



Quelques notions sur les principales drogues

Pr Franck SAINT-MARCOUX

Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance

CHU de Limoges

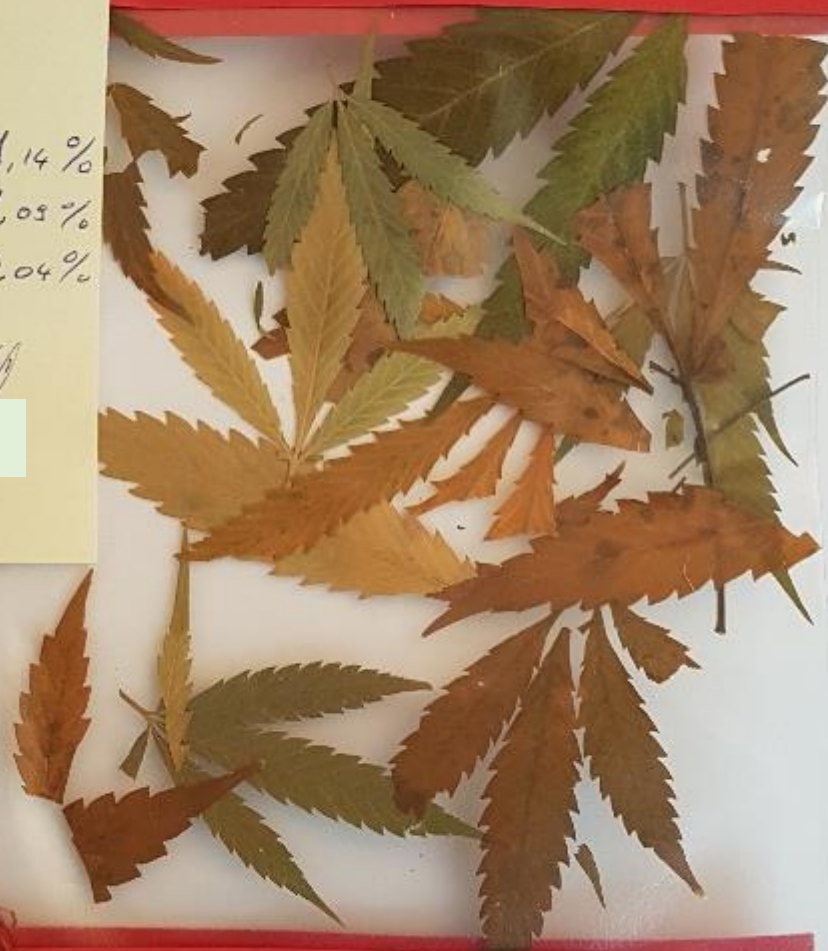
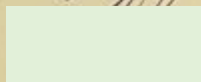
- Le cannabis
- La cocaïne
- Les amphétamines
- Les nouvelles substances psychoactives

CANNABIS

209/01

Δ^9 THC 1,14 %
Cannabidiol 1,09 %
Cannabivarin 0,04 %

7/12/2017



- **Herbe**



- **Herbe**

- Forte odeur caractéristique
- Fumée pure (pétard)
- Mélangée avec du tabac (joint)
- Pipes à kif (shilom), narguilés (chicha), pipes à eau (bang)



- Résine



- **Résine**

- **Haschich » ou « shit »**
- Poudre brune mélangée à différents produits (henné, curry, graisse animale ou végétale) puis compressée (plaquettes)
- **Barrettes** de quelques grammes
- Surtout **émiettée** après chauffage pour fabrication des joints
- Beurre de Marrakech, space-cake



- **Cadre légal:**
 - Classé **stupéfiant**
 - Usage interdit
 - En acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en produire, en transporter ou conduire après en avoir consommé sont des infractions à la loi

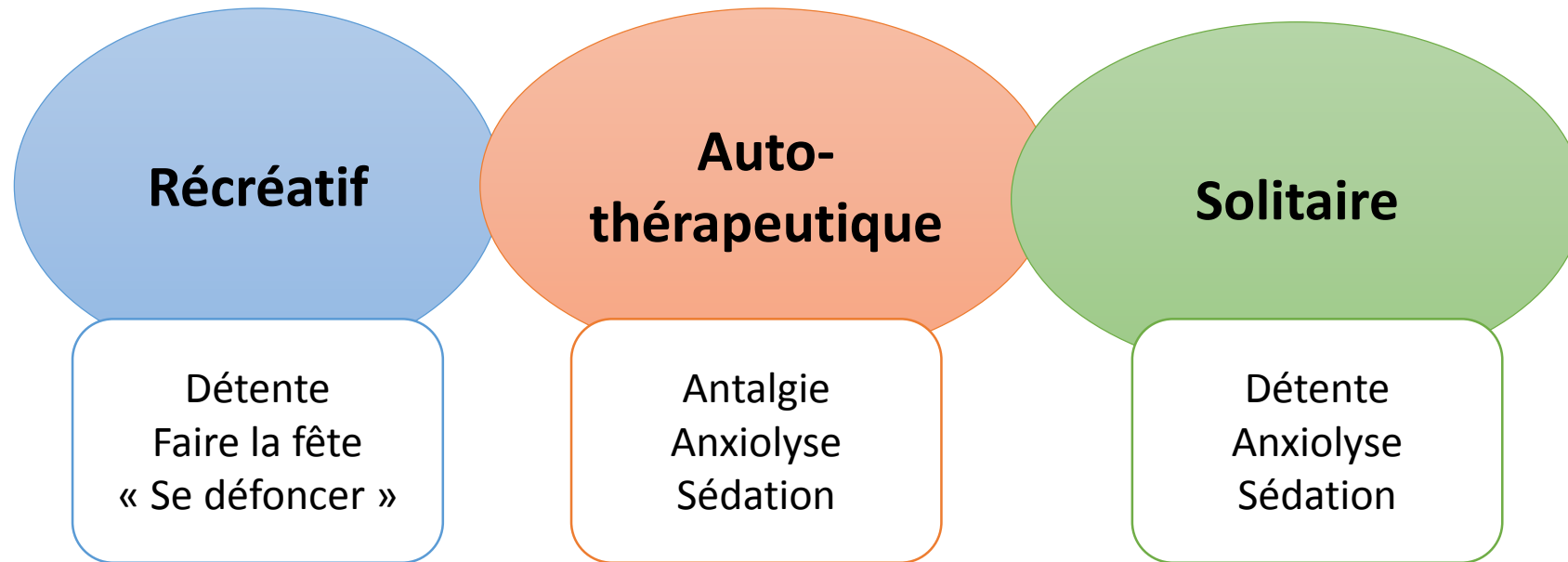
- Cannabinoïdes de synthèse



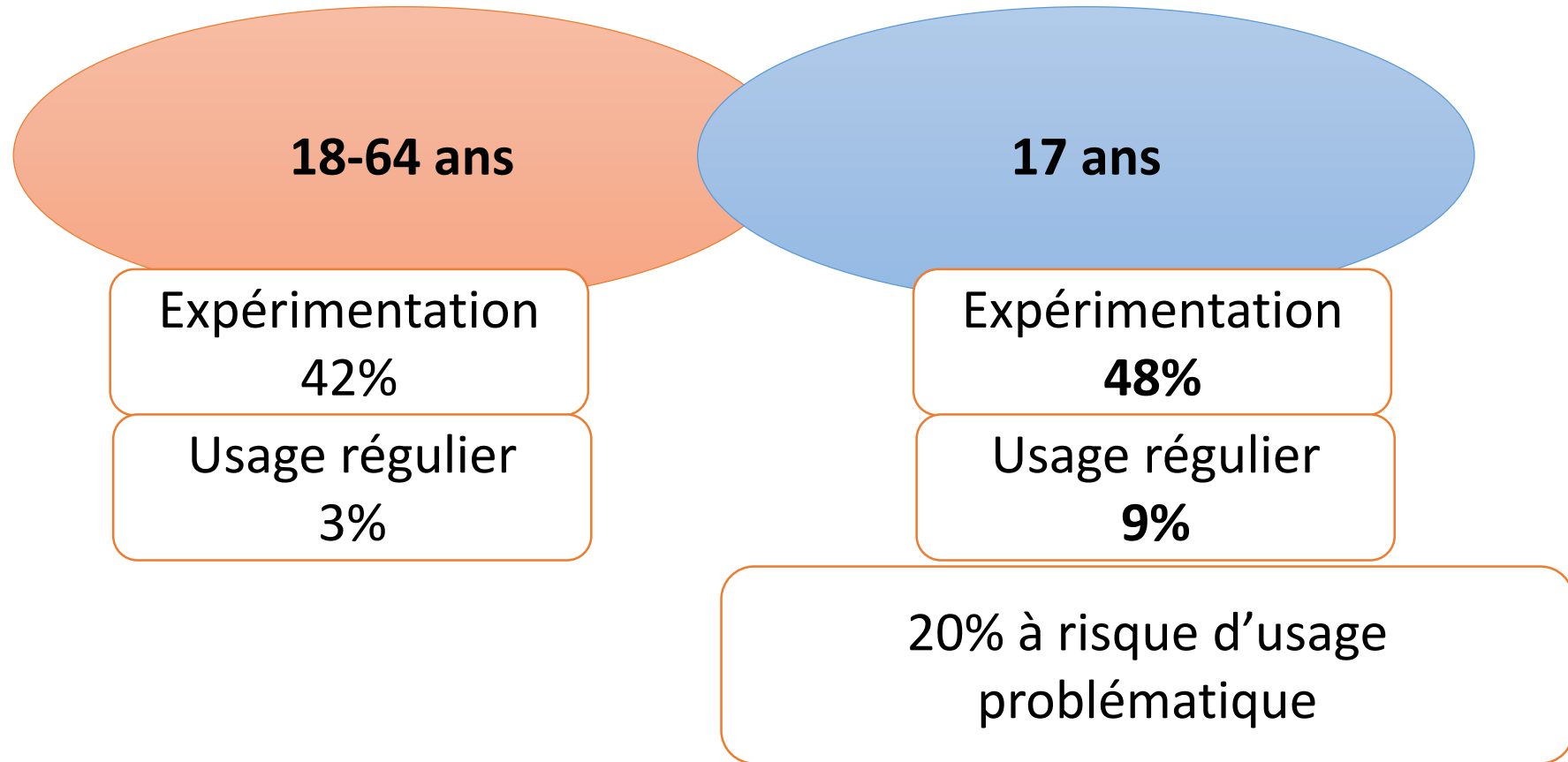
- **Cannabidiol (CBD)**



Usage et effets recherchés ?



Consommations ?



- Usage problématique et dépendance:
 - Cannabis Abuse Screening Test (CAST)

Au cours des 12 DERNIERS MOIS, avez-vous fumé du cannabis ?

☐ Non

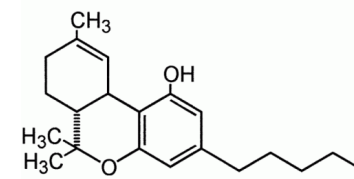
☐ Oui

Au cours des 12 derniers mois... <i>Une seule réponse par ligne</i>	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
1. Avez-vous fumé du cannabis <u>avant midi</u> ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
2. Avez-vous fumé du cannabis <u>lorsque vous étiez seul(e)</u> ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
3. Avez-vous eu des <u>problèmes de mémoire</u> quand vous fumiez du cannabis ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
4. Des <u>amis</u> ou des <u>membres de votre famille</u> vous ont-ils <u>dit</u> que vous devriez <u>réduire</u> votre consommation de cannabis ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
5. Avez-vous essayé de <u>réduire</u> ou d'arrêter votre consommation de cannabis <u>sans y arriver</u> ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
6. Avez-vous eu des problèmes <u>à cause de votre consommation</u> de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultats à l'école...) ? Lesquels ?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

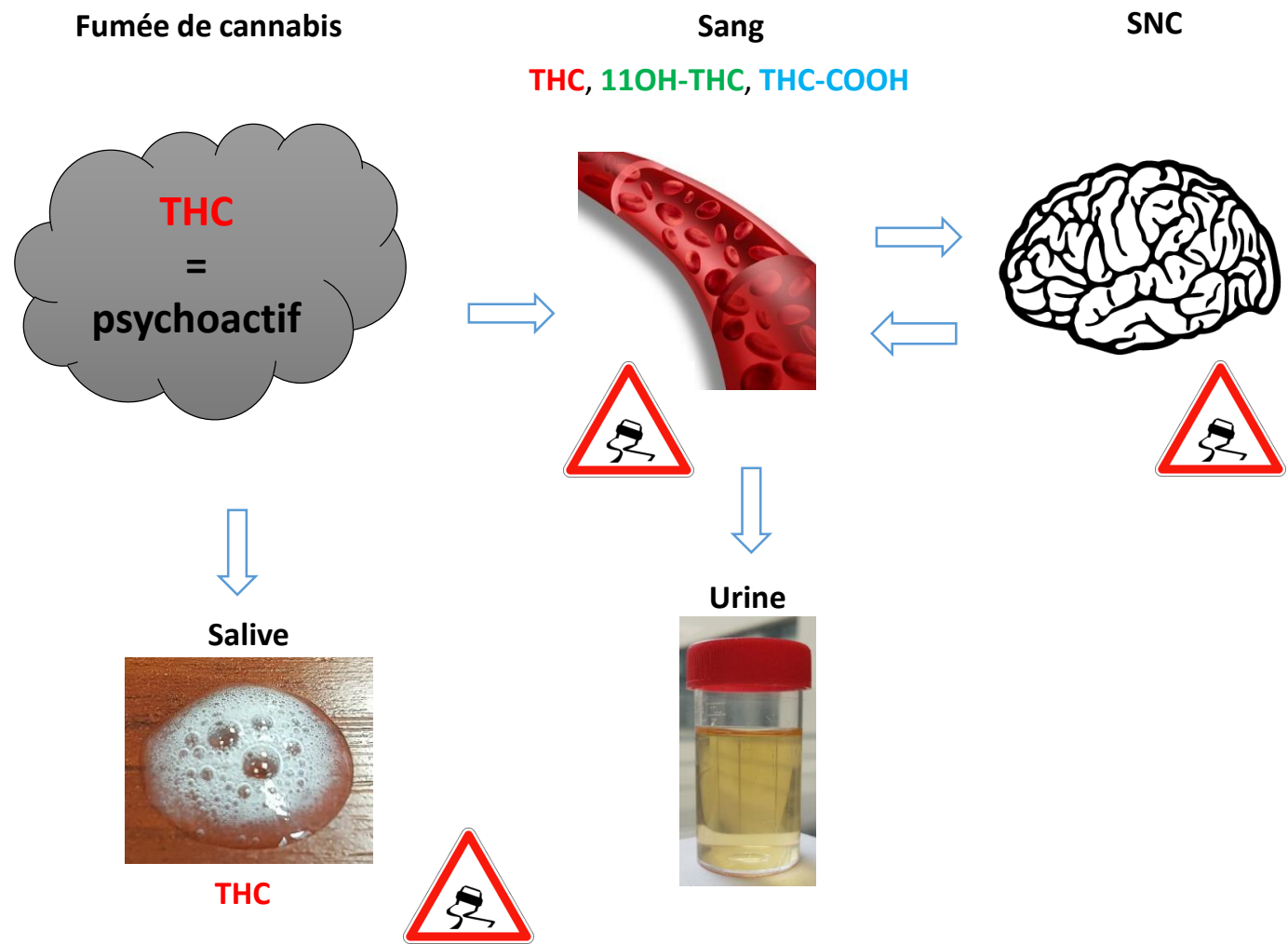
Devenir dans l'organisme du cannabis ?



La principale substance psychoactive du cannabis est le **THC**



Delta-9-tétrahydrocannabinol



Mécanismes d'action et principaux effets ?

- Au niveau du cerveau, le THC a pour cible les récepteurs CB1
- Ils sont localisés principalement au niveau central:
 - Cortex frontal et occipital
 - Substance noire, cervelet et hippocampe
- Ils ne sont pas présents dans le bulbe:
 - Absence de décès directement imputables à une surdosage en cannabis

- **Il existe des mécanismes impliqués dans la voie hédonique:**
 - Libération de DOPA au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale
 - Les cannabinoïdes modulent des canaux potassiques dans l'hippocampe et des canaux calcium dans le cortex frontal
 - ...
- **Large panoplie de mécanismes qui explique:**
 - Les perturbations des fonctions cognitives et motrices
 - Recherchées par le consommateur
 - Créant la dépendance au produit

- Ces mécanismes au niveau de la voie hédonique et d'autres structures cérébrales:
 - **Ivresse cannabique:**
 - Euphorie et bien-être
 - Etat confusionnel avec sensation de développement des perceptions (hallucinations et perturbations spatio-temporelle)
 - Facteurs de variabilité: quantité consommée, état physiologique et psychique du patient au moment de la consommation

- **Psychotoxicité du cannabis:**
 - *Nombreux effets psychiques*
 - *Troubles psychiatriques (court terme et long terme)*
 - *Aggravation de troubles psychiatriques*
- **Des troubles psychiatriques aigus:**
 - Durent quelques heures
 - Attaques de panique
 - **Psychoses cannabiques**

- Défaillances psychomotrices et cognitives:
 - Augmentation du temps de réaction
 - Difficulté à la prise de décision
 - Diminution de la capacité d'attention et de la perception des distances
- Effets sédatifs:
 - De la baisse de la vigilance jusqu'à l'endormissement
- Mémoire à court terme (pendant la phase d'intoxication)



- Des troubles psychiatriques chroniques:
 - Augmentation du risque de syndrome de désorganisation de la pensée, dont la **schizophrénie**
 - Troubles dépressifs
 - « **Syndrome amotivationnel** » ou « **syndrome cannabique chronique** »:
 - Perte d'intérêt généralisée, apathie, fatigabilité et perte d'énergie
 - Conséquences négatives sur l'évolution ou la récurrence de troubles préexistants:
 - effets opposés aux antipsychotiques et thymorégulateurs

- **Tolérance et dépendance:**

- Au moins vis-à-vis des effets euphorisants et relaxants
- Pas pour les effets négatifs
- Syndrome de sevrage car l'exposition chronique au THC entraîne une baisse de la densité des récepteurs CB1

- **Toxicité somatique:**

- **Signes aigus:**

- Pas d'overdose; pas de dose létale
 - Les décès associés sont des morts violentes (accidents de la route, chute...)
 - Accidentelles chez l'enfant (dépression du SNC)

- **Troubles cardiovasculaires:**

- Déclenchements d'infarctus du myocarde, de crises d'angor et d'accidents vasculaires cérébraux
 - Risque d'infarctus multiplié par 5 dans l'heure suivant la consommation
 - Chez des adolescents à forte consommation

- **Liés à la prise chronique:**
 - Plusieurs maladies proches de celles liées au tabagisme
 - Le cannabis augmente le rythme respiratoire et une bronchodilatation:
 - Toux, expectoration, inflammation des voies respiratoires
 - Augmentation de l'exposition aux goudrons et aux composés carcinogènes (benzopyrène, benzanthracène...) = risque de cancer bronchopulmonaire multiplié par 3

- Effets endocriniens et reproduction:
 - Perturbations des sécrétions hormonales:
diminution de la sécrétion de testostérone
(quantité et qualité du sperme)
 - Risque de kyste ovarien augmenté
 - Période foétale: passage dans la circulation =
risque de **retard de croissance**

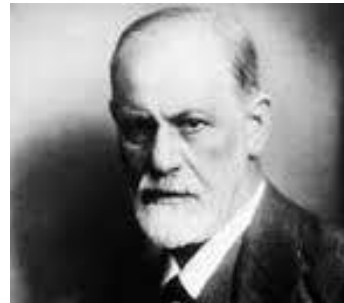
- Quelques réflexions sur la légalisation

- Le statut juridique est un sujet de débats en France et dans de nombreux pays
- Les arguments évoqués en faveur de la légalisation
 - L'alcool et le tabac, « toxiques récréatifs autorisés », font 50 à 80 000 morts /an
 - Une diminution du nombre de consommateurs
 - Une diminution du tabagisme et du risque de cancers
 - Une cassure du trafic
 - De nouvelles recettes fiscales

- Où sont les publications scientifiques en faveur de ces arguments ?
- Au contraire, une littérature riche montrant:
 - ↗ de la prévalence de l'usage
 - ↗ du nombre de personnes dépendantes
 - ↗ des admissions aux urgences: troubles neuropsychiatriques et cardiovasculaires
 - ↗ des complications pulmonaires
 - ↗ du nombre de personnes dépistées au volant
 - ↗ de la teneur en THC dans les produits disponibles
 - Impact sur la maturation cérébrale chez le jeune

COCAÏNE

- La cocaïne a été purifiée en 1859
- Cocaïne et boisson Coca-Cola®
- Sigmund Freud a conseillé son utilisation comme aphrodisiaque, ou comme traitement des addictions à l'opium ou à la morphine et à l'alcool

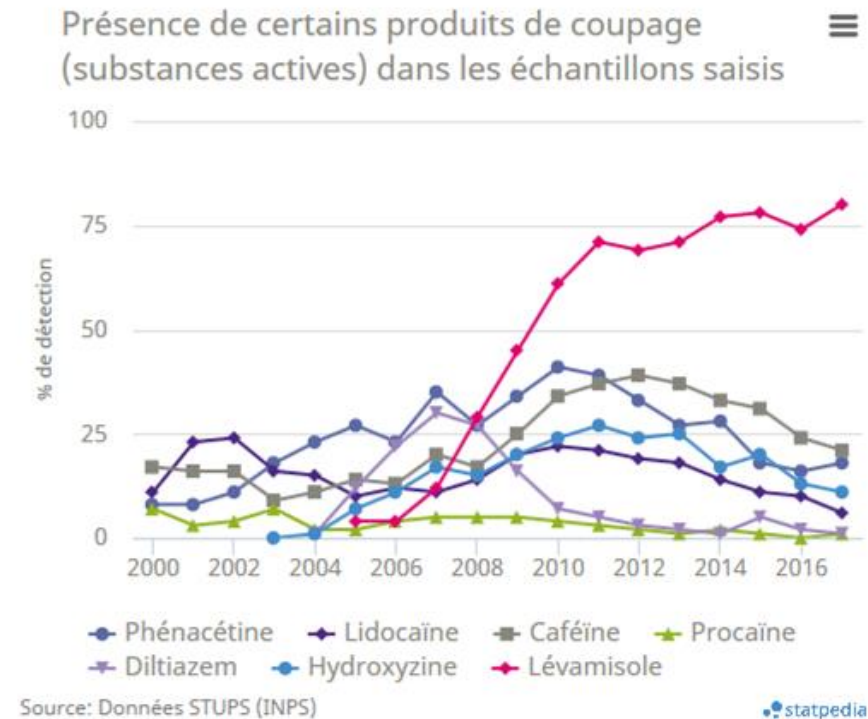
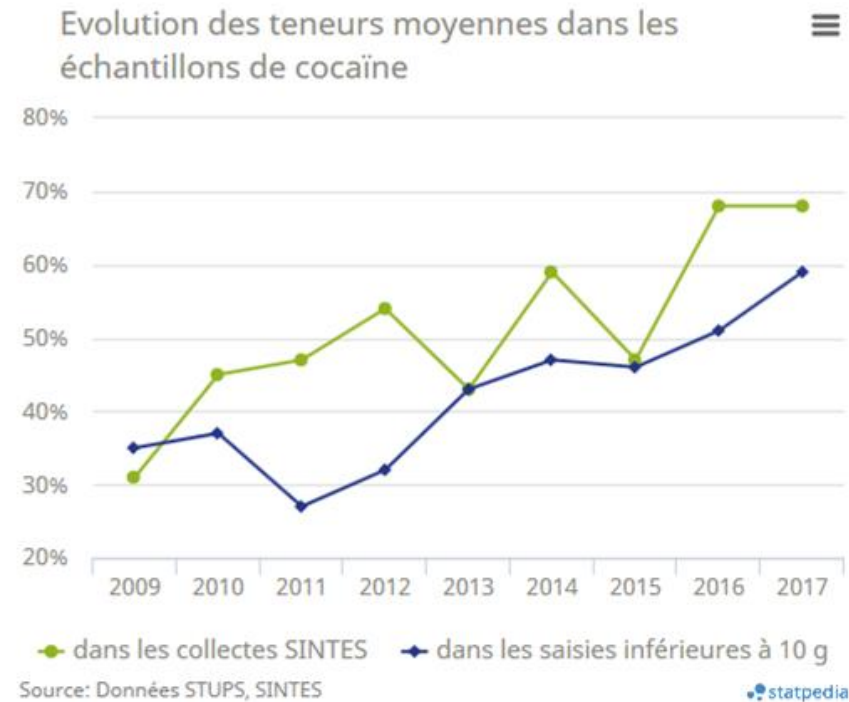


- **Cadre légal:**
 - Classé **stupéfiant**
 - Usage interdit
 - En acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en produire, en transporter ou conduire après en avoir consommé sont des infractions à la loi

- **Usage actuel:**
 - Le produit illicite **le plus consommé en France après le cannabis:**
 - Expérimentation : 5,6 % des 18-64 ans
 - Consommation au cours de l'année: 1,1 %
 - Plus les hommes que les femmes (1,5 % vs 0,7 %)
 - **Expérimentation** a été multipliée par 7 en # 25 ans (0,8 % en 1992)
 - Surtout **les jeunes adultes:** 26-34 ans (8%)
 - Tous les milieux sociaux: chômeurs (#8%), artisans/commerçants (#7%), cadres (#5%)

- **Chlorhydrate de cocaïne**
 - Poudre blanche, floconneuse et cristalline
 - Utilisé principalement par voie nasale (ligne ou rail sur une surface lisse)





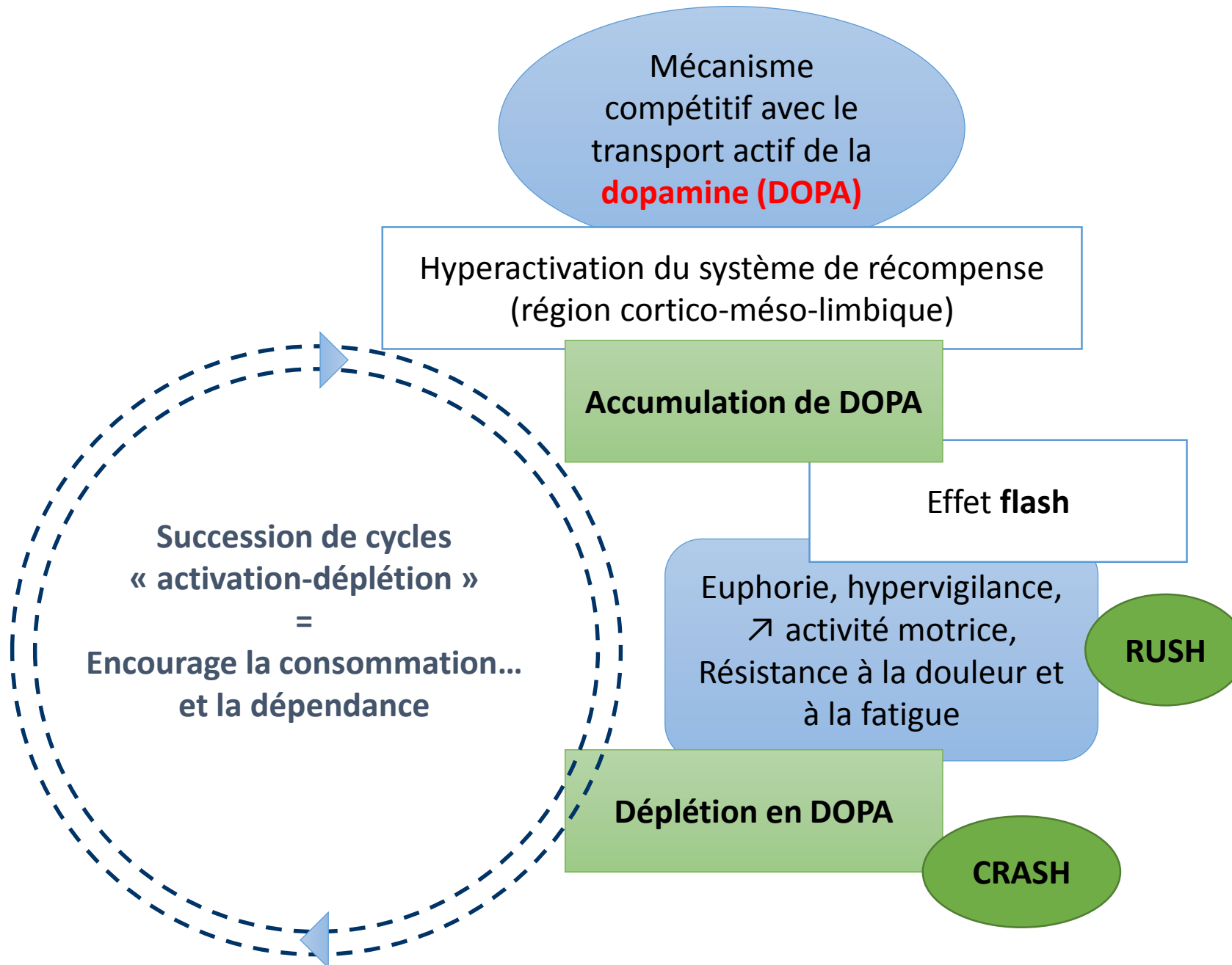
- Prix médian du gramme de cocaïne: **75 €/gramme**
- Chaque prise nasale est de l'ordre de 100 mg (1/4 gramme de cocaïne = 2 à 4 lignes)

- **Le crack ou free base**

- Cocaïne base très pure
- chlorhydrate de cocaïne dissout dans l'eau avec du bicarbonate de soude (Antilles) ou de l'ammoniaque (USA) jusqu'à ce que le mélange prenne l'aspect d'huile
- Cette huile est refroidie pour être solidifiée
- Elle est découpée au couteau en « rocks », sorte de petits morceaux de sucre

- Vendu sous la forme de « galettes » de 50 mg à 200 mg, friables en 4 à 6 « cailloux »
- Il est surtout **fumé**
- Dans des pipes à eau ou dans des boîtes en fer (canettes) avec aspiration de la fumée par l'orifice utilisé pour verser le liquide
- Surtout répandu dans les milieux les plus défavorisés, associé à la marginalité et à la violence

- Les effets de la cocaïne:



- Lorsque les prises sont répétées:
 - Apparition de **troubles comportementaux** (suractivité du système dopaminergique)
 - Une action sur les systèmes sérotoninergiques et glutamatergiques
 - Tous ces systèmes partagent des **fonctions essentielles**: éveil, humeur, appétit, attention, processus cognitifs, mémoire et système de récompense

- L'action sur les neurones noradrénergiques entraîne d'autres effets:
 - Une hypertension, une tachycardie et une vasoconstriction qui affecte les vaisseaux coronariens et cérébraux
 - Ce sont les complications physiques les plus fréquentes

- L'intensité de l'activation du système de récompense dépend:
 - De la dose consommée
 - De la vitesse à laquelle la drogue atteint les structures cérébrales
- Donc, elle dépend de la voie d'administration
- Ainsi:
 - L'injection ou l'inhalation conduisent rapidement à la dépendance
 - Donc **le crack induit plus rapidement une dépendance**

- **Tolérance, sevrage et dépendance:**
 - Une tolérance aux effets stupéfiants (recherchés)
 - Ce n'est pas le cas des effets toxiques
 - Une dépendance psychique : **la cocaïne serait la plus toxicomanogène des drogues illicites**
 - Une dépendance physique:
 - Les symptômes du sevrage peuvent se traduire par de l'insomnie et le **cocaïne blues** = humeur noire, risque suicidaire, agitation, dépression
 - Puis par le sevrage proprement dit (dysphorie, anxiété, agressivité...)

AMPHETAMINES

- L'amphétamine est le chef de file d'un groupe de molécules = dérivés amphétaminiques
- Des drogues de synthèse
- La MDMA est appelée ecstasy sous sa forme comprimé

- **MDMA:**

- Après le cannabis, la substance illicite la plus répandue en France dans l'espace festif techno (commercial ou alternatif)
- **Recherchée pour ses effets empathogènes ou entactogènes**
- **À forte dose, hallucinogène** qui peut entraîner des modifications des perceptions sensorielles
- Elle est avalée, mais aussi sniffée
- Plus rarement fumée ou injectée
- La masse des comprimés est croissante
 - La teneur moyenne est passée de 60 à 80 mg par comprimé à 145 mg

- **L'amphétamine ou « speed »:**
 - Un psychostimulant puissant
 - Se présente sous la forme de poudre destinée à être sniffée
 - Plus rarement injectée
 - Très présente dans l'espace festif alternatif:
 - Moindre prix par rapport à la cocaïne
 - Le prix médian du gramme de poudre se situe autour de 15 €
 - Pour des effets relativement proches

- **La méthamphétamine:**

- Appelé aussi « yaba », « ice » ou « crystal meth »
- Se distingue par ses effets particulièrement puissants et durables...
- ...et par son potentiel addictif
- Sa consommation demeure marginale en France

- **Usages actuels des amphétamines:**

- **MDMA et ecstasy:**

- 4,3% des 18-64 ans ont expérimenté
 - La consommation dans l'année concerne 0,9 % d'entre eux
 - Les tranches d'âge les plus concernées sont les 26-34 ans et les 18-25 ans
 - L'expérimentation à 17 ans est en hausse: 3,8 % en 2014

- **Au total:**
 - Une consommation plutôt faible dans la population française:
 - Prévalence faible de l'usage de MDMA/ecstasy et d'amphétamine dans l'année
 - Elle se situe largement en dessous de la moyenne européenne
 - Pour les deux substances, les taux d'usage récent chez les jeunes adultes est 4 à 5 fois moindre qu'au Royaume-Uni ou en Allemagne

- Des usages plus répandus en milieu festif:
 - Les usagers de MDMA sont le plus fréquemment rencontrés dans les espaces festifs du milieu techno
 - 70 % des personnes interrogées dans ces lieux auraient expérimenté l'ecstasy...
 - et jusqu'à 90 % dans le milieu alternatif
 - Un tiers des personnes en aurait consommé au cours du mois précédent...
 - et 54 % en milieu alternatif

- Les effets recherchés par les usagers:
 - Dans les 30 minutes qui suivent la prise
 - Durent quelques heures
 - Une **désinhibition**:
 - **Facilitation des contacts sociaux, psychoaffectifs et des rapports amoureux**
(*love pill*)
 - On parle de drogue **entactogène** = améliorant les contacts et l'empathie
- La sensation de faim, de fatigue et de sommeil disparaissent
- Un état d'**hypervigilance**, d'**hyperactivité** motrice, sexuelle et intellectuelle
- L'individu est **euphorique** pendant quelques heures

- En répétant les prises au cours d'une soirée, la « **drogue à danser** » permet:
 - De ne pas ressentir la fatigue et le sommeil
 - De se trouver dans un état de transe
- A fortes doses, surviennent des **hallucinations** proches des troubles décrits avec le LSD

- En fait, le MDMA (entre autres) est un produit très dangereux:
 - A des doses « récréatives »:
 - Tachycardie, HTA et hémorragies cérébrales
 - Hyperthermie très intense: transpiration et déshydratation, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë
 - Le toxicomane ne connaît plus ses limites physiques (**dopage**)
 - Si les prises sont régulières:
 - Destruction des neurones à sérotonine
 - Perte de mémoire, une dépression, des troubles du sommeil, une agressivité et une accélération du vieillissement

Nouvelles substances psychoactives

- Substances qui imitent les effets de différents produits illicites (ecstasy, cannabis...)
- Structures moléculaires approchantes, sans être identiques
- Certains sont classés comme stupéfiants, et d'autres n'ont pas de statut juridique clair
- Entre 2008 et 2016, # 250 nouvelles substances ont circulé au moins une fois en France (# 600 dans l'UE)
- Substances les plus observées sont les **cathinones** et les **cannabinoïdes de synthèse**

Un peu de terminologie...

- **Legal highs:**

- Littéralement « euphorisants légaux »
- Les molécules psychoactives non régulées par la loi
- De nature synthétique ou dérivées de plantes
- Cherchant à imiter les effets d'une substance contrôlée

- **Designer drugs:**

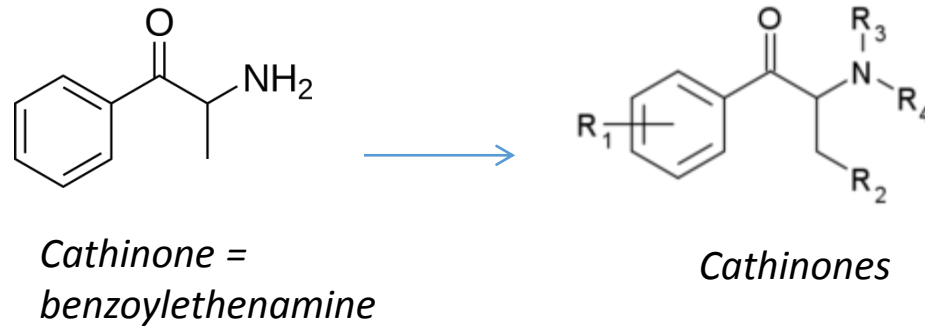
- Une nouvelle molécule créée sur le modèle d'une autre préexistante
- D'abord un terme dans l'industrie pharmaceutique
- Benzodiazépines

- **Research chemicals (RC):**

- Désigne des molécules utilisées dans le développement de médicaments et qui possèdent des propriétés psychostimulantes
- En pratique, peu de RC sont utilisés dans le cadre de la recherche scientifique !
- En fait, mention récurrente sur les sites de vente et conditionnements commerciaux « only for chemical research » (« usage réservé à la recherche ») pour contourner la législation

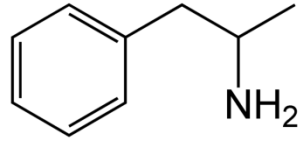
- **Cathinones:**

- Dérivés synthétiques d'une substance naturelle : la cathinone (dans le *catha edulis*, Khat ou Qat)

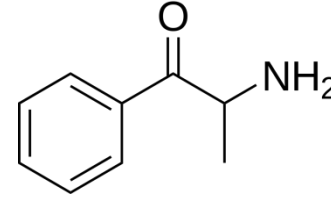


- La substitution d'une ou plusieurs fonctions aboutit aux cathinones
- Les plus connues:
 - Méphédronne (4-méthyl-méthcathinone)
 - 4 MEC (4-méthyl-N-éthylcathinone)
 - MDPV (3,4-méthylènedioxyprovalérone)
 - Méthylone

- Cathinones s'apparentent aux **amphétamines**



Amphétamine



*Cathinone =
benzoylphenethylamine*

- Ce sont des **phényléthylamines avec une fonction cétone** en β (analogue β cétonique)
 - Amphétamine $\rightarrow$ cathinone
 - Méthamphétamine $\rightarrow$ méphédronne
 - MDMA $\rightarrow$ méthylone
- Depuis 2012, est interdite à la vente, à la détention et à l'usage « toute molécule dérivée de la cathinone, ses sels et ses stéréoisomères »

- **Cannabinoïdes de synthèse**

- Développés depuis les années 1970 pour explorer les voies pharmacologiques cannabiniérgiques
- Ne contiennent pas de THC, mais **produisent des effets similaires** lorsqu'ils sont fumés
- Souvent **plus puissants**
- Classes chimiques très variées:
 - Dérivés du cyclohexylphénol: série du **CP47,497** et analogues (stupéfiants depuis 2009)
 - Dérivés de l'indole: **JWH-018** (-073), RCS-4 (-8); stupéfiants depuis 2009

