans les Hauts-de-Seine qui ont inclus, sur une période de trois mois, et suivi pendant un an, en 1998, tous les usagers de drogues consultant pour leur toxicomanie. Quarante-huit patients ont été inclus et soixante et un d'entre eux (64%) revus à un an. Au final, 25% de ces patients consommaient régulièrement de l'alcool, en parallèle de leur toxicomanie, et cette proportion est restée stable au cours de l'étude.

Une proportion importante des patients inclus dans cette étude avait des antécédents médicaux majeurs en rapport avec leur toxicomanie à une ou plusieurs drogues (surdose, tentative de suicide...) [107]. Interrogés en 2010 sur le produit qui leur pose le plus de problèmes, les usagers de CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) citent en premier lieu un opiacé (43%), et l'alcool est cité par près d'un usager sur cinq (21,5 %) [83].

C. L'intoxication

Sur une période de trois ans d'étude (Juin 2008 à Mai 2011), on observe, aux Urgences du CHU de Poitiers, des intoxications pour usage de drogues tout au long de l'année (surtout au printemps) avec une nette baisse pendant l'été.

Ces intoxications se déroulent le plus souvent à l'extérieur du domicile des patients (dans 56% des cas).

La substance psychoactive (SPA) la plus incriminée dans ces intoxications est le cannabis (52% des cas), suivi de près par les traitements substitutifs aux opiacées (35% des cas) et l'héroïne (12% des cas).

En effet, le cannabis est le produit illicite le plus consommé en France. En 2010, parmi les adultes âgés de 18 à 64 ans, environ un tiers (33%) déclare en avoir déjà consommé au cours de leur vie. La proportion d'individus ayant expérimenté le cannabis est maximale entre 26 et 34 ans (51,7%). En revanche, La prévalence de l'expérimentation de l'héroïne est de 1,2% dans l'ensemble des 18-64 ans [5].

Dans la littérature, en 2011, parmi les nouveaux patients accueillis dans les centres de soins spécialisés pour des problèmes liés à l'usage de drogues, près de la moitié (48%) sont pris en charge pour l'usage de cannabis. Une majorité d'entre eux (57%) a déclaré en consommer tous les jours. Les opiacés sont après le cannabis le deuxième produit le plus souvent cité comme produit posant le plus de problèmes: 41% des nouveaux patients sont dans ce cas. Parmi eux, 77% citent l'héroïne, la méthadone représentant 5% et les autres opiacés (principalement la BHD) 18% [83].

La voie inhalée, c'est-à-dire fumée (50% des cas), et la voie orale (37% des cas), sont les voies d'intoxication par les SPA les plus fréquentes.

Néanmoins, dans seulement 15% des cas, des dosages toxicologiques ont été effectués et indiquent une consommation réelle de SPA.

L'intoxication pour usage de drogues résulte d'une consommation volontaire du patient dans 94% des cas, qui a consommé la ou les SPA à la recherche des effets de renforcement positif de celles-ci (69% des cas), ou pour palier un syndrome de manque (29% des cas).

Au sein de l'échantillon représentatif, très peu de cas résultaient d'une polyconsommation de SPA (13%) ou d'une prise de drogues associée à de l'alcool (10%) ou à des médicaments¹ (17%).

¹: benzodiazépines, thymorégulateurs, inhibiteur de la recapture en sérotonine et noradrénaline, paracétamol, antalgique morphinique

Pourtant, durant l'année 2011, pour 315 prises en charge d'intoxications aiguës en réanimation à l'hôpital Lariboisière à Paris, l'éthanol est de loin la substance la plus retrouvée parmi les substances récréatives et addictives (81 occurrences, soit 8,9 % du nombre total d'occurrences).

La prise d'éthanol est suspectée dans 25,7 % des intoxications. La totalité des autres substances sont inscrites sur la liste des stupéfiants du 16 mars 2011 à l'exception de la

méthylènedioxyprovalérone (deux occurrences pour cette nouvelle drogue de synthèse disponible sur Internet) et des nitrites d'alkyles (*poppers*: trois occurrences) qui sont soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants depuis l'arrêté du 29 juin 2011 [108]. Malheureusement, aucune donnée statistique d'hospitalisation suite à la prise concomitante d'alcool et drogues n'ont été étudiées à ce jour.

A la suite de l'admission au service des Urgences, 94% des patients se sont avérés symptomatiques des suites de leur intoxication. Les signes cliniques majoritairement observés étaient neurologiques (87%), digestifs (31%) et cardiovasculaires (27%).

Enfin, tous les cas d'intoxication recensés dans cette enquête ont eu une évolution favorable avec un retour au domicile soit immédiatement après le séjour aux Urgences (65% de la population) soit après quelques jours dans un autre service hospitalier.

On recense dans la littérature, plus du tiers des usagers des CAARUD qui se considèrent en mauvaise ou très mauvaise santé physique (35% en 2006) et cette proportion reste stable entre 2001 et 2008. Si la morbidité infectieuse est la plus fréquemment rapportée (bronchites, rhumes, abcès), il existe également des problèmes traumatologiques (fractures, violences, accidents), de peau et de dents (mycoses, plaies, ulcères...) ou encore des pathologies d'ordre digestif (constipation, diarrhée...) ou cardiaque. En 2008, 38% des usagers des CAARUD ont été hospitalisés au moins une fois dans l'année, cette part atteignant 44% des femmes et 37% des hommes [83].

Au cours du dernier semestre de l'étude de 1998 réalisée par les quinze médecins des Hauts-de-Seine, sept patients au total ont été hospitalisés une fois, et six ont subi des hospitalisations multiples (de deux à cinq) pendant la durée de l'étude (26 hospitalisations ont été enregistrées pendant l'enquête, pour des durées de 1 à 80 jours); deux patients sont décédés au cours des six premiers mois de l'étude, l'évolution de l'intoxication étant favorable pour le reste des patients hospitalisés [107].

CONCLUSION

La consommation de drogues est un risque connu chez les jeunes. L'enjeu est de réduire les risques liés à cette consommation, qui malgré le fait qu'elle reste souvent isolée, peut conduire à des intoxications qui peuvent être sévères voire fatales dès la première prise pour certaines substances très toxiques. En 2011, l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) réalisée par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), révèle 228 décès directement liés à l'intoxication par des drogues illicites ou des médicaments de substitutions aux opiacés (MSO) [109].

Par conséquent, les centres d'addictovigilance incitent les professionnels de santé à déclarer tout cas d'intoxication par les drogues afin de pouvoir suivre les tendances de consommation (apparition sur le marché de nouveaux produits) ainsi que générer des actions et des alertes pour pallier ce fléau. En effet, les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes et pharmaciens, ont l'obligation de signaler les cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves d'une substance, plante ou autre produit aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés.

Dans notre enquête réalisée au centre hospitalier universitaire de Poitiers, nous avons analysé l'âge (surtout entre 15 et 35 ans), le sexe (plutôt des hommes), le milieu de vie (plus urbain que rural) et les antécédents de dépendance (assez faibles), des personnes présentant une intoxication avec des drogues (cannabis, héroïne, cocaïne, crack, amphétamines, LSD, GHB, poopers ou autres solvants) ou des MSO (buprénorphine et méthadone). Nous avons constaté que les intoxications résultaient majoritairement d'une consommation volontaire de drogues, pour la plupart en dehors de la saison d'été et à l'extérieur du domicile. Après avoir observé différents signes cliniques (essentiellement neurologiques), tous les cas d'intoxication recensés dans cette étude ont eu une évolution favorable. Cet échantillonnage de personnes intoxiquées doit cependant être complété par d'autres études en prenant par exemple d'autres codes PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) de la base de données des urgences, afin de vérifier les données bibliographiques relatives aux risques liés à cette consommation abusive de substances.

Une connaissance épidémiologique des risques entraînés par les consommations de chaque type de drogues permet un meilleur soutien vis-à-vis des consommateurs de substances illicites ou de MSO. Dans ce rôle, le pharmacien d'officine, comme tout autre personnel de santé, joue un rôle clé. Il doit connaître, l'ensemble des substances psychoactives qui circulent en France, leur potentiel d'abus et de dépendance et les risques sanitaires associés. Via des campagnes d'affichage, de prévention sanitaire et de dépistage, le pharmacien doit être impliqué dans la lutte contre les addictions, grâce à des outils d'aide au repérage, mais aussi grâce au conseil minimal et à l'orientation des personnes souffrant de toxicomanie vers des centres spécialisés, même si le soutien psychologique du pharmacien reste primordial.

BIBLIOGRAPHIE

1. **RICHARD Denis** - Les drogues - Collection 128 - Armand Colin 2005, 125p.
2. **INABA D.S., COHEN W.E.** - Excitants, Calmants, Hallucinogènes , effets physiques et mentaux des drogues et autres produits actifs sur le psychisme - Piccin 1997, 383p.
3. **OBSERVATOIRE EUROPEEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES** - Rapport européen sur les drogues 2013: tendances et évolutions - Luxembourg, Office des publications de l'Union européenne 2013, 74 p.
4. **SILKA S., LE NEZET O.** - Premiers résultats du volet français de l'enquête european school survey project on alcohol and other drugs (ESPAD) 2011 - OFDT, mai 2012, 17p.
5. **BECK F., GUIGNARD R., RICHARD J-B. et al** - Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010 - OFDT, Juin 2011, Tendances n°76, 6p.
6. **POUSSET M., ADES J-E., BASTIANIC T. et al** - Drogues, chiffres clés - OFDT, Juin 2013, 5^e édition 8p.
7. **SILKA S., LE NEZET O., TOVAR M-L.** - Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 - OFDT, Février 2012, Tendances n°79, 4p.
8. **BECK F., RICHARD J-B** - Les comportements de santé des jeunes - Analyse du Baromètre santé 2010, INPES, coll. Baromètres santé, 2013, 344 p.
9. **SILKA S., JANSSEN E., LEGLEYE S.** - Détection des usages problématiques de cannabis : le Cannabis Abuse Screening Test (CAST) - OFDT, septembre 2013, 9p.
10. **BASTIANIC T., BRISACIER A-C., CADET-TAÏROU A. et al** - Drogues et addictions, données essentielles - OFDT, 2013, 399p
11. **CADET-TAÏROU A., GANDILHON M., LAHAIE E.** - Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites (2010-2011) - OFDT, Février 2012, Tendances n°78, 6p.
12. **SANTE CANADA** - Préoccupations liées à la santé, cannabis / marijuana (aussi hachisch, huile de hachisch et chanvre) - In : Santé Canada, Health Canada. Site Santé Canada [en ligne]. Disponible sur:
<http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/learn-renseigne/cannabis-fra.php>
13. **GOULLE J-P, LACROIX C.** - Cannabis et sécurité routière, mise en évidence des cannabinoïdes : quel milieu biologique ? - Ann Pharm Fr - Masson, Paris 2006, 64, p.181-191
14. **AQUATIAS S., ARDITTI J., BAILLY I. et al** - Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé - INSERM, Expertise collective, 2001, p.340
15. **SOCIETE FRANCAISE D'ALCOOLOGIE** - Sevrage d'alcool et de cannabis, référentiel de bonnes pratiques cliniques - Evaluation des pratiques professionnelles en alcoologie, 19 décembre 2006, 1p.

16. **FRENCH M-T., FANG H., BALSÀ A-I.** - Longitudinal Analysis of Changes in Illicit-Drug Use and Health Services Utilization - NIH public access - Health service research, Juin 2011, 46, 3, p.877-899
17. **LOPEZ D., MARTINEAU H., PALLE C.** - Mortalité liée aux drogues illicites, étude d'une cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants - OFDT, juillet 2004, 153p.
18. **BENSO V., BAJON J-B., GOZLAN R. et al** - 16 réponses sur l'héroïne, état des connaissances - INPES, février 2010, 47 p.
19. **EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION** - Héroïne - Topics (A-Z), Drug Profile - In: Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie [en ligne] - Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin/fr>
20. **SANTE CANADA** - Héroïne - In: Santé Canada, Health Canada. Site Santé Canada [en ligne]. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/learn-renseigne/heroin-fra.php>
21. **DROGUES, ALCOOL, TABAC INFOS SERVICES** - Héroïne - S'informer, Dico des drogues - In: Drogue infos service - Disponible sur: http://www.drogues-info-service.fr/IMG/article_PDF/article_126.pdf
22. **BOUVET R., BAERT A., MOREL I. et al** - Décès et héroïne : proposition d'un guide d'aide au diagnostic - La revue de médecine légale, 2011, 2, p.147-157
23. **LAHAIE E., CADET-TAIROU A., JANSSEN E.** - Composition de l'héroïne et connaissance des usagers, résultats de l'enquête SINTES observation (Mars 2007 à Juin 2008) - OFDT, Février 2010, 36p.
24. **GATIGNOL C.** - Les traitements de substitution aux opiacés en France - Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009, 67, p.360-364
25. **CANARELLI T., COQUELIN A.** - Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés - Premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4 500 patients en 2006 et 2007 - OFDT, 2009, 65, 6p.
26. **AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT** - Lutte contre le mésusage et le détournement de certains médicaments - Lettre destinée aux professionnels de santé - In : ANSM santé - Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-sur-le-bon-usage-du-SUBUTEX-R>
27. **OBSERVATOIRE EUROPEEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES** - Etat du phénomène de la drogue en Europe - Rapport annuel 2011, 117p.
28. **GANDILHON M., CADET-TAÏROU A., LAHAIE E. et al** - Drogues illicites : les observations du dispositif TREND en 2009 - OFDT, Décembre 2010, Tendances n°73, 6p.

29. **LAHAIE E.** - Héroïne: compositions, prix, connaissance des usagers, à partir des résultats de l'enquête nationale SINTES (novembre 2010-décembre 2011) - OFDT, à paraître, 2013.
30. **CADET-TAÏROU A., GANDILHON M.** - Marchés, substances, usagers : les tendances récentes (2011-2012) - OFDT, Juillet 2013, Tendances n°86, 8p.
31. **CANARELLI T., COQUELIN A.** - Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacées, analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007 - OFDT, Décembre 2010, Focus, 127p.
32. **BRISACIER A.-C.** - Morbidité et mortalité liées aux drogues illicites - Drogues et addictions, données essentielles, OFDT, 2013, 400 p.
33. **LANGLOIS E., MILHET M.** - Les traitements de substitution aux opiacés vus par les patients - OFDT, Novembre 2012, Tendances n°83, 4p.
34. **REYNAUD-MAURUPT C., VERCHÈRE C.** - Les nouveaux usages de l'héroïne - OFDT (TREND), Janvier 2003, 117p.
35. **LAQUEILLE X., EMIR EL HASSANI H., LÔO H.** - Toxicomanies aux médicaments opiacés - EMC, Psychiatrie, 2010, 37-396-A-15, 8p.
36. **VAZQUEZ V., GURY C., LAQUEILLE X.** - Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique - L'Encéphale, 2006, 32, cahier 1, p.478-486
37. **LE DOEUFF E., CLEMENT C., COLLAS-AUBERT V.** - Mise à disposition et informations importantes sur le bon usage de Buprénorphine (Biogaran, Sandoz et Teva) - Lettre aux professionnels de santé, 2009, 2p.
38. **CARDONA F., FAGOT J.-P., MESSINA-GOURLLOT C. et al** - Plan de gestion de risques des spécialités pharmaceutiques Méthadone AP-HP® Gélules Bouchara-Recordati - AFSSAPS, Avril 2008, 2p.
39. **ALBERTINI F., AUTHIER N., AVRIL N. et al** - Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage - AFSSAPS, Mise au point, Octobre 2011, 27p.
40. **KSOUDA K., BLOCH V., DUGARIN J. et al** - Stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone - Presse médicale, 42, 1, p.e28-e36
41. **CHOSSEGROS P.** - Prise en charge de la toxicomanie en France (une histoire) - Gastroenterol Clin Biol, 2007, 31, p.44-50
42. **DARKE S., HALL W., KAYE S. et al** - Hair morphine concentrations of fatal heroin overdoses cases and living heroin users - Addiction, 2002, 97, p.977-984
43. **TAGLIARO F., DE BATTISTI Z., SMITH F. et al** - Death from heroin overdose: finding from hair analysis - Lancet, 1998, 351, p.1923-1925

44. **KRONSTRAND R., GRUNDIN R., JONSSON J.** - Incidence of opiates, amphetamines and cocaine in hair and blood in fatal cases of heroin overdose - *Forensic Sci Int*, 1998, 92, p.29-38
45. **GUTIÉRREZ-CEBOLLA J., DE LA TORRE R., ORTUNO J. et al** - Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose - *Drug Alcohol Depend*, 1994, 35, p.169-174
46. **INGOLD FR.** - Study of deaths related to drug abuse in France and Europe - *Bull Narc*, 1986, 38(1-2), p.81-89
47. **O'BRIEN C., CHILDRESS A., MCLELLAN A. et al** - A learning model of addiction - In: O'Brien C, Jaffe JH, editors - *Addictive States*, New York (Raven Press), 1992, p. 157-177
48. **MEGARBANE B., DONETTI L., BLANC T. et al** - Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation - *Réanimation* 15, 2006, p.332-342
49. **BELLO P-Y, TOUFIK A., GANDILHON M. et al** - Phénomènes émergents liés aux drogues en 2004 - Sixième rapport national du dispositif TREND - OFDT, Novembre 2005, 177p.
50. **LENNÉ M., LINTZERIS N., BREEN C. et al.** - Withdrawal from methadone maintenance treatment: prognosis and participant perspectives - *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2001, 25, p.121-125
51. **HILTUNEN A-J., EKLUND C., BORG S.** - The first 38 methadone maintenance treatment patients in Stockholm: 15-year follow-up with a main focus on detoxification from methadone - *Nordic Journal of Psychiatry* 2011, 65, p.106-111
52. **GOLD M-L., SORENSEN J-L., MCCANLIES N. et al** - Tapering from methadone maintenance: attitudes of clients and staff - *Journal of Substance Abuse Treatment* 1988, 5, p.37-44
53. **SANTE CANADA** - Cocaïne et crack - In : Santé Canada, Health Canada. Site Santé Canada [en ligne]. Disponible sur:
<http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/learn-renseigne/cocaine-fra.php>
54. **POUSSET M.** - Cocaïne, données essentielles - OFDT, Mars 2012, 232p.
55. **SPIILKA S., LE NEZET O., BECK F. et al** - Alcool, tabac et cannabis durant les «années collège» - OFDT, Avril 2012, Tendances n°80, 6p.
56. **OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES** - Drogues et addictions, données essentielles - Saint-Denis, OFDT, 2013, 399p.
57. **BODMER M., NEMEC M., SCHOLER A. et al** - Consommation de cocaïne, importance en médecine d'urgence - *Forum médical Suisse*, 2008, 8, 28-29, p.512-516
58. **COSTES J-M** - Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND - OFDT, Saint-Denis, 2010, 194 p.

59. **MURA P., KINTZ P.** - Drogues et accidentalité - EDP Sciences, 2011, p.188-189
60. **BUCCAFUSCO J-J., DAVIS J-A., SHUSTER L-C.** - The Importance of Brainstem Cholinergic Neurons in the Pressor Response to Cocaine - The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005, 312, 1, p.179-191
61. **CUNHA-OLIVEIRA T., SILVA L., SILVA A-M. et al** - Molecular interaction between cocaine and opioids. Implications on Speedball's toxicity - Toxicology letters, Aout 2011, 205, p.26
62. **CHARLES-NICOLAS A., LACOSTE J., BALLON N.** - Le point sur l'addiction à la cocaïne et au crack - Annales Médico-Psychologiques, 2009, 167, p.504-507
63. **KARILA L., PETIT A., PHAN O. et al** - Les troubles psychotiques induits par la cocaïne: une revue synthétique - Revue Médicale de Liège, 2010, 65, 11, p.623-627
64. **KARILA L., PHAN O., FATSEAS M. et al** - Prise en charge des consommateurs de cocaïne - Recommandations de bonne pratique, HAS, Février 2010, 274p.
65. **MARIE N., NOBLE F.** - Dépendance aux drogues: avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques [en ligne] - Presse Médicale, 2012, 12p. - Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.07.023>.
66. **JACKSON LINDA D.** - Different presentations of cocaine intoxication: four case studies - Journal of Emergency Nursing, 1998, 23, 3, p.1-3
67. **VROEGOP M-P., FRANSSEN E-J., VAN DER VOORT P-H-J, et al** - The emergency care of cocaine intoxications - The Netherlands Journal of Medicine, Avril 2009, 67, 4, p.122-126
68. **REIS A-D., FIGLIE N-B., LARANJEIRA R.** - Prevalence of substance use among trauma patients treated in a Brazilian emergency room - Revista Brasileira de Psiquiatria, 2006,28, 3, p.191-195
69. **BODMER M., NEMEC M., SCHOLER A., et al** - Les intoxications aux amphétamines: importance pour la médecine d'urgence - Forum Médical Suisse 2008, 8, 30-31, p.534-538
70. **EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION** - Amphétamine - Topics (A-Z), Drug Profile - In: Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie [en ligne] - Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine/fr>
71. **KARILA L., PETIT A., COTTENCIN O., et al** - Dépendance à la méthamphétamine: de nombreuses conséquences et complications - Presse médicale 2010, 39, 12, p.1246-1253
72. **MOLS P., DEDECKER N., TATON G., et al** - Accidents aigus des nouvelles toxicomanies [en ligne] - Médecine d'urgence 1999, p.95-102 - Disponible sur: http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/mu99/html/mu99_09/99_09.htm

73. **INSTITUT SUISSE DE PREVENTION DE L'ALCOOLISME ET AUTRES TOXICOMANIES** - Amphétamines et méthamphétamines: informations pour les parents et le corps enseignant - Brochure ISPA, 2004, 4 p.
74. **CHIADMI F., SCHLATTER J.** - *Crystal meth* : une forme de méthamphétamine - Presse médicale 2009, 38, 1, p.63-37
75. **COLLEGE DES MEDECINS DU QUEBEC** - Le trouble déficit de l'attention / hyperactivité et l'usage de stimulants du système nerveux central - Lignes directrices du Collège des médecins du Québec et de l'Ordre des psychologues du Québec, 2001, 26p.
76. **BECK F., LEGLEYE S.** - Sociologie et épidémiologie des consommations de substances psychoactives de l'adolescent - L'encéphale 2009, supplément 6, p.190-201
77. **HÄMMIG R.** - GHB : substance naturelle, drogue et médicament - Forum médical Suisse, 2011, 11, 42, p.736-738
78. **OFFICE FEDERAL DE LA SANTE PUBLIQUE (OFSP)** - Fiche d'information, gamma-hydroxybutyrate (GHB), gamma-butyrolactone (GBL), 1,4-butanediol (BD) - DFI en collaboration avec le CSIT, Juin 2007, actualisée en Février 2012, 7p.
79. **SANTE CANADA** - Préoccupations liées à la santé, Gamma-hydroxybutyrate (GHB) - In : Santé Canada, Health Canada. Site Santé Canada [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogues/learn-renseigne/ghb-fra.php>
80. **MISSION INTERMINISTERIELLE DE LUTTE CONTRE LA DROGUE ET LA TOXICOMANIE** - Drogues illicites, GHB [en ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/ghb/>
81. **OBSERVATOIRE EUROPEEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES** - Rapport européen sur les drogues 2013: tendances et évolutions - Luxembourg, Office des publications de l'Union européenne 2013, 74 p.
82. **KARILA L., NOVARIN J., MEGARBANE B. et al** - Acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) : plus qu'un agent de soumission chimique, une véritable source d'addiction - Médecine des addictions, mise au point - Presse médicale 2009, 38, 10, p.1526-1538
83. **POUSSET M., DIAZ GOMEZ C., TOVAR M-L. et al** - Rapport national 2012 (données 2011) à l'OEDT par le point focal français du réseau Reitox - France. Nouveaux développements, tendances et information détaillée sur des thèmes spécifiques - OFDT, 2012, 273p.
84. **MOMBEREAU C.** - Etude du rôle des récepteurs GABA_B dans l'anxiété, la dépression et l'addiction : approche pharmacologique et génétique [en ligne] - Thèse de doctorat de l'Université Bordeaux I, spécialité neurosciences et pharmacologie - Université Bordeaux I, 2006, p.29-32. Disponible sur : http://grenet.drimm.u-bordeaux1.fr/pdf/2006/MOMBEREAU_CEDRIC_2006.pdf
85. **BÜCHELI A., QUINTEROS-HUNGERBÜHLER I., SCHAUB M.** - Evaluation of Party Drug Prevention in the City of Zurich - SuchtMagazin, 2010, 5, p.38-43

86. **HILLEBRAND J., OLSZEWSKI D., SEDEFOV R.** - GHB and its precursor GBL: an emerging trend case study - EMCDDA, Thematic papers, 2008, 32p.
87. **LIECHTI M-E., KUNZ I., GREMINGER P. et al** - Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use - Drug Alcohol Depend 2006, 81, p.323-32
88. **CENTRE D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE (CEIP)** - Enquête nationale sur la soumission chimique - Résultats de l'enquête 2009 - Affsaps, Avril 2011, 5p.
89. **FREESE T-E., MIOTTO K., REBACK C-J.** - The effects and consequences of selected club drugs - Journal of Substance Abuse Treatment 2002, 23, p.151-156
90. **RICHARD D., SENON J-L., VALLEUR M.** - Dictionnaire des drogues et des dépendances - Paris, Larousse, 2004, 626p.
91. **EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION** - Lysergide (LSD) - In: Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie [en ligne] - Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd/fr>
92. **SANTE CANADA** - LSD (acide lysergique diéthylamide) - In : Santé Canada, Health Canada. Site Santé Canada [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/drugs-drogués/learn-reseigne/lsd-fra.php>
93. **SOLANO-FLORES L-P., DONATTI-ALBARRAN O-A., GUEVARA-AGUILAR R.** - Effect of locus coeruleus and periventricular gray substance lesions on bright light-induced persistent estrous - Brain Research Bulletin, 1986, 17, p.759-765
94. **SKLEROV J-H, MAGLUILO J., SHANNON K-K., et al** - Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry for the Detection of Lysergide and a Major Metabolite, 2-Oxo-3-Hydroxy-LSD, in Urine and Blood - Journal of Analytical Toxicology, Octobre 2000, 24, p.1-7
95. **FLODROPS H., HOUDON L., HARVET G., et al** - Intoxication volontaire par l'amide acide D-lysergique (LSA) chez une adolescente de 15 ans via Internet : nouveau fait de société - Service de pédiatrie, groupe hospitalier Sud-Réunion - Archives de pédiatrie, Mai 2006, 13, p.1156-1158
96. **GANDILHON M., CADET-TAÏROU A.** - Poppers, colles et autres solvants - Drogues et addictions, données essentielles - OFDT, 2013, p273-277
97. **REYNAUD-MAURUPT C., CADET-TAÏROU A.** - Substances psychoactives chez les amateurs de l'espace festif Electro - OFDT, Octobre 2007, Tendances n°56, 4p.
98. **FOURNIER S., ESCOTS S.** - Les milieux festifs gays: des usages spécifiques ? - Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND - OFDT, 2010, p.106-113
99. **PFAU G., PEQUART C.** - Phénomènes émergents liés aux drogues en 2011. Tendances récentes sur le site de Paris - OFDT, Paris, Association Charonne, à paraître. In: OFDT.fr - Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/solvants/offre-1.html>

103. **FERRARI L., SAVIUC P., GAZIN V.** - Intoxication par les poppers. Analyse préliminaire des données de la BNCI, 1999-2009 - Rapport fait à la demande de l'AFSSAPS, Comité de coordination de toxicovigilance, 2009, 27p.
100. **CEIP DE MARSEILLE - OPPIDUM**, résultats de l'enquête 15, Octobre 2003 - AFSSAPS, 2004, 13p.
101. **FOURNIER S., ESCOTS S.** - « Les milieux festifs gays : des usages spécifiques? », dans COSTES J.M. (Dir.) - Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND - OFDT, 2010, p.106-113
102. **ARDITTI J., JEAN P., DAVID J-M. et al** - Toxicité et danger des nitrites volatiles vendus en sex-shops - Toxicological European Research 1983, 4, p.30-33
103. **INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES** - Unité urbaine - In: INSEE.fr - Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/unite-urbaine.htm>
104. **INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES** - Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles (CSP) - In: INSEE.fr - Disponible sur: <http://www.insee.fr/fr/methodes/?page=nomenclatures/pcs2003/pcs2003.htm>
105. **LEGLEYE S., BECK F., MAILLOCHON F. et al** - Usages de drogues en France parmi les hommes et les femmes: une question de milieu social - [Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique](#), Volume 56, Issue 5, Supplement 2008 - p.247-258
106. **DUPUY G., VORSPAN F., LEPINE J.-P.** - Epidémiologie des usages de substances addictives : résultats d'études réalisées en France et perspectives internationales - Annales Médico-Psychologiques 2009, 167, p.498-503
107. **BACLE F., PERDRIEU J-F., LALANDE M. et al** - Etude prospective du suivi de 95 patients usagers de drogue en médecine générale - OFDT, Avril 2001, 89p.
108. **HINOJOSA R., BAUD F., MARQUE S. et al** - Intoxications graves en réanimation: étude des substances annoncées en 2011 - Annales Pharmaceutiques Françaises, 2013, 71, p.174-185
109. **CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE** - Résultats de l'enquête DRAMES 2011 - ANSM, décembre 2013, 4p.

ANNEXES

ANNEXE 1: L'ENQUETE

Pour réaliser cette enquête, différentes données ont été relevés dans les dossiers médicaux des patients hospitalisés pour usage de drogue entre Juin 2008 et Mai 2011 aux Urgences du CHU de Poitiers:

Caractéristiques du patient

1/ Sexe: M ou F

2/ Date de naissance: .././....

3/ Profession: - cadre
- ouvrier
- sans emploi
- autre :.....
- non précisé

4/ Lieu d'habitat : - rural
- urbain
- SDF

5/ ATCD médicaux et chirurgicaux: oui non

si oui, préciser :

6/ Tabagisme: oui / non / non précisé
Alcoolisme: oui non

7/ Toxicomanie: oui non

(si oui, à quelle(s) drogue(s) ?)

L'intoxication

8/ Date de l'intoxication: .././....

9/ Date et heure de la prise en charge aux Urgences: .././.... à ..h..

10/ Intoxication: -volontaire
-accidentelle

si volontaire, motif ?

11/ Lieu de l'intoxication: - domicile
- extérieur
- non précisé

si extérieur, préciser où:

12/ Identification de la ou les SPA concernées:

13/ Voie d'administration de la SPA

14/ Intoxication: -réelle (dosage)
-suspicion

15/Intoxication à une ou plusieurs drogues entraînant l'hospitalisation:

-pour la 1ère fois
-récidive

16/ Association avec l'alcool:

- oui
- non
- suspicion

dosage:

17/ Association avec un ou plusieurs médicaments: oui non

si oui, quel(s) type(s) de médicament(s):

- association:*
- réelle (dosage)
 - suspicion

Description du cas

18/ Signes cliniques:

- digestifs
- neurologiques
- cardiovasculaires
- respiratoires
- musculaires
- autre

description de ces signes cliniques:

19/ Prise en charge aux Urgences:

- traitement symptomatique
- antidote
- réanimation (oxygénothérapie, évacuation...)
- régression des symptômes

si antidote, préciser:

20/ Suite de la prise en charge du patient:

- retour au domicile
- transfert dans un autre service
- prolongation de l'hospitalisation aux Urgences
- autre :

si transfert, vers quel service?

ANNEXE 2: LES DECLARATIONS OBLIGATOIRES

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODEPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :

Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)
de :

Praticien déclarant :

Date :

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

.....
.....
.....

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :

(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :

Non

Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

RESUME

Depuis des années, l'usage de drogues et la toxicomanie constituent un véritable problème de santé publique. A l'échelle mondiale, on estime que plus de 200 millions de personnes consomment des drogues illicites. En Europe, la consommation de drogues est historiquement élevée ces dernières années et de nombreux problèmes, qui remettent en question les politiques et les modèles de pratiques actuels, émergent: apparition de nouveaux produits de synthèse et de nouveaux types d'usage.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les risques engendrés par la consommation de drogues à travers une étude descriptive rétrospective menée aux urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, du 1^{er} juin 2008 au 31 mai 2011, sur 48 cas d'intoxication. Quelles sont les principales caractéristiques du patient? L'usage de drogue est-il volontaire ou accidentel? Quelle drogue est incriminée? Quels signes cliniques présente l'intoxiqué? Est-ce une récurrence?

Tous les cas d'intoxication recensés dans cette enquête ont une évolution favorable avec un retour au domicile, soit immédiatement après le séjour aux urgences, soit après quelques jours dans un autre service hospitalier. La grande majorité des intoxications résulte d'une consommation volontaire de drogues à la recherche des effets de renforcement positif la plupart du temps, ou parfois, pour pallier un syndrome de manque.

L'enjeu est de réduire les risques liés à ces consommations de drogues, qui malgré le fait qu'elles restent souvent isolées, peuvent conduire à des intoxications sévères voire fatales dès la première prise pour certaines substances très toxiques.

Cette étude préliminaire, présentée aux 7^{èmes} ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance de Biarritz en 2012, nécessite d'être complétée par une étude à plus grande échelle.

LE SERMENT DE GALIEN

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure**:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.

GAILLARDON Vincent. Intoxications aux drogues: enquête aux Urgences du centre hospitalier universitaire de Poitiers

Thèse Pharmacie: Poitiers 2014

RESUME:

Depuis des années, l'usage de drogues et la toxicomanie constituent un véritable problème de santé publique. A l'échelle mondiale, on estime que plus de 200 millions de personnes consomment des drogues illicites. En Europe, la consommation de drogues est historiquement élevée ces dernières années et de nombreux problèmes, qui remettent en question les politiques et les modèles de pratiques actuels, émergent: apparition de nouveaux produits de synthèse et de nouveaux types d'usage.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les risques engendrés par la consommation de drogues à travers une étude descriptive rétrospective menée aux urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, du 1^{er} juin 2008 au 31 mai 2011, sur 48 cas d'intoxication. Quelles sont les principales caractéristiques du patient? L'usage de drogue est-il volontaire ou accidentel? Quelle drogue est incriminée? Quels signes cliniques présente l'intoxiqué? Est-ce une récurrence?

Tous les cas d'intoxication recensés dans cette enquête ont une évolution favorable avec un retour au domicile, soit immédiatement après le séjour aux urgences, soit après quelques jours dans un autre service hospitalier. La grande majorité des intoxications résulte d'une consommation volontaire de drogues à la recherche des effets de renforcement positif la plupart du temps, ou parfois, pour pallier un syndrome de manque.

L'enjeu est de réduire les risques liés à ces consommations de drogues, qui malgré le fait qu'elles restent souvent isolées, peuvent conduire à des intoxications sévères voire fatales dès la première prise pour certaines substances très toxiques.

Cette étude préliminaire, présentée aux 7^{èmes} ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance de Biarritz en 2012, nécessite d'être complétée par une étude à plus grande échelle.

DISCIPLINE: Pharmacie

MOTS-CLES FRANÇAIS: Intoxication
Drogues
Traitement substitutif aux opiacés
Urgences