

Substances psycho-actives



HUG  
Hôpitaux Universitaires de Genève



Drssa med. Marina Croquette Krokhar
Médecin-chef de service
a.i. du Service d'abus de substances

Département de Psychiatrie /
Hôpitaux Universitaires de Genève

www.hug-ge.ch/abussubstances

Introduction

Réalité d'aujourd'hui :

- Accroissement continu de la production de substances psycho-actives dans le monde
- Baisse de l'âge de l'initiation à la consommation
- Proportion plus élevée de personnes qui consomment de multiples substances
- Les exigences induites par notre système de vie et nos valeurs ont sans aucun doute une influence sur la consommation de produits stupéfiants



Plan de la présentation

- Introduction
- Classification des substances psycho-actives
- Neurobiologie
- Cannabis
- Ecstasy
- GHB



United Nations World Drug Report (2001)

- Pourcentages de la population mondiale consommant des produits psycho-actifs :
 - 3,92 % substances sédatives et des tranquillisants
 - 2,45 % cannabis
 - 0,52 % amphétamines
 - 0,44 % hallucinogènes
 - 0,23 % cocaïne
 - 0,14 % héroïne et autres opiacés



Produits stimulants du système nerveux central

Les stimulants ou psychoanaleptiques sont des substances qui accélèrent l'activité du système nerveux central

Sont classés dans cette catégorie :

- la feuille de cocaïer et la cocaïne
- le crack
- le khat
- les amphétamines
- les anorexigènes
- les substances analogues
- les psychostimulants





Produits dépresseurs du système nerveux central

Les produits dépresseurs ou psycholeptiques sont des substances qui ralentissent l'activité du système nerveux central. D'une façon générale, ils ont des effets analgésiques ou sédatifs

Sont classés dans cette catégorie :

- l'opium et ses dérivés, tels que la morphine et l'héroïne
- les médicaments à base d'opium ou de dérivés de l'opium
- les morphiniques de synthèse ou morphinomimétiques
- les médicaments barbituriques
- les médicaments tranquillisants et hypnotiques
- la métaqualone

Source : *Dossiers documentaires* Ministère de l'intérieur, France

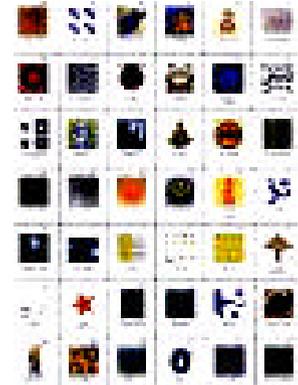


Produits perturbateurs du système nerveux central (1)

Les perturbateurs, ou psychodysléptiques sont des substances qui perturbent l'activité du système nerveux central et provoquent des altérations de la perception visuelle, temporelle et spatiale des utilisateurs.

Sont classés dans cette catégorie :

- le cannabis
- le L.S.D. 25
- la phencyclidine (P.C.P.)
- la mescaline
- la psilocybine



Source : *Dossiers documentaires* Ministère de l'intérieur, France



Produits perturbateurs du système nerveux central (2)

En marge de cette classification traditionnelle, il existe une autre catégorie de produits divers (colles, solvants, aérosols) plus récemment apparus comme faisant l'objet d'un usage toxicomaniaque surtout chez les mineurs, et généralement désignés sous le terme d'inhalants en raison de leur mode d'utilisation.



Source : *Dossiers documentaires* Ministère de l'intérieur, France



Drogue

Action au niveau du cerveau

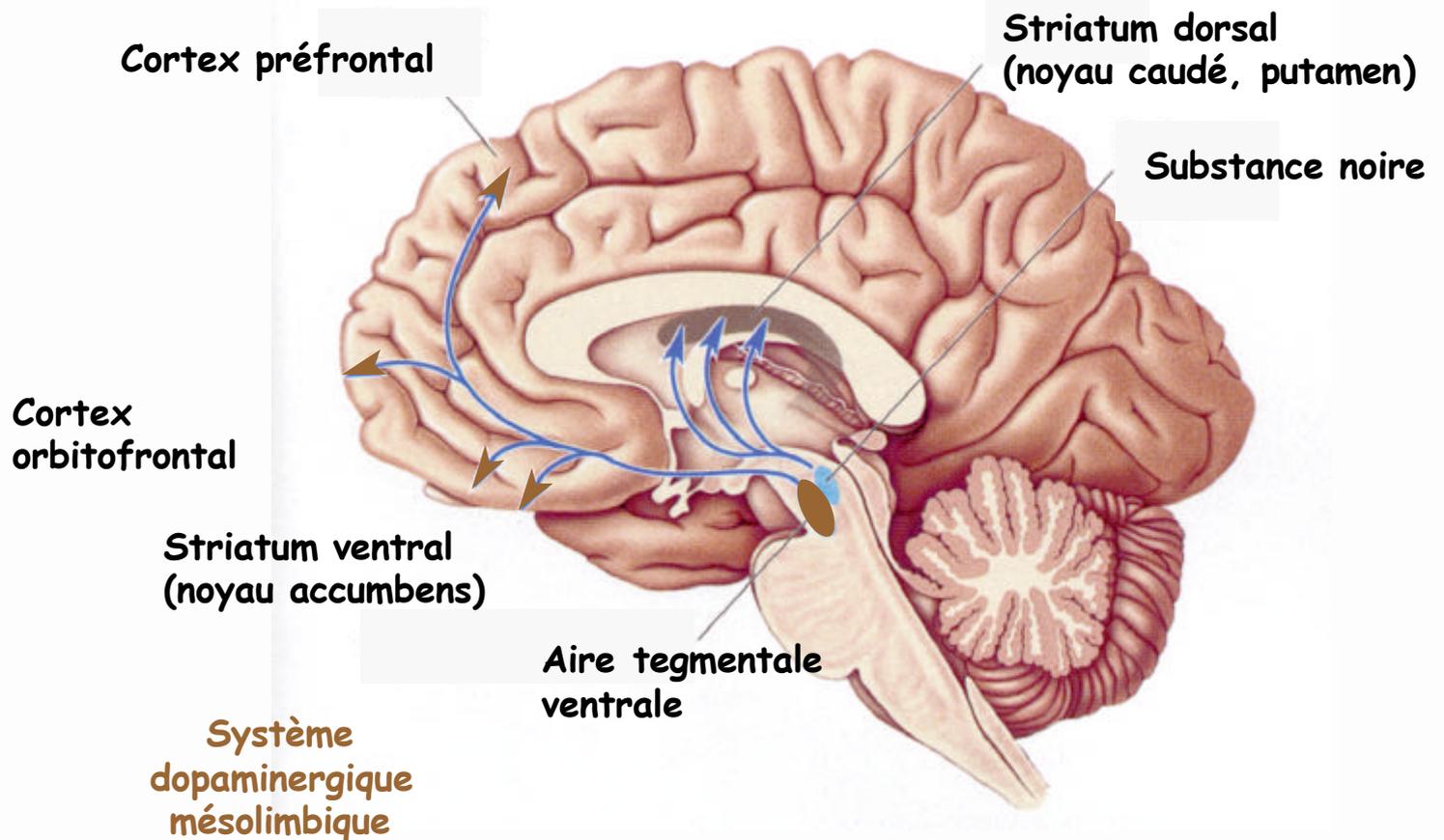
Opiacés	Activent les récepteurs opioïdes m et d
Cocaïne	Inhibe les transporteurs des monoamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline)
Amphétamines	Stimulent la libération de monoamines
Éthanol	Facilite la fonction des récepteurs GABA A et inhibe la fonction des récepteurs au glutamate de type NMDA
Nicotine	Agoniste des récepteurs cholinergiques nicotiques
Cannabis	Active les récepteurs des cannabinoïdes



La caractéristique commune de l'effet renforçateur de la plupart des drogues est d'activer de manière artificielle les circuits neuronaux de la récompense.



Le système dopaminergique mésolimbique



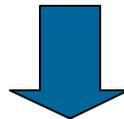
- L'activation des circuits neuronaux de la récompense permet d'expliquer le sentiment de plaisir que procurent les drogues, mais pas la progression vers la dépendance et l'addiction
- A long terme, le cerveau est modifié par les drogues.



Prise chronique de drogues



Activation anormale et répétée du système dopaminergique mésolimbique



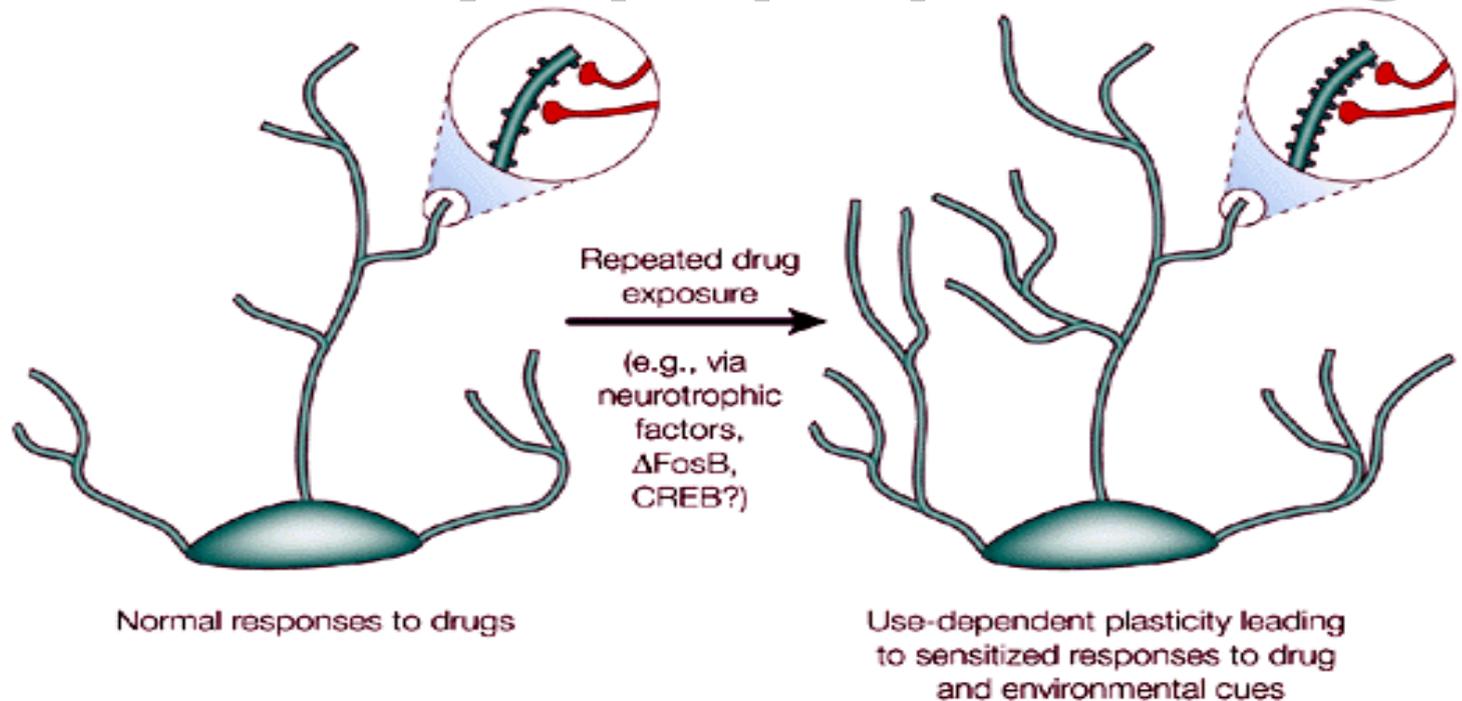
Systèmes de compensation activés



Adaptations et changements moléculaires des neurones des circuits de la récompense



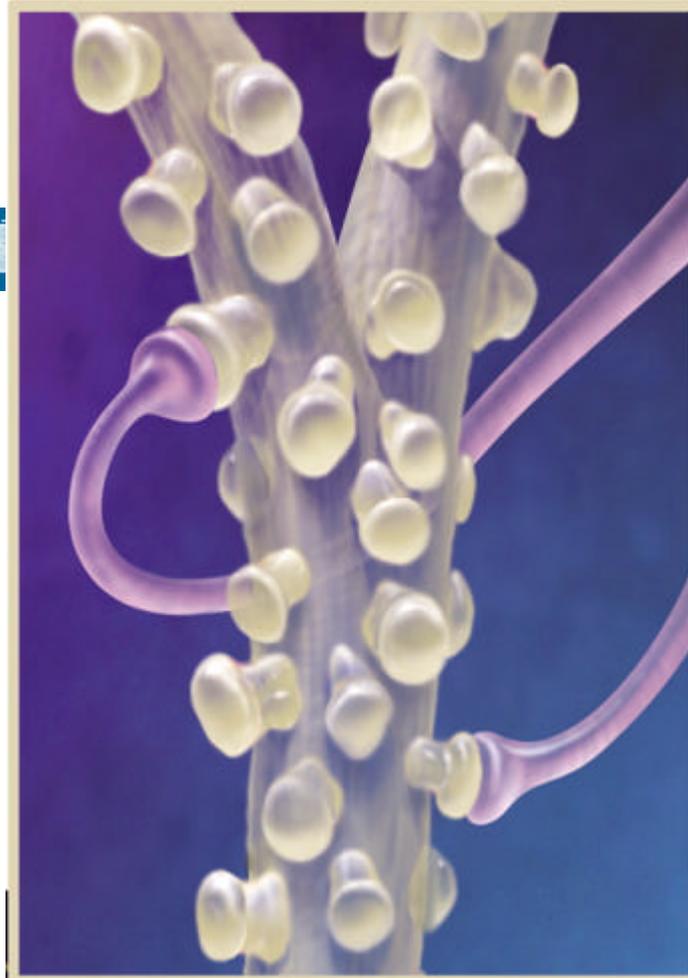
Modifications à long terme de la structure synaptique par les drogues.



Nature Reviews | Neuroscience

Expansion de l'arborisation dendritique après une exposition chronique à des drogues dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Ces neurones jouent un rôle majeur dans la récompense et dans certains processus d'apprentissage et de mémoire.

Nestler, 2001. *Nature Reviews Neuroscience* 2:119-128.



De nouvelles connexions synaptiques sont formées.
Ces nouveaux circuits neuronaux peuvent persister très longtemps après le sevrage et l'abstinence prolongée



«Club drugs»

- MDMA : méthylène-dioxy-méth-amphétamine
Ecstasy, X, XTC, Adam
- GHB : gamma-hydroxybutyrate
Liquid Ecstasy, Georgia Home Boy, G
- Kétamine : K, Special K, Vitamine K, Cat Valium
- Rohypnol : flunitrazepam, Roofies, Rophie, Roche,
Forget-me
- Méth-amphétamine : Meth, Speed Ice, Glass,
Crystal, Crank
- LSD : Lysergic Acid Diethylamide
Acid, Blotter, Cubes, Dots, L, Sugar



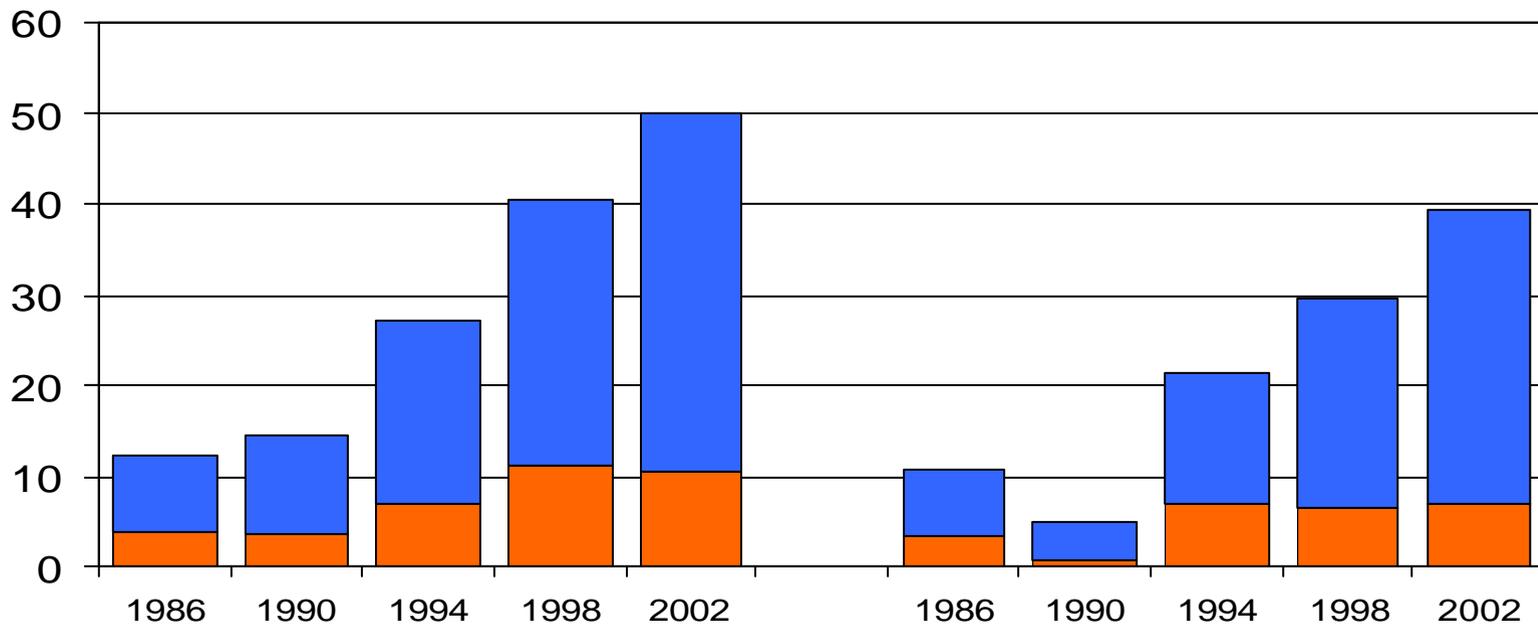
Cannabis sativa



Cannabis

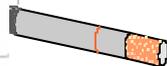
Source : ISPA 2003

Prévalence à vie de la consommation unique ou répétée de cannabis chez les adolescents de 15 et 16 ans, selon le sexe et l'année d'enquête



	Garçons					Filles				
Année	1986	1990	1994	1998	2002	1986	1990	1994	1998	2002
Prévalence à vie	12.3%	14.6%	27.0%	40.6%	49.9%	10.6%	4.9%	21.4%	29.5%	39.1%
Plusieurs fois	8.5%	10.9%	20.1%	29.4%	39.6%	7.2%	4.1%	14.4%	23.1%	32.2%
Une fois	3.8%	3.7%	6.9%	11.2%	10.3%	3.4%	0.8%	7.0%	6.4%	6.9%

Cannabis



15 à 16 ans

garçons

filles

Consommation de tabac au moins une fois par jour

19 %

18 %

Consommation d'alcool au moins une fois par semaine

40 %
bière

26 %
alcoopops

Au moins 2 états d'ivresse au cours de la vie

42 %

25 %

Prévalence à vie de la consommation de cannabis

50 %

39 %



Cannabis

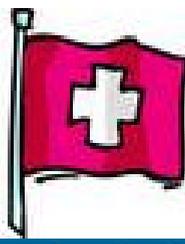


Le constat des cliniciens

- Début de consommation de cannabis de plus en plus précoce
- En quantités de plus en plus importantes
- Concentration en THC du cannabis de plus en plus élevée



Cannabis

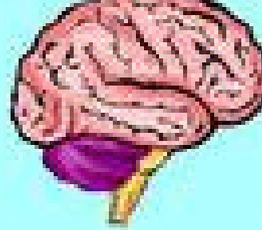


En Suisse :

- 5% de la population de 15 à 64 ans consomme régulièrement du cannabis (Hommes : 6,6 % Femmes : 2,9 %)
- 12% de la population de 15 à 24 ans consomme régulièrement
- Depuis 1986, la consommation a quadruplé chez les jeunes de 15 ans



Cannabis



Neurobiologie

- THC - delta - 9 - tétrahydrocannabinol isolé en 1964
- Découvertes des récepteurs cannabinoïdes:
 - En 1990 CB 1:
système limbique - cervelet - hippocampe – cortex + tissus périphérique
 - En 1993 CB 2:
ganglions - rate - thymus - lymphocytes
 - En 1992 découverte de l'anandamide



Cannabis



■ 480 substances chimiques - dont 66 cannabinoïdes

■ Marijuana (feuilles, fleurs, tiges, graines)

➔ teneur en THC : < 10 %

■ Haschich (résine)

➔ teneur en THC : 10 - 30 %

■ Huile de cannabis

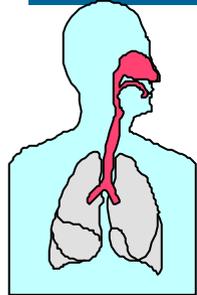
➔ teneur en THC : 50 - 80 %



■ **On parle de drogue au-delà d'une teneur en THC > 0,3 %**

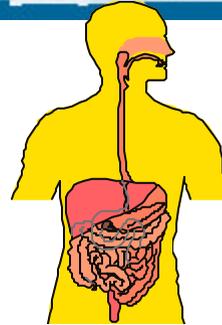


Cannabis - Modes de consommation



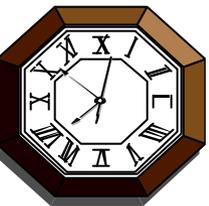
INHALATION

- Résorption rapide du THC par voies respiratoires
- Joint (pur ou mélangé à du tabac)
- Pipes



INGESTION

- Résorption lente du THC effet psycho-actif
➔ retardé, échappant au contrôle
- Boissons (tisanes, mélangées avec du lait ou de l'alcool)
- Mets (gâteaux, confiture, bonbons)



Cannabis - Délai et durée des effets

INHALATION

- début : quelques minutes
- pic : 15 min.
- déclin : 30-60 min.
- disparition : 2-3 h
- biodisponibilité: 10-25%
- demi-vie : 24 h - 7 jours

INGESTION

- début : après 30 minutes résorption lente
 - durée : 24 h
 - disparition : 2-3 h
- Impossible de réguler les effets en contrôlant la dose !

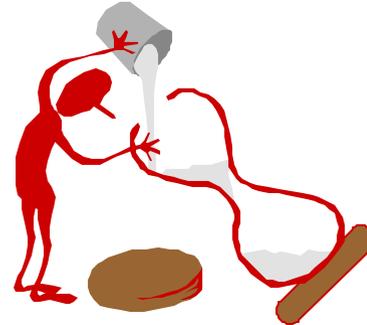


**AUCUN DÉCÈS PAR INTOXICATION AU
CANNABIS N'A ÉTÉ SIGNALÉ !**

Cannabis

Les effets dépendent de :

- La substance (dose, fréquence, mode, taux de THC)
- Attentes du consommateur et son état d'esprit
- Contexte dans lequel intervient la consommation



Cannabis

Consummation: effets physiques

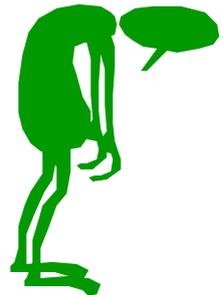
- rougeur conjonctivale et mydriase
- tachycardie
- sécheresse de la bouche et de la gorge
- diminution de la température
- sensation de faim
- variations des tensions artérielles



Cannabis

Consommation: effets psychiques

- sentiment de relaxation, de légèreté, de flottement
- diminution du «libre arbitre»
- Intensification des perceptions sensorielles
- notions de temps et d'espace changés
- euphorie, besoins de rire et bavarder
- quand les effets s'atténuent :
sommolence, fatigue.

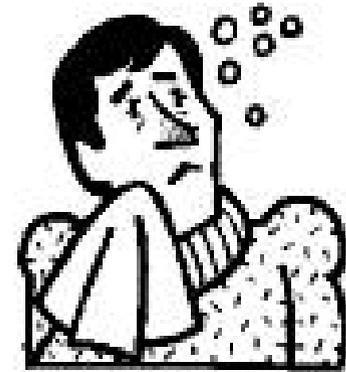


Cannabis -

Risques liés à l'usage occasionnel (1)

1 . PHYSIQUE

- maux de tête
- nausées et vomissement
- douleurs gastriques
- allergies (toux, asthme)
- péjoration de l'insuffisance cardiaque préexistante
- diminution des réflexes et des réactions

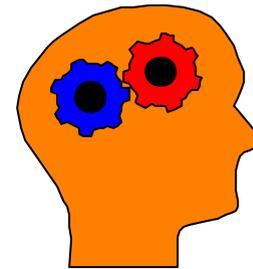


Cannabis -

Risques liés à l'usage occasionnel (2)

2. PSYCHIQUE

- Diminution de l'attention, de la concentration et de la mémoire
- Psychose toxique (très rare)
 - confusion
 - désorientation
 - hallucinations
 - dépersonnalisation
 - labilité émotionnelle
 - symptômes paranoïdes



Cannabis - Risques liés à l'usage chronique (1)

1. PHYSIQUE

- Dépendance physique
- Conséquences sur :
 - circulation routière
 - appareil respiratoire
 - système immunitaire
 - reproduction
 - grossesse



Cannabis

Symptomes de manque:
apparaissent 3 - 4 jours après l'arrêt de la
consommation chez certains usagers:

- irritabilité
- anxiété
- insomnies
- nausée, diminution d'appétit
- transpiration excessive
- douleurs abdominales
- tremor musculaire



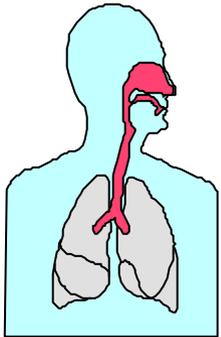
Cannabis - Circulation routière



- Diminution de l'aptitude à conduire dû à la diminution des réflexes, des modifications de la perception, de l'attention et de l'appréciation des informations.
- Dans 80 % des accidents de la circulation où du THC a été mis en évidence, l'alcoolémie était également positive.
- L'aptitude est réduite pendant 2 à 4 heures (maximum 8 h) après avoir fumé du cannabis



Cannabis - Système respiratoire

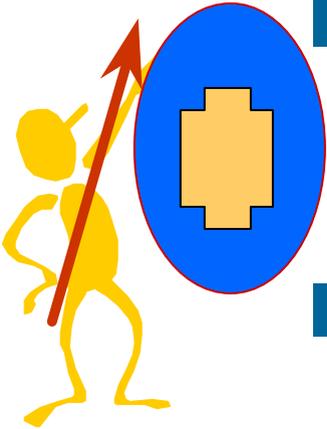


- Favorise le développement de bronchites chroniques
- Un usage régulier et intense peut augmenter le risque cancérigène
- La quantité de goudron présente dans un « joint » est 4 x plus élevée (50 mg) que celle contenue dans une cigarette (12 mg)
- On fume les « joints » souvent très lentement et on inhale profondément. En plus, le THC a des effets broncho-dilatateurs.



Cannabis - Système immunitaire

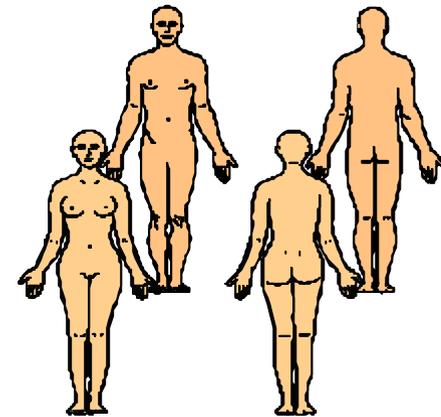
- Les cannabinoïdes diminuent la résistance aux infections chez les rongeurs.
- Peu d'études ont été faites chez l'homme, mais l'une d'entre elles montre que chez des patients HIV+, l'usage de cannabis n'augmente pas le risque de propagation du virus jusqu'à déclarer le SIDA.



Cannabis -

Systeme hormonal et reproduction

- Baisse de testostérone et de l'hormone hypophysaire
- Baisse de la spermatogenèse
- Cycles sans ovulation



Cet impact est léger, réversible et sans conséquence importante sur la reproduction.



Cannabis - Grossesse (1)

- Il faut conseiller aux femmes de s'abstenir de toutes drogues au cours de leur grossesse.
- Il ressort de presque toutes les études que le cannabis est moins dommageable que l'alcool ou le tabac
- Le taux de THC dans le sang fœtal est égal à celui du sang maternel



➔ réduction de la croissance fœtale:

↓
du poids de naissance de 80 à 105 g

↓
de l'âge gestationnel de 0.8 semaine



Cannabis - Grossesse (2)



- La fréquence des malformations chez les enfants nés de mères consommatrices régulière est égale à celle des enfants nés de mères non consommatrices
- Des anomalies de comportement chez les nouveaux-nés ont été observées :



des tremblements



de la réponse visuelle aux stimuli lumineux



de la puissance des pleurs



altération du sommeil



Ces signes régressent en général au 30ème jour

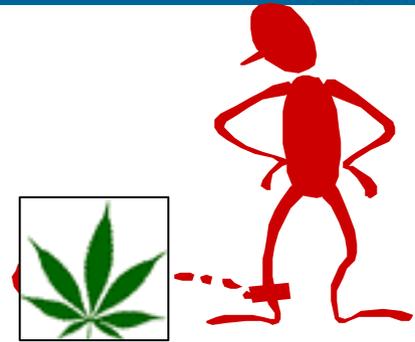


Cannabis -

Risques liés à l'usage chronique (2)

2. PSYCHIQUE

- Dépendance psychique
- Conséquences sur les fonctions cognitives
- Episodes de flash-back
- Risque d'apparition de symptômes psychotiques chez les patients vulnérables



Cannabis - Déficit cognitif



- Dose dépendant
- Persiste après l'arrêt de la consommation, mais réversible après une abstinence prolongée.
- Certaines personnes présentent des déficits cognitifs plus importants que d'autres lors de la consommation du cannabis: concept de «réserve cognitive» ➡ plus le QI est élevé, moindre est le déficit.
- La mémoire à court terme est clairement affectée: difficultés à apprendre et à assimiler de nouvelles informations.



Cannabis - Syndrome amotivazionale

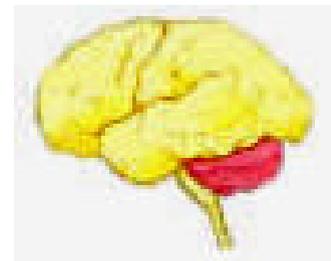
- Les personnes intoxiquées en permanence sont rarement des membres productifs de la société.
- Le cannabis en lui-même n'a rien qui puisse provoquer une perte d'ambition ou d'élan vital, mais il peut la renforcer et/ou l'entretenir.



Le lien entre cannabis et psychose

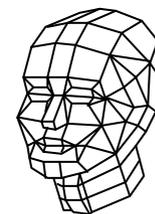
Ce lien n'est pas très clair

- Actuellement, les études ne montrent pas un lien de causalité
- Plusieurs explications possibles :
 - vulnérabilité commune d'origine génétique, environnementale, psychologique et sociale
 - le cannabis déclenche la psychose chez les personnes présentant un état prépsychotique



Cannabis - Schizophrénie (1)

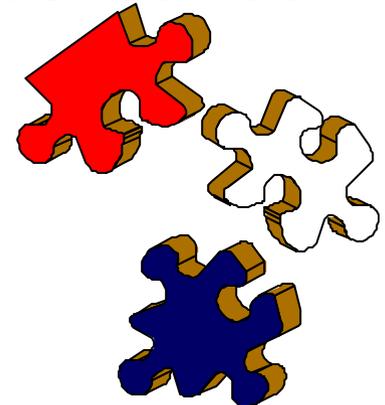
- Plus de 60 % des patients schizophrènes seraient aussi des usagers de substances psychoactives ou de toxiques (licites ou illicites)
- On retrouve 3 motivations pour l'« automédication » :
 - l'impression de participer à une culture marginale
 - améliorer les symptômes négatifs
 - atténuer les effets indésirables des neuroleptiques
- Ne pas oublier que le cannabis neutralise les effets thérapeutiques des neuroleptiques !



Cannabis - Schizofrénie (2)

La consommation de cannabis :

- précipite la décompensation psychotique des individus prédisposés
- aggrave la symptomatologie de ceux qui sont déjà malades
- conduit à une plus grande dépendance institutionnelle des patients





Cannabis - Potentialités thérapeutiques

- 2 possibilités:
 - THC synthétique: dronabinol (« Marinol ») nabilone
 - Cannabis naturel
- Troubles neurologiques: sclérose en plaques, épilepsie, migraine, maladie de Parkinson, Gilles de la Tourette
- Traitement analgésique
- Nausées, vomissement, perte d'appétit
- Glaucome



«Designer drugs»

=

médicaments ou toxiques construits par des chimistes sur une planche à dessin

Les designer drugs sont produites à l'origine pour leurs effets psychotropes, abandonnées ensuite pour des raisons médicales ou simplement économiques par leurs producteurs originaux et «reprises» par des fabricants plus ou moins clandestins

Actuellement on parle de :

1. L'ecstasy et ses dérivés
2. Les pilules thaïes (la méth-amphétamine)
3. La PMA (para-méthoxy-amphétamine, «Death»)



Ecstasy («X», «XTC», «Adam») MDMA = 3,4 méthylène-dioxyméthylamphétamine

Historique

- 1912: 1ère synthèse («Merck») recherche d'un nouveau médicament pour le traitement de l'hémorragie
- 1953: recherche sur MDMA dans le but d'espionnage «brainwashing weapons» (Etats-Unis : code EA1475)
- 1958: «Smith Klein» fait les recherches comme anorexigène
- 1970: recherches psychothérapeutiques : facilitation de l'introspection et intensification de l'empathie
- 1980: usage récréationnel
- 1993: classé dans les «entactogènes»



Comprimés d'ecstasy



MDMA : données épidémiologiques

- Prévalences : âge et consommation d'ecstasy
 - Munich (1998): 14 - 24 ans ♂ 4 %, ♀ 2,3 %
 - France (1993): 11 -19 ans ♂ 2,8 %, ♀ 1,3 %
 - Suisse (1998): 15 - 30 ans 4 à 5 %
19 - 22 ans 10 % dont
 - ▶ consommation régulière 20 % et
 - ▶ consommation abusive 14 % (7 % en 1996)
- La production et la vente sont interdites en Suisse!



MDMA Pourquoi les personnes prennent du MDMA ?

Motifs invoqués :

- empathie
- acceptation de soi et des autres
- intimité
- introspection
- absence de défensivité
- paix
- «heart-opening drug»



MDMA: mécanisme d'action (1)

- Effet sur système sérotoninergique, réponse biphasique:
 - libération de la sérotonine
 - épuisement du stock de la sérotonine après quelques heures
- Libération de dopamine et de noradrénaline
- Action endocrinienne : augmentation du cortisol, de la prolactine et de la mélatonine



MDMA: mécanisme d'action (2)

Pour rappel :

- La sérotonine est liée au mécanisme
 - du sommeil
 - à l'humeur
 - aux perceptions
- Le système sérotoninergique est largement impliqué dans la genèse
 - des états dépressifs
 - des troubles anxieux
 - des troubles du comportement
 - des comportements suicidaires



MDMA: effets

Les effets:

- ne se multiplie pas à l'envie!
- L'usage répété de MDMA provoque
 - le renouvellement des effets excitants de l'amphétamine
 - l'affaiblissement des effets «empathogènes»
- et peu importe la dose ingérée!
- Le corps réagit comme s'il n'avait qu'une capacité limitée à répondre aux sollicitations chimiques du MDMA.
- Il faut attendre une semaine pour retrouver les effets agréables de cette drogue!



MDMA: métabolisme

- Prise par voie orale (capsules, comprimés) ou nasale (poudre) mais peut également être injectée ou fumée.
- Début d'effet 30-120 min; pic plasmatique 1-3 h, durée d'action 4 à 6 h, demi-vie 12 h
- Dépistage : urine (72 h), sang, salive, cheveux, sueur.
- Tolérance +, dépendance psychique +, dépendance physique -



MDMA: risques dus aux mélanges

- Le contenu des comprimés est très variable:
 - stimulants (caféine, éphédrine, amphétamine)
 - anesthésiants (kétamine, dextromethorphan)
 - analgésiques
 - divers: glycérine, saccharine, manitol, nicotine
- Dépend de la consommation concomitantes d'autres produits



MDMA:

risque d'usage chronique

- le danger est variable d'une espèce à l'autre!
- chez les rats : effets neurotoxiques sur les terminaisons sérotoninergiques
- primates plus sensibles au MDMA que les rats!
- le cortex frontal est plus affecté que l'hypothalamus!

Rien ne permet aujourd'hui de rejeter ni d'accréditer l'hypothèse que l'administration répétée de MDMA induit des altérations irréversibles dans le cerveau humain.



MDMA:

complications somatiques

- nausées, vomissements, épuisement
- décès: arythmies cardiaques, convulsions, hyperthermie maligne (après 24-48 h), hyponatrémie
- réactions hyperthermiques avec coagulation intravasculaire disséminé, rhabdomyolyse
- hépatotoxicité, anémies aplasiques, AVC
- hypertension artérielle
- syndrome de Parkinson très probable



MDMA: complications psichiatriche

(à doses répétées ou associées à l'alcool):

- confusions, hallucinations, attaques de panique
- réactions agressives
- troubles dépressifs
- troubles du sommeil
- flash-back
- trouble psychotique aigu (chez les personnes présentant une vulnérabilité préalable)



MDMA: traitement des complications

- pas d'antidote
- traitement symptomatique
- antipsychotique déconseillé
- antidépresseurs?



MDMA: prévention primaire

- «flyer» d'information pour les danseurs (ISPA)
- guide pour les organisateurs des soirées techno :
 - contrôle de la température de la pièce
 - contrôle des conditions d'aération
 - mise à disposition d'espace de repos («chill out»)
 - mise à disposition d'eau courante
 - boissons non alcoolisées moins chères que celles alcoolisées
 - vestiaires à disposition



MDMA: prévention secondaire

- faire des pauses régulières pendant la danse
- pas de mélange (surtout avec de l'alcool)
- analyser les produits lors des soirées rave
- hydratation régulière
- éviter la prise d'aspirine
- ne pas oublier les messages de prévention concernant les maladies sexuellement transmissibles et la contraception



MDMA et médecins praticiens

- Les médecins sont confrontés aux symptômes de la «descente d'ecstasy»
- Evaluer la symptomatologie dépressive et le risque suicidaire
- Cliniquement, chez les usagers réguliers on observe des difficultés scolaires avec perte de mémoire et baisse de la concentration



GHB (gamma-hydroxy-butyrate) (1)

«Ecstasy liquide», «Liquid X», «Grievous Bodily Harm», «Georgia Home Boy»

- Anesthésiant découvert en 1929 (propriétés anesthésiantes, mais pas analgésiques)
- Substance de synthèse proche d'un composant du corps humain
- Aux USA, 1990, vendu dans les salles de gymnastique et dans les centres de fitness (↑ production de l'hormone de croissance)
- En Suisse: vendu dans les sex shop en raison de sa réputation aphrodisiaque (drogue légale)
- Vendu sous forme liquide, sans odeur, d'un goût légèrement salé



GHB (2)

- Dans certains pays, le GHB est utilisé dans les recherches sur les troubles du sommeil, pour traiter la dépendance aux opiacés et les symptômes du sevrage alcoolique
- Aux Etats-Unis, interdit depuis 2000, sauf dans les recherches du traitement de la narcolepsie et la cataplexie
- Dans les circuits illicites, on produit le GHB de 2 manières :
 - soit en utilisant du dissolvant pour vernis à ongles
 - soit un détachant pour encre



+

H2O + une base

GHB (3)



Dose de 1-2 mg:

- un effet relaxant en 5-10 min avec un sentiment
 - de quiétude,
 - de sensualité
 - d'euphorie
- communication facile, grande empathie facilitation des rencontres

Dose de 3-4 mg:

- action sur le contrôle moteur et sur la parole, la relaxation profonde
- sommeil (effet 3-4 heures)



GHB (4)

- Lorsque la conscience persiste,
 - baisse de la volonté, baisse de l'aptitude de faire des choix (de s'opposer à autrui)
- Problème médico-légal:
 - vol à la carte
 - viol et sévices corporels



Le sujet ne se souvient de rien en raison des propriétés anesthésiantes et amnésiantes du GHB!

Le diagnostic médico-légal a posteriori est difficile car le GHB est éliminé en 30 min.

- Mélangé avec de l'alcool: très dangereux!



GHB (5)

Symptômes d'intoxication :

- bradycardie
- hypotension
- hypotonie
- céphalées
- vertiges
- perte de conscience
- myoclonie
- convulsions
- dépression respiratoire
- décès



GHB et médecins praticiens

- Dans les situations médico-légales : penser aux délits (vol, viol) commis sur la victime ayant consommé du GHB.
- Dans la clinique, les adolescents utilisent souvent le GHB le dimanche soir pour faciliter l'endormissement après l'abus d'ecstasy.
- Les messages de prévention:
 - ne laissez pas vos boissons sans surveillance
 - n'acceptez pas de boissons offertes
 - faites-vous servir directement par le barman

