

Les principales drogues: consommations et toxicités

Bruno Mégarbane

Réanimation Médicale et Toxicologique
INSERM U705, Hôpital Lariboisière, Paris

La toxicomanie:

- Addiction -

- **Abus et dépendance** : Mode d'utilisation d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance caractérisée par la présence de manifestations cliniquement significatives.
- **Tolérance** :
 - Besoin d'augmenter les quantités pour obtenir l'effet désiré
 - Désir infructueux de diminuer l'utilisation de la substance
 - Temps passé à se procurer la substance
- **Sevrage** : Souffrance physique ou psychique induite par le manque de la substance habituellement consommée.

Classification des drogues:

- **Dépresseurs** : alcool, psychotropes, opiacés, GHB, ...
 - Sensations de détente, de rêve et perte d'inhibition
 - Dépendance physique et risque de dépression respiratoire
- **Psychostimulants** : tabac, cocaïne, crack, amphétamines, dopants, ecstasy, ...
 - Excitation, réduction de fatigue et sentiment d'assurance
 - Effet suivi d'épuisement et de dépression
 - Dépendance psychique et risque de paranoïa et de dépression
- **Hallucinogènes ou psychodysléptiques**: cannabis, LSD, produits volatils (colles, solvants, anesthésiques volatils, kétamine), PCP, champignons, ...
 - Perturbation de perception de l'environnement, modification temps / espace et sensibilité exacerbée aux couleurs et aux sons.

Législations des drogues:

- **Interdiction** : répression de l'usage.
- **Libéralisation** : interdiction assortie de sanction non mis en œuvre dans les faits.
- **Dépénalisation** : L'usage n'est plus interdit, ni réprimé.
- **Légalisation** : autorisation de l'usage et réglementation de la distribution d'un produit jusqu'alors interdit, avec contrôle des pouvoirs publics.

Loi du 31 décembre 1970: Réglementation répressive + injonction thérapeutique
(alternative thérapeutique aux poursuites ou à la condamnation)

Des drogues de rue ... aux drogues de club

185 millions de consommateurs de drogues illégales dans le monde

Consommations en Europe:

- 1^e position:

Cannabis

- 2^e position: Ecstasy
- 3^e position: Cocaine

62 M (20%) ont testé le cannabis

3 M consommateurs cannabis

9 M ont testé la cocaïne

2 M usagers de drogues à problèmes

850 000 injecteurs

Les usagers des drogues récréatives débordent largement la scène techno

- Free parties (clandestines, gratuites)
- Soirées techno (club ou discothèque)
- After rave club
- Teknivals (plusieurs jours)
- Raves officielles et légales
- Fêtes privées non flyées

De nouvelles habitudes de consommation

Diversification des drogues (effets, disponibilité)

Polyconsommation

Temporailté des usages

Interactions

Polydépendance

Exemple : drogues consommées avec l'ecstasy

Avant : alcool

Ecstasy

Après : Buprénorphine,
méthadone, BZD

Un principe actif: le THC (tétrahydrocannabinol)

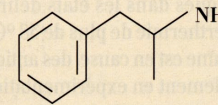
- Métabolisme hépatique
- Demi-vie d'élimination de 7 jours
- Dépistage prolongé dans les urines (jusqu'à 30 jours)
- Plusieurs récepteurs cannabinoïdes (2 clonés):
 - CB1: SNC (ganglions base, hippocampe, cervelet, cortex frontal)
→ Coordination mouvements, mémoire, processus cognitifs
 - CB2: cellules immunitaires → immunomodulation
 - Absence CB1 dans le TC = absence toxicité aiguë vitale
- Modulation du système endocannabinoïde central
potentiel thérapeutique (douleur, glaucome, ischémie cérébrale, gliomes)
- Augmentation de l'activité dopaminergique des voies mésolimbiques
(nucleus accumbens) renforcement positif de l'appétence aux drogues

Une famille : les amphétamines

- 3,4-méthylènedioxyamphétamine
- Synthèse en 1914 : psychostimulant anorexigène
- Usage détourné
- Anodin jusqu'à la fin des années 1980

2/Amphétamine

$C_9H_{13}N$
PM = 135,21
Base : liquide incolore
légèrement volatil
Se carbonate à l'air
Souvent utilisée sous
forme de sulfate
pKa 9,9



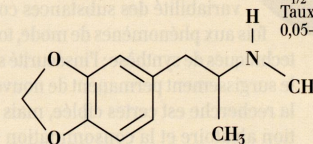
$T_{1/2}$: 7-34 h (dépend
du pH urinaire)
Vd : 3,2-5,6 l/kg
Liaisons aux protéines
plasmatiques : 15 %
Taux thérapeutique :
0,05 à 0,15 $\mu\text{g/ml}$ [329]
Dose létale minimale :
200 mg
Taux mortel chez les
non-habités > 0,5 $\mu\text{g/ml}$
Chez les toxicomanes
chroniques, taux
sanguins : 2-3 $\mu\text{g/ml}$,
dose : 1 à 3 g par jour

(=) -alpha-méthylphényléthylamine
Appellations : benzédrine, dexédrine, speed...
Substance inscrite au tableau des produits stupéfiants

D'APRÈS MIL. CHISEL, TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE MÉDICO-LÉGALE, 1 VOL., PARIS, ELSEVIER ÉD., 1998.

3/Méthylènedioxyamphétamine : MDMA

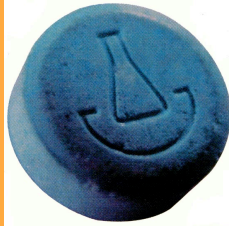
$C_{11}H_{15}NO_2$
PM = 193,25
Base : huile incolore
Souvent sous forme
chlorhydrate



$T_{1/2}$: 7,6 h
Taux « thérapeutiques » :
0,05-0,35 $\mu\text{g/ml}$ [329]

N- α -diméthyl-1,3-benzodioxole-5-éthanamine : 3,4-méthylènedioxyamphétamine
Appellations : ecstasy, Adam, XTC, « E »
Classe des entactogènes
Inscrite au tableau des produits stupéfiants

Un design : le comprimé



Une constante : l'hyperthermie

Hyperthermie maligne : origine multifactorielle

- Les circonstances de prises incriminées...

Milieu confiné

Phénomène d'agrégation

Effort physique

Fatigue non ressentie

Vasoconstriction cutanée

Déshydratation

Rittoo DB. Lancet, 1992

Un risque : le décès

Le plus souvent,

Trouble du rythme ou syndrome de multidéfaillance

Hyperthermie maligne (43,3°C)

État de mal convulsif

Collapsus

Coagulopathie

Insuffisance rénale aiguë

Hépatite fulminante

Accident de la voie publique

La prise en charge

Traitements symptomatiques:

Réhydratation + Correction des troubles électrolytiques

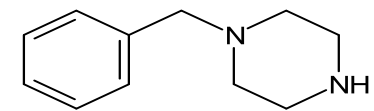
Traitement de la rhabdomyolyse

Hyperthermie:

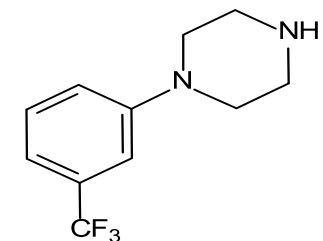
- Refroidissement : glace souvent utile
- Benzodiazépines et curares peuvent aider
- Dantrolène : efficacité incertaine, indication discutée
- Périactine

Les pipérazines N-substituées

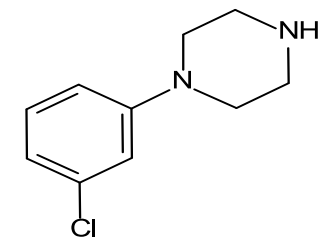
- Trafic et usage en croissance
- Absence de législation, « safe drugs »
- Synthèse en 1944, anti-hélmintiase pour bétail puis testé comme antidépresseur
- Noms de BZP : A2, Legal E, Legal X
- Noms de BZP + TFMPP : Herbal party pills, Pep original, Pep X, Pep Twisted, Pep Love, Flying Angel charge, euphoria, frenzy, jump, rapture, good stuff
- Effets: vomissements, palpitations, mydriase, anxiété, agitation, diaphorèse, céphalées, syncopes, convulsions
- Risque dépendance
- Facteurs de risque: terrain psychiatrique, co-ingestions



1-benzylpipérazine

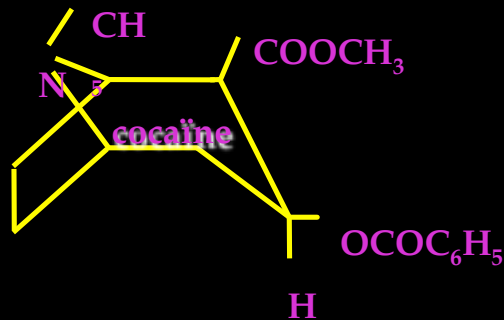


1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine



1-(3-chlorophényl)pipérazine

Propriétés pharmacologiques respectives du chlorhydrate de cocaïne et de crack



	Cocaïne HCl	Crack
Pyrolyse	Détruite par la chaleur	Non détruit
Point de fusion	195°C	98°C
Liposolubilité	--	+++
Dose	1 000 mg	10 mg
Coût	100 \$	10 \$
	Voie nasale	Voie pulmonaire

Dépendance , consommation compulsive



Effets cardiovasculaires



- Tachycardie (Sd adrénérgique)
- HTA
- Troubles du rythme et de conduction (Effet stabilisant de membrane)
- Cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde
- Mais aussi:
 - Hypertrophie ventriculaire gauche
 - Cardiomyopathies dilatées / Myosites
 - Dissections aortiques et coronaires

Effets neurologiques



- Tremblements
- Convulsions déclenchées par une stimulation extérieure
- Accidents vasculaires cérébraux (ischémiques ou hémorragiques)

Aux États-Unis:

Cocaine : 1ère cause d'AVC < 35 ans

Fréquence accrue avec le "crack"

Traitements

Sédation et tranquillisants: Benzodiazépines

Antiépileptiques

Restauration hémodynamique

- Le labétalol (Trandate[®]) : α et β bloquant
 - contrôle de la tension artérielle + durée de vie courte
 - évite vasoconstriction périphérique et coronaire (α) et bronchospasme (β)
- Nitroprussiate de sodium, dérivés nitrés, α - bloquants et inhibiteurs calciques

Tableau clinique : le syndrome opioïde

Tableau typique

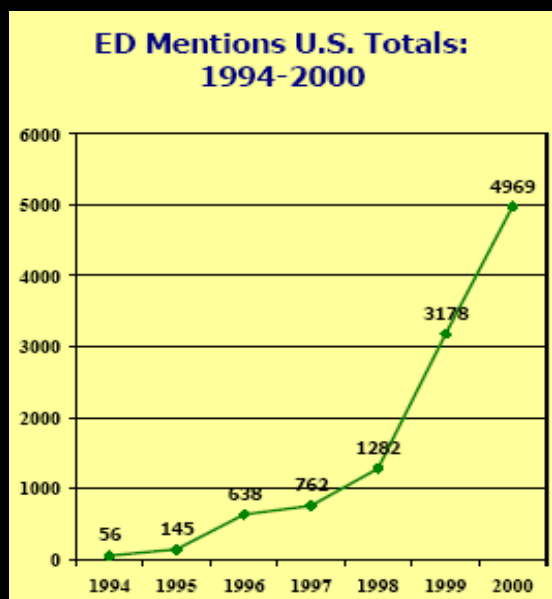
De l'empoisonnement par l'opium

- Contraction de la pupille dans 19/20^{ème} des cas.
- La respiration semble souvent comme suspendue.
- Les muscles sont dans le relâchement, le malade est immobile.

Roche, Précis de Médecine, 1844

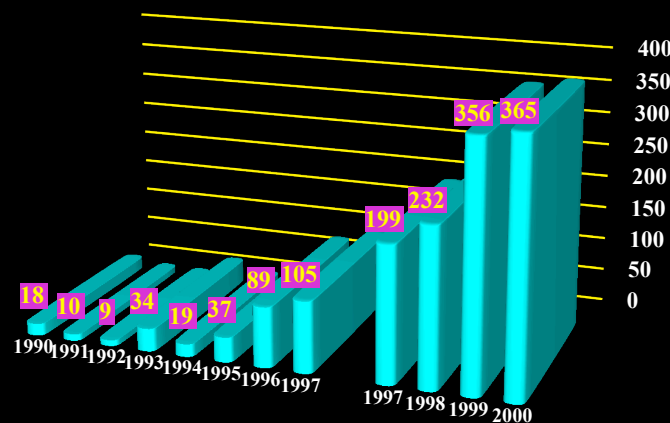
Intoxications aiguës au GHB:

- Effets de courte durée: amnésie, ébriété, delirium, agitation, myosis, bradycardie, salivation, vomissements, hypothermie modérée, incontinence
- Risques: convulsions, coma (durée 30-190 min), inhalation, traumatismes, dépression respiratoire modérée (> 50 mg/kg)
- Antidotes sans efficacité constante, Physostigmine : plus efficace, mais risque de bradycardie ou de convulsions
- Midazolam ou propofol pour contrôle vidange gastrique et extubation



Li J. Ann Emerg Med 1998

Nicholson KL. Drug Alcohol Depend 2001



Poison Centre California



LSD ou "acide"

- Diéthylamide de l'acide lysergique, obtenu à partir de l'ergot de seigle
- Mouvement psychédélique (USA, 60s), déclin (80s) puis nouvel essor
- Formes: cp, buvard, micropointe (mine de crayon), bloc de gélatine, poudre
- "Sandwich": alterner buvard LSD et ecstasy /3h
- Le plus puissant hallucinogène: fou rire incontrôlable, délire, synesthésies
altération de la perception temps/distance, perturbations somesthésiques
- Troubles végétatifs : mydriase, hypersudation / sécheresse, vomissements,
palpitations, HTA, tremblements, incoordination motrice
- Trip (de 5 à 12 h) suivi d'une redescente désagréable (confusion, angoisse,
panique, paranoïa, phobies, délire) avec flash-back

La datura



Historique

Médecines traditionnelles (Chine, Amérique du Sud)

Rites religieux ou initiatiques

1970-1980 : Fins récréatives, conduites d'expérimentation

Effets recherchés : Délire hallucinatoire (15 min après ingestion, durée= 1 à 2 j)

Toxicité : ATROPINE, SCOPOLAMINE (graines, fleurs, racines +++)
antagonistes compétitifs périphériques et centraux de l'acétylcholine

Syndrome anticholinergique dose-dépendant :

- Agitation psychomotrice, confusion, convulsions, coma
- Mydriase, trouble de l'accommodation, sécheresse muqueuse, rétention urine
- Tachycardie sinusale, palpitations

Décompensation psychotique

Antidote = Physostigmine discuté, 1 à 2 mg IV en doses répétées

Evolution: Favorable en 24 à 48 heures.

Décès lié à des troubles du comportement.

Les poppers



- Vasodilatateurs sniffés (nitrites de butyle et de pentyle)
- Sensation de chaleur intense et de sensualité exacerbée
- Bouffées vertigineuses immédiates
- Effets secondaires: céphalées, vertiges, éruptions cutanées
- Risque de méthémoglobinémie

Conclusion



Nouvelles drogues = Nouvelle toxicité

+ Conduites addictives multiples et variables

= inconnues nombreuses ...