



HAL
open science

Mise à jour du site Internet Orithye, base de connaissances médicales sur les pharmacodépendances

Élodie Rubat

► **To cite this version:**

Élodie Rubat. Mise à jour du site Internet Orithye, base de connaissances médicales sur les pharmacodépendances. Sciences pharmaceutiques. 2008. dumas-01025259

HAL Id: dumas-01025259

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01025259>

Submitted on 26 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 2008

N°

MISE A JOUR DU SITE INTERNET "ORITHYE"
BASE DE CONNAISSANCES MEDICALES SUR LES
PHARMACODEPENDANCES

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Elodie RUBAT

Née le 4 juin 1984 à Saint Jean de Maurienne (73)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE *

Le 17 décembre 2008

Directeur de thèse : Mme VILLIER Céline

Devant le jury compose de :

Président de jury :

M. RIBUOT Christophe

Membres :

M. CREACH Pascal

Mme VILLIER Céline

**La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen : Mme Edwige NICOLLE

Année 2007-2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
DANEL	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (U.V.H.C.I)
FAVIER	Alain	Biochimie (L.C.LB / CHU)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique (CHU)
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
GRNR : Groupe de Recherche sur les Nouveaux Radio pharmaceutiques
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 11/09/07

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2007-2008

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie (D.P.M.)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique Structurale (U.V.H.C.I)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M)
COLLE	Pierre Emmanuel	Anglais
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DESIRE	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / CHU)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

FITE Andrée

GOUBIER Laurence

POSTES D'ATER

½ ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie
½ ATER	MESSAI Radja	Mathématiques
½ ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
1 ATER	KHALEF Nawale	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie cellulaire
1 ATER	PEUCHMAUR Marine	Chimie Organique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel Chimie Inorganique (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
NVMC : Nutrition, Vieillessement, Maladies Cardiovasculaires
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu, Céline VILLIER directrice de cette thèse, qui a accepté que je m'investisse dans la mise à jour du site "Orithye" qu'elle a elle même créé. Je pense qu'il n'est pas facile de laisser quelqu'un s'engager dans la modification de son travail et d'avoir ensuite à le corriger.

Je voudrai remercier M. RIBUOT Christophe, professeur de pharmacologie, qui a accepté d'être président du jury, ainsi que M. CREACH Pascal, Pharmacien d'officine, qui a pu se libérer pour également faire parti du jury.

J'aimerai également remercier mes parents qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici dans mes études et qui m'ont toujours supporté moralement pendant ces 6 années d'études et la préparation de cette thèse.

Je remercie mon mari, Steeven, qui a su être présent lorsque j'en avais besoin en m'apportant amour et réconfort et qui m'a beaucoup supporté pendant toute la durée de la préparation de cette thèse.

Table des matières

Glossaire	9
1. Introduction.....	18
2. Matériel et méthodes	19
2.1. Recherches bibliographiques	19
2.2. Rappel de la structure générale existante	19
2.2.1. Contenu général	19
2.2.2. Contenu des monographies	20
2.3. Mise en place des mises à jour.....	21
2.3.1. Nouveaux chapitres et modifications.....	21
2.3.2. Nouvelles monographies-produits et modifications.....	22
2.3.3. Mise en évidence des mises à jour.....	22
2.3.4. Présentation de la bibliographie	23
2.3.5. Site Web	23
3. Résultats.....	24
3.1. Aspects cliniques	25
3.1.1. Syndrome amotivationnel	26
3.1.2. Hyperthermie	26

3.2. Conférences de consensus	28
3.3. Contaminants : Substances indésirables contenues dans les drogues illicites	30
3.4. Dépendance dans le cadre professionnel	34
3.5. Échelles diagnostiques et score de gravité	38
3.5.1. Score de gravité de la dépendance	40
3.5.2. Échelle de sevrage au tabac : Minnesota Withdrawal Form	45
3.5.3. Échelle de sevrage au tabac : Cigarette Withdrawal Scale	46
3.6. Liste des dopants	47
3.7. Monographies.....	62
3.7.1. Opioides.....	62
Opioides	63
Buprénorphine.....	77
Codeine	81
Hydromorphone	85
Méthadone	87
Oxycodone	94
Tramadol.....	100
<i>Conditions de prescription et de délivrance des Opioides.....</i>	103
3.7.2. Sédatifs	107
Sédatifs	108
Alcool	110
Benzodiazépines	124
<i>Diazepam.....</i>	131
Flunitrazépam	133

<i>Phytothérapie sédative</i>	135
Solvants.....	139
Zolpidem	143
Zopiclone	146
3.7.3. Psychostimulants.....	149
Psychostimulants	150
Amphétamine et méthamphétamine.....	154
Cocaine	161
Tabac.....	173
3.7.4. Ecstasy et designer drugs	182
Ecstasy et designer drugs	183
<i>mCPP</i>	194
<i>PMA et PMMA</i>	197
<i>TMA-2</i>	201
<i>4-MTA</i>	203
3.7.5. Hallucinogènes	206
Hallucinogènes.....	207
Cannabis.....	213
Dextrométhorphan	224
LSD	233
<i>Salvia divinorum</i>	237
3.7.6. Autres	242
<i>Buspirone</i>	243
4. Discussion.....	245
5. Conclusion	246
Serment des Apothicaires.....	247

Glossaire

Abstinence

État de longue durée sans drogue.

Abus

Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente de médicaments non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ou à l'usage médical habituel. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative.

Addiction

Mot anglo-saxon issu d'un terme juridique français du Moyen Age qui désignait un arrêté obligeant un débiteur non solvable à devenir l'esclave de son créancier afin de le rembourser. Désigne aujourd'hui l'état de dépendance dans lequel se trouve le toxicomane vis à vis de sa drogue.

Agents adultérants

Ce sont des substances qui modifient la composition de drogues pour «masquer» la consommation de ces drogues illicites. Ex : quinine, anesthésiques locaux

Agents coupants

Ce sont des substances permettant d'augmenter artificiellement le volume de la drogue avec d'autres produits tels que caféine, sucre, amidon ou paracétamol, ce qui permet de vendre la drogue plus chère puisque le produit de coupe est vendu au prix de la drogue.

Assuétude

Contrainte psychologique et physique se traduisant par le désir de répéter la consommation du produit indépendamment de ses conséquences néfastes.

Bad trip

Mauvais voyage à la drogue. Réaction anxieuse aiguë, parfois associé à des hallucinations très désagréables, qui suit la prise d'une substance psychoactive.

Blackout

Épisode amnésif qui suit la prise d'une substance psychoactive.

" Bombe "

Méthode d'ingestion consistant à déposer le produit sur une feuille de papier à cigarette, roulée ensuite sur elle-même et avalée, aussi appelée méthode du " parachute ".

"Chasse au dragon"

Méthode d'inhalation consistant à déposer le produit sur une feuille d'aluminium sous laquelle l'usager place un briquet dont la flamme va provoquer la combustion du produit. Les vapeurs sont inhalées en général à l'aide d'une paille.

Craving ou appétence

Besoin impérieux du produit, ressenti, par le sujet, en période de sevrage ou en période d'abstinence.

Compulsion

Comportement ou acte mental répétitif et irrépessible destiné à diminuer l'anxiété ou à éviter une situation redoutée. *Besoin irrésistible ressenti par certains névropathes d'accomplir des actions, des rites déterminés, pour échapper à la crainte angoissante de se qui pourrait arriver s'ils ne les accomplissaient pas.*

Dépendance croisée

Le développement d'une dépendance à un produit entraîne des changements biologiques à la base d'une dépendance à une autre substance.

Dépendance non toxicomaniaque

Dépendance à un traitement, avec rebond des troubles à l'arrêt voire syndrome de sevrage. Elle peut être accompagnée d'une anxiété ou d'un malaise à l'idée de s'en séparer. Il n'y a pas de recherche d'un effet psychotrope, de modification de la voie d'administration et de la dose utilisée, de modification du comportement. Ce tableau peut être un leurre et être un état prétoxicomaniaque.

Dépendance physique

État adaptatif caractérisé, lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou qu'un antagoniste spécifique contrecarre son action, par l'apparition de troubles physiques, symptômes de sevrage ou d'abstinence qui se manifestent par des signes de nature physique ou psychiques (syndrome déficitaire) caractéristiques de chaque drogue. Plusieurs mois après le sevrage, la dépendance physique peut se manifester par de puissantes compulsions quand le sujet est remis dans certaines situations (mécanisme de conditionnement).

Dépendance primaire

Processus addictif survenant chez un sujet non pharmacodépendant auparavant, apparaissant dès l'adolescence. Exemples de substances utilisées au départ : alcool, cannabis, benzodiazépines, solvants. Évolution rapide vers les opiacés. Le risque de ce type de dépendance est le caractère tardif de la première consultation médicale.

Dépendance psychique

Phénomène plus rare que la dépendance physique, affectant le patient sur le plan biologique et psychosocial. Interactions de facteurs génétiques, psychologiques et environnementaux (Antécédents de dépendance, de dépression, d'anxiété). État dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant son administration périodique ou continue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise ou le déplaisir (soulager certaines manifestations : anhédonie, angoisses)

Dépendance secondaire

Dépendance à une substance psychoactive chez un patient déjà dépendant d'une autre substance psychoactive. Certains notent un recours aux soins plus précoce, et une bonne réactivité au traitement.

Dépendance sociale

État dans lequel le sujet organise toute sa vie relationnelle autour de la drogue et s'enferme dans un monde marginal où le plus souvent il contracte des dettes financières, facteur précipitant la rechute.

Designer drugs

Le terme de «designer drugs» n'englobe pharmacologiquement que les dérivés de médicaments légaux, drogues et autres substances connues. Ce qui définit ce terme est le mode de production (clandestin) et l'illégalité de la substance.

Les «designer drugs» de première génération sont synthétisées chimiquement, celles de la seconde sont modifiées au niveau moléculaire. Leurs producteurs veulent ainsi donner ou accentuer des effets psychoactifs et contourner la loi.

On désigne ainsi toutes les «nouvelles» drogues, comme les analogues du fentanyl, de la mépéridine, de la méthamphétamine, de la phencyclidine, de la pipérazine, consommées dans les fêtes «raves» ou «technos».

Dissociation

Séparation ou rupture de l'harmonie entre des facteurs normalement coordonnés ou dans les mouvements musculaires.

Drogue illicite

Stupéfiant dont l'usage, l'incitation à l'usage et le trafic à d'autres fins que médicales ou scientifiques sont l'objet d'une prohibition générale et absolue dans l'ensemble des pays signataires de la Convention Unique, négociée en 1961 à New York par 70 délégations.

Down

État de somnolence ou de dépression observé en fin d'intoxication par un produit.
Souvent précédé du High et ou du feeling.

État de manque

Sensation intense et obsédante de manque conduisant à recherche impérieuse de la drogue. S'applique à des drogues n'entraînant pas de dépendance physique telles que la cocaïne.

Entactogène

Se dit d'une substance qui favorise la communication, l'introspection, les contacts sociaux, l'empathie, la sensation de pouvoir s'exprimer librement.

Feeling

État plus ou moins hallucinatoire qui suit la prise d'un produit. Souvent précédé du High et suivi du down.

Flash

Sensation intense, extrêmement plaisante généralement éprouvée juste après l'injection intraveineuse ou la prise intranasale d'une substance.

Flashback

Récurrence transitoire des distorsions sensorielles ou hallucinations, proches de celles observées initialement sous l'influence d'une substance, pouvant survenir jusqu'à plusieurs années après l'arrêt de la substance.

High

État d'excitation, d'exaltation, de joie et de bien être ressenti lors de la prise d'un produit.

Mainlining

Injection par voie intraveineuse, "shoot"

Mésusage

Utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit.

Prévention primaire

Son but est d'empêcher le premier contact avec la drogue.

Prévention secondaire

Son but est d'empêcher la consommation chez les sujets à risques.

Prévention tertiaire

Son but est de combattre les effets les plus délétères de la drogue chez les sujets ne pouvant pas décrocher.

Pseudo-sevrage

Symptômes de sevrage induit par un effet placebo : le sujet croit à tort qu'il est sevré de la substance psychoactive dont il est dépendant.

Overdose

Terme anglo-saxon désignant le surdosage, mais dans le langage courant il désigne une issue fatale due à l'excès de consommation d'un produit. Trois causes principales :

- polytoxicomanie
- mélanges dont la composition n'est pas fixe
- reprise de la drogue après une longue période d'abstinence, pendant laquelle le phénomène de tolérance a disparu.

Pharmacodépendance Définition OMS

État psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'usager à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques

ou quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs drogues.

Pharmacomanie

Abus de médicaments (laxatifs, antalgiques, tranquillisants, hypnotiques) dans un but thérapeutique pour faire cesser une douleur ou améliorer une fonction organique. Elle est à l'origine de désordres secondaires. Bien qu'elle puisse donner lieu à une toxicomanie, elle s'en distingue par l'instabilité habituelle du patient qui change fréquemment de prescriptions. On l'observe chez les hypocondriaques, les anxieux et les phobiques.

Popping

Injection sous cutanée

Pulsion

Tendance irrésistible plus ou moins consciente, d'origine essentiellement instinctive (le ça), orientant l'activité de l'individu.

Renforcement

Événement influençant la probabilité de l'occurrence d'un comportement (réponse) précis dans une situation (stimulus) donnée.

Renforcement positif: il consiste à encourager la poursuite d'un comportement ou d'une conduite, c'est-à-dire de faire en sorte que la probabilité, qu'un comportement réapparaisse, augmente en ajoutant un stimulus dans l'environnement. (Recherche du plaisir)

Renforcement négatif : il consiste à l'élimination ou le retrait d'un stimulus suite à l'émission d'un comportement désiré.

Sensibilisation

Terme décrivant l'augmentation de l'effet d'une drogue avec sa consommation répétée. C'est le phénomène inverse de la tolérance. Les deux effets qui peuvent subir une sensibilisation sont en général, les effets psychomoteurs et les effets de récompense.

Sniffing- smoking

Inhaler les vapeurs de solvants organiques, d'aérosols, de fumée ou d'autres substances volatiles dans le but d'atteindre un état d'ébriété euphorique

Snorting

Prise de drogue par inhalation

Syndrome amotivationnel

Syndrome développé par certains consommateurs, particulièrement de cannabis, ce syndrome comporte un déficit des activités professionnelles ou scolaires, une désinsertion sociale, des troubles du fonctionnement intellectuel, des difficultés attentionnelles et mnésiques, une indifférence affective et un rétrécissement de la vie relationnelle

Syndrome de sevrage

Ensemble des troubles somatiques consécutifs à la suppression brusque de la drogue chez un toxicomane en état de dépendance physique. Peuvent être soulagés par la ré-administration de la substance ou par l'administration d'une substance proche.

Tolérance

Propriété d'une drogue dont l'usage répété entraîne une diminution des effets initialement obtenus d'où la nécessité d'augmenter les doses pour atteindre l'effet désiré. Elle est souvent associée au développement d'une dépendance physique.

Tolérance croisée

Développement d'une tolérance qui s'étend à d'autres produits après exposition durable à un produit particulier, qui conduit à augmenter la dose dès la première administration pour retrouver l'effet désiré.

Toxicomanie

Terme abandonné en 1964 par l'OMS, mais encore largement utilisé même si le terme pharmacodépendance doit lui être préféré. Il désigne un invincible désir ou besoin de consommer une substance psychoactive et de se la procurer par tous les moyens, une tendance à augmenter les doses ou une difficulté à en contrôler les prises, une dépendance psychique et physique, et des effets nuisibles à l'individu et à la société.

Traitement de substitution

Forme de prise en charge thérapeutique proposée à des personnes dépendantes des opiacés basée sur une substance analogue ou identique à la drogue normalement consommé. Ce traitement peut prendre deux formes différentes :

- ***Maintenance*** : *consiste à procurer au sujet une dose suffisante de la substance pour réduire tout comportement à risque ou dangereux*
- ***Désintoxication*** : *consiste à réduire progressivement la quantité jusqu'à suppression complète de la consommation.*

Le traitement peut être assorti d'un soutien psychosocial.

1. Introduction

Orithye a été créée il y a presque 10 ans aujourd'hui, cette base de connaissances médicales est consultable sur internet et est destinée aux professionnels de santé, médecins et pharmaciens. Il était donc important d'apporter des mises à jour, pour que ce site soit utile aux professionnels dans la prise en charge thérapeutique des patients pharmacodépendants, d'autant plus que l'évolution dans ce domaine est très rapide.

Les mises à jour consistent principalement en l'apport de nouvelles monographies de substances faisant l'objet d'abus, de nouvelles conférences de consensus relatives au domaine des pharmacodépendances, de nouvelles rubriques pour faciliter le travail des professionnels et la modification des monographies existantes selon l'évolution des connaissances, des pratiques et de la prise en charge.

2. Matériel et méthodes

2.1. Recherches bibliographiques

Les recherches bibliographiques devaient inclure des données depuis 1999 jusqu'à aujourd'hui pour que les mises à jour soient cohérentes avec le travail effectué précédemment. Nos recherches ont été axées principalement sur les journaux scientifiques spécialisés dans les abus de substance et les pharmacodépendances. Nous avons également effectué des recherches avec PUBMED et sur les sites officiels comme l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)...

Nous avons utilisé les mots clés anglais suivants pour faire nos recherches : abuse, addict, addiction, addictive, dependence, ainsi que les noms de molécules sur lesquelles nous voulions des informations spécifiques.

En ce qui concerne la recherche des noms argotiques, nous avons trouvé grâce à un moteur de recherche et les mots clés : slang + drug et argot + drogues, des sites internet listant les noms argotiques des substances que l'on recherchait :

<http://pride.org/slangdrugterms.HTM>

<http://www.cocaine.org/argot.htm>

<http://www.drugs.indiana.edu/drug-slang.aspx>

<http://www.erowid.org/psychoactives/slang/slang.shtml>

2.2. Rappel de la structure générale existante

(VILLIER Céline, version 1 d'Orithye)

2.2.1. Contenu général

Orithye comportait au départ 9 chapitres principaux, dont les buts sont **Aspects cliniques** : permettre de répondre aux questions de type "j'ai un patient qui a un myosis, vers quelle substance psychoactive m'orienter ?

Conférence de consensus : bénéficier de l'avis d'experts sur de grandes questions.

Échelles diagnostiques : aider à estimer le degré de dépendance des patients, ou leur état d'imprégnation par une substance.

Exercices : permettre une auto-évaluation dans le cadre d'une formation initiale ou continue et permettre un renvoi vers l'endroit même du site où figurent les éléments de réponse.

Glossaire : fixer la terminologie relative à la pharmacodépendance, et d'exclure les termes devenus impropres comme la toxicomanie.

Index alphabétique : permettre un accès aux monographies-produits et une identification des substances à partir de dénominations non officielles.

Liste des dopants : car nombre de produits sujets à abus ou dépendance sont considérés comme dopants par la loi.

Monographies : permettre un accès aux monographies de synthèse et aux monographies-produits à partir d'une classification pharmacologique. Il existe 6 monographies de synthèse et 55 monographies-produits.

Neurobiologie : montrer que le processus addictif n'est pas le seul fait des sujets dits faibles psychologiquement, mieux comprendre l'intérêt de telle ou telle thérapeutique, éviter les redites concernant la voie dopaminergique qui concerne bon nombre de substances.

2.2.2. Contenu des monographies

Orithye comprend 2 types de monographies :

- Les monographies de synthèse ou monographies "junior" dont la fonction est double, pédagogique et alléger les monographies-produits.

Opiïdes

Sédatifs

Hallucinogènes

Ecstasy

Psychostimulants

Autres

- Les monographies-produits ou monographies "sénior", qui développent des spécificités et renvoient à la monographie de synthèse correspondante si nécessaire.

La structure du plan des monographies-produits n'a pas été modifiée pour garder une homogénéité dans la présentation.

Rappel du plan :

Pharmacologie

Potentiel de dépendance

Signes d'imprégnation

Risques

Grossesse

Effets recherchés

Modalités de prise

Prise en charge

Pharmacocinétique

Interactions

Cette structure se veut adaptée au cheminement chronologique pratique du praticien : permettre d'estimer le degré de dépendance de son patient, puis le rapport risque/effets recherchés puis d'adapter sa prise en charge, et finalement de trouver les rubriques pharmacocinétique et interactions pour résoudre des problèmes ponctuels.

2.3. Mise en place des mises à jour

2.3.1. Nouveaux chapitres et modifications

Nous avons apporté des modifications à quelques chapitres : aspects cliniques, conférences de consensus, échelles diagnostiques, glossaire, liste des dopants et monographies.

Nous avons créé 2 chapitres supplémentaires dont les buts sont :

Contaminants : décrire les types de substances indésirables contenues dans les drogues illicites, les pratiques courantes et leurs conséquences.

Dépendance dans le cadre professionnel : constatation des abus de substances psychoactives sur le lieu de travail et risques professionnels engendrés, présentation des solutions de prévention et de la réglementation.

2.3.2. Nouvelles monographies-produits et modifications

Les nouvelles monographies sont par famille :

Autres : Buspirone.

Ecstasy et designers drug : 4-MTA, BZP, mCPP, PMA-PMMA, TMA-2.

Hallucinogènes : dextrométhorphan, Salvia divinorum.

Opioides : oxycodone, hydromorphone, suboxone® et les conditions de prescriptions et de délivrance des opioides.

Sédatifs : diazepam, phytothérapie sédative, zopiclone.

Des modifications ont été apportées à :

Ecstasy et designers drugs : monographie générale.

Hallucinogènes : monographie générale, cannabis, LSD, kavakava.

Opioides : monographie générale, buprénorphine, codéine, méthadone, tramadol.

Psychostimulants : monographie générale, amphétamine, cocaïne, tabac.

Sédatifs : alcool, benzodiazépines, flunitrazepam, zolpidem.

2.3.3. Mise en évidence des mises à jour

En attendant la mise en place des modifications sur le site Web, les mises à jour apportées par ce travail doivent pouvoir être différenciables des données déjà existantes sur la présentation papier. Nous avons donc choisi de modifier la police d'écriture pour tous les nouveaux apports.

Texte d'origine : Calibri, 12 points.

Texte des mises à jour : Comic Sans MS, 11 points, italique.

2.3.4. Présentation de la bibliographie

Nous avons choisi pour cette mise à jour d'Orithye de faire figurer les données bibliographiques au bas de chaque monographie pour faire apparaître les différentes références bibliographiques entre les données antérieures et les mises à jour.

2.3.5. Site Web

Pour pouvoir mettre en place ces mises à jour sur le site Web d'Orithye, il nous faut réactualiser ce site grâce à un éditeur de page web plus récent que celui initialement utilisé pour créer Orithye en 1999.

Étant donné la complexité de la tâche, nous avons préféré rendre ce travail d'abord sous une version papier et par la suite confier l'insertion des mises à jour sur le site à une personne plus expérimentée.

L'architecture du site sera conservée, les nouveaux apports seront mis en évidence d'une manière claire (changement de police ou de couleur) et quelques modifications seront apportées au niveau de la présentation pour rendre le site attrayant et pratique d'utilisation.

3. Résultats

3.1. Aspects cliniques

3.2. Conférences de consensus

3.3. Contaminants

3.4. Dépendance dans le cadre professionnel

3.5. Échelles diagnostiques et score de gravité

3.6. Liste des dopants

3.7. Monographies

3.1. Aspects cliniques

En présence des symptômes suivants, on pourra s'orienter vers la prise de certaines substances psychoactives

- Acné
- Attaques de panique
- Cachexie
- Comportement violent
- Constipation
- Convulsions
- Déficit en vitamines B1 et B6
- Déficit en vitamine B12
- Diarrhée
- Flashbacks
- Hyperthermie
- Manifestations psychotiques
- Mydriase
- Myosis
- Neuropathie périphérique
- Nystagmus
- Rhabdomyolyse
- Risques liés aux injections intraveineuses
- Risques infectieux liés au mode de vie
- *Syndrome amotivationnel*
- Syndrome déficitaire
- Syndrome démentiel
- Syndrome dépressif
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Syndrome sérotoninergique
- Tachycardie et hypertension artérielle
- Troubles du rythme cardiaque
- Troubles mnésiques
- Zoopsies

3.1.1. Syndrome amotivationnel

Syndrome mal documenté dans la littérature internationale.

Il est lié à une imprégnation cannabique importante et ancienne, et associe déficit de l'activité, indifférence affective et asthénie physique et intellectuelle, avec pauvreté et ralentissement idéique. Les perturbations cognitives sont au premier plan. Cette indifférence affective entraîne un rétrécissement de la vie relationnelle, une passivité, un désinvestissement scolaire et professionnel.

Moins marqué chez l'adolescent et l'adulte jeune, ce syndrome est cependant inquiétant en période d'insertion socio affective.

Selon certains auteurs, la particularité de ce syndrome réside dans le fait qu'il peut s'apparenter aux symptômes négatifs de la schizophrénie. Il est nécessaire d'établir un diagnostic différentiel de certaines formes schizophréniques ou de détérioration mentale. D'autres auteurs pensent qu'il existe un lien entre ce syndrome et les troubles dépressifs. Ces idées ne sont pas confirmées.

Ce trouble régresse généralement après quelques semaines à quelques mois d'abstinence.

3.1.2. Hyperthermie

Fugace durant moins de 24 heures :

- "poussière" qui suit l'injection d'héroïne
- surdosage en hallucinogènes, ecstasy et apparentés, et psychostimulants :

Apparition 4 à 5 heures après la prise, la température corporelle peut rapidement atteindre 42°C. Si elle dépasse ce seuil, le pronostic est fortement compromis.

L'activité physique intense, la température ambiante élevée et les pertes hydriques sont des facteurs qui peuvent contribuer à intensifier l'effet direct de la molécule sur la thermogénèse (conditions réunies en rave party).

- *hyperthermie maligne* : si elle n'est pas correctement gérée (repos, endroit frais, apports hydriques suffisants) elle peut tendre à se pérenniser et engager le pronostic vital.

Persistante :

- infection
- sevrage en sédatifs
- syndrome sérotoninergique
- syndrome malin des neuroleptiques

3.2. Conférences de consensus

- Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés
Paris Avril 1998 ANAES
- Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution
Lyon Juin 2004 ANAES
- Arrêt de la consommation de tabac
Paris Octobre 1998 ANAES
- Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique : Efficacité, efficacité et prise en charge financière
Janvier 2007 HAS
- Grossesse et tabac
Lille Octobre 2004 ANAES
- Objectifs, indications et modalités de sevrage du patient alcoolodépendant
Paris Mars 1999 ANAES
- Modalités de l'accompagnement du sujet alcoolodépendant après un sevrage
Paris Mars 2001 ANAES

Expertises

- Tabac : comprendre la dépendance pour agir – Expertise collective INSERM 2004
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/tabac-dependance.html>
- Tabagisme : prise en charge chez les étudiants – Expertise collective INSERM 2003
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/tabac.html>

- Alcool : dommages sociaux : abus et dépendance – Expertise collective INSERM 2003
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/alcooldom.html>

- Alcool : effets sur la santé - Expertise collective INSERM 2001
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/alcool.html>

- Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé – Expertise collective INSERM 2001
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/cannabis.html>

- Évaluer la mise à disposition du Subutex® pour la prise en charge des usagers de drogue. Rapport INSERM, DGS, Secrétariat d'État à la Santé, laboratoire Schering Plough 1998
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/evalu.html>

- Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage – Expertise collective INSERM 1997
<http://disc.vjf.inserm.fr/basisrapports/ecstasy.html>

3.3. Contaminants : Substances indésirables contenues dans les drogues illicites

Produits de coupage

Les fabricants ou revendeurs de diverses drogues ont pour but le profit lucratif, ils peuvent donc par divers moyens augmenter le plus souvent le poids et parfois l'attractivité du produit proposé pour qu'il se vende mieux et plus cher. Par définition un produit de coupage, est un produit qui ne coute presque rien et qui est vendu au prix de la drogue.

Il existe donc une variabilité qualitative et quantitative de la composition des drogues disponibles sur le marché sous un même nom.

Produits classiquement utilisés :

Lactose, caféine, sucre, amidon ou paracétamol, lidocaine, procaine, mannitol, inositol, glucose, saccharose, griseofulvine, nordazépam, phénacétine, phénobarbital, bicarbonate, talc, plâtre,...

- Exemples de drogues concernées :

Cannabis : *Farine, Sable, poudre de henné, poudre de pneu, Sucre, laque vaporisée pour fixer de la farine, du sucre ou autre, "microbilles" de "verre", de "silice" ou "d'acide borique" entraînant des complications respiratoires sévères à court et probablement à long terme.*

Cocaïne : *Phénacétine, Caféine, Paracétamol, Diltiazem, Lidocaine, Lévamisolé, Hydroxyzine, Chloroquine (voir ci dessous)*

Amphétamine : *Chloroquine sous forme de poudre ou de comprimés de Nivaquine®, vendus pour de l'Ecstasy, remplace souvent la drogue en totalité, "arnaque*

médicamenteuse". Risque de surdosage : la dose toxique est estimée à 2 g par voie orale et la dose létale de 30 à 50 mg/kg. Apparition de céphalées, nausées et vomissements puis risque d'intoxications sévères et particulièrement des troubles cardiaques (arrêt cardiaque brutal). Aucune indication n'est disponible pour la voie intraveineuse.

Héroïne : Alprazolam causant une réaction anormalement intense du point de vue de la sédation, sensation de malaise ou de bizarrerie ressentie par les consommateurs avec desinhibition, troubles du comportement, agressivité/agitation, amnésie, sensation ébrieuse, trouble des l'équilibre, fatigue ou besoin de sommeil intense. Ces troubles pouvant persister plus ou moins longtemps. Autres substances : Caféine, Paracétamol, sucre, médicaments: griséofulvine, nordazépam, phénobarbital, phénacétine, procaine (faibles quantités)

Ecstasy : Caféine, Kétamine, Ephedrine, Atropine

Agents adultérants

Substances modifiant la composition de drogues par divers moyens :

- mimer le gout des drogues (Ex : quinine, anesthésiques locaux)
- faire positiver des réactions physico-chimiques d'identification
- simuler la couleur : encre d'imprimerie

Drogues concernées : ecstasy, amphétamine, cannabis...

Contaminants

Ce sont le plus souvent des impuretés dans le produit (résidu des solvants utilisés pour la synthèse, produits intermédiaires de synthèse).

- Exemple du MTPT :

Le MPPP (1-méthyl-4-phényl-4-propionpiperidine) est un analogue de la Mèpéridine, vendu comme de l'héroïne. Sa synthèse nécessite des conditions très spécifiques, si le pH est trop faible ou la température est trop élevée, il y a apparition d'un contaminant de synthèse, le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,5,6-tetrahydropyridine). Le MPTP est une toxine connue pour affecter les neurones dopaminergiques de la substance noire. Des cas de maladie de Parkinson causées par le MPTP ont été signalés. Les 1ers symptômes relevés sont : désorientation, hallucinations, vision floue, difficultés dans le discours et la déglutition, mouvements lents, et tremblements au repos puis apparaissent après 2 à 3 jours: bradykinésie, rigidité des extrémités, brusque apparition de "gel" et incapacité de se déplacer.

http://www.erowid.org/chemicals/mptp/mptp_writings1.shtml

- *Exemple des aspergillus dans du cannabis mal stocké*

Risques

Les utilisateurs sont ainsi confrontés à un risque accru d'apparition d'effets inattendus.

Il peut ainsi en découler une inefficacité de la drogue voire un syndrome de sevrage ou des symptômes liés à la nature du contaminant. Certains produits utilisés peuvent être nocifs et avoir des effets potentiellement dévastateurs sur la santé à long terme.

L'impureté des drogues pourrait aussi amener les utilisateurs à augmenter intentionnellement le nombre de comprimés qu'ils ingèrent s'ils ne reçoivent pas la réponse physique attendue, et ainsi augmenter la toxicité de la drogue et des produits ajoutés.

- *Exemple de la phénacétine dans la cocaïne :*

Aspect et goût très proches de ceux de la cocaïne. 30 à 40% des saisies.

Toxicité : Les symptômes marquant un surdosage (dose supérieure à 3 g par voie orale) de phénacétine sont les suivants : cyanose, dépression respiratoire, éruptions

cutanéomuqueuses, hyperthermie, collapsus cardiovasculaire et crises d'angor, prostration et coma.

A ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'estimer la toxicité de la phénacétine lorsqu'elle est administrée par voie nasale ou injectable.

Par ailleurs il semble que les quantités de phénacétine prises dans un contexte de toxicomanie chronique soient inférieures aux doses pour lesquelles ont été observés des phénomènes toxiques au niveau du rein. Cependant, il n'a jamais été démontré que le risque cancérigène était dose dépendant.

Évaluation

L'observatoire français des drogues et des toxicomanies pilote un dispositif d'observation nommé "projet SINTES" (Système d'Identification National des Toxiques et Substances). Mis en place depuis 1999, le dispositif SINTES est un système de veille qui s'inscrit dans une perspective de santé publique et cherche à détecter la présence de substances inhabituelles et particulièrement nocives dans des produits illicites.

Bibliographie

Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 - Huitième rapport national du dispositif TREND, Saint-Denis, OFDT, 2008.

OFDT. Note d'information SINTES du 21 décembre 2007 : Phénacétine, Produit de coupe de la cocaïne en augmentation. URL:

http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_071129_phen.pdf

OFDT. Informations relatives au cannabis, Actualisation du communiqué du 21 septembre 2006. URL: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epcxjama.pdf>

OFDT. Note d'information SINTES1 du 13 décembre 2006 : Circulation de poudre de chloroquine. URL : http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_061213_chlor.pdf

3.4. Dépendance dans le cadre professionnel

Nous ne traitons pas dans cette partie de la dépendance au travail, proprement dit, mais des conduites addictives dans le milieu professionnel.

Addictions et risques professionnels

Les problèmes posés par des consommations occasionnelles ou répétées de substances psychoactives sont préoccupants pour les entreprises françaises et peuvent mettre en danger la santé et la sécurité des salariés, et notamment être à l'origine d'accidents du travail. 15 à 20 % des accidents mortels du travail seraient liés à l'usage d'alcool, de psychotropes ou de stupéfiants. Le dépistage est devenu un outil indispensable de prévention dans l'entreprise, il est également nécessaire d'envisager une prise en charge globale (suivi, prise en charge, retrait ou maintien au poste...).

La consommation de substances modifiant la vigilance est souvent plus importante chez des travailleurs affectés à des postes de sûreté/sécurité que dans le reste de la population active. Parmi les effets les plus gênants, sont à prendre en compte les risques de somnolence, de diminution de la coordination psychomotrice, de troubles du comportement (modification de la prise de risques), d'atteinte de l'équilibre ou de troubles sensoriels.

Les substances retrouvées sont le plus souvent: alcool, amphétamines et dérivés, antidépresseurs, antalgiques, caféine, cannabis, hallucinogènes, nicotine, opiacés, phencyclidine, sédatifs hypnotiques et anxiolytiques, solvants volatils, stéroïdes anabolisants.

Prévention : du collectif à l'individuel

Plans de lutte contre les addictions mis en place:

- *Plan gouvernemental addiction 2007 - 2011 : il porte sur la prise en charge et la prévention des addictions. Il devrait permettre de renforcer et coordonner les dispositifs existants et de développer les ressources à toutes les étapes de la prise en charge. La formation des médecins du travail à cette problématique est envisagée dans ce plan.*
- *Plan MILDT 2008 -2011 : il porte notamment sur la prévention des premières consommations, des usages de produits illicites et des abus d'alcool (en ciblant les jeunes, mais aussi en mobilisant leurs parents et les adultes qui les entourent). Il prévoit des actions de prévention spécifiques à destination des milieux professionnels sur la base d'un état des lieux des addictions au travail réalisé en lien avec les partenaires sociaux. Une diversification de la prise en charge sanitaire des usagers de drogues et d'alcool fait également partie des objectifs, avec un développement de la recherche fondamentale et clinique pour que soins et prévention s'améliorent dans des proportions significatives.*

Préconisations pour le personnel d'encadrement et les salariés

- *Être attentif aux personnes fréquemment absentes ou en baisse de "performance"*
- *Informar ces personnes des possibilités de soutien au sein de l'entreprise (services de santé au travail, ressources humaines, services sociaux...), ou auprès de structures externes*
- *Inciter la personne à aller consulter ou se faire aider en abordant éventuellement les enjeux professionnels, voire familiaux*
- *Dans tous les cas, être à l'écoute des personnes en difficulté, sans tomber dans l'hyperprotection*

Conseils pour le salarié en difficulté

- *Ne pas rester isolé*
- *Ne pas hésiter à évoquer ses difficultés avec le médecin du travail, qui pourra orienter vers un accompagnement ou une prise en charge adapté*
- *En parler notamment à son entourage professionnel proche*

Contexte réglementaire

L'employeur a une obligation de sécurité à l'égard de ses salariés (art. L. 230-2 du Code du travail) et il est responsable des dommages que ces derniers peuvent causer à des tiers. De même, les salariés doivent prendre soin de leur santé et de leur sécurité ainsi que de celles des autres personnes concernées du fait de leurs actes ou de leur omission au travail (art. L 230-3 du Code du travail).

Le médecin du travail demeure le rouage majeur. Son rôle préventif est essentiel et il engage seul sa responsabilité dans la décision d'aptitude dans le plus strict respect du secret professionnel. Il peut si nécessaire procéder au dépistage de toxicomanie ou avoir recours à l'alcootest dans des conditions strictes.

Bibliographie

Durand E, Gayet C, Bijaoui A. Le dépistage des substances psychoactives en milieu de travail. INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) URL :

http://www.inrs.fr/htm/le_depistage_substances_psychoactives_en_milieu.html - novembre 2008

INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Dossiers : Addictions et travail. URL : <http://www.inrs.fr/dossiers/addictions.html> - novembre 2008

Ricordel I, Wenzek M. Cannabis et sécurité du travail. Photographie de l'évolution de sa détection au sein des contrôles de stupéfiants depuis 2004 à la SNCF. Annales Pharmaceutiques Françaises 2008; 66: 255-260

*Société Française de Toxicologie Analytique, Annales de Toxicologie Analytique. URL
: <http://sftaweb.org/presentation/main/ata/resumes/ata02r1.pdf> - novembre 2008*

3.5. Échelles diagnostiques et score de gravité

➤ Échelles générales d'évaluation de la pharmacodépendance :

- DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- CIM 10 : Classification Internationale des Maladies de l'OMS.
- *Score de gravité de la dépendance : proposition d'une grille d'évaluation des notifications des Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).*

➤ Échelles spécifiques du DSM IV:

- | | |
|--|---|
| ▪ <u>Alcool : Intoxication</u> | ▪ <u>Nicotine : Sevrage</u> |
| ▪ <u>Alcool : Sevrage</u> | ▪ <u>Opiacés : Intoxication</u> |
| ▪ <u>Amphétamines : Intoxication</u> | ▪ <u>Opiacés : Sevrage</u> |
| ▪ <u>Amphétamines : Sevrage</u> | ▪ <u>Phencyclidine : Intoxication</u> |
| ▪ <u>Caféine : Intoxication</u> | ▪ <u>Sédatifs hypnotiques-anxiolytiques :</u> |
| ▪ <u>Cannabis : Intoxication</u> | <u>Intoxication</u> |
| ▪ <u>Cocaïne : Intoxication</u> | ▪ <u>Sédatifs hypnotiques-anxiolytiques :</u> |
| ▪ <u>Cocaïne : Sevrage</u> | <u>Sevrage</u> |
| ▪ <u>Hallucinogènes : Intoxication</u> | ▪ <u>Solvants : Intoxication</u> |
| ▪ <u>Flashbacks</u> | |

➤ Questionnaire de Fagerstrom de dépendance au tabac

➤ Échelles de sevrage au tabac :

- *Minnesota Withdrawal Form (Hughes & Hatsukami, 1986)*

- Cigarette Withdrawal Scale (Etter 2005)

- Autres échelles pouvant être utilisées pour évaluer le sevrage au tabac :
 - Wisconsin Withdrawal Scale (Welsch et al. Exp Clin Psychopharmacol. 1999 Nov;7(4):354-61).
 - Smoker Complaint Scale (Schneider 1994)
 - Mood and Physical Symptoms Scale MPSS (West Hajek 2004)
 - Shiffman-Jarvik Scale (Shiffman-Jarvik, 1976)

- Score de Finnegan : syndrome de sevrage chez le nouveau-né

- Questionnaire CAGE DETA de dépendance à l'alcool
- Questionnaire sMAST de dépendance à l'alcool
- Score de Cushman de sévérité du sevrage à l'alcool

3.5.1. Score de gravité de la dépendance

Objectif

Il n'existe pas à ce jour pour les notifications spontanées (NotS), de méthode permettant une évaluation commune aux différents CEIP. Or une harmonisation de la lecture des cas et une évaluation commune de la gravité des pharmacodépendances notifiées est indispensable pour assurer la reproductibilité et l'homogénéité de l'évaluation des NotS.

Le CEIP de Nantes a créé pour l'analyse de ses dossiers une grille d'évaluation de la gravité des pharmacodépendances.

Questionnaire

Le questionnaire évalue d'une part les signes physiques et compulsifs de la dépendance (questions 1 à 4) et d'autre part les conséquences dommageables, repérables dans les notifications transmises par les professionnels de santé, de la dépendance (questions 5 à 8).

L'élaboration de ce questionnaire repose sur les items de la définition du DSM-IV de la dépendance, auxquels a été ajouté un item concernant le comportement éventuel de « transgression » du patient, qui est d'ailleurs souvent à l'origine de la notification par les professionnels de santé.

La case « non renseigné (NR) » est cochée si l'information n'est pas disponible dans la notification reçue.

Calcul du score de gravité

Le calcul du score de gravité de la pharmacodépendance se fait de la manière suivante :

- Questions 1, 2, 3 et 4 : pour chaque réponse positive, attribuer 1 point
- Questions 5, 6, 7 et 8 : pour chaque réponse positive, attribuer 5 points.

Pour les questions 5 et 6, la réponse est positive dès lors qu'elle est différente de 0. La quantification des réponses aux questions 5 et 6 (niveau 1, 2 ou 3), qui est informative, permet de rendre les réponses objectives mais n'est pas utilisée lors du calcul du score. Pour la question 8, la réponse est positive si au moins une des cases mésusage ou fraude est cochée « oui ».

L'attribution de 5 points a été choisie pour permettre la différenciation des substances entraînant un score supérieur ou égal à 5 de celles entraînant un score inférieur ou égal à 4 (première partie). Ces items correspondent à ce que nous avons appelé les « conséquences dommageables » qui sont facilement objectivables dans les dossiers de notifications.

Le score maximum est de 24 points. Cette cotation ne peut être effectuée que lorsque tous les items sont renseignés.

Ce score doit être établi indépendamment pour chaque substance, si possible. Les scores correspondants à chaque substance seront utilisés par les CEIP lors de l'évaluation du potentiel d'abus et/ou de dépendance des médicaments ou substances. Le score global du patient, qui correspond au score le plus élevé, caractérise la gravité du comportement et sera utilisé pour décider d'une orientation éventuelle.

Interprétation du score de gravité de la pharmacodépendance

Pour les CEIP, il permet de quantifier de façon homogène la gravité de la pharmacodépendance en attribuant un score de gravité pour chaque substance incriminée.

De plus, cette évaluation simple d'utilisation et rapide peut être employée pour répondre aux professionnels de santé notificateurs, non formés en addictologie

(praticien généraliste ou pharmacien), le cas échéant, afin de les aider à proposer une prise en charge adaptée au patient. Pour un score supérieur ou égal à 5 points, nous considérons que le patient nécessite une orientation et/ou une réévaluation du traitement ou de l'usage.

QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION DE LA GRAVITE DES PHARMACODÉPENDANCES

Évaluation des signes physiques et compulsifs de la dépendance

1/ Tolérance (diminution effet ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début)

Oui Non NR

2/ Symptômes de sevrage à l'arrêt ou substitution pour les éviter

Oui Non N'a jamais arrêté NR

3/ Doses supérieures ou durée supérieure à ce qui était prévu

Oui Non NR

4/ Désir, essai infructueux d'arrêter la consommation

Oui Non NR

Évaluation des conséquences dommageables de la dépendance

5/ Temps passé pour obtenir, consommer ou récupérer de l'utilisation du(es) médicaments ou substance(s)

- 0 - Non
- 1 - Préoccupation plurimensuelle
- Oui
- 2 - Préoccupation plurihebdomadaire
- NR
- 3 - Préoccupation quotidienne voire pluriquotidienne

6/ Problèmes relationnels ou professionnels liés à la consommation

- 0 - Non
- NR
- 1 - Tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical.
- 2 - Arrêts de travail, avertissements, isolement familial, signalement du problème.
- 3 - Perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale.

7/ Problèmes de santé causés par la consommation. Par exemple, troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines...

Oui Non NR

8/ Comportement de transgression

➤ *Fraude/détournement : exagération des symptômes, modification des doses, falsification d'ordonnances, consommation de substances illicites...*

Oui Non NR

➤ *mésusage*

Oui Non NR

Légende : NR = Non renseigné

SCORE

Bibliographie

Victorri-Vigneau C, Jolliet P. Score de gravité de la pharmacodépendance : proposition d'une grille d'évaluation des notifications des CEIP. *Thérapie* 2006; 61 (6): 517–522

3.5.2. Échelle de sevrage au tabac : Minnesota Withdrawal Form

- **Auto-évaluation du comportement**

0 = aucune, 1 = très léger, 2 = léger, 3 = modérée, 4 = sévère

<i>En colère, irritable, frustré</i>	0	1	2	3	4
<i>Anxieux, nerveux</i>	0	1	2	3	4
<i>Humeur dépressive, triste</i>	0	1	2	3	4
<i>Le désir ou l'envie de fumer</i>	0	1	2	3	4
<i>Difficulté à se concentrer</i>	0	1	2	3	4
<i>Augmentation de l'appétit, la faim, la prise de poids</i>	0	1	2	3	4
<i>Insomnie, troubles du sommeil, réveils nocturnes</i>	0	1	2	3	4
<i>Fatigue</i>	0	1	2	3	4
<i>Impatiente</i>	0	1	2	3	4
<i>Constipation</i>	0	1	2	3	4
<i>Vertiges</i>	0	1	2	3	4
<i>Toux</i>	0	1	2	3	4
<i>Rêve ou cauchemars</i>	0	1	2	3	4
<i>Nausées</i>	0	1	2	3	4
<i>Maux de gorge</i>	0	1	2	3	4

- **Évaluation par un observateur**

Il n'y a pas d'importance si le sujet se plaint du symptôme ou non. Nous voulons savoir si vous avez remarqué le symptôme.

0 = pas du tout, 1 = léger, 2 = faible, 3 = modérée, 4 = sévère

<i>a. Coléreux / irritable / frustré</i>	0	1	2	3	4
<i>b. Soucieux / tendue</i>	0	1	2	3	4
<i>c. Déprimé</i>	0	1	2	3	4
<i>d. Fatigué/ Impatient</i>	0	1	2	3	4

Bibliographie

Hughes, Hatsukami, Arch Gen Psychiatry 1986;43: 289-94

3.5.3. Échelle de sevrage au tabac : Cigarette Withdrawal Scale CDS-12 (Etter 2005)

		Points			Points
Indiquez par un chiffre entre 0 et 100 quel est votre degré de dépendance des cigarettes 0 = je <u>ne</u> suis absolument <u>pas</u> dépendant des cigarettes 100 = je suis extrêmement dépendant des cigarettes	0-20	1	Je suis prisonnier des cigarettes	Pas du tout d'accord	1
	21-40	2		Plutôt pas d'accord	2
	41-60	3		Plus ou moins d'accord	3
	61-80	4		Plutôt d'accord	4
	81-100	5		Tout à fait d'accord	5
Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?	0-5 cig./jour	1	Je fume trop	Pas du tout d'accord	1
	6-10	2		Plutôt pas d'accord	2
	11-20	3		Plus ou moins d'accord	3
	21-29	4		Plutôt d'accord	4
	30 et +	5		Tout à fait d'accord	5
D'habitude, combien de temps (en minutes) après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	0-5 min.	5	Il m'arrive de tout laisser tomber pour aller acheter des cigarettes	Pas du tout d'accord	1
	6-15	4		Plutôt pas d'accord	2
	16-30	3		Plus ou moins d'accord	3
	31-60	2		Plutôt d'accord	4
	61 et +	1		Tout à fait d'accord	5
Pour vous, arrêter définitivement de fumer serait :	Impossible	5	Je fume tout le temps	Pas du tout d'accord	1
	Très difficile	4		Plutôt pas d'accord	2
	Plutôt difficile	3		Plus ou moins d'accord	3
	Plutôt facile	2		Plutôt d'accord	4
	Très facile	1		Tout à fait d'accord	5
Veuillez indiquer si vous êtes d'accord avec les affirmations suivantes :					
Après quelques heures passées sans fumer, je ressens le besoin irrésistible de fumer	Pas du tout d'accord	1	Je fume malgré les risques que cela entraîne pour ma santé	Pas du tout d'accord	1
	Plutôt pas d'accord	2		Plutôt pas d'accord	2
	Plus ou moins d'accord	3		Plus ou moins d'accord	3
	Plutôt d'accord	4		Plutôt d'accord	4
	Tout à fait d'accord	5		Tout à fait d'accord	5
Je suis stressé à l'idée de manquer de cigarettes	Pas du tout d'accord	1	Total des points des 12 rubriques		
	Plutôt pas d'accord	2			
	Plus ou moins d'accord	3			
	Plutôt d'accord	4			
	Tout à fait d'accord	5			
Avant de sortir, je m'assure toujours que j'ai des cigarettes sur moi	Pas du tout d'accord	1	<p align="center">Interprétation des résultats</p> <p align="center">jusqu'à 24 points ___ dépendance modérée</p> <p align="center">entre 25 et 44 points ___ dépendance moyenne</p> <p align="center">45 points et plus ___ dépendance forte</p> <p align="center">Score moyen mesuré chez 3009 fumeurs : 44 points</p>		
	Plutôt pas d'accord	2			
	Plus ou moins d'accord	3			
	Plutôt d'accord	4			
	Tout à fait d'accord	5			

Développé à l'Institut de médecine sociale et préventive de la Faculté de Médecine de l'Université de Genève.
Renseignements: jean-francois.etter@imsp.unige.ch.  UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Source : Etter J.F. et al. A self administered questionnaire to measure dependence on cigarettes: the Cigarette Dependence Scale. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 359-370

3.6. Liste des dopants

- Arrêté du 20 mars 2006, ANNEXE I

Liste de référence des classes pharmacologiques de substances dopantes et de procédés de dopage interdits.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000816322&categorieLien=cid#JORFARTI000001879038> – novembre 2008

- LOI n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs.

http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf//jopdf/2006/0406/joe_20060406_0082_0002.pdf - novembre 2008

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Arrêté du 20 mars 2006 modifiant l'arrêté du 25 mars 2005 relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 3631-1 du code de la santé publique

NOR : MJSK0670064A

Le ministre de la santé et des solidarités et le ministre de la jeunesse, des sports et de la vie associative,
Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 3631-1 ;

Vu le décret n° 2006-290 du 9 mars 2006 portant publication de l'amendement à l'annexe de la convention contre le dopage adopté par le groupe de suivi lors de sa 22^e réunion les 15 et 16 novembre 2005 à Strasbourg ;

Vu l'arrêté du 25 mars 2005 modifiant l'arrêté du 20 avril 2004 modifié relatif aux substances et aux procédés mentionnés à l'article L. 3631-1 du code de la santé publique ;

Vu l'avis du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage en date du 8 décembre 2005,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'annexe I de l'arrêté du 25 mars 2005 susvisé est abrogée et remplacée par l'annexe du présent arrêté.

Art. 2. – La directrice des sports et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 20 mars 2006.

*Le ministre de la jeunesse,
des sports et de la vie associative,
Pour le ministre et par délégation :
La directrice des sports,
D. LAURENT*

*Le ministre de la santé et des solidarités,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
D. HOUSSIN*

ANNEXE I

L'utilisation de tout médicament devrait être limitée à des indications médicalement justifiées.

LISTE DE RÉFÉRENCE DES CLASSES PHARMACOLOGIQUES DE SUBSTANCES DOPANTES ET DE PROCÉDÉS DE DOPAGE INTERDITS

I. – Classes des substances interdites en permanence (en et hors compétition)

Classe S.1 – Agents anabolisants

Les substances interdites appartenant à la classe S.1 comprennent :

1. Stéroïdes anabolisants androgènes

a) Les stéroïdes anabolisants androgènes exogènes (1) incluent sans s'y limiter :

1-androstènediol (5α -androst-1-ène- $3\beta,17\beta$ -diol) ; 1-androstènedione (5α -androst-1-ène-3,17-dione) ; bolandiol (19-norandrostènediol) ; bolastérone ; boldénone ; boldione (androsta-1,4-diène-3,17-dione) ; calustérone ; clostébol ; danazol (17α -éthynyl- 17β -hydroxyandrost-4-eno[2,3-d]isoxazole) ; déhydrochlorméthyltestostérone (4-chloro- 17β -hydroxy- 17α -methylandrosta-1,4-dien-3-one) ; désoxyméthyltestostérone (17α -methyl- 5α -androst-2-en- 17β -ol) ; drostanolone ; éthylestréol (19-nor- 17α -pregn-4-en-17-ol) ; fluoxymestérone ; formébolone ; furazabol (17β -hydroxy- 17α -methyl- 5α -androsta[2,3-c]-furazan) ; gestrinone ; 4-hydroxytestostérone (4,17 β -dihydroxyandrost-4-en-3-one) ; mestanolone ; mestérolone ; méténolone ; méthandiénone (17β -hydroxy- 17α -methylandrosta-1,4-diène-3-one) ; méthandriol ; méthastérone ($2\alpha, 17\alpha$ -dimethyl- 5α -androstane-3-one- 17β -ol) ; méthylidiénolone (17β -hydroxy- 17α -methyl-4,9-diène-3-one) ; méthyl-1-testostérone (17β -hydroxy- 17α -methyl- 5α -androst-1-en-3-one) ; méthylnortestostérone (17β -hydroxy- 17α -methyl-4-en-3-one) ; méthyltriénolone (17β -hydroxy- 17α -methyl-4,9,11-triène-3-one) ; méthyltestostérone ; mibolérone ; nandrolone ; 19-norandrostènedione (estr-4-ène-3,17-dione) ; norbolénone ; norclostébol ; noréthandrolone ; oxabolone ; oxandrolone ; oxymestérone ; oxymétholone ; prostanazol ([3,2-c]pyrazole- 5α -étioallocholane- 17β -tetrahydropranol) ; quinbolone ; stanazolol ; stenbolone ; 1-testostérone (17β -hydroxy- 5α -androst-1-ène-3-one) ; tétrahydrogestrinone (18 α -homo-pregna-4,9,11-triène- 17β -ol-3-one) ; trenbolone et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

b) Les stéroïdes anabolisants androgènes endogènes (2) incluent :

Androstènediol (androst-5-ène- $3\beta,17\beta$ -diol) ; androstènedione (androst-4-ène-3,17-dione) ; dihydrotestostérone (17β -hydroxy- 5α -androsta-3-one) ; prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA) ; testostérone et les métabolites ou isomères suivants :

5α -androstane- $3\alpha,17\alpha$ -diol ; 5α -androstane- $3\alpha,17\beta$ -diol ; 5α -androstane- $3\beta,17\alpha$ -diol ; 5α -androstane- $3\beta,17\beta$ -diol ; androst-4-ène- $3\alpha,17\alpha$ -diol ; androst-4-ène- $3\alpha,17\beta$ -diol ; androst-4-ène- $3\beta,17\alpha$ -diol ; androst-5-ène- $3\alpha,17\alpha$ -diol ; androst-5-ène- $3\alpha,17\beta$ -diol ; androst-5-ène- $3\beta,17\alpha$ -diol ; 4-androstènediol (androst-4-ène- $3\beta,17\beta$ -diol) ; 5-androstènedione (androst-5-ène-3,17-dione) ; épi-dihydrotestostérone ; 3α -hydroxy- 5α -androsta-17-one ; 3β -hydroxy- 5α -androsta-17-one ; 19-norandrostérone ; 19-norétiocholanolone.

Dans le cas d'un stéroïde anabolisant androgène pouvant être produit de façon endogène, un échantillon sera considéré comme contenant cette substance interdite si la concentration de ladite substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif s'écarte suffisamment des valeurs normales trouvées chez l'homme pour qu'une production endogène normale soit improbable.

Un échantillon ne sera pas considéré dans de tels cas comme contenant une substance interdite si le sportif prouve que la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de ses marqueurs et/ou tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est attribuable à un état physiologique ou pathologique.

Dans tous les cas, et quelle que soit la concentration, l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite et le laboratoire rapportera un résultat d'analyse anormal si, en se basant sur une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI), le laboratoire peut démontrer que la substance interdite est d'origine exogène. Dans ce cas, aucune investigation complémentaire ne sera nécessaire.

Quand la valeur rapportée est à des niveaux normalement trouvés chez l'homme et que la méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a pas déterminé l'origine exogène de la substance, mais qu'il existe de sérieuses indications, telles que la comparaison avec des profils stéroïdiens de référence, d'un possible usage d'une substance interdite, une investigation plus approfondie sera effectuée, qui comprendra un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents, afin de déterminer si le résultat est attribuable à un état physiologique ou pathologique, ou résulte de la prise d'une substance interdite d'origine exogène.

Quand un laboratoire a rendu un rapport testostérone/épitestostérone (T/E) supérieur à quatre (4) pour un (1) et que l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a pas démontré que la substance interdite était d'origine exogène, une investigation complémentaire peut être menée, comprenant un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents, afin de déterminer si le résultat est attribuable à un état physiologique ou pathologique, ou résulte de la prise d'une substance interdite d'origine exogène. Si un laboratoire rapporte un résultat d'analyse anormal basé sur l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI), démontrant que la substance interdite est d'origine exogène, aucune investigation complémentaire ne sera nécessaire et l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite. Quand une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a été pas appliquée et qu'un minimum de trois résultats des contrôles antérieurs ne sont pas disponibles, le sportif devra se soumettre à un contrôle inopiné au moins trois fois pendant une période de trois mois. Si le profil longitudinal du sportif soumis à ces contrôles complémentaires n'est pas physiologiquement normal, le laboratoire rendra un résultat d'analyse anormal.

Dans des cas individuels extrêmement rares, la boldénone peut être retrouvée de façon endogène et à des niveaux constants très bas de quelques nanogrammes par millilitre dans les urines. Quand un tel niveau très bas de boldénone est rapporté par le laboratoire et que l'application d'une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) ne démontre pas que la substance est d'origine exogène, une investigation complémentaire peut être menée, comprenant un examen de tous les contrôles antérieurs et/ou subséquents. Quand une méthode d'analyse fiable (par ex. SMRI) n'a pas été appliquée, le sportif devra se soumettre à un contrôle inopiné au moins trois fois pendant une période de trois mois. Si le profil longitudinal du sportif soumis à ces contrôles complémentaires n'est pas physiologiquement normal, le laboratoire rendra un résultat d'analyse anormal.

Pour la 19-norandrostérone, un résultat d'analyse anormal rendu par le laboratoire est considéré comme une preuve scientifique et valide démontrant l'origine exogène de la substance interdite. Dans ce cas, aucune investigation complémentaire n'est nécessaire.

Si le sportif refuse de collaborer aux examens complémentaires, son échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite.

2. Autres agents anabolisants

Les autres agents anabolisants incluent sans s'y limiter :

Clenbutérol, tibolone, zéranol, zilpatérol.

Classe S.2 – Hormones et substances apparentées

Les substances interdites appartenant à la classe S.2 comprennent les substances suivantes, y compris d'autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, et leurs facteurs de libération :

- érythropoïétine (EPO) ;
- hormone de croissance (hGH), facteurs de croissance analogue à l'insuline (par exemple IGF-1), facteurs de croissance mécaniques (MGFs) ;
- gonadotrophines (hCG, LH), interdites chez le sportif de sexe masculin seulement ;
- insuline ;
- corticotrophines.

A moins que le sportif puisse démontrer que la concentration était due à un état physiologique ou pathologique, un échantillon sera considéré comme contenant une substance interdite (selon la liste ci-dessus) lorsque la concentration de substance interdite ou de ses métabolites ou de tout autre rapport pertinent dans l'échantillon du sportif est supérieur aux valeurs normales chez l'humain et qu'une production endogène normale soit improbable.

Si le laboratoire peut démontrer, en se basant sur une méthode d'analyse fiable que la substance interdite est d'origine exogène, l'échantillon du sportif sera considéré comme contenant une substance interdite et sera rapporté comme un résultat d'analyse anormal.

En outre, la présence de substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires, de marqueur(s) diagnostique(s) ou de facteurs de libération d'une hormone apparaissant dans la liste ci-dessus, ou de tout autre résultat indiquant que la substance détectée est d'origine exogène (1), sera considérée comme indiquant l'usage d'une substance interdite et sera rapportée comme un résultat d'analyse anormal.

Classe S.3 – Bêta-2 agonistes

Tous les bêta-2 agonistes, y compris leurs isomères D- et L-, sont interdits. Cependant, le formotérol, le salbutamol (3), le salmétérol et la terbutaline sont permis par inhalation. Une justification médicale délivrée conformément à l'article 4 est requise.

Classe S.4 – Agents ayant une action anti-œstrogène

Les classes suivantes de substances anti-œstrogéniques sont interdites :

- inhibiteurs de l'aromatase, incluant sans s'y limiter : anastrozole, létrozole, aminogluthétimide, exémestane, formestane, testolactone ;
- modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, incluant sans s'y limiter : raloxifène, tamoxifène, torémifène ;
- autres substances anti-œstrogéniques, incluant sans s'y limiter : clomifène, cyclofénil, fulvestrant.

Classe S.5 – Diurétiques et autres agents masquants

Les agents masquants incluent, sans s'y limiter :

Diurétiques, épitestostérone, inhibiteurs de l'alpha-réductase (par exemple dutastéride et finastéride), probénécide, succédanés de plasma (par exemple albumine, dextran, hydroxyéthylamidon).

Les diurétiques incluent :

Acétazolamide, acide étacrynique, amiloride, bumétanide, canrénone, chlortalidone, furosémide, indapamide, métolazone, spironolactone, thiazides (par exemple bendrofluméthiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide), triamterène et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires (sauf la drospirénone, qui n'est pas interdite).

II. – Procédés interdits en permanence (en et hors compétition)

Les procédés suivants sont interdits :

M.1 – Amélioration du transfert d'oxygène

a) Dopage sanguin : le dopage sanguin est l'utilisation de produits sanguins autologues, homologues ou hétérologues, ou de globules rouges de toute origine.

b) Amélioration artificielle de la consommation, du transport ou de la libération d'oxygène, incluant sans s'y limiter les produits chimiques perfluorés, l'éfaproxiral (RSR 13) et les produits d'hémoglobine modifiée (par exemple les substituts de sang à base d'hémoglobine, les produits à base d'hémoglobines réticulées).

M.2 – Manipulation chimique et physique

a) La falsification ou la tentative de falsification, dans le but d'altérer l'intégrité et la validité des échantillons recueillis lors des contrôles antidopage est interdite. Cette catégorie comprend, sans s'y limiter, la cathétérisation, la substitution et/ou l'altération de l'urine.

b) Les perfusions intraveineuses sont interdites excepté dans le cadre légitime d'un traitement médical aigu.

M.3 – Dopage génétique

L'utilisation non thérapeutique de cellules, gènes, éléments génétiques, ou de la modulation de l'expression génique, ayant la capacité d'augmenter la performance sportive, est interdite.

III. – Classes des substances et procédés interdits en compétition

Outre les classes S.1 à S.5 et M.1 à M.3 définies ci-dessus, les classes suivantes sont interdites en compétition :

Classe S.6 – Stimulants

La classe S.6 comprend les substances interdites suivantes, ainsi que leurs isomères optiques (L et D) lorsqu'ils s'appliquent :

Adrafinil, adrénaline (4), amfépramone, amphénazole, amphétamine, amphétaminil, benzphétamine, bromantan, carphédone, cathine (5), clobenzorex, cocaïne, cropropamide, crotétamide, cyclazodone, diméthylamphétamine, éphédrine (6), étamivan, éthylamphétamine, étiléfrine, famprofazone, fenbutrazate, fencamfamine, fencamine, fénétylline, fenfluramine, fenproporex, furfénorex, heptaminol, isométheptène, levméthamphétamine, méclofenoxate, méfénorex, méphentermine, mésocarbe, méthamphétamine (D-), méthylènedioxyamphétamine, méthylènedioxyméthamphétamine, p-méthylamphétamine, méthyléphédrine (6), méthylphénidate, modafinil, nicéthamide, norfénéfrine, norfenfluramine, octopamine, ortétamine, oxilofrine, parahydroxyamphétamine, pémoline, pentétrazole, phendimétrazine, phenmétrazine, phenprométhamine, phentermine, prolintane, propylhexédrine, sélégiline, sibutramine, strychnine et autres substances possédant une structure chimique similaire ou des effets biologiques similaires.

Les substances suivantes figurant dans le Programme de surveillance 2006 (bupropion, caféine, phényléphrine, phénylpropanolamine, pipradol, pseudoéphédrine, synéphrine) ne sont pas considérées comme des substances interdites.

Classe S.7 – Narcotiques

Les substances interdites appartenant à la classe S.7 sont :

Buprénorphine, dextromoramide, diamorphine (héroïne), fentanyl et ses dérivés, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, oxymorphone, pentazocine, péthidine.

Classe S.8 – Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes (par exemple, le haschisch, la marijuana) sont interdits.

Classe S.9 – Glucocorticostéroïdes

Tous les glucocorticostéroïdes sont interdits lorsqu'ils sont administrés par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire. Leur utilisation nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4.

Toute autre voie d'administration nécessite une justification médicale délivrée conformément à l'article 4. Les préparations topiques utilisées pour traiter des affections auriculaires, buccales dermatologiques, nasales et ophtalmologiques ne sont pas interdites.

IV. – Classes des substances interdites dans certains sports

Classe P.1 – Alcool

L'alcool (éthanol) est interdit en compétition seulement, dans les sports suivants. La détection sera effectuée par éthylométrie et/ou analyse sanguine. Le seuil de violation est indiqué entre parenthèses :

- Aéronautique (FAI) (0,20 g/L) ;
- Automobile (FIA) (0,10 g/L) ;
- Billard (WCBS) (0,20 g/L) ;
- Boules (CMSB, IPC boules) (0,10 g/L) ;
- Karaté (WKF) (0,10 g/L) ;
- Motocyclisme (FIM) (0,10 g/L) ;
- Motonautique (UIM) (0,30 g/L) ;
- Pentathlon moderne (UIPM) (0,10 g/L) pour les épreuves comprenant du tir ;
- Tir à l'arc (FITA, IPC) (0,10 g/L).

Classe P.2 – Bêta-bloquants

A moins d'indication contraire, les bêta-bloquants sont interdits en compétition seulement, dans les sports suivants :

Aéronautique (FAI), automobile (FIA), billard (WCBS), bobsleigh (FIBT), boules (CMSB, IPC boules), bridge (FMB), curling (WCF), échecs (FIDE), gymnastique (FIG), lutte (FILA), motocyclisme (FIM), pentathlon moderne (UIPM) pour les épreuves comprenant du tir, quilles (FIQ), ski (FIS) pour le saut à skis, freestyle saut/halfpipe et le snowboard halfpipe/big air, tir (ISSF, IPC) (aussi interdits hors compétition), tir à l'arc (FITA, IPC) (aussi interdits hors compétition), voile (ISAF) pour les barreaux en match racing seulement.

Les bêta-bloquants incluent sans s'y limiter :

Acébutolol, alprénolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, bunolol, cartéolol, carvédilol, céliprolol, esmolol, labétalol, lévobunolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, oxprénolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

(1) Le terme « exogène » désigne une substance qui ne peut pas être habituellement produite naturellement par l'organisme humain.

(2) Le terme « endogène » désigne une substance qui peut être produite naturellement par l'organisme humain.

(3) Quelle que soit la forme de la justification médicale accordée conformément à l'article 4, une concentration de salbutamol (libre plus glucuronide) supérieure à 1 000 nanogrammes par millilitre d'urine sera considérée comme un résultat d'analyse anormal à moins que le sportif ne prouve que ce résultat anormal est consécutif à l'usage thérapeutique de salbutamol par voie inhalée.

(4) L'adrénaline, associée à des agents anesthésiques locaux, ou en préparation à usage local (par exemple par voie nasale ou ophtalmologique), n'est pas interdite.

(5) La cathine est interdite quand sa concentration dans l'urine est supérieure à 5 microgrammes par millilitre.

(6) L'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdites quand leur concentration respective dans l'urine est supérieure à 10 microgrammes par millilitre.

LOIS

LOI n° 2006-405 du 5 avril 2006 relative à la lutte contre le dopage et à la protection de la santé des sportifs (1)

NOR : MJSX0500007L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,
Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

CHAPITRE I^{er}

Organisation de la lutte contre le dopage

Article 1^{er}

Le premier alinéa de l'article L. 3611-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Pour garantir des conditions de pratique des activités physiques ou sportives conformes aux principes définis par l'article 1^{er} de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives, le ministre chargé des sports, en liaison avec les autres ministres et organismes intéressés, engage et coordonne les actions de prévention, de surveillance médicale, de recherche et d'éducation mises en œuvre avec le concours, notamment, des fédérations sportives agréées dans les conditions définies à l'article 16 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 précitée, pour assurer la protection de la santé des sportifs et lutter contre le dopage. »

Article 2

I. – L'intitulé du chapitre II du titre I^{er} du livre VI de la troisième partie du même code est ainsi rédigé : « Agence française de lutte contre le dopage ».

II. – L'article L. 3612-1 du même code est ainsi rédigé :

« *Art. L. 3612-1.* – I. – L'Agence française de lutte contre le dopage, autorité publique indépendante dotée de la personnalité morale, définit et met en œuvre les actions de lutte contre le dopage. A cette fin, elle coopère avec l'organisme international chargé de la lutte contre le dopage reconnu par le Comité international olympique et avec les fédérations sportives internationales.

« A cet effet :

« 1^o Elle définit un programme national annuel de contrôles.

« A cette fin, les administrations compétentes, les fédérations, groupements sportifs et établissements d'activités physiques ou sportives, ainsi que, sur sa demande, les sportifs, lui communiquent toutes informations relatives à la préparation, à l'organisation et au déroulement des entraînements, compétitions et manifestations sportives ; elle est informée des décisions prises par les fédérations en application de l'article L. 3634-1.

« Le programme national annuel de contrôles comprend des contrôles individualisés, mis en œuvre dans les conditions prévues à l'article L. 3632-2-3 ;

« 2^o Elle diligente les contrôles dans les conditions prévues aux articles L. 3632-2, L. 3632-2-1, L. 3632-2-2 et L. 3632-2-3 :

« a) Pendant les compétitions mentionnées à l'article 17 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives à l'issue desquelles sont délivrés des titres nationaux, régionaux ou départementaux ;

« b) Pendant les manifestations autorisées en vertu de l'article 18 de la même loi lorsque la fédération sportive délégataire décide que seuls ses règlements sont applicables au déroulement des épreuves ;

« c) Pendant les entraînements préparant aux compétitions ou manifestations sportives ;

« 3^o Elle peut, en coordination et avec l'accord de l'organisme international chargé de la lutte contre le dopage reconnu par le Comité international olympique ou d'une fédération sportive internationale, diligenter des contrôles dans les conditions prévues à l'article L. 3632-2-4 ;

« 4^o Elle est informée des faits de dopage portés à la connaissance de l'administration ou des fédérations sportives ;

« 5^o Elle réalise ou fait réaliser l'analyse des prélèvements effectués lors de contrôles ;

« 6^o Elle exerce un pouvoir disciplinaire dans les conditions prévues aux articles L. 3634-2 et L. 3634-3 ;

- « 7° Elle délivre les autorisations prévues par l'article L. 3622-3 ;
 - « 8° Elle est consultée sur tout projet de loi ou de règlement relatif à la lutte contre le dopage ;
 - « 9° Elle participe aux actions de prévention, d'éducation et de recherche mises en œuvre en matière de lutte contre le dopage ;
 - « 10° Elle est associée aux activités internationales dans le domaine de la lutte contre le dopage et apporte son expertise au ministre chargé des sports, notamment lors de l'élaboration de la liste des produits interdits mentionnée à l'article L. 3631-1 ;
 - « 11° Elle peut être consultée par les fédérations sportives sur les questions relevant de sa compétence ;
 - « 12° Elle adresse aux fédérations sportives des recommandations dans les matières relevant de sa compétence ;
 - « 13° Elle remet chaque année un rapport d'activité au Gouvernement et au Parlement. Ce rapport est rendu public.
- « Les missions de l'agence sont exercées par le collège, sauf disposition contraire.
- « II. – Les missions de contrôle, les missions d'analyse et les compétences disciplinaires ne peuvent être exercées par les mêmes personnes.
- « Pour l'exercice de ses missions de contrôle, l'agence peut faire appel aux services du ministère chargé des sports, dans des conditions définies par voie conventionnelle.
- « Elle peut effectuer des analyses pour le compte de tiers. »

Article 3

L'article L. 3612-2 du même code est ainsi modifié :

- 1° Dans les premier, dix-huitième et dix-neuvième alinéas, les mots : « Conseil de prévention et » sont remplacés par les mots : « collège de l'Agence française » ;
- 2° Dans le onzième alinéa, les mots : « un sportif de haut niveau désigné » sont remplacés par les mots : « une personne inscrite ou ayant été inscrite sur la liste des sportifs de haut niveau fixée en application de l'article 26 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 précitée, désignée » ;
- 3° Dans la première et la dernière phrases du quatorzième alinéa, et dans les quinzième et seizième alinéas, le mot : « conseil » est remplacé par les mots : « collège de l'agence » ;
- 4° Le début de la première phrase du dix-septième alinéa est ainsi rédigé : « Le président du collège, président de l'agence est nommé... *(le reste sans changement)*. » ;
- 5° L'avant-dernier alinéa est ainsi rédigé :
« Le collège de l'agence peut délibérer en formation disciplinaire composée d'au moins quatre membres et présidée par l'un des membres mentionnés au 1°. » ;
- 6° Dans le dernier alinéa, les mots : « du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage » sont remplacés par les mots : « de l'agence ».

Article 4

Après l'article L. 3612-2 du même code, il est inséré un article L. 3612-2-1 ainsi rédigé :

« *Art. L. 3612-2-1.* – L'Agence française de lutte contre le dopage dispose de services dirigés par le président et placés sous son autorité. Le secrétaire général est chargé du fonctionnement des services sous l'autorité du président. En cas de besoin, le conseiller à la Cour de cassation exerce les attributions du président.

« L'Agence française de lutte contre le dopage peut recruter des agents contractuels de droit public et des salariés de droit privé. »

Article 5

L'article L. 3612-3 du même code est ainsi modifié :

- 1° Avant le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :
« L'Agence française de lutte contre le dopage dispose de l'autonomie financière. Son budget est arrêté par le collège. » ;
- 2° Le premier alinéa est remplacé par six alinéas ainsi rédigés :
« Les ressources de l'Agence française de lutte contre le dopage comprennent :
« a) Les subventions de l'Etat ;
« b) Les revenus des prestations qu'elle facture ;
« c) Les autres ressources propres ;
« d) Les dons et legs.

« Les dispositions de la loi du 10 août 1922 relative à l'organisation du contrôle des dépenses engagées ne sont pas applicables à leur gestion. » ;

3° Le deuxième alinéa est ainsi modifié :

a) Dans la première phrase, les mots : « du Conseil de prévention et » sont remplacés par les mots : « de l'Agence française » ;

b) Dans la dernière phrase, les mots : « du conseil » sont remplacés par les mots : « de l'agence » ;

4° Dans le dernier alinéa, les mots : « le conseil » sont remplacés par les mots : « l'agence ».

Article 6

I. – L'article L. 3613-1 du même code est ainsi modifié :

1° Dans les premier et quatrième alinéas, les mots : « et de lutte contre le » sont remplacés par le mot : « du » ;

2° La deuxième phrase du premier alinéa est complétée par les mots : « ou susceptibles d'y recourir » ;

3° Le troisième alinéa est ainsi rédigé :

« Les personnes mentionnées à l'article L. 3634-3-1 doivent bénéficier d'au moins un entretien avec un médecin dans l'une de ces antennes. Cet entretien est validé par la délivrance d'une attestation. »

II. – Le deuxième alinéa de l'article L. 3621-1 du même code est complété par les mots : « , avec l'appui des antennes médicales de prévention du dopage ».

Article 7

L'article L. 3622-3 du même code est ainsi rédigé :

« Art. L. 3622-3. – Le sportif participant à des compétitions ou manifestations mentionnées au 2° du I de l'article L. 3612-1 fait état de sa qualité lors de toute consultation médicale qui donne lieu à prescription.

« Si le praticien prescrit des substances ou des procédés dont l'utilisation est interdite en application de l'article L. 3631-1, le sportif n'encourt pas de sanction disciplinaire s'il a reçu une autorisation, accordée pour usage à des fins thérapeutiques, de l'agence. Cette autorisation est délivrée après avis conforme d'un comité composé de médecins placé auprès d'elle.

« Lorsque la liste mentionnée à l'article L. 3631-1 le prévoit, cette autorisation est réputée acquise dès réception de la demande par l'agence, sauf décision contraire de sa part. »

Article 8

Le dernier alinéa de l'article L. 3631-1 du même code est ainsi rédigé :

« La liste des substances et procédés mentionnés au présent article est celle qui est élaborée en application de la convention contre le dopage signée à Strasbourg le 16 novembre 1989 ou de tout accord ultérieur qui aurait le même objet et qui s'y substituerait. La liste est publiée au *Journal officiel*. »

Article 9

L'article L. 3632-1 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi modifié :

a) Les mots : « diligentés par le ministre chargé des sports » sont remplacés par les mots : « diligentés par l'Agence française de lutte contre le dopage » ;

b) Après le mot : « fédérations », sont insérés les mots : « à l'agence pour les entraînements, manifestations et compétitions mentionnés au 2° du I de l'article L. 3612-1 » ;

c) Les mots : « médecins agréés par le ministre chargé des sports et assermentés » sont remplacés par les mots : « personnes agréées par l'agence et assermentées » ;

2° Dans le deuxième alinéa, les mots : « Ces agents et médecins agréés » sont remplacés par le mot : « Ils ».

Article 10

L'article L. 3632-2 du même code est remplacé par cinq articles L. 3632-2, L. 3632-2-1, L. 3632-2-2, L. 3632-2-3 et L. 3632-2-4 ainsi rédigés :

« Art. L. 3632-2. – Les opérations de contrôle sont diligentées par le directeur du département des contrôles de l'Agence française de lutte contre le dopage. Les personnes mentionnées à l'article L. 3632-1 ayant la qualité de médecin peuvent procéder à des examens médicaux cliniques et à des prélèvements biologiques destinés à mettre en évidence l'utilisation de procédés prohibés ou à déceler la présence dans l'organisme de substances interdites. Les personnes mentionnées à l'article L. 3632-1 qui n'ont pas la qualité de médecin peuvent également procéder à ces prélèvements biologiques. Seules celles des personnes mentionnées à l'article L. 3632-1 qui ont la qualité de médecin ou d'infirmier peuvent procéder à des prélèvements sanguins.

« Les contrôles donnent lieu à l'établissement de procès-verbaux qui sont transmis à l'agence et à la fédération intéressée. Un double en est laissé aux parties intéressées.

« *Art. L. 3632-2-1.* – Les contrôles sont réalisés dans les conditions suivantes :

« 1° Dans le cadre du programme national annuel de contrôles mentionné au 1° du I de l'article L. 3612-1, ou à la demande d'une fédération sportive :

« *a)* Dans tout lieu où se déroule un entraînement, une compétition ou une manifestation mentionnés au 2° du I de l'article L. 3612-1, dans tout établissement dans lequel sont pratiquées des activités physiques ou sportives mentionné à l'article L. 463-3 du code de l'éducation, ainsi que dans leurs annexes ;

« *b)* Lorsque l'entraînement du sportif ne se déroule pas habituellement dans l'un des lieux mentionnés au *a*, dans tout autre lieu choisi avec l'accord du sportif permettant d'assurer le respect de son intimité ou, à sa demande, à son domicile ;

« 2° Dans les cas prévus au 1°, le sportif licencié est convoqué par la personne chargée de procéder au prélèvement. Lorsque le sportif ne s'entraîne pas dans un lieu fixe, la convocation peut être adressée par tout moyen permettant de garantir son origine et sa réception, pendant les périodes d'entraînement.

« *Art. L. 3632-2-2.* – Dans l'exercice de leur mission de contrôle, les personnes mentionnées à l'article L. 3632-1 ne peuvent accéder aux lieux mentionnés à l'article L. 3632-2-1 qu'entre 6 heures et 21 heures ou à tout moment dès lors qu'ils sont ouverts au public ou qu'une compétition ou une manifestation sportive ou un entraînement y préparant est en cours. Un contrôle réalisé au domicile d'un sportif ne peut avoir lieu qu'entre 6 heures et 21 heures.

« Elles peuvent être assistées, à leur demande, par un membre délégué de la fédération sportive compétente.

« Elles peuvent demander la communication de toute pièce ou de tout document utile, en prendre copie et recueillir les observations des intéressés.

« Seuls des médecins peuvent recueillir les informations à caractère médical.

« Dans le cas où les opérations de contrôle sont envisagées en vue de la recherche d'infractions, le procureur de la République en est préalablement informé et peut s'y opposer. Les procès-verbaux établis à la suite de ces opérations de police judiciaire lui sont remis dans les cinq jours suivant leur établissement. Une copie des procès-verbaux est également remise à l'intéressé.

« *Art. L. 3632-2-3.* – Pour mettre en œuvre les contrôles individualisés mentionnés à l'article L. 3612-1, le directeur des contrôles désigne les personnes qui doivent transmettre à l'Agence française de lutte contre le dopage les informations propres à permettre leur localisation pendant les périodes d'entraînement ainsi que le programme des compétitions ou manifestations mentionnées au 2° du I de l'article L. 3612-1 auxquelles elles participent. Ces informations peuvent faire l'objet d'un traitement informatisé par l'agence, en vue d'organiser des contrôles. Ce traitement automatisé portant sur les données relatives à la localisation individuelle des sportifs est autorisé par décision du collège de l'agence prise après avis motivé et publié de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

« Ces personnes sont choisies parmi, d'une part, celles qui sont inscrites sur les listes de sportifs de haut niveau fixées en application de l'article 26 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives et, d'autre part, les sportifs professionnels licenciés des fédérations sportives agréées.

« *Art. L. 3632-2-4.* – L'Agence française de lutte contre le dopage peut, en coordination et avec l'accord de l'organisme international chargé de la lutte contre le dopage reconnu par le Comité international olympique ou d'une fédération sportive internationale, diligenter des contrôles à l'occasion des compétitions ou des manifestations sportives organisées ou autorisées par une fédération sportive autres que celles mentionnées au 2° du I de l'article L. 3612-1. Dans ce cas, les contrôles sont réalisés dans les conditions prévues à l'article L. 3632-2, au *a* du 1° de l'article L. 3632-2-1 et à l'article L. 3632-2-2. Ils ne peuvent donner lieu à l'engagement d'une procédure disciplinaire de la part de l'agence ou de la fédération sportive délégataire. »

Article 11

L'article L. 3632-3 du même code est ainsi rédigé :

« *Art. L. 3632-3.* – Le refus de se soumettre aux contrôles prévus aux articles L. 3632-2, L. 3632-2-1 et L. 3632-2-2, ou de se conformer à leurs modalités, est passible des sanctions administratives prévues par les articles L. 3634-1, L. 3634-2 et L. 3634-3. »

Article 12

L'article L. 3632-4 du même code est ainsi rédigé :

« *Art. L. 3632-4.* – Les analyses des prélèvements effectués par l'Agence française de lutte contre le dopage sont réalisées sous la responsabilité scientifique et technique du directeur du département des analyses.

« Pour ces analyses, l'agence peut faire appel à d'autres laboratoires dans des conditions prévues par décret en Conseil d'Etat.

« Le département des analyses assure également des activités de recherche. »

Article 13

L'article L. 3632-5 du même code est ainsi modifié :

1° Dans le premier alinéa, les mots : « L. 3632-4, les agents et médecins mentionnés » sont remplacés par les mots : « L. 3632-2-1 auxquels elles ont accès, pour l'exercice des missions de police judiciaire, dans les conditions définies à l'article L. 3632-2-2, les personnes mentionnées » ;

2° Dans la première phrase du dernier alinéa, les mots : « agents et médecins » sont remplacés par les mots : « personnes mentionnées à l'article L. 3632-1 ».

Article 14

Dans l'article L. 3632-7 du même code, les mots : « , selon les dispositions des articles L. 3632-2 et L. 3632-3, » sont supprimés.

Article 15

I. – Les trois premiers alinéas de l'article L. 3634-1 du même code sont remplacés par quatre alinéas ainsi rédigés :

« Les sportifs licenciés ou les membres licenciés de groupements sportifs affiliés à des fédérations sportives qui, soit à l'occasion des entraînements, compétitions ou manifestations mentionnés au 2° du I de l'article L. 3612-1, soit à l'occasion du contrôle individualisé mentionné à l'article L. 3632-2-1, ont contrevenu aux dispositions des articles L. 3631-1, L. 3631-3 et L. 3632-3, encourent des sanctions disciplinaires.

« Ces sanctions sont prononcées par les fédérations sportives agréées dans les conditions fixées à l'article 16 de la loi n° 84-610 du 16 juillet 1984 relative à l'organisation et à la promotion des activités physiques et sportives.

« A cet effet, les fédérations adoptent dans leur règlement des dispositions définies par décret en Conseil d'Etat et relatives aux contrôles organisés en application du présent titre, ainsi qu'aux procédures disciplinaires et aux sanctions applicables, dans le respect des droits de la défense.

« Ce règlement dispose que l'organe disciplinaire de première instance de ces fédérations se prononce, après que l'intéressé a été mis en mesure de présenter ses observations, dans un délai de dix semaines à compter de la date à laquelle l'infraction a été constatée. Il prévoit également que, faute d'avoir statué dans ce délai, l'organe disciplinaire de première instance est dessaisi de l'ensemble du dossier. Le dossier est alors transmis à l'instance disciplinaire d'appel qui rend, dans tous les cas, sa décision dans un délai maximum de quatre mois à compter de la même date. »

II. – Le dernier alinéa du même article L. 3634-1 est supprimé.

Article 16

L'article L. 3634-2 du même code est ainsi rédigé :

« *Art. L. 3634-2.* – En cas d'infraction aux dispositions des articles L. 3631-1, L. 3631-3 et L. 3632-3, l'Agence française de lutte contre le dopage exerce un pouvoir de sanction disciplinaire dans les conditions suivantes :

« 1° Elle est compétente pour infliger des sanctions disciplinaires aux personnes non licenciées participant à des entraînements, des compétitions ou des manifestations mentionnés au 2° du I de l'article L. 3612-1 ;

« 2° Elle est compétente pour infliger des sanctions disciplinaires aux personnes relevant du pouvoir disciplinaire d'une fédération sportive lorsque celle-ci n'a pas statué dans les délais prévus à l'article L. 3634-1. Dans ce cas, elle est saisie d'office dès l'expiration de ces délais ;

« 3° Elle peut réformer les décisions prises en application de l'article L. 3634-1. Dans ce cas, l'agence se saisit dans un délai d'un mois suivant la date à laquelle elle a été informée de ces décisions en application du quatrième alinéa du I de l'article L. 3612-1 ;

« 4° Elle peut décider l'extension d'une sanction disciplinaire prononcée par une fédération aux activités de l'intéressé relevant des autres fédérations, de sa propre initiative ou à la demande de la fédération ayant prononcé la sanction.

« La saisine de l'agence est suspensive. »

Article 17

L'article L. 3634-3 du même code est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est ainsi rédigé :

« L'Agence française de lutte contre le dopage, dans l'exercice de son pouvoir de sanction, conformément à l'article L. 3634-2, peut prononcer : » ;

2° Les deux derniers alinéas sont ainsi rédigés :

« A la demande d'un sportif susceptible d'être sanctionné ou de sa propre initiative, l'agence peut, si elle ne s'estime pas suffisamment éclairée au vu des pièces du dossier, proposer à l'intéressé de se soumettre à une expertise en vue de déterminer s'il a respecté les dispositions de l'article L. 3631-1.

« L'expertise est réalisée par un expert choisi par le sportif intéressé sur une liste établie par l'agence. Les résultats de l'expertise sont communiqués à l'agence et à l'intéressé, qui peut présenter des observations. Les frais de l'expertise sont à la charge de l'agence. »

Article 18

Après l'article L. 3634-3 du même code, il est inséré un article L. 3634-3-1 ainsi rédigé :

« *Art. L. 3634-3-1.* – Lorsqu'un sportif sanctionné en application de l'article L. 3634-1 ou de l'article L. 3634-2 sollicite la restitution, le renouvellement ou la délivrance d'une licence sportive, la fédération compétente subordonne cette restitution, ce renouvellement ou cette délivrance à la production d'une attestation délivrée par une antenne médicale de prévention du dopage à l'issue d'un entretien entre un médecin et l'intéressé.

« A l'occasion de cet entretien, le médecin peut proposer au sportif le suivi mentionné à l'article L. 3613-1. »

Article 19

Dans l'article L. 3634-4 du même code, les mots : « du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage » sont remplacés par les mots : « de l'Agence française de lutte contre le dopage ».

Article 20

Le 8° de l'article L. 311-4 du code de justice administrative est ainsi rédigé :

« 8° De l'article L. 3634-4 du code de la santé publique contre les décisions de sanction de l'Agence française de lutte contre le dopage ; ».

CHAPITRE II

Surveillance médicale des sportifs

Article 21

Le premier alinéa de l'article L. 3622-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« La première délivrance d'une licence sportive est subordonnée à la production d'un certificat médical attestant l'absence de contre-indication à la pratique de l'activité physique ou sportive pour laquelle elle est sollicitée. Un renouvellement régulier du certificat médical peut être exigé par la fédération en fonction de l'âge du sportif et de la discipline. Pour certaines disciplines, dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés des sports et de la santé au regard des risques qu'elles présentent pour la sécurité ou la santé des pratiquants, ce certificat médical ne peut être délivré que dans les conditions prévues au même arrêté. L'arrêté précise la fréquence du renouvellement de ce certificat médical. »

Article 22

L'article L. 3622-2 du même code est ainsi modifié :

1° Les mots : « certifiée conforme » sont supprimés ;

2° Sont ajoutés deux alinéas ainsi rédigés :

« Le médecin chargé, au sein de la fédération sportive, de coordonner les examens requis dans le cadre de la surveillance médicale particulière prévue à l'article L. 3621-2 peut établir un certificat de contre-indication à la participation aux compétitions sportives au vu des résultats de cette surveillance médicale.

« Ce certificat est transmis au président de la fédération, qui suspend la participation de l'intéressé aux compétitions sportives organisées ou autorisées par ladite fédération jusqu'à la levée par le médecin de la contre-indication. »

Article 23

I. – Après le titre III du livre VI de la troisième partie du même code, il est inséré un titre IV ainsi rédigé :

« TITRE IV

« LUTTE CONTRE LE DOPAGE ANIMAL

« *Art. L. 3641-1.* – L'Agence française de lutte contre le dopage définit et met en œuvre les actions énoncées à l'article L. 3612-1 pour lutter contre le dopage animal.

« *Art. L. 3641-2.* – Il est interdit d'administrer ou d'appliquer aux animaux, au cours des compétitions et manifestations sportives organisées ou autorisées par les fédérations concernées, ou en vue d'y participer, des substances ou procédés de nature à modifier artificiellement leurs capacités ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété.

« La liste des substances ou procédés mentionnés au présent article est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés des sports, de la santé et de l'agriculture.

« *Art. L. 3641-3.* – I. – Il est interdit de faciliter l'administration des substances mentionnées à l'article L. 3641-2 ou d'inciter à leur administration, ainsi que de faciliter l'application des procédés mentionnés au même article ou d'inciter à leur application.

« Il est interdit de prescrire, de céder ou d'offrir un ou plusieurs procédés ou substances mentionnés à l'article L. 3641-2.

« II. – Il est interdit de soustraire un animal ou de s'opposer par quelque moyen que ce soit aux mesures de contrôle prévues par le présent titre.

« *Art. L. 3641-4.* – Les dispositions du chapitre II du titre III du présent livre s'appliquent aux contrôles et constats des infractions en matière de dopage animal dans les conditions prévues par le décret en Conseil d'Etat mentionné à l'article L. 3641-8.

« Pour l'application des dispositions de l'alinéa précédent, seules les personnes, mentionnées à l'article L. 3632-1, ayant la qualité de vétérinaire et répondant aux conditions d'exercice fixées par les articles L. 241-1 et suivants du code rural, peuvent procéder à des prélèvements et examens cliniques et biologiques sur tout animal, destinés à mettre en évidence l'utilisation de procédés prohibés ou à déceler la présence dans l'organisme de substances interdites.

« *Art. L. 3641-5.* – I. – Les dispositions de l'article L. 3633-1 sont applicables aux infractions prévues au présent titre.

« II. – 1. Les infractions aux dispositions de l'article L. 3641-2 et du I de l'article L. 3641-3 sont punies de cinq ans d'emprisonnement et d'une amende de 75 000 €.

« 2. L'infraction aux dispositions du II de l'article L. 3641-3 est punie de six mois d'emprisonnement et de 7 500 € d'amende.

« III. – La tentative des délits prévus au présent titre est punie des mêmes peines.

« IV. – Les personnes physiques reconnues coupables des délits prévus à l'article L. 3641-2 et au I de l'article L. 3641-3 encourent également les peines complémentaires prévues à l'article L. 3633-5.

« V. – Les personnes morales peuvent être déclarées responsables dans les conditions prévues à l'article 121-2 du code pénal des délits prévus au présent titre.

« Elles encourent les peines prévues à l'article L. 3633-6 du présent code.

« *Art. L. 3641-6.* – I. – Une fédération sportive agréée ou l'Agence française de lutte contre le dopage peut interdire au propriétaire ou à l'entraîneur d'un animal auquel a été administrée une substance prohibée ou appliqué un procédé interdit de faire participer son animal provisoirement, temporairement ou définitivement aux compétitions et manifestations mentionnées à l'article L. 3641-2 dans les conditions prévues au chapitre IV du titre III du présent livre.

« Le propriétaire ou l'entraîneur de cet animal présente ses observations dans le cadre de la procédure disciplinaire prévue par le même chapitre. Il peut également demander une nouvelle expertise.

« II. – Le propriétaire, l'entraîneur et, le cas échéant, le cavalier qui ont enfreint ou tenté d'enfreindre les dispositions du présent titre encourent les sanctions administratives suivantes :

« 1° Une interdiction temporaire ou définitive de participer aux compétitions et manifestations mentionnées à l'article L. 3641-2 ;

« 2° Une interdiction temporaire ou définitive de participer directement ou indirectement à l'organisation et au déroulement des compétitions ou manifestations sportives mentionnées à l'article L. 3641-2 et aux entraînements y préparant ;

« 3° Lorsqu'ils sont licenciés d'une fédération sportive agréée, une interdiction temporaire ou définitive d'exercer les fonctions définies à l'article L. 363-1 du code de l'éducation.

« Ces sanctions sont prononcées dans les conditions prévues par le chapitre IV du titre III du présent livre par une fédération sportive agréée ou par l'Agence française de lutte contre le dopage.

« *Art. L. 3641-7.* – L'Agence française de lutte contre le dopage exerce les missions qui lui sont confiées par le présent titre, dans les conditions suivantes :

« 1° Une personnalité ayant compétence en médecine vétérinaire participe aux délibérations du collège relatives à la lutte contre le dopage animal ;

« 2° Pour l'application des dispositions de l'article L. 3641-6, le collège de l'agence délibère en formation disciplinaire composée d'au moins quatre de ses membres, dont la personnalité mentionnée au 1° du présent article, et sous la présidence de l'un des membres désignés au 1° de l'article L. 3612-2 ;

« 3° Cette personnalité est désignée par le président de l'Académie vétérinaire de France, dans les conditions prévues à l'article L. 3612-2 pour la désignation et le renouvellement des membres du collège ;

« 4° Le renouvellement du mandat de cette personnalité intervient en même temps que celui du membre du collège désigné par le président de l'Académie nationale de médecine.

« *Art. L. 3641-8.* – Sauf disposition contraire, les modalités d'application du présent titre sont fixées par décret en Conseil d'Etat. »

II. – La loi n° 89-432 du 28 juin 1989 relative à la répression du dopage des animaux participant à des manifestations et compétitions sportives est abrogée.

III. – Le premier mandat de la personnalité mentionnée à l'article L. 3641-7 du code de la santé publique ne peut excéder six ans. Son terme est fixé par le décret de telle manière que le renouvellement intervienne en même temps que celui du membre du collège de l'Agence française de lutte contre le dopage désigné par l'Académie nationale de médecine.

CHAPITRE III

Dispositions diverses et transitoires

Article 24

I. – Les articles L. 3613-3, L. 3622-6 et L. 3631-2 du code de la santé publique sont abrogés.

II. – Dans l'article L. 3622-7 du même code, les mots : « et notamment les modalités de la transmission de données individuelles prévues à l'article L. 3622-6 et les garanties du respect de l'anonymat des personnes qui s'y attachent » sont supprimés.

Article 25

I. – Sous réserve du V du présent article, la présente loi entre en vigueur le jour suivant la publication au *Journal officiel* du décret en Conseil d'Etat prévu par l'article L. 3612-4 du code de la santé publique et au plus tard le 1^{er} février 2006.

II. – A compter de la date d'entrée en vigueur prévue au I, l'Agence française de lutte contre le dopage assume en lieu et place du Laboratoire national de dépistage du dopage, d'une part, et du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage, d'autre part, les droits et obligations de l'employeur vis-à-vis de ses personnels.

Les biens, droits et obligations du Laboratoire national de dépistage du dopage et du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage sont transférés à l'agence. Ces transferts ne donnent lieu à aucune indemnité, droit, taxe, salaire ou honoraires.

III. – Les membres du Conseil de prévention et de lutte contre le dopage, en fonction à la date de publication de la présente loi, sont membres du collège de l'Agence française de lutte contre le dopage pour la durée de leur mandat restant à courir.

IV. – Les procédures de sanction devant le Conseil de prévention et de lutte contre le dopage en cours à la date de la première réunion du collège de l'Agence française de lutte contre le dopage sont poursuivies de plein droit devant l'agence.

V. – Les dispositions des articles 7, 8, 21, 22 et 24 entrent en vigueur à compter de la publication de la présente loi.

Pour l'application de ces dispositions, le Conseil de prévention et de lutte contre le dopage exerce les fonctions dévolues à l'Agence française de lutte contre le dopage.

Article 26

La présente loi est applicable à Mayotte.

Article 27

Le Gouvernement est autorisé, dans les conditions prévues à l'article 38 de la Constitution, à prendre par ordonnance, dans le domaine de compétence de l'Etat, les mesures de nature législative relatives aux interdictions, au contrôle et au constat des infractions, ainsi qu'aux sanctions qui sont nécessaires à l'application de la réglementation édictée par les institutions de la Nouvelle-Calédonie en matière de lutte contre le dopage et de protection de la santé des sportifs.

L'ordonnance est prise dans un délai de dix-huit mois à compter de la promulgation de la présente loi.

Le projet de loi portant ratification de cette ordonnance sera déposé devant le Parlement au plus tard six mois à compter de sa publication.

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 5 avril 2006.

JACQUES CHIRAC

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,
DOMINIQUE DE VILLEPIN

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PASCAL CLÉMENT

Le ministre de la santé et des solidarités,
XAVIER BERTRAND

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
DOMINIQUE BUSSEREAU

*Le ministre de la jeunesse, des sports
et de la vie associative,*
JEAN-FRANÇOIS LAMOUR

(1) *Travaux préparatoires* : loi n° 2006-405.

Assemblée nationale :

Projet de loi n° 2100 ;

Rapport de M. Dominique Juillot, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 2181 ;

Discussion le 30 mars 2005 et adoption le 6 avril 2005.

Sénat :

Projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale, n° 284 (2004-2005) ;

Rapport de M. Alain Dufaut, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 12 (2005-2006) ;

Discussion et adoption le 19 octobre 2005.

Assemblée nationale :

Projet de loi, modifié par le Sénat, n° 2611 rectifié ;

Rapport de M. Dominique Juillot, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 2966 ;

Discussion et adoption le 23 mars 2006.

3.7. Monographies

3.7.1. Opioides

Monographie générale des opioïdes

Buprénorphine

Codéine

Hydromorphone

Méthadone

Oxycodone

Tramadol

Conditions de prescription et délivrance des opioïdes

Opiïdes

Pharmacologie

Trois principaux types de récepteurs aux opioïdes :

- mu : analgésie par action au niveau du tronc cérébral, euphorie, régulation du volume courant respiratoire, constipation, toux.
- delta : euphorie, régulation du système respiratoire, convulsions, toux
- kappa : analgésie par action au niveau médullaire, sédation, myosis, dysphorie, hallucinations, diurèse, toux. Les agonistes kappa diminuent la libération de dopamine dans ces mêmes régions.

Il existe également des récepteurs au morphine-6-glucuronide, ORL1 (Opioid Receptor Like), et ORL2

L'activation de ces récepteurs augmente la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens en inhibant les afférences GABA qui inhibent le système dopaminergique.

Propriétés antitussives, histaminolib ratrices, anticholinergiques plus ou moins marquées selon les produits.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique forte à très forte qui passe par plusieurs stades : initiation, puis usage habituel, et usage compulsif qui serait lié à l'activation du système antiopioïde.

Le **syndrome de sevrage** ne met pas en jeu le pronostic vital. Il débute par des bâillements, mydriase, rhinorrhée, sueur, larmoiements, puis agitation, insomnie, tremblements, myoclonie, douleurs musculaires et articulaires, alternance de bouffées de chaleur avec vasodilatation et de frissons avec pilo rection, anorexie, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, éjaculations spontanées, polypnée, tachycardie et hypertension. La sévérité dépend du métabolisme de la substance, de la dose journalière, de la régularité et de la durée des prises, de facteurs psychologiques. Il dure de 5 à 10

jours sans traitement. Il est lié en partie à une hypersensibilité des récepteurs noradrénergiques. Voir critères diagnostiques du sevrage opiacé du DSM IV.

S'orienter vers:

- intoxication concomitante par benzodiazépines, barbituriques et/ou alcool lorsqu'il y a en plus un syndrome confusionnel
- intoxication concomitante par cocaïne et/ou amphétamine lorsqu'il y a en plus une agitation marquée, une paranoïa, des mouvements stéréotypés
- sevrage concomitant en benzodiazépines et/ou alcool lorsqu'il y a en plus une forte angoisse et/ou des hallucinations.

La **tolérance** est habituelle, elle développe surtout vis à vis des effets analgésiques, sédatifs, euphorisants, dépresseurs respiratoires, peu vis à vis de la constipation, et du myosis. Tolérance croisée habituelle (entre agonistes mu complets). Certains sujets vont jusqu'à endurer un syndrome de sevrage pour pouvoir ensuite retrouver les effets initiaux. Résulterait d'une phosphorylation du récepteur mu. Le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs passe par une activation des récepteurs NMDA du glutamate.

Populations à risques : sujets avec une personnalité antisociale, et des accidents précoces d'intégration, patients algiques chroniques, professions de santé ayant un accès facile aux produits.

Signes d'imprégnation

Voir critères diagnostiques d'intoxication du DSM IV.

Myosis serré, par stimulation du noyau oculomoteur, supprimé par l'atropine.

Voix pâteuse.

Démarche ralentie.

Prurit.

Inclinaison de la tête par relâchement musculaire.

Risques

Immédiats

Somnolence, incoordination, augmentation du temps de réaction, troubles du jugement.

Dépression respiratoire : diminution de la fréquence et parfois respiration de Cheyne-Stockes.

Hypotension et bradycardie, surtout en cas d'utilisation de la voie IV.

Révélution ou prolongation de crise de colique hépatique par contraction du sphincter d'Oddi.

Vomissements par stimulation de l'area postrema, surtout lors des premières administrations, antagonisés par les neuroleptiques. Vomissements majorés en cas de lithiase biliaire.

Prurit, flush, urticaire et bronchoconstriction liés à une histamino-libération.

Rétention urinaire.

Décès par overdose.

Liés à une utilisation chronique

Risques infectieux liés aux injections intraveineuses.

Troubles psychiatriques:

- Irritabilité, impulsivité
- Épisodes anxio-dépressifs
- État dépressif majeur 90 % des sujets, avec risque suicidaire (10 à 20 % des sujets dépendants tentent de se suicider), aggravé par la consommation associée d'alcool ou de psychostimulants, par la marginalisation.
- Manifestations psychotiques
- Syndrome déficitaire

Autres :

- Constipation par mécanisme périphérique et central, peu sujette au phénomène de tolérance.
- Dénutrition.

- Risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.
- Rétention urinaire par augmentation du tonus sphinctérien et diminution de la contractilité du detrusor (sujet à une tolérance).
- SIADH.
- Aménorrhée, troubles de la libido et de l'érection par diminution des sécrétions de LH, FSH et LHRH, et augmentation de la sécrétion de prolactine.
- Hyperglycémie.
- Hypothermie.
- Infarctus cérébral, hémorragie cérébrale, ou sous-arachnoïdienne.
- Troubles de la réponse immunitaire humorale et cellulaire.
- *Effet sur le métabolisme des os : inhibition du fonctionnement des ostéoblastes.*

Grossesse

Il ne semble pas y avoir d'augmentation du taux de malformations par rapport à la population générale. L'alternance intoxication-sevrage expose à un risque majoré d'avortements, de prématurité. Responsabilité conjuguée des excipients, de la malnutrition, des complications infectieuses, du mauvais suivi obstétrical. Le sevrage lors du premier trimestre peut induire un avortement, lors du troisième trimestre un accouchement prématuré. L'arrêt brutal est contre-indiqué: continuer ou instaurer un traitement de substitution.

Risque de contamination du fœtus par le VIH.

En cas de problème social orienter la mère dès le début de la grossesse vers un Centre de Protection Maternelle et Infantile.

Passage de la BHE plus important chez le nourrisson, donc risque de convulsion, de vomissement et de dépression respiratoire accrus.

Syndrome de sevrage du nouveau-né de mère dépendante :

Prévenir la maternité au moment de l'accouchement.

Syndrome de sevrage : irritabilité, pleurs, tremblements, hyperreflectivité, polypnée, diarrhée, hyperréactivité, vomissements, reniflements, bâillements, hoquet, fièvre, faible succion au sein et faible prise de poids.

Évaluation clinique à l'aide du score de Finnegan.

Prise en charge : il n'existe pas de consensus en matière de prise en charge du syndrome d'abstinence néo-natale de l'enfant né de mère pharmacodépendante aux opiacés.

- *Traitement non pharmacologique : nursing par la mère, éviter les stimulations sonores et visuelles, environnement peu éclairé, petits repas fréquents et observation.*

- *Traitement symptomatique par sédation :*
 - *Phénobarbital 10 à 20 mg/kg en une prise (dose de charge par voie IM) pour traiter les convulsions associées au syndrome de sevrage. Le relais se fait à 48 heures en général avec une dose de maintien de 3 à 5 mg/kg/jour. Surtout utilisé lorsque la mère a été dépendante à plusieurs substances, dont les benzodiazépines.*
 - *Diazépam 0,5 mg/kg/j, utilisé au cours de la diminution des doses de morphiniques. Il peut traiter les trémulations, et surtout, calmer les convulsions.*

Ces traitements, qui mettent l'enfant en état de sédation, demandent une surveillance particulière de la respiration (effet dépresseur respiratoire), surveillance qui ne doit pas être relâchée avant une quinzaine à une vingtaine de jours.

- *Traitement pharmacologique avec les opiacés :*
 - *solution buvable de morphine 0,02 à 0,04 mg/kg toutes les 4 à 6 heures, augmenter par paliers de 0,02 mg/kg jusqu'à atteindre la dose adéquate*
 - *méthadone*
 - *Elixir parégorique®*
 - *Teinture d'Opium (prudence car effets des alcaloïdes peu prévisibles)*

Traitement maintenu pendant 3 à 5 jours puis diminution progressive avec observation rigoureuse. La morphine permet d'obtenir un traitement moins long

qu'avec les autres molécules et un gain de poids supérieur (mieux vaut utiliser un agoniste mu pur).

Effets recherchés

Flash : sensation de plaisir intense avec euphorie, avec réchauffement cutané, hypotension et bradycardie.

Puis ralentissement psychomoteur avec sensation de bien être, rêverie.

Prise en charge

Voir la conférence de consensus "Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés".

Le motif des premières consultations est le soulagement immédiat de la souffrance et non pas la prise en charge de la dépendance.

Plusieurs entretiens sont nécessaires afin d'établir un contrat de soins entre le patient et le médecin : but, modalités, date de sevrage.

Sevrage en milieu hospitalier

- avec utilisation d'un agoniste opiacé à longue durée d'action tel que la méthadone ou le Dextropropoxyphène. Augmentation des doses de méthadone jusqu'à la régression des symptômes de sevrage. Puis régression progressive des doses sur 3 à 5 semaines.

- sans agoniste mais avec traitement symptomatique :

- anxiolyse par benzodiazépines à demi-vie longue ou neuroleptiques,
- antalgie par aspirine et/ou paracétamol et/ou spasmolytiques,
- réduction des diarrhées par lopéramide,
- réduction des nausées par métoclopramide,
- réduction des symptômes adrénergiques (agitation, irritabilité,

larmoiements, rhinorrhée, transpiration) par la clonidine alpha 2 agoniste (n'a pas l'AMM pour cette indication). EI : sédation, hypotension. Peu d'effets sur l'anxiété.

Traitement pendant 8 jours environ.

- électrostimulation cérébrale transcutanée par courant de Limoge qui réduit de moitié les symptômes de sevrage et qui augmente la rétention en traitement.
- précipitation par la naloxone ou la buprénorphine, qui à l'avantage de chasser les agonistes de leur récepteurs et de réduire la durée du sevrage à 2 jours, au prix de symptômes très sévères, qui nécessitent une sédation lourde voire une anesthésie, et un monitoring dans un service de réanimation.

L'intensité des symptômes est fonction de l'anticipation anxieuse éprouvée par le patient au moment de l'admission, qu'il convient de réduire au maximum.

L'apparition de convulsions doit faire évoquer un sevrage alcoolique, barbiturique, ou benzodiazépinique.

Risque de syndrome dépressif, syndrome amotivationnel

Rechutes fréquentes : 60 à 75 % des sujets reprennent leur consommation d'opiacés dans les 3 à 6 semaines qui suivent, malgré la prise en charge externe. La synthèse bibliographique réalisée par O'Connor et al. n'a pas permis de conclure à la plus grande efficacité des sevrages ultra-rapides (précipité par la naloxone sous sédation lourde) par rapport aux sevrages classiques.

Risque d'overdose à la reprise de la consommation, ne marche pas sur la dépendance psychique.

Sevrage en ambulatoire

Réservé à la dépendance récente et modérée, avec 4 consultations médicales la première semaine puis espacées après. Avec clonidine. Problème pour évaluer la bradycardie et l'hypotension. Dure en général 10 à 15 jours.

Coût moindre, mais n'éloigne pas les sujets des stimuli.

Pour les sujets bien intégrés socialement, qui ont encore un travail.

Risque d'overdose à la reprise de la consommation, ne marche pas sur la dépendance psychique.

Substitution

Seules la méthadone et la buprénorphine haut dosage sont indiqués comme traitement de substitution. La morphine, le tramadol ne doivent pas être prescrits.

Bilan d'inclusion dont le but est de définir le profil de consommation (opiacés, alcool, cannabis, amphétamines, cocaïne, barbituriques et benzodiazépines). Puis contrôles urinaires réguliers.

Diminution de la consommation d'héroïne, des taux de séroconversion pour les hépatites B, C et le VIH, de la mortalité et de la délinquance associée. Amélioration de l'état de santé, du pronostic des grossesses, élaboration de projets à long terme, reconstruction des liens familiaux, réinsertion professionnelle constaté mais faible.

Émergence ou réémergence au bout de quelques semaines de pathologies psychiatriques, anxiété, dépression, ou schizophrénie qui avaient pu conduire au processus addictif. Dans ce cas, ne pas augmenter les doses de produit de substitution, mais adjoindre un traitement antidépresseur ou neuroleptique.

Rechutes vers l'héroïnomanie fréquentes, déviation vers l'usage de psychostimulants pour palier à l'ennui. Pour diminuer ce risque, il faut des doses de méthadone ou buprénorphine suffisantes, un suivi psychothérapeutique et social suffisant et prolongé. Des contrôles urinaires trop rapprochés peuvent être contraignants chez des patients ayant une activité professionnelle.

Idéalement, il faudrait :

- un contrôle quotidien de la prise
- délivrer les benzodiazépines au jour le jour
- éviter les arrangements avec la famille ou les amis

Sevrage secondaire très difficile. Souvent, il faut plusieurs cessions de substitution. Facteurs associés au succès : temps de traitement long qui peut se compter en années, soutien familial, rupture avec le milieu de la drogue, soutien psychothérapeutique, sevrage progressif.

Actuellement, il y a environ 6 fois plus de patients sous buprénorphine que sous méthadone.

Aucune méthode n'a fait la preuve d'une plus grande efficacité. *Mais la buprénorphine paraît tout de même mieux adaptée pour les femmes enceintes, son utilisation provoque en effet moins de problèmes néonataux que la méthadone (diminution de la durée d'hospitalisation du nouveau né).*

Maintien de l'abstinence

En centre de postcure, familles d'accueil ou appartements relais et appartements thérapeutiques, généralement en relation avec des réseaux ville-hôpital qui procurent une aide dans les démarches sociales et professionnelles, et permettent un suivi éducatif.

Les grands axes de la prise en charge médicale sont :

- traitement de la dépression
- administration de naltrexone au long cours pour limiter l'impact des rechutes (chez patients motivés)
- suivi médical des pathologies contractées auparavant
- l'acupuncture (qui favoriserait la sécrétion d'endorphines)
- psychothérapie de soutien
- thérapie cognitivo-comportementale
- thérapie familiale: association de familles de toxicomanes qui se réunissent ou groupe de parole parent/thérapeute
- thérapie conjugale
- psychothérapie d'inspiration psychanalytique

La table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts peut être utile dans les essais de rotation entre différents opiacés.

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

1 morphine per os = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais d'action approximatifs de morphine L.I. : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn
 1 morphine per os = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale
 1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC
 1 oxycodone per os = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1)

Version 4 - Octobre 2008
 Publication sous le patronage de la Société Française de
 CHU de Grenoble - 34-75-75-04-67
 info@chugrenoble.fr

Morphine en milligrammes				Oxycodone en milligrammes						Hydromorphone en milligrammes		Fentanyl en µg/heure	
Morphine orale		Morphine SC	Morphine IV	Oxycodone orale		Oxycodone SC-IV		Hydromorphone orale	Fentanyl transdermique	Fentanyl transdermique			
Dose / 24h	Dose de bolus*	Dose de bolus**	Dose de bolus**	Dose / 24h	Dose de bolus**	Dose de bolus**	Dose de bolus**	Dose / 24h	Dose / 72h	Dose de bolus			
Micocortin cp.L.P. 30mg gel.L.P. 10 - 30 - 60 100 - 200 mg	Actobalar gel.L. 5 - 10 - 20 - 30 mg Etréval cp.L.J. 10 - 20 mg Oxycodone sol. inj. unidoses L.J. 10 - 20 - 30 mg	Morphine sol. inj. Amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 800 mg	Morphine sol. inj. Amp 1 - 10 - 20 50 - 100 - 200 400 - 800 mg	Oxycodone cp.L. 5 - 10 - 20 mg Oxycodone gel.L. 10 - 20 - 30 mg Oxycodone sol. inj. 20 - 30 - 40 80 - 100 - 120 mg	Oxycodone cp.L. 5 - 10 - 20 mg Oxycodone gel.L. 10 - 20 - 30 mg Oxycodone sol. inj. 20 - 30 - 40 80 - 100 - 120 mg	Oxycodone sol. inj. Amp 10* - 20 - 50* mg	Oxycodone sol. inj. Amp 10* - 20 - 50* mg	Hydromorphone orale Dose / 24h 4 - 8 - 16 - 24 mg	Dermorph patch Fentanyl patch Fentanyl patch 12 - 25 - 50 75 - 100 µg/h	Auq 200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1800 µg			
	1/10 - 5/6	1/10 - 1/6	1/10 - 1/6	1/10 - 1/6	1/10 - 1/6	1/10 - 1/6	1/10 - 1/6						
2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1						
3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5						
4	10	30	3	5	20	2	3			12			
5	15	45	4,5	7,5	30	3	5			25			
6	20	60	6	10	40	4	7			37			
8	27	80	8	13	53	5	9			50			
10	30	90	9	15	60	6	10			75			
12	40	120	12	20	80	8	13			100			
15	47	140	14	23	93	9	16			125			
18	50	150	15	25	100	10	17			150			
20	60	180	18	30	120	12	20			200			
24	67	200	20	33	133	13	22			250			
27	80	240	24	40	160	16	27			300			
30	90	270	27	45	180	18	30			375			
36	100	300	30	50	200	20	33			412			
40	120	360	36	60	240	24	40						
48	150	450	45	75	300	30	50						
60	167	500	50	83	333	33	56						

* A paraître courant 2009
 ** dose du supplément = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie
 L.P. = Libération prolongée = durée d'action 12h L.I. = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts. Soins palliatif CHU Grenoble, version 4 octobre 2008

Interactions

- Potentialisation des effets d'autres sédatifs
- Augmentation du risque de convulsions avec d'autres produits abaissant le seuil épileptogène
- Risque de syndrome de sevrage en cas d'administration d'un antagoniste (naloxone, naltrexone) ou d'un agoniste partiel (buprénorphine, pentazocine), juste après la prise d'un agoniste
- Risque d'inefficacité d'un agoniste en cas de traitement préalable par un agoniste-antagoniste par compétition d'affinité sur les récepteurs.

- benzodiazépines : augmentation du risque de dépression respiratoire

Comment prescrire des opiacés face aux risque de dépendance ?

L'usage des opioïdes dans la douleur chronique est en augmentation constante suite à la prise de conscience d'une possible amélioration de la qualité de vie chez ces patients. Cette décision doit être fondée sur un équilibre entre le risque et le bénéfice potentiel.

Des recommandations ont été publiées ces dernières années concernant l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse.

Principes d'usage des opioïdes :

Ce traitement ne sera envisagé que si les autres analgésiques ont été essayés, en particulier en cas de douleur neuropathique et après un délai raisonnable.

- *Évaluation complète (physique, psychologique et un historique de consommation des produits à potentiel de dépendance). L'évaluation des facteurs psychosociaux est extrêmement importante de même que leurs croyances et leurs attentes en ce qui concerne le traitement par les opiacés. Notions abordés dans les questionnaires : antécédents de maladie mentale, d'abus d'alcool ou d'autre substance, tenu d'un journal de la douleur, adhérence au traitement, statut physique et psychosocial. voir dans évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. URL:
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>*
- *Usage de la plus faible dose possible : analgésie adéquate avec un minimum d'effets secondaires.*
- *Un plan de traitement doit être établi de manière précise en fixant les objectifs et en évaluant les résultats à des intervalles réguliers en particulier l'état fonctionnel, le degré de soulagement de la douleur (échelles d'évaluation de la douleur par exemple), l'identification et le traitement des effets indésirables, et la surveillance des comportements d'abus par des dépistages.*

- *Utilisation dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (autres traitements pharmacologiques, thérapie comportementale). Le besoin de traitement adjuvant doit être réévalué régulièrement.*
- *Essayer de ne pas combiner les opiacés avec sédatifs, hypnotiques, benzodiazépines, barbituriques au long cours, pour mieux apprécier les effets indésirables.*
- *Inciter à n'avoir qu'un seul prescripteur et un seul dispensateur.*
- *En cas de dérapage avéré, réorienter vers un centre de prise en charge de la douleur, ou vers des structures prenant en charge les pharmacodépendances.*
- *En cas de manque d'efficacité sur la douleur après une phase suffisamment longue, diminuer progressivement les doses sur plusieurs semaines pour éviter les symptômes de sevrage et s'orienter vers une autre classe.*
- *Un contrat fixant les droits des patients et leurs responsabilités peut contribuer à souligner l'importance de la participation des patients :*
 - *Explications des avantages et effets indésirables du traitement*
 - *Le patient doit dire au médecin s'il prend d'autres analgésiques, antipsychotiques, ou s'il prend de l'alcool ou d'autres drogues récréatives.*
 - *Le patient ne doit pas demander de prescription d'analgésiques à d'autres médecins.*
 - *Le médicament doit être pris que comme prévu, et jamais cédé à d'autres personnes.*
 - *Le médicament doit être conservé dans un endroit sûr (hors de la portée des enfants).*

Bibliographie

Anonyme. Buprénorphine et substitution : un intérêt confirmé. La Revue Prescrire 1999 ; 19(192):102-6.

Auriacombe M, Tignol J. Sevrage et prise en charge des toxicomanes aux opiacés. La

Revue du Praticien 1995; 45:1383-7.

Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. Drug Saf 1998 ; 19(3):173-89

Deman A.C. le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendantes aux opiacés. Réseau synergie URL :

http://www.rvh-synergie.org/Flyer_syndrome_de_sevrage_nouveau-ne_mere_dependante_opiaces.htm - novembre 2008

Jones H et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug and Alcohol Dependence 2005 ; 79 : 1-10

Kalso E et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain. 2003; 7(5) : 379-380.

Langenfeld S, Birkenfeld L, Herkenrath P, Müller C, Hellmich M, Theisohn M. Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. Drug and Alcohol Dependence 2005 ; 77 : 31-36

Nina Ebner et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. Drug and Alcohol Dependence 2007 ; 87 : 131-138

O'Connor PG, Ksoten TR; Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. JAMA 1998; 279:229-34.

Schuckit MA, Segal DS. Opioid drug use. In : Harrison principles of medicine 2425-9
The British Pain Society. Pain and substance misuse: improving the patient experience, 2007 URL :
http://www.britishpainsociety.org/book_drug_misuse_main.pdf - novembre 2008

Trescot A.M et al. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2008; 11:55-562.

Vanhalewyn M, Cerexhe F. Recommandations de Bonne Pratique : la douleur chronique. Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) 2004

Weber JC, Kopferschmitt J. Les traitements de substitution chez le toxicomane. Presse

Med 1998; 27(39):2088-97.

Woolfolk DR, Holtzman SG. Mu, delta, and kappa receptor agonists do not alter the discriminative stimulus effects of cocaine or d-amphetamine in rats. Drug Alcohol Depend 1997 ; 48:209-220.

Buprénorphine

Subutex® - subu

Pharmacologie

Agoniste partiel mu, antagoniste kappa.

Haute affinité pour les récepteurs mu du système nerveux central.

Effet plateau à hautes doses vis à vis de la dépression respiratoire et des effets euphorisants.

Potentiel de dépendance

Effet euphorisant faible par voie orale.

Syndrome de sevrage retardé 72 heures à 1 semaine, modéré, s'étalant 8 à 10 jours. La buprénorphine reste longtemps fixée à son récepteur (période de wash-out).

Faible tolérance.

Signes d'imprégnation

Voir opioïdes.

Risques

Nausées importantes.

Dépression respiratoire faible sauf en cas d'association aux benzodiazépines (plusieurs dizaines de décès en France)

Emboles de talc, abcès, phlegmons, nécrose cutanée en cas d'injection intraveineuse de comprimés broyés.

Myosis prolongé 24 à 48 heures.

Hypotension rare.

Hallucinations et dysphorie rares.

Pas de libération d'histamine.

Effets digestifs moins marqués que pour la morphine : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, nausées, sudation, vertiges.

Augmentation des transaminases, ictère.

Provoque un syndrome de sevrage chez les morphino ou les héroïno-dépendants.

Grossesse

Ne serait pas tératogène dans le cadre de traitement substitutif.

Risques de mort fœtale in utero, de troubles métaboliques graves à la naissance en cas d'injection de comprimés broyés et/ou associé aux benzodiazépines.

Syndrome de sevrage modéré vers le 2ème jour de vie. Résolution rapide. Serait moins sévère qu'avec la méthadone. Mais des cas de syndrome prolongé avec épilepsie ont été décrits. Certains auteurs ont décrit une efficacité du phénobarbital.

Allaitement contre-indiqué.

Effets recherchés

Proposée comme traitement de substitution à l'héroïne, mais est l'objet d'une utilisation abusive par voie intraveineuse voire intra-artérielle, et d'un trafic important : comprimés broyés, dissous, puis injectés associé ou non avec d'autres produits en intraveineuse, pour obtenir un effet flash.

Les doses consommées peuvent être supérieures aux doses pour lesquelles on observe l'effet plateau. Peut être expliqué par la recherche du caractère érotique d'une injection massive.

Modalités de prise

Dans le cadre d'un "Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique" :

1 comprimé sublingual par jour, voire 1 jour sur 2, sur prescription médicale dans l'indication. Peut être prescrit par tout médecin pour une durée maximale de 28 jours sur ordonnance sécurisée. Le médecin contacte le pharmacien, et précise les modalités de délivrance sur l'ordonnance.

Prise en charge

Débuter à la posologie de 0,8 à 4 mg/j en 1 prise, puis adaptation posologique en fonction de la tolérance clinique. Risque de syndrome de sevrage si le traitement de substitution est débuté trop tôt par rapport à la dernière prise d'agoniste, il dure environ 24 heures et n'est pas corrigeable par un agoniste.

L'insomnie peut être un signe de sous-dosage, de dépression ou de retard de phase.

Sevrage progressif au bout de quelques années de substitution. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

Relais buprénorphine-> méthadone :

Arrêt de la buprénorphine et prise de méthadone 24 à 36 heures après. Attention au risque de surdosage en méthadone en fin d'effet de la buprénorphine.

En cas d'échec, c'est-à-dire d'utilisation concomitante d'autres produits, on peut envisager une interruption de traitement après sevrage progressif sur 3 semaines.

Pharmacocinétique

Par voie orale effets de premier passage hépatique important, d'où sa formulation en comprimés sublinguaux.

Molécule très lipophile, à distribution tissulaire rapide. Taux plasmatiques non corrélés à l'effet pharmacologique *mais à la disponibilité des récepteurs mu et aux symptômes de sevrage*. Durée d'action : 30 heures environ.

Métabolisation hépatique, excrétion biliaire.

3 dosages urinaires par semaine permettent de suivre un sujet en continu.

Interactions

- Benzodiazépines : risque de décès par dépression respiratoire. *Modification des effets sur l'anxiété, la mémoire et les comportements locomoteurs (interaction avec le système GABAergique)*

- Naloxone et naltrexone à hautes doses: déclenchement d'un syndrome de sevrage.

Bibliographie

Greenwald M et al. Effects of Buprenorphine Maintenance Dose on m-Opioid Receptor Availability, Plasma Concentrations, and Antagonist Blockade in Heroin-Dependent Volunteers. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 2000-2009

Lelong-Boulouard V, Quentin T, Moreaux F, Debruyne D, Boulouard M, Coquerel A. Interactions of buprenorphine and dipotassium clorazepate on anxiety and memory functions in the mouse. Drug and Alcohol Dependence 2006; 85 : 103-113

Marquet P, Chevrel J, Lavignasse P. Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. Clin Pharmacol Ther 1997; 62(5):569-71.

Regini P, Cutrone M, Donzelli F. Neonatal buprenorphine withdrawal syndrome, what is the right therapy? Pediatr Med Chir 1998 ; 20(1):67-9.

Codeine

4's doors - Néo - Néo Codion® - Number 3's - Number 4's - Pops - School
boy

Pharmacologie

Agoniste mu faible.

Propriétés antitussives marquées.

Potentiel de dépendance

Effets euphorisants modérés. Mais apparition d'une dépendance psychique pour des doses quotidiennes faibles.

Tolérance aux effets antalgiques, antitussifs, et euphorisants.

Syndrome de sevrage d'intensité plus faible que celui observé avec la morphine : apparaît 8 heures après la dernière prise, intensité maximale au 2ème jour, disparaît en moins d'1 semaine.

Signes d'imprégnation / Grossesse / Interactions

Voir opioïdes.

Risques

Céphalées.

Réaction anaphylactique, prurit.

Constipation, nausées, gueule de bois

Vision floue, faible vision de nuit pouvant nuire à votre capacité de conduire

Baisse de la fréquence cardiaque, de pression artérielle et de la respiration

Désorientation, hallucinations

Agitation, tremblements

Dépression

Convulsions (risque faible avec les opioïdes de manière générale), en partie liées à la présence de camphosulfonate de sodium dans le Néo Codion®.

Effets recherchés

Auto-substitution et atténuation des symptômes de sevrage à l'héroïne. Ce mode de consommation a diminué depuis la mise sur le marché des traitements de substitution.

Plus rarement, dépendance primaire chez des patients algiques chroniques tels que ceux souffrant de céphalées induites par l'abus d'antalgiques

Modalités de prise

Voie orale, souvent en association avec de l'alcool.

Injection SC ou IM de comprimés broyés, injection IV exposant à un risque d'œdème pulmonaire, de gonflement du visage, de dangereuse libération d'histamine et d'effets cardiovasculaires. (Très marginale dans la cadre de l'autosubstitution).

La codéine base libre peut être fumée dans une feuille d'aluminium (comme pour l'héroïne).

Pas d'administration intranasale (snorting).

Prise en charge

L'autosubstitution à l'héroïne stabilise à court terme le patient qui désire rompre avec les injections IV et le milieu de la drogue.. Il y a une certaine tolérance vis à vis de l'autosubstitution, si l'état clinique du patient le permet et s'il n'y a pas de contre-indication. Mais ce n'est pas une indication de l'AMM. Donc à moyen terme il faut orienter les patients vers d'authentiques traitements de substitution.

Dans les dépendances primaires, il faut à plus ou moins long terme, orienter vers le sevrage ou la substitution encadrée. Voir opioïdes.

Pharmacocinétique

C max : 1h30.

T 1/2 : 2 à 4 heures.

Métabolisée en morphine (O-déméthylation) et norcodéine par le CYP2D6

Polymorphisme génétique : Le gène codant pour le CYP2D6 est hautement polymorphique, l'activité enzymatique peut alors varier de 1 à 200%. Ainsi :

- *5 à 10% de la population sont des métaboliseurs lents, ils produisent peu de morphine, ils auront donc une relative moindre efficacité.*
- *1 à 10% de la population sont des métaboliseurs ultra-rapide qui vont produire de façon plus rapide et plus complète de la morphine et présenter plus facilement des symptômes de toxicité.*

Les inhibiteurs du CYP2D6 comme la fluoxétine ou la quinidine peuvent diminuer la production de morphine issue de la métabolisation de la codéine, après étude ces médicaments n'ont pas montré d'intérêt suffisant dans le traitement de la dépendance à la codéine.

Détection jusqu'à 40 heures après la prise.

Bibliographie

Fernandes et al. Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002 ; 22(3) : 326-329

Romach et al. Long-Term Codeine use is associated with depressive symptoms. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1999 ; 19(4) : 373-376

The Clear Haven Center, centre de désintoxication canadien -URL : <http://www.clearhavencentre.com/substance-abuse-treatment-resources/signs-of->

Codeine-use.php - octobre 2008

Samer C. F, Desmeules J. A, Rossier M. F, Hochstrasser D, Dayer P. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent. Revue Médicale Suisse 2004 URL : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=23775> - novembre 2008

Landau R. Polymorphisme génétique et traitement par les opiacés. Presse Med. 2008; 37 : 1415-1422

Hydromorphone

Footballs, Sophidone LP®, Dilaudid®, Dust, Juice, Smack, D, Big d, d's, delantz, delaud, delida, dillies, drug store heroin, dust, footballs, juice, little d, lords, smack

Pharmacologie

Agoniste des récepteurs mu. Rapport puissance analgésique avec morphine d'environ 7,5.

Potentiel de dépendance / Signes d'imprégnation / Risques / Modalités de prise

Voir Opiacés.

Comparable à la morphine, l'oxycodone et à l'hydrocodone

Grossesse / Effets recherchés / Prise en charge

Voir Opiacés

Pharmacocinétique

Biodisponibilité de 22 à 62 %. Métabolisation hépatique.

Forme LP : durée d'action 8 à 12 h

Interactions

IMAO: syndrome sérotoninergique

Bibliographie

Walsh S.L, Nuzzo P.A, Lofwall M.R, Holtman J.R. The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers Drug and Alcohol Dependence 2008; 98: 191-202

Méthadone

10, 8, 20 - Amidone - Dollies - Dolls - Dolophine - Fizzies - Junk -
Jungle juice - Wafers

Pharmacologie

Agoniste mu complet.

Analgésie et dépression respiratoire comparable à la morphine

Longue durée d'action : une administration par jour.

Commercialisée sous forme racémique :

Forme énantiomère lévogyre responsable des principales propriétés pharmacologiques : analgésie, dépression respiratoire, faible euphorie, induction de la dépendance.

Forme dextrogyre : effet antalgique (métabolites alpha-1-méthadol et alpha-1-norméthadol), mais elle est 25 fois moins active que la forme lévogyre.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique modérée liée à des effets euphorisants faibles (la méthadone est une drogue dite triste).

Syndrome de sevrage tardif apparaissant dans les 24 à 48 heures. Maximum à 3 jours.

Symptômes moins intenses que pour la morphine ou l'héroïne. Résolution en 1 à 3 semaines.

Tolérance croisée avec les morphiniques.

Signes d'imprégnation

Voir opioïdes.

Risques

Risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Effets sédatifs et vasodilatateurs plus faibles que la morphine.

Au long terme : apparition de troubles endocriniens (gynecomastie, aménorrhée, impuissance, ostéoporose, ...)

Grossesse

Pas d'augmentation du taux de malformation par rapport à la population générale.

Syndrome de sevrage chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours.

Lors de traitement de désintoxication par la méthadone de femmes enceintes, il est conseillé de le commencer qu'à partir du second trimestre de grossesse pour éviter les risques d'avortement.

Allaitement : passage dans le lait maternel avec un rapport lait/plasma d'environ 0.5 à 0.6. Concentration maximale dans le lait 2 heures après la prise. 1 cas de mort subite à 3.5 mois dans un contexte clinique et social très particulier. L'American Academy of Pediatrics autorise l'allaitement lorsque les doses maternelles n'excèdent pas 20 mg/j.

Effets recherchés

Soulagement du syndrome de sevrage.

Traitement de substitution, développement d'un marché parallèle donnant les moyens de démarrer un traitement en auto-substitution.

Modalités de prise

Voie orale : sirop ou gélule (depuis 2008)

Contrairement à la buprénorphine, elle est rarement l'objet d'un abus par voie intraveineuse (forme sirop).

Prise en charge

Dans le cadre d'un "Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique" :

La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. L'adaptation posologique en fonction de la tolérance clinique.

Sirop pris 1 fois par jour, sur prescription médicale dans l'indication. Prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Centre Spécialisés de Soins aux Toxicomanes CSST au niveau desquels les places sont limitées, avec un relais possible par un médecin généraliste.

Forme gélule

Le cadre de prescription et de délivrance de la gélule a pour objet de limiter le risque d'abus et d'usage détourné de cette forme de méthadone, notamment chez les patients non dépendants aux opiacés (dose létale de 1mg/kg). En cas d'usage détourné ou de mésusage de la gélule (tentative d'injection ou usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.

Conditions de prescription et de délivrance de la gélule de méthadone :

- *Stupéfiant : voir conditions de prescription des opioïdes.*
- *Prescription initiale semestrielle réservée aux médecins des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) ou aux médecins hospitaliers des services spécialisés dans les soins aux toxicomanes.*

- *Instauration du traitement :*

- *patients volontaires*
- *consultation semestrielle au CSST ou à l'hôpital*
- *analyse d'urine à l'instauration et tous les 6 mois*
- *primo prescription mentionnant le nom du médecin traitant habilité à effectuer les renouvellements tous les 14 jours durant le semestre concerné et le nom du pharmacien ou de l'officine qui assurera la délivrance.*
- *non destinée à la mise en place d'un traitement par la méthadone.*
- *Passage de la forme sirop à la forme gélule : la forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.*

Équivalences

1 mg de méthadone = 3 à 4 mg de morphine = 1 à 2 mg d'héroïne = 20 mg de péthidine = 30 mg de codéine = 7 à 8 ml d'élixir parégorique.

Relais quand le patient est stabilisé et ne consomme plus d'autres produits : le médecin du CSST mentionne le nom du médecin traitant choisi sur la prescription initiale hospitalière. Le médecin traitant contacte le pharmacien choisi, et mentionne son nom sur l'ordonnance. Dispensation selon les cas, journalière, ou tous les 2 jours ou tous les 7 jours. La durée optimale de traitement n'est pas connue.

Relais méthadone -> buprénorphine

Arrêt de la méthadone avec prise de buprénorphine 24 à 36 heures après.

Un arrêt progressif de la méthadone avec en parallèle une augmentation progressive de buprénorphine expose à la survenue d'un syndrome de sevrage.

Sevrage de la méthadone prescrite dans une indication de traitement substitutif :

- décroissance de 5 à 10 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 25 mg/j. En deçà, il y a risque de sevrage en fin de dose, fractionner les doses sur la journée peut s'avérer utile.

- décroissance de 10 mg/j jusqu'à la dose de 40 mg/j, puis de 5 mg/j jusqu'à la dose de 5 mg/j qui est maintenue pendant 2 à 3 jours. Fractionner les doses en deçà de 25 mg/j.

Pharmacocinétique

Bonne biodisponibilité par voie orale, environ 80% (caractère liposoluble) absorption rapide.

Stockage important au niveau hépatique

Demi-vie variant de 13 à 47 heures selon les doses.

Métabolisme hépatique lent, elle subit 2 N- déméthylations pour donner 2 métabolites inactifs.

Les CYP 3A ont une grande importance dans le métabolisme de la méthadone (3A4 prédominant, 30 à 40 % du pool des CYP). Les CYP 2B6, 2D6 et 2C19 interviennent également dans la métabolisation de la Méthadone.

Il existe un polymorphisme génétique important des CYP 3A4 et 2D6 : variabilité de présence et de leur activité → Possibles variations interindividuelles importantes des concentrations plasmatiques de la Méthadone. Variations d'un facteur 1 à 7 selon si le patient est métaboliseur lent ou rapide.

La glycoprotéine P est impliquée dans le transport de la Méthadone, notamment au niveau hémato-encéphalique et intestinal. Il existe des variations interindividuelles du nombre de glycoprotéines P présentes dans l'organisme, son nombre peut varier jusqu'à 10 fois selon les individus. Cette variabilité peut alors avoir des conséquences sur la l'accès de la Méthadone au cerveau, sur les effets obtenus et ses possibles effets indésirables.

Élimination biliaire et urinaire, qui diminue avec le pH urinaire.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

- *inducteurs enzymatiques : diminution des taux de Méthadone. Les effets apparaissent au bout d'une semaine environ, le maximum est atteint après 3 à 4 semaines et ils disparaissent en 3 à 4 semaines à l'arrêt.*

- *Alcoolisme chronique*
- *Antirétroviraux (Abacavir, Efavirenz, Ritonavir, Stavudine,...)*
- *Carbamazépine*
- *Phénobarbital*
- *Phénytoïne*
- *Rifampicine*

- *inhibiteurs enzymatiques : augmentation des taux de Méthadone, les effets apparaissent rapidement, en 1 à 2 jours.*

Alcoolisme aigu

- *Cimétidine*
- *Érythromycine*
- *Fluoxétine*
- *Fluconazole et ketoconazole*

- *Fluvoxamine : compétition stéréosélective modifiant le métabolisme de la Méthadone, augmentation des taux de Méthadone.*

Interactions pharmacodynamiques voir Opioides

- *Benzodiazépines, neuroleptiques, antidépresseurs et anti-H1 majorent l'apparition des effets indésirables par addition de leur toxicité.*

- *médicaments qui allongent le QT, braycardisants ou hypokaliémiants en raison du risque de torsade de pointe.*

Bibliographie

Batista R, Badre-sentenac S, Bardin C, Chast F. Dosage plasmatique des énantiomères de la méthadone par chromatographie liquide à haute performance. Annales pharmaceutiques françaises 2004; 62(3) : 193-200

Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 - Huitième rapport national du dispositif TREND, Saint-Denis, OFDT, 2008.

Fiche RCP Methadone. Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI

Gerahgty B, Graham EA, Logan B, Weiss EL. Methadone levels in breast milk. J Hum Lact 1997; 13: 227-230.

Luty J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? Journal of Substance Abuse Treatment 2003; 24 : 363-367

McCarthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. J hum Lact 2000; 16(2):115-120.

Philipp BL, Merewood A, O'Brien S. Methadone and breastfeeding: new horizons. Pediatric 2003; 111(6): 1429-1430.

Schlatter J, Madras J.I, Saulnier J.I, Poujade F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. La Presse Médicale, 1999, 28 : 1381-1384

Société Suisse de Médecine de l'Addiction, SSAM. Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution des patients dépendants aux opioïdes. 2007

Stewart B. Leavitt, PhD Methadone-Drug Interactions (*Medications, illicit drugs, & other substances) Addiction Treatment Forum 3rd Edition November 2005*

Oxycodone

Héroïne hillybilly , killer, Oxycontin LP®, Oxynorm®, Oxy, OC, OxyCotton, Perks, Pink spoons

Pharmacologie

Opiacé semi synthétique dérivé de la thébaine.

Agoniste pur des récepteurs mu, delta et kappa.

Propriétés analgésiques 1 à 2 fois plus puissantes que celles de la morphine, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Potentiel de dépendance

Voir Opiacés.

Dépendance dans un contexte algique plutôt rare.

Oxycontin LP® : oxycodone à libération contrôlée, disponible en plus haut dosage que les autres formes et libération prolongée facilement contournée par l'écrasement des comprimés.

Signes d'imprégnation/ Risques

Voir Opiacés.

Grossesse

Pas de malformation.

Syndrome de sevrage du nouveau né.

Des posologies élevées en fin de grossesse peuvent causer une dépression respiratoire chez le nouveau né.

Passage dans le lait maternel.

Effets recherchés

High : état d'excitation, d'exaltation de joie et de bien être ressenti lors de la prise.

État apparaissant rapidement et équivalent à ce qui peut être obtenu avec l'héroïne.

Utilisation en association avec d'autres drogues.

Modalités de prise

Mésusage : comprimés mâchés ou broyés puis inhalés ou dissous et injectés.

Prise en charge

Essai de nouvelles molécules associées à la naloxone pour dissuader l'utilisation parentérale, permet également de diminuer les effets indésirables digestifs.

Traitement de la dépendance de la même façon que pour les autres opiacés.

Pharmacocinétique

Biodisponibilité de 60 à 80 %.

$\frac{1}{2}$ vie d'élimination : 4 à 5h, équilibre après 24h environ

Métabolisé par CYP 2D6 en noroxycodone et en oxymorphone (métabolite actif).

Polymorphisme génétique induisant des variations d'effets selon la capacité de métabolisation de la personne :

- *Métaboliseur lent (5 à 10% de la population caucasienne) : moindre production des métabolites actifs, donc efficacité réduite.*

- *Métaboliseur rapide (1 à 10% de la population caucasienne) : production plus rapide et en plus grande quantité des métabolites actifs, efficacité augmentée et risques d'effets indésirables plus importants.*

Interactions

Voir Opiacés

Bibliographie

Cicero T, Inciardi J and Muñoz A. Trends in Abuse of OxyContin® and Other Opioid Analgesics in the United States: 2002-2004. The Journal of Pain, 2005; 6 : 662-672

Jayawant S.S, Balkrishnan R. The controversy surrounding OxyContin abuse: issues and solutions. Therapeutics and Clinical Risk Management 2005; 1(2): 77-82

Rawson R, Maxwell J, and Rutkowski B. OxyContin Abuse: Who Are the Users? Am J Psychiatry 2007; 164-11

Walsh S.L, Nuzzo P, Lofwall M, and Holtman J. The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioia abusers. Drug and Alcohol Dependence 2008; 98: 191-202

Buprénorphine/Naloxone

Suboxone®

Autorisation de mise sur le marché européenne du 26 septembre 2006, pas encore d'AMM en France.

Pharmacologie

Buprénorphine : agoniste opioïde.

Naloxone : antagoniste pur et spécifique des morphinomimétiques, sans propriétés pharmacologiques propres si administrée seule.

L'intérêt d'associer la naloxone à la buprénorphine est de diminuer son potentiel d'abus par voie injectable. En effet par voie sublinguale, une faible dose de naloxone a une biodisponibilité moindre, la buprénorphine aura un effet prédominant.

Cependant par voie parentérale chez une personne dépendante aux opiacés, la naloxone, même à faible dose, va provoquer un syndrome de sevrage dissuasif.

Potentiel de dépendance

Par voie parentérale, augmentation dose-dépendante des effets antagonistes environ 15 min après l'injection, courte durée, effets compatibles avec ceux provoqués par un sevrage à la naloxone. Une fois les effets antagonistes dissipés, il n'apparaît pas d'effet agoniste de la buprénorphine donc faible potentiel d'abus également.

Très faible par voie injectable

Renvoyer à la monographie buprénorphine pour la voie sublinguale

Risques

Voir opioïdes ou buprénorphine

Syndrome de sevrage lors de l'injection.

Grossesse

Données limitées : toxicité sur la reproduction chez l'animal, risque chez l'homme non connu. Buprénorphine en fin de grossesse : dépression respiratoire, syndrome de sevrage chez le nouveau né. La naloxone n'est pas résorbée par la mère.

Effets recherchés

Par les autorités : diminuer le mésusage du produit par voie injectable par l'ajout de la naloxone.

Modalités de prise

Voie sublinguale.

Prise en charge

Sans objet

Pharmacocinétique

Dissolution en sublingual en 5 à 10 minutes.

Buprénorphine métabolisé par le CYP 3A4, $\frac{1}{2}$ vie plasmatique 32h.

Naloxone : $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de 1,2h.

Interactions

Voir buprénorphine

Bibliographie

EMEA European MEdecines Agency. Suboxone : Résumé des Caractéristiques du Produit. URL : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/suboxone/H-697-PI-fr.pdf> - novembre 2008

Stoller K.B, Bigelow G.E, Walsh S.L, Strain E.C. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. Psychopharmacology 2001; 154:230-242
IGATION

Tramadol

Pharmacologie

Analgésique d'action centrale, de puissance 1/10 de la morphine.

Agoniste mu faible qui a la particularité d'avoir d'autres effets pharmacologiques : inhibition de la recapture de la sérotonine, et de la noradrénaline.

Le métabolite actif du tramadol, O-desmethyltramadol, contribue à l'effet analgésique. Il a une très haute affinité pour les récepteurs mu mais pénètre que faiblement dans le SNC ce qui peut contribuer au faible potentiel d'abus noté depuis l'existence du tramadol.

Potentiel de dépendance

Des cas d'abus, de dépendance, et de syndrome de sevrage modérés ont été observés.

Le potentiel de dépendance comparé aux autres opioïdes semble proche du Dextropropoxyphène.

Quelques cas de syndrome de sevrage atypique : hallucinations, paranoïa, anxiété extrême, crise panique, confusion, picotements et engourdissement des extrémités.

Haut risque de dépendance au tramadol pour les patients ayant un passé d'abus de substance ou de dépendance.

Signes d'imprégnation / Effets recherchés / Modalités de prise / Prise en charge

Voir opioïdes.

Risques

Réactions anaphylactiques : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme.

Dépression respiratoire moins marquée qu'avec la morphine, mais qui risque de survenir en cas de surdosage par voie parentérale.

Convulsions dose-dépendantes, soit chez des patients présentant des facteurs de risque ou dans le cadre d'interactions médicamenteuses.

Hallucination chez le sujet âgé.

Vertiges, hypotension, nausées, vomissements, sécheresse buccale.

Grossesse

Syndrome de sevrage chez le nouveau-né : tachycardie, tachypnée, hypertonie musculaire, convulsions, apparaissant vers la 24^{ème} heure.

Pharmacocinétique

Biodisponibilité de 70 à 90 %.

Métabolisé en O-desmethyltramadol (métabolite actif) principalement par les CYP 2D6 ou 3A4.

- *Polymorphisme génétique : efficacité analgésique diminuée chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la pop), efficacité et effets indésirables augmentés pour les métaboliseurs ultra-rapide (1 à 10% de la pop).*
- *Les inhibiteurs des CYP 3A4 et 2D6 peuvent également modifier la concentration plasmatique du tramadol et de son métabolite actif.*

Interactions

Médicaments abaissant le seuil épiléptogène, risque de convulsions.

Risque de syndrome sérotoninergique, en particulier en cas d'association avec les antidépresseurs.

Augmentation du taux de certains médicaments par inhibition enzymatique.

Bibliographie

Brinker et al. Abuse, Dependence, or Withdrawal Associated With Tramadol, Letters to the Editor. Am J Psychiatry 2002; 159:5

Driessen B, Reiman W, Giertz H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of nordrenaline and dopamine in vitro. *Br J Pharmacol* 1993; 108:806-11.

Jick H, Derby LE, Vasilakis C. The risk of seizures associated with tramadol. *Pharmacotherapy* 1998; 18(3):607-611.

Meyer PF, Rimash H, Blaha B. Tramadol withdrawal in a neonate. *Eur J Pharmacol* 1997; 53:159-160.

Raphael J. Leo et al. Methadone detoxification of tramadol dependence. Journal of Substance Abuse Treatment 2000; 19: 297-299

Senay E.C. et al. Physical dependence on Ultram® (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. Drug and Alcohol Dependence. 2003; 69: 233-241

Conditions de prescription et de délivrance des Opioides

Selon le code de la santé publique, partie réglementaire

Chapitre II : Substances et préparations vénéneuses

Section 1 : Médicaments relevant des listes I et II et médicaments stupéfiants

Sous-section 3 : Régime particulier des stupéfiants

Paragraphe 1 : Prescription et commande. Articles R 5132-27 à 36

1. L'essentiel pour le médecin :

Article R5132-29

- *interdiction de prescrire des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation.*
- *Ordonnance sécurisée avec Nom, prénom, sexe, âge du patient et en toutes lettres :*
 - *voie d'administration du médicament*
 - *le nombre d'unités thérapeutiques par prise*
 - *le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités*
 - *les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations.*
- *Possibilité de prescrire des stupéfiants et d'autres médicaments sur une même ordonnance, en indiquant dans le cadre en bas à droite le nombre de spécialités prescrites.*

Article R5132-30

- *interdiction de prescrire des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours.*

➤ *Le prescripteur mentionne sur l'ordonnance la durée de traitement correspondant à chaque fraction. Toutefois, il peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention "délivrance en une seule fois".*

Article R5132-31

- *détention pour usage professionnel des médicaments classés comme stupéfiants que dans la limite d'une provision pour soins urgents.*
- *La constitution et la reconstitution de cette provision sont effectuées par commandes à usage professionnel*
- *relevé trimestriel indiquant le nom des praticiens, la nature et les quantités des médicaments délivrés, établi par le pharmacien d'officine et adressé à l'inspection régionale de la pharmacie dont il relève.*

Article R5132-32

- *feuilles de commandes conservées et classées par les pharmaciens d'officine dans les mêmes conditions que les ordonnances prescrivant des stupéfiants.*

Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale. Cet article prévoit les dispositions suivantes :

- *Le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom du pharmacien, choisi en accord avec le patient, qui délivrera sa prescription de buprénorphine haut dosage, de méthadone, de flunitrazépam ou de méthylphénidate.*
- *Un protocole de soins sera établi entre le médecin conseil de l'Assurance Maladie, le médecin traitant et le patient en cas d'abus ou de mésusage constaté avec ces médicaments.*
- *Un tel protocole devra être établi pour tout traitement par méthadone gélule dès son initiation.*

2. L'essentiel pour le pharmacien :

Article R5132-29

➤ *interdiction de délivrer des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation.*

Article R5132-33

➤ *délivrance de la totalité d'un traitement seulement si l'ordonnance est présentée au pharmacien dans les 3 jours qui suivent sa date d'établissement ; si elle est présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.*

➤ *Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance.*

Article R5132-35

➤ *Une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, revêtue des mentions prévues à l'article R. 5132-13 est conservée pendant trois ans par le pharmacien ou le vétérinaire. Pour les spécialités pharmaceutiques, les quantités délivrées sont formulées en unités de prise.*

Article R5132-36

➤ *Toute entrée et toute sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites par les personnes mentionnées à l'article R. 5132-76 sur un registre ou enregistrée par un système informatique spécifique répondant aux conditions suivantes :*

a) *Aucune modification des données ne doit être possible après validation de leur enregistrement*

b) *Une édition immédiate des mentions prévues au présent article doit pouvoir être effectuée à la demande de toute autorité de contrôle*

c) *Chaque page éditée doit comporter le nom et l'adresse de l'établissement.*

➤ *L'inscription ou l'enregistrement des entrées et des sorties se fait à chaque opération, en précisant la date à laquelle il est établi.*

➤ *L'inscription ou l'enregistrement des entrées comporte la désignation et la quantité de stupéfiants reçus et, pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités reçues en unités de prise.*

➤ *L'inscription des sorties comporte :*

a) *Pour les préparations magistrales et officinales, y compris celles qui sont mentionnées à l'article R. 5125-45, la désignation et la quantité de stupéfiants utilisés ;*

b) *Pour les spécialités pharmaceutiques, leur désignation et les quantités délivrées en unités de prise.*

➤ *Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre ou éditée. Ces inscriptions sont faites à l'encre, sans blanc, ni surcharge.*

3. L'essentiel pour le patient :

➤ *Se présenter à la pharmacie dans les 72h maximum après l'établissement de l'ordonnance par le médecin.*

➤ *Être suivi par un même médecin pour tous ses traitements, ce qui évite les risques d'interactions avec d'autres médicaments et les chevauchements de prescription de stupéfiants.*

3.7.2. Sédatifs

Monographie générale des sédatifs

Alcool

Benzodiazépines

Diazepam

Flunitrazepam

Phytothérapie sédative

Solvants

Zolpidem

Zopiclone

Sédatifs

Pharmacologie

La plupart des produits ont une action potentialisatrice sur le système GABA.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique forte.

Syndrome de sevrage mettant directement en jeu le pronostic vital. Voir critères diagnostiques du DSM IV.

Gueule de bois : fatigue, nausées, céphalées, non seulement avec l'alcool mais aussi avec les benzodiazépines et les barbituriques, le lendemain d'une prise à visée hypnotique. Liée à une chute des concentrations plasmatiques.

Tolérance croisée entre alcool, benzodiazépines, barbituriques.

Signes d'imprégnation

Voir critères diagnostiques d'intoxication du DSM IV.

Risques / Interactions

Somnolence, incoordination, augmentation du temps de réaction, troubles du jugement.

Réactions dysphoriques et/ou paradoxales : seraient liées à une action agoniste sur la sous-unité gamma 6.

Potentialisation des effets sédatifs.

Risque de décès par dépression respiratoire.

Effets recherchés

Effets anxiolytiques.

Relaxation.

Effets déshinbiteurs, parfois euphorie.

Prise en charge

On ne dispose de données relativement validées que pour l'alcool, les benzodiazépines et les barbituriques. Peu de données existent en ce qui concerne les solvants, les antihistaminiques et l'oxybate de sodium et le méprobamate.

Alcool

Pharmacologie

L'alcool agit principalement au niveau :

- du récepteur GABA A : action agoniste en aigu, diminution des sites de fixation des agonistes et/ou augmentation des sites de fixation des agonistes inverse en chronique
- du récepteur NMDA du glutamate : diminution de la fixation de la glycine sur le récepteur NMDA en aigu, et augmentation du nombre de récepteurs NMDA et démasquage des canaux calciques en chronique.
- du système des opioïdes endogènes : augmentation de la synthèse et de leur libération et/ou interaction par l'intermédiaire des produits de condensation de structure morphine-like (TIQs)
- des voies noradrénergiques : inhibition en chronique.

Il a par ailleurs une action :

- IMAO A et B.
- Libération de sérotonine à partir des neurones centraux et périphériques.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique

Forte à très forte. Cependant de nombreux sujets se contentent d'un usage récréatif ou social. La prévalence de l'alcoolisme est de 29 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes. La consommation est poursuivie pour retrouver les effets plaisants.

Syndrome de sevrage

Voir critères de diagnostique du sevrage du DSM IV. Mais il convient de distinguer plusieurs formes de sevrage :

- "*Gueule de bois*" : malaise, nausées, céphalées, irritabilité, lorsque les taux d'alcool redescendent. Ces effets sont aversifs, et contribuent à une modération de la

consommation, mais à long terme, les opioïdes endogènes contribueraient à diminuer la sensibilité à ces effets aversifs.

- *Sevrage mineur à modéré* : dans 90 % des cas tremblement fin des extrémités, tachycardie, hypertension artérielle, hyperthermie, sueurs, anxiété, irritabilité, insomnie, cauchemars qui surviennent entre 5 à 10 heures qui suivent la dernière prise.

Troubles transitoires : confusion, hallucinations, crise convulsive.

Les crises convulsives touchent préférentiellement une population à risque (prise de psychotropes, antécédents convulsifs). Elles sont caractérisées par :

- *Début précoce (90 % dans les 48h suivant la diminution ou l'arrêt de l'alcool)*
- *Type grand mal*
- *Récidive rapprochée (60 % de crises multiples) à court terme, période à risque inférieure à 12 h dans 95 % des cas.*
- *Absence d'anomalies électroencéphalographique.*

Intensité maximale vers le 2 ou 3ème jour. Résolution au bout de 5 jours.

L'anxiété et l'insomnie peuvent persister pendant plusieurs mois. L'ensemble de ces signes peut être majoré lorsque le sevrage est volontaire (intervention de facteurs psychologiques).

- *Delirium tremens (DT)*: ne survient que dans 5 % des sevrages, *représente une complication sérieuse du sevrage.*

Agitation psychomotrice, syndrome confusionnel avec zoopsies, hallucinations auditives (injures), olfactives (mauvaises odeurs), cutanées (sensations de piqûres, de frottements), scènes de terreur, angoisse généralement importante. Accompagné de fièvre, tremblements, sueurs, déshydratation.

Facteurs de risque de survenue du DT: tension artérielle systolique élevée, comorbidité médicale, polyconsommation médicamenteuse (notamment psychotropes), précédent syndrome de sevrage alcoolique compliqué.

- *État hallucinatoire sans trouble neurovégétatif.*

Serait dû à une hyperactivité adrénergique et glutamatergique, d'où des lésions neuronales. Peut être déclenché lorsque le sujet se retrouve en situation associée à la prise d'alcool.

L'évaluation de sa sévérité se fait à l'aide du score de Cushman.

Tolérance

Tolérance aux effets plaisants. Mais la dose létale reste inchangée quelle que soit l'importance du phénomène de tolérance. Elle serait due à une rigidification des membranes neuronales, une inhibition du système GABA, et/ou une activation noradrénergique.

Tolérance croisée avec les benzodiazépines, les barbituriques.

Facteurs de risques

- Facteurs génétiques : objectivés par des formes familiales. Existence d'un polymorphisme génétique de l'ADH, de l'ALDH. Le polymorphisme du récepteur D2 à la dopamine est discuté.
- Facteurs socioculturels
- Facteurs psychologiques : Personnalité antisociale. Suggestibilité, immaturité, manque de confiance en soi, attitude d'évitement du danger donnent plutôt un alcoolisme d'entraînement. Impulsivité, agressivité, intolérance à la frustration, recherche d'expérience, susceptibilité à l'ennui donnent plutôt un alcoolisme de type compensatoire.
- Situations de stress intense : favoriseraient une libération excessive de corticoïdes qui sensibiliseraient les voies dopaminergiques.

Signes d'imprégnation

Voir critères diagnostiques d'intoxication aiguë du DSM IV.

Signes chroniques : anémie macrocytaire, élévation des GGT.

Risques

Immédiats

Ivresse simple avec euphorie, excitation, syndrome cérébelleux, coma.

Ivresse pathologique avec comportement violent, d'hallucinations visuelles ou auditives, d'un état délirant auto-accusatoire, mégalo maniaque, ou axé sur la jalousie ou la persécution. Peut se prolonger sur 24 heures.

Amnésie antérograde.

Rhabdomyolyse.

AVC ischémique par hypotension le plus souvent.

Liés à une utilisation chronique

Risque de décès par : maladies cardiovasculaires, cirrhose, cancers, accidents et suicide.

Troubles psychiatriques :

- Hallucinose : visuelle, auditive, avec anxiété, à prédominance nocturne. Guérison en quelques jours ou quelques semaines.
- Délire de jalousie : délire à mécanisme interprétatif, avec parfois thèmes hypochondriaques, homosexuels ou incestueux.
- Syndrome anxio-dépressif
- Flashbacks.

Troubles neurologiques :

- Convulsions : lors d'intoxication ou lors du sevrage. L'alcool représente 50 % des causes de convulsions prise en charge au niveau des urgences.
- Syndromes carenciels : encéphalopathie de Gayet-Wernicke par déficit en vitamine B1 voire syndrome de Korsakoff non réversible.
- Manifestations dégénératives : atrophie cérébelleuse et corticale, démence alcoolique, maladie de Machiavava-Bignami, myélinose centrale du pont
- Neuropathie périphérique : polynévrite, mononévrite compressive
- Névrite optique

Troubles cardio-vasculaires :

- Cardiomyopathies souvent dues à une carence en vitamine B1
- Hypertension artérielle

- Arythmie

Troubles respiratoires et ORL :

- Pneumonie d'inhalation
- Emphysème
- Pneumonies à répétition
- Carcinome des voies respiratoires

Effets digestifs :

- Œsophagiens : reflux, carcinome, rupture de varices œsophagiennes,
- Gastro-intestinaux: gastrite, diarrhée
- Hépatiques : anomalie des enzymes hépatiques, ictère, stéatose puis fibrose, hypertension portale, ascite, encéphalopathie porto-cave de la cirrhose, carcinome (hépatopathie au delà de 40 g/j chez la femme et 60 g/j chez l'homme, fonction également de la dose cumulée).
- Pancréatite

Effets hématologiques :

- anémie mégaloblastique
- anémie ferriprive
- macrocytose

Autres :

- Troubles musculaires : myalgies, atrophie
- Ostéoporose à hautes doses
- Potentialisation des effets cancérogènes du tabac
- Hypertriglycémie
- Hypertrophie bilatérale des glandes parotides
- Goutte

Effets positifs à faibles doses (?) :

- Diminution des HDL
- Diminution de l'agrégation plaquettaire
- Activation de la fibrinolyse
- Protection contre la maladie d'Alzheimer

Grossesse

Risque tératogène

Syndrome d'alcoolisme fœtal, constaté chez 30 à 45 % des enfants dont les mères consomment plus de 27 ml d'alcool pur par jour :

- malformations cranio-faciales : fissures palpébrales, ptosis, épicanthus, strabisme, myopie, microphthalmie, malformation du lobe de l'oreille, du tube d'Eustache, raccourcissement de la cloison nasale, fente labiale et labiale, micrognathie, retrognathie, prognathie
- malformations osseuses : pal maires, soudure radius-cubitus, malformations pectorales, scoliose
- malformations cardiaques : septum, gros vaisseaux, tétralogie de Fallot
- malformations uro-génitales : hypospadias, anomalies rénales
- troubles neurologiques : hypotonie, microcéphalie, retard mental
- retard de croissance intra-utérine, prématurité
- petite taille, troubles comportementaux, et retard mental persistants

Déconseiller la prise d'alcool pendant la grossesse, en tout cas de ne pas dépasser 1 verre de vin par jour.

Dépistage de l'alcoolisme maternel

- Interrogatoire.
- La présence de 2 marqueurs positifs (GGT, Transferrine, VGM, Alcétaldéhydémie) doit faire orienter vers une prise en charge.

Effets recherchés

Effets euphorisants, stimulants, réduction des inhibitions.

Effets sédatifs, anxiolytiques, pseudo-antidépresseur.

Effets antalgique et myorelaxant.

Maîtrise des symptômes psychiatriques chez le schizophrène, ou le maniaco-dépressif.

Modalités de prise

Voie orale.

Prise en charge

Évaluer les quantités consommées, les occasions propices à la consommation et l'état de dépendance afin d'identifier les dépendants des buveurs à problème. Souvent il existe un déni de la part du patient.

- questionnaire Cage
- questionnaire sMAST

Chez les patients souffrant d'abus : surveillance et conseils de modération

- réduire de moitié du nombre de verres absorbés
- suppression d'un type de boisson alcoolique
- suppression des consommations de semaine ou de weekend

Un simple conseil permet de faire réduire la consommation chez 40% des patients et d'éviter les complications somatiques.

Chez le patient dépendant :

Évaluer la perception que le patient a de son alcoolisme, et si nécessaire lui faire prendre conscience des conséquences de son alcoolisme (accidents, mésentente conjugale, problèmes professionnels), et évaluer s'il est prêt pour un sevrage.

Environ 20 % des alcooliques parviennent à s'arrêter sans traitement médical. 78 % parviennent à des rémissions.

Rechercher une éventuelle dépendance aux benzodiazépines.

Sevrage ambulatoire :

Le patient doit être bien inséré socialement et professionnellement, et avoir son entourage pour le soutenir et pouvoir contacter le praticien au moindre doute.

- pré entretien pour choisir le meilleur moment, expliquer les symptômes, les modalités de traitement et de surveillance clinique.

- prescription de benzodiazépines, de méprobamate (*sans preuves d'efficacité*) en cas de forts symptômes et ensuite diminution progressive sur 6 jours. Les benzodiazépines sont le traitement le plus efficace et le mieux toléré, et préviennent les crises convulsives.

S'orienter vers les médicaments suivants : Chlordiazépoxyde, *chlorazepate*, diazépam, lorazépam, oxazépam. Et les préférer ceux à demi-vie courte chez les patients insuffisants hépatiques.

- bêta- bloquants et clonidine

- hospitalisation en cas de signes cardiovasculaires marqués, de tremblement généralisé ou d'hallucinations ou quand le score de Cushman est supérieur à 7.

- prescription de vitamines B1 (*500 à 1000 mg/j pendant une à deux semaines*), B6, B12 et PP en cas de dénutrition ou de perfusion glucosée, pour éviter l'apparition d'un syndrome de Wernicke.

- *hydratation de deux à trois litres par jour.*

Sevrage en milieu hospitalier :

Pour les malades présentant des complications somatiques, un syndrome de sevrage au réveil, une tendance dépressive marquée, des antécédents convulsifs ou de delirium tremens. Limiter le stress, chambre éclairée au début de la nuit pour éviter les troubles de la perception.

- vitamine B1 et B6 dans tous les cas

- benzodiazépines : doses variables en fonction des sujets et de leur statut de tolérance, administrer une dose de charge en général 60 mg de diazépam sur 6h, pour juguler les

premiers symptômes. S'orienter vers l'oxazepam ou le lorazepam en cas d'insuffisance hépatique.

- Atrium®

Éventuellement utiles :

- neuroleptiques en cas de delirium tremens

- magnésium, inhibiteur au niveau du NMDA

- Bêtabloquants en l'absence de cardiomyopathie ou de BPCO

- Clonidine

- Clometiazole sédatif de structure proche de la vitamine B1, d'intérêt modeste en cas de convulsions

Transfert en réanimation si le score est supérieur à 15.

La durée du traitement doit être tant que possible limitée dans le temps car le risque de dépendance aux BZD est important, surtout chez les malades ayant déjà développé une alcoolodépendance.

Le traitement par BZD contre-indique la conduite de véhicules ainsi que la poursuite d'activités de loisirs ou professionnelles potentiellement dangereuses. Si les indications et contre-indications de ces différents modes de sevrage sont respectées, l'efficacité des sevrages ambulatoires et institutionnels sont comparables, avec un coût inférieur pour l'ambulatoire. La majorité des sevrages est actuellement réalisée en ambulatoire.

Maintien de l'abstinence :

Période thérapeutique la plus longue et la plus difficile à gérer. Taux médian d'abstinence à 6 mois : 50 %. Considérer la rechute comme une étape, une nouvelle occasion d'analyse et d'apprentissage.

1- Moyens pharmacologiques :

- **Naltrexone** : antagoniste opiacé qui bloque le renforcement de la prise d'alcool médié par les opioïdes endogènes. Augmente de taux d'abstinence à 3 et à 6 mois, retarde le délai de réalcoolisation massive, réduit le besoin et la consommation d'alcool. Mais au

delà de 6 mois les résultats sont comparables au placebo. Posologie : 1 cp/j pendant 3 mois.

Efficacité limitée par la mauvaise observance et la variabilité des taux plasmatiques.

Deux autres modalités de prescription ont récemment été évaluées :

- *une utilisation séquentielle : prise à la demande lorsque le patient ressent du craving.*
- *une forme retard : efficacité démontré uniquement chez l'homme, aucun effet significatif chez la femme.*

Une posologie augmentée de 100 mg et non plus 50 mg/j et des durées de traitement plus longues (6 mois voire un an) semblent donner de meilleurs résultats chez de nombreux patients. Traitement plus efficace chez les alcoolodépendants avec antécédents familiaux d'alcoolisme et dépendance précoce (indication privilégiée ?).

Ne pas administrer chez les patients par ailleurs dépendants des opiacés, sous peine d'induire un syndrome de sevrage.

- **Acamprosate** : agoniste des voies GABAergiques et réduit les voies glutamatergiques. Posologie : 2 cp. 3 fois par jour. *Durée de traitement recommandée : 1 an.* Principaux effets indésirables : troubles gastro-intestinaux, prurit. Permet plus facilement d'obtenir une abstinence.

- **Disulfiram** : provoque un effet antabuse, thérapie aversive *provoquant flush, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, hypotension artérielle, tachycardie et palpitations.*

Posologie : 1 cp par jour, efficace mais problème de compliance (ne pas prescrire en 1ère intention, à réserver au patients motivés). Surveillance du bilan hépatique du fait de l'hépatotoxicité et surveillance de la toxicité sur le système nerveux périphérique à type de polyneuropathie des membres inférieurs et de névrite optique
Contre indication chez la femme enceinte en raison d'un faible risque de fœtopathie.

- Association Naltrexone/Acamprosate : traitement plus efficace que l'Acamprosate seul, pourrait être utile chez les malades ayant une réponse insuffisante à une monothérapie.

- Lithium (hors AMM): serait efficace chez les sujets non dépressifs, nécessite un suivi du fait de sa marge thérapeutique étroite. Contre-indiqué en cas d'atteinte nerveuse centrale, périphérique et d'hépatopathie, en raison des risques d'encéphalopathie et de neuropathie.

- Les anxiolytiques, les antidépresseurs, la Ldopa et la bromocriptine n'ont pas montré d'efficacité dans l'abstinence.

- Les IRS donnent des résultats contradictoires

- Les résultats sont en attente pour la carbamazépine, le valproate de sodium, le vérapamil, le tiapride et l'oxybate de sodium.

- nouvelles perspectives : topiramate, fluoxetine, ondansetron et Aripiprazole.

- *L'Aripiprazole peut être efficace pour diminuer de la consommation d'alcool, réduire l'envie, et atténuer la sévérité des symptômes psychopathologiques. Mais il faut encore attendre des études plus approfondies pour savoir s'il pourra être utilisé dans l'alcoolodépendance.*
- *Le topiramate est un anticonvulsivant qui augmente l'activité GABAergique et inhibe l'activité glutamatergique, ce qui a pour conséquence de diminuer le relargage de la dopamine dans le circuit mésocorticolimbique. Il s'est montré plus efficace qu'un placebo au niveau de la diminution de consommation d'alcool, de la favorisation de l'abstinence et de la diminution de l'envie chez des patients alcoolodépendants. Avec des études complémentaires, le topiramate pourra devenir un médicament sûr et efficace pour le traitement de l'alcoolisme.*

2- Moyens non pharmacologiques :

- Groupe d'entre-aide de type Alcooliques Anonymes : discussion ou 12 étapes

- Thérapie cognitivo-comportementale : 30 % à 1 an, modifier les processus cognitifs amenant à la consommation, identifier les situations ou les états émotionnels à risque et proposer des alternatives comportementales lorsque ces situations surviennent.

- Thérapie familiale et conjugale
- Psychothérapie d'inspiration psychanalytique
- Relaxation
- Dans la mesure du possible, modifier le style de vie, proposer des activités gratifiantes, pour permettre au patient de refaire face à ses obligations.

L'association des moyens pharmacologiques à une prise en charge psycho-sociale augmente les chances de réussite.

Pharmacocinétique

Absorption digestive rapide et complète ralentie par les aliments.

Métabolisé au niveau hépatique par :

- alcool et aldéhyde déshydrogénase : voie majeure, la mutation sur les gènes de l'aldéhyde déshydrogénase observée chez de nombreux sujets d'origine asiatique entraîne une accumulation d'acétaldéhyde d'où une moindre dépendance chez ces sujets.
- catalase : voie mineure
- Microsomal Ethanol Oxidating System MEOS ou CYP2E1, qui entre en action en cas d'alcoolisme chronique et qui est responsable de la tolérance.

Formation de tetrahydroisoquinoléines ou TIQ qui interagissent avec les récepteurs aux opiacés.

Interactions

Potentialisation des effets des autres sédatifs.

Potentialisation des effets ulcérogènes des AINS.

Effet antabuse avec le disulfiram, griséofulvine, kétoconazole, métronidazole, procarbazine tolazoline, trichloéthylène, furazolidone, et certains champignons de type coprin, bolets.

Bibliographie

- Anonyme. Naltrexone : une effet transitoire sur l'abstinence alcoolique. *La Revue Prescrire* 1998 ; 18(186):483-5.
- Bartus RT, Emmerich DF, Hotz J, Blaustein M, Dean RL, Perdomo B, Basile AS. Viivtrex, an injectable extended release formulation of naltrexone, provides pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence of efficacy for 1 month in rats. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28(11) : 1973-82.
- Batel P. Sevrage en milieu hospitalier. *Rev Prat* 1999 ; 49(4):387-90.
- Fiellin D.A, O'Connor P.G, Holmboe E.S, Horwitz R.I. Risk for Delirium Tremens in Patients With Alcohol Withdrawal Syndrome. Substance Abuse 2002; 23(2): 83-94*
- Fourestié V. Le syndrome de sevrage d'alcool est une urgence dont le traitement a évolué. *Rev Prat* 1998 ; 12(431):9-12.
- Froehlich JC, Badia-Elder NE, Zink RW. Contribution of the opioid system to alcohol aversion and alcohol drinking behavior. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 ; 287:284-92.
- Gache P. Repérage et diagnostic des malades de l'alcool. *Rev Prat* 1999 ; 49(4):375-78, 1999.
- Garcia-Monco JC, Beldarrain MG. Patients with alcohol problems. *New Engl J Med* 1998 ; 339:130.
- Gorwood P. Alcoolodépendance et dépression. *Rev Praticien* 1999 ; 49(4):391-94.
- Huas D, Pessionne F. Les consommateurs d'alcool à problèmes. *La Revue du Praticien* 49(4):379-82, 1999.
- Johnson BA et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. Lancet 2003; 361 : 1677-1685.*
- Manus A. Alcoolisme : complications psychiatriques aiguës et chroniques. *Rev Prat* 1994 ; 44(18):421-4.
- Marchal C. Alcool et épilepsie. *Rev Prat* 1999 ; 49(4):383-6.
- Martinotti G, Di Nicola M, Janiri L. Efficacy and Safety of Aripiprazole in Alcohol Dependence. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse 2007; 33: 393-401*
- O'Connor, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *New Engl J Med* 1998 ; 338(9):592-602.

Paille F, Dupasquier F. Comment devient-on psychiquement dépendant de l'alcool ? Rev Prat 1998 ; 12(430):9-15.

Perney P, Rigole H, Blanc F. Alcoolodépendance: diagnostic et traitement. La Revue de médecine interne 2008; 29: 297-304

Rueff U. Evaluation des traitements médicamenteux de l'alcoolodépendance psychique primaire. Rev Praticien 1999 ; 49(4):400-2.

Sangla I, Bille-Turc F, Pouget J. Accident vasculaire cérébral ischémique contemporain d'une intoxication alcoolique aiguë chez un sujet jeune. Presse Med 1995 ; 24(17):827.

Schlienger JL. Effets bénéfiques et délétères des boissons alcooliques. Rev Prat 1999 ; 49(4):367-72.

Sereni C, Degos CF. Atteintes du tronc cérébral et du cervelet d'origine alcoolique et carencielle. Rev Praticien 1990 ; 40(13):1193-6.

Société française d'alcoologie. Référentiel de bonnes pratiques cliniques : Sevrages non programmés, accidents de sevrage. URL : http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_accidents.pdf - novembre 2008

Stoler JM, Huntington KS, Peterson CM. The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. J Pediatr 1998 ; 133(3):346-351.

Uehlinger C. Approche cognitivo-comportementale du traitement de l'alcoolodépendance psychique. Rev Prat 1999 ; 49(4):395-99.

Vabret F, Davy A. Le sevrage alcoolique est réalisable en ambulatoire. Rev Praticien 1998 ; 12(141):9-13.

Benzodiazépines

Benzos - Lib - Libs - Blues - Drunk pill - Ludes - Luds - Vals - V's
blues - V - Jellies - Softballs - Soft eggs - Wobbly eggs

Pharmacologie

Agonistes du récepteur GABA A : augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore.

Potentiel de dépendance

La dépendance psychique est en général modérée, mais est variable selon les benzodiazépines. La dépendance physique est forte.

Syndrome de sevrage

Tout arrêt de benzodiazépine même prise à posologie normale peut être suivi d'un syndrome de sevrage.

1/3 des utilisateurs chroniques de BZD développe un syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage est fonction de la durée de consommation, et est rare avant 4 mois de traitement à doses thérapeutiques. Probabilité et intensité plus fortes pour les BZD rapidement éliminées ou de défixation rapide du récepteur GABA. L'oxazépam bien que rapidement éliminé donne peu de syndrome de sevrage, vraisemblablement parce qu'il se défixe relativement lentement.

Symptômes : céphalées, douleurs et faiblesse musculaires, rebond d'anxiété prononcé, cauchemars ou rebond d'insomnie (facteur important de reprise de la consommation), irritabilité, agitation, tremblements, anorexie, nausées, sueurs, diarrhée. Plus sévèrement : changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucinations, psychose paranoïde, hypersensibilité au bruit, à la lumière, paresthésies, dysgueusie (impression de goût métallique), hyperthermie, rhabdomyolyse. Mise en jeu du pronostic vital lors de la survenue de delirium et/ou d'épilepsie, le plus souvent chez des utilisateurs de hautes doses. Mais beaucoup plus rare qu'avec les barbituriques.

Peut survenir lors de la substitution d'une BZD à demi-vie longue par une BZD à demi-vie plus courte ou lors de l'administration de flumazénil (antagoniste des BZD utilisé lors des surdosages). Ou lors d'un sevrage progressif lorsque la dose administrée devient inférieure à 25 % environ de la dose initiale.

Délai d'apparition après l'arrêt variable en fonction de la demi-vie du produit : 2 à 3 jours pour les BZD à demi-vie courte ou intermédiaire, et 7 à 10 jours pour les BZD à demi-vie longue.

Disparition habituelle des troubles en 2 à 6 semaines, mais il peut parfois se prolonger sur plus de 6 mois avec des fluctuations d'intensité.

Difficulté de faire la part entre la récurrence de symptômes psychiques anciens qui ont motivé la prescription et le véritable syndrome de sevrage. La récurrence de l'anxiété ou de l'insomnie est plus tardive et survient généralement après la fin du sevrage.

Tolérance

Apparaît après quelques mois d'usage régulier : tolérance à la sédation en premier lieu, puis tolérance à l'action anticonvulsivante, puis tolérance à l'action anxiolytique. Peut conduire à l'ingestion de doses 20 à 50 fois la dose thérapeutique. Tolérance croisée avec l'alcool et les barbituriques.

Facteurs de risque

Forte dose, longue durée de traitement, antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, courte demi-vie et forte liposolubilité du produit.

Risques

Immédiats

Sédation.

Altération des performances psycho-motrices.

Troubles cognitifs surtout avec les BZD d'action rapide : ralentissement dans l'apprentissage d'une nouvelle information, sans altération des capacités mnésiques : apparaissent dans les 2 heures qui suivent la prise et persistent quelques heures.

Désorientation.

Effets paradoxaux : irritabilité,

Agressivité, manie, bouffée délirante aiguë, psychose dissociative.

Dépression respiratoire, hypotension.

Chutes liées à l'effet myorelaxant.

Liés à une utilisation chronique

Troubles cognitifs.

Dysphagie.

Majoration des dépressions existantes

Grossesse

Risque tératogène

Initialement discuté, mais les études épidémiologiques sont rassurantes.

Risque vraisemblablement très faible, s'il existe.

Autres risques

Hypotonie et syndrome de sevrage à la naissance avec des symptômes pouvant persister plusieurs semaines.

Prise en charge du nouveau-né

Éviter l'allaitement, du fait du risque de concentration chez l'enfant qui est encore immature pour les sulfo et les glucuro conjuguations.

BZD de choix au cours de l'allaitement : oxazépam.

Effets recherchés

Effet thérapeutique hypnotique ou anxiolytique chronique, par des prises régulières, surtout chez les sujets âgés ou les toxicomanes.

Effet flash à fortes doses : euphorie rapide, sensation ébrieuse, bien être pendant quelques heures suivi d'un oubli, chez des sujets plus jeunes.

Effet désinhibiteur pour commettre des actes comportant un important niveau de risque délictueux ou non.

Effet flash et effet anxiolytique, surtout chez des sujets présentant d'importants troubles de la personnalité.

Les produits recherchés sont ceux pour lequel l'absorption est rapide : Rohypnol®, Tranxène®, Valium®, puis Temesta®, Seresta®, Lexomil®, Halcion®, Mogadon®, Noctran®.

Modalités de prise

Souvent avec de l'alcool.

Les comprimés peuvent être broyés, puis sniffés ou injectés.

Prise en charge

Prévention primaire

- Bien peser les indications thérapeutiques
- Éviter la prescription aux patients ayant des antécédents de pharmacodépendance, préférer des anxiolytiques à faible potentiel de dépendance, comme le méprobamate, l'hydroxyzine ou la buspirone
- Informer le patient du risque de dépendance, lui dire que le traitement sera de courte durée, et qu'il faudra diminuer progressivement les doses en fin de traitement
- Préférer les produits à demi-vie longue (sauf le diazépam) ou à défixation lente (comme l'oxazépam)
- Prescrire la plus petite dose efficace
- En cas de nécessité d'un traitement prolongé, ménager des fenêtres thérapeutiques

Sevrage

- Remplacer si nécessaire la BZD par une BZD à demi-vie plus longue pour laquelle le syndrome de sevrage est plus tardif et moins intense. *On utilise souvent le diazépam, qui pose le problème de son potentiel addictif fort mais il n'existe pas d'études avec des preuves suffisantes pour interdire son utilisation dans le sevrage.*
- Arrêt progressif sur plusieurs semaines (2, 4, 6, 8 voire 16). Plusieurs schémas sont décrits dans la littérature :
 - diminution de 10% tous les 3 jours

- diminution de 25% chaque semaine
- diminution de 1/4 de comprimé chaque semaine
- diminution de 1/3 ou de 1/2 de la dose totale chaque semaine

La dernière phase (de 50 % de la posologie initiale à l'arrêt) correspondrait à la période du sevrage la plus délicate, car associée à des symptômes plus sévères. Cette dernière phase du sevrage devrait ainsi souvent se prolonger sur une période plus longue.

En cas d'apparition d'un syndrome de sevrage, réintroduire la benzodiazépine, éviter la coprescription de médicaments abaissant le seuil épiléptogène, puis lorsque le malade est stabilisé, réenvisager un arrêt progressif. Adapter la diminution en fonction de la récurrence ou pas de l'insomnie.

- Substitution par du phénobarbital en cas de sevrage aigu, ou lorsque le sujet consomme de hautes doses ou est peu compliant ou est polydépendant, ou lorsqu'il y a des antécédents d'échec dans les tentatives de sevrage (proposé dans les pays anglo-saxons, mais peu accepté en France).

Équivalences des doses	
30 mg de phénobarbital	0,25 mg de triazolam
	1 mg d'alprazolam, d'estazolam
	2 mg de clonazépam, de lorazépam
	7,5 mg de clorazépate
	10 mg de diazépam, d'oxazépam, de prazépam
	15 mg de temazépam
	25 mg de chlordiazépoxyde

Ne pas dépasser 500 mg/j de phénobarbital, et fractionner en prises journalières. Réduire de 30 mg/j. Les sujets ont tendance à surestimer leur consommation, ce qui peut conduire à un surdosage en début de traitement. Si des signes de surdosage apparaissent (nyctagmus, ataxie), suspendre l'administration des 2 prochaines doses, reprendre à une posologie diminuée de moitié, stabiliser le patient et reprendre la décroissance. Si des signes de sevrage apparaissent, augmenter la posologie de 50 %, stabiliser le patient et reprendre la décroissance.

Pour la récurrence de l'anxiété :

- utiliser un bêtabloquant lorsque l'anxiété se manifeste sous une forme somatique, propranolol à la dose de 60 à 120 mg pendant 2 semaines.
- devant une éventuelle réapparition de l'anxiété après le sevrage, envisager la prescription de neuroleptiques sédatif (ex : cyamémazine à fortes doses en prises fractionnée sur la journée).

Surveillance

Le dosage urinaire ou sanguin de routine est semi-quantitatif, et ne permet pas d'identifier la benzodiazépine en cause.

Voies thérapeutiques

Combinaison des benzodiazépines à un antagoniste comme le flumazénil, pour éviter l'effet flash à hautes doses, sans réduire les effets sédatifs ou anxiolytiques, et éviter l'apparition de la dépendance.

La carbamazépine du fait de ses propriétés anticonvulsivantes et inhibitrice de l'excitation neuronale a été essayée dans le traitement du syndrome de sevrage (200 à 800 mg/j) en particulier chez le patient épileptique dépendant. Mais les études restent limitées, et les effets indésirables non négligeables.

Interactions

Pharmacodynamiques : alcool, antihistaminiques, morphiniques, caféine.

Méthadone et buprénorphine à hautes doses : diminution des performances cognitives, sédation, dépression respiratoire, décès par overdose. Benzodiazépines identifiées dans 50 à 80 % des décès par héroïne, 40 à 80 % par méthadone et plus de 80 % par buprénorphine.

Pharmacocinétiques : oméprazole, cimétidine, fluoxétine, paroxétine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole.

Bibliographie

Anonyme. Dysphagie due aux benzodiazépines. La Revue Prescrire 1999 ; 19(192):123-4.

Anonyme. Polytoxicomanie et traitement de substitution. Usage et mésusage des benzodiazépines chez les usagers de drogues (1ère partie). Act. Med. Int. Psychiatrie 1997 ; 203(14):3476-7.

Anonyme. Polytoxicomanie et traitement de substitution. Usage et mésusage des benzodiazépines chez les toxicomanes (2ème partie). Act. Med. Int. Psychiatrie 1997 ; 203(14):3476-7.

Bobon D. Les bases biologiques de la pharmacodépendance : les benzodiazépines. Rev Med Liege 1986 ; 61(5):165-73.

Fatséas M, Lavie E, Denis C, Franques-Rénéric P, Tignol J, Auriacombe M. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. Presse Med. 2006; 35: 599-606

Parquet PJ, Bailly D, Servant D. Les médicaments du sevrage des toxicomanies. Psychol Med 1989 ; 21(13):2012-6.

Pelissolo A, Bisserbe JC. Dépendance aux benzodiazépines. Aspects cliniques et biologiques. Encephale 1994 ; XX:147-57.

Poirier MF, Ginestet D. Médicaments détournés de leur usage à des fins toxicomaniaques. Rev Prat 1995 ; 45 :1364-6.

Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. Clin. Pharmacokinet. 1997 ; 33(5):344-400.

Reynaud M, D'Elloy-Giraud E, Turbe S, Chassaing JL, Coudert AJ. Benzodiazépines : consommation au long cours et toxicomanie. Profil des consommateurs en milieu psychiatrique. Psychotropes 1992 ; 7(2):55-65.

Diazepam

Blues, drunk pills, Ludes, Mother's Little Helper, vallies, Valium®

Pharmacologie

Agoniste du récepteur GABA A : augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore.

Benzodiazépine anxiolytique et anticonvulsivante

Potentiel de dépendance / Risques / Grossesse

Voir benzodiazépines

Effets euphorisants et attirance (pouvoir renforçant positif) supérieurs aux autres benzodiazépines d'où un potentiel addictif supérieur.

Effets recherchés

Effet thérapeutique hypnotique ou anxiolytique chronique, par des prises régulières, surtout chez les toxicomanes ou les sujets âgés.

Effet "flash" recherché en association à de l'alcool et à des opioïdes

Modalités de prise / Prise en charge

Voir Benzodiazépines

Pharmacocinétique

Biodisponibilité élevée 80 à 100 %, résorption rapide.

$\frac{1}{2}$ vie d'élimination de 32 à 47h. Métabolisé en desméthyl-diazepam (métabolite actif)

$\frac{1}{2}$ vie de 30 à 150h

Interactions

Pharmacodynamiques : alcool, antihistaminiques, morphiniques, caféine. Majoration de la dépression centrale.

Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale

Buspirone : augmentation des effets indésirables de la buspirone

Bibliographie

Fatséas M, Lavie E, Denis C, Franques-Rénéric P, Tignol J, Auriacombe M. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. Presse Med. 2006; 35: 599-606

Lintzeris N, Mitchell T.B, Bond A.J, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam co-administered with methadone or buprénorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. Drug and Alcohol Dependence 2007; 91: 187-194

Flunitrazépam

Forget pill - Forget me drug - La roche - Mexican Valium - R2 - Rib -
Roach - Roche - Rohypnol® - Roofenol - Roofies - Rope - Rophies - Ruffies
- Ruffles

Ce qui est vendu comme du "roofies" peut être en fait du clonazépam.

**Pharmacologie / Signes d'imprégnation / Grossesse / Prise en charge /
Interactions**

Voir [benzodiazépines](#).

Potentiel de dépendance

Beaucoup plus important que pour les autres BZD, du fait de ses particularités pharmacocinétiques. Le nombre de cas d'abus rapportés est beaucoup plus important que pour les autres benzodiazépines.

Risques

Réactions paradoxales avec désinhibition sexuelle, comportement dangereux. *Sédatif, diminue la température corporelle.* Diminution de la résistance morale, augmentation de la suggestibilité, conduisant à des crimes prémédités "date rape drug". Récemment, le fabricant a ajouté un colorant bleu dans le comprimé, afin de dissuader toute dissolution dans le verre de victimes potentielles.

Effets recherchés

Recherche de l'effet flash : utilisé en association avec l'alcool par les héroïnomanes comme un substitut à l'héroïne et entraîne une augmentation du High normalement

obtenu avec l'héroïne avec des états d'obnubilation, une levée des inhibitions, une sensation d'invincibilité qui peuvent amener à des passages à l'acte avec agressivité, suivis d'endormissement avec amnésie antérograde *et prévient ou diminue le syndrome de sevrage.*

Atténuation du crash avec la cocaïne ou le crack.

Donc éviter la prescription de flunitrazépam aux toxicomanes.

Modalités de prise

10 à 60 mg en une seule prise.

Broyage et dissolution des comprimés en vue de l'injection intraveineuse ou de l'inhalation.

Pharmacocinétique

Absorption digestive très rapide.

Molécule lipophile qui atteint très rapidement le système nerveux central.

Bibliographie

Anonyme. La Revue Prescrire 1997 ; 173.

Farré M, Terán M.T, Roset P.N, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. Psychopharmacology 1998; 140: 486-495

Woods JH, Winger G. Abuse liability of flunitrazépam. J Clin Psychopharmacol 1997 ; 17(3 Suppl 2):1-57.

Phytothérapie sédative

Aubépine (*Crataegus*), Camomille allemande (*Matricaria recutita*), Houblon (*Humulus lupulus*), Lavande (*Lavandula angustifolia*), Mélisse (*Melissa officinalis*), Passiflore (*Passiflora incarnata*), Pavot de Californie (*Eschscholzia californica*), Tilleul (*Tilia spp.*), Valériane (*Valeriana officinalis*).

La phytothérapie est une alternative attractive pour les personnes souffrant de troubles du sommeil. Certains composés flavonoïdes se lient aux récepteurs des benzodiazépines ce qui ajoute un intérêt pour leur usage.

Les contrôles de qualité ne sont pas obligatoires pour la phytothérapie ce qui peut conduire à d'importantes variabilités de pureté et d'efficacité des substances.

Les composants pharmacologiques et toxiques de la plante peuvent varier considérablement selon la partie utilisée, l'âge ou la maturité de la plante lorsqu'elle est récoltée, les conditions de stockage et l'environnement.

Des contaminations avec des résidus de pesticides, des micro-organismes, des aflatoxines, des substances radioactives et des métaux lourds ont été documentées, en particulier dans des préparations à base de plantes en Asie. Le remplacement de composants, la falsification de produits pharmaceutiques et la préparation incorrecte du matériel végétal brut ont donné des cas de toxicité de médicaments à base de plantes. Il convient donc d'être vigilant quant à la provenance des produits à base de plantes disponibles sur le marché (surtout par internet). Il faut privilégier les laboratoires prouvant qu'ils effectuent un contrôle rigoureux de la qualité des plantes utilisées.

Les interactions médicamenteuses entre les médicaments prescrits ou pris par auto médication et les plantes sont mal caractérisées, en partie à cause de grandes

variations des composants et des effets des plantes. Il faut donc être prudent, surtout chez la personne âgée qui est souvent polymédicamentée et qui souffre souvent de troubles du sommeil.

Ce pourrait être un traitement adjuvant à un traitement conventionnel de l'insomnie utile du fait de la relative absence d'effets secondaire, notamment le matin. De plus le potentiel d'abus de ces plantes semble être faible, il n'a pas encore été décrit.

Les pistes à explorer et à améliorer sont nombreuses pour pouvoir utiliser sans danger la phytothérapie sédative :

- augmenter les études sur le potentiel d'interaction des plantes, notamment avec d'autres médicaments.*
- Approfondir les connaissances sur les principes actifs et leur stabilité.*
- Étudier de plus près la prévalence de la contamination de ces plantes (importation, web) et apporter des solutions pour garantir la sécurité de ces plantes.*

Pharmacologie

Agonistes GABA : Valériane, Kava, Camomille allemande

Mécanisme inconnu : aubépine, houblon, lavande, mélisse, passiflore, pavot de Californie, tilleul. La plupart de ces plantes semblent être composés en partie de flavonoïdes, qui pourraient se lier aux récepteurs GABA, non démontré.

Potentiel de dépendance

Peu de données.

Vraisemblablement faible, pas de cas rapporté

Syndrome de sevrage à l'arrêt

Risques

Valériane : fatigue, douleurs abdominales, pincements de poitrine, tremblement des mains et des pieds. Ces symptômes ont disparu dans les 24 heures suivant l'ingestion.

Utilisation chronique : maux de tête, excitabilité, malaise, troubles cardiaques.

Camomille : Allergies de contact ou résultats positifs sur le patch tests; les personnes allergiques à d'autres membres de la famille des Composées ou Astéracées pourraient avoir une réaction croisée avec la camomille. Les réactions allergiques à l'ingestion de la camomille sont également possible, même si elles ne semblent pas être un problème très important

Passiflore : toxicité hépatobiliaire et pancréatique

Grossesse

Valériane : Utilisation non recommandée en raison du manque de recul et d'effets mutagènes possibles des valépotriates.

Effets recherchés

Anxiolytique, calmant, sédatif et relaxant.

Modalités de prise

Extrait sec, aqueux ou alcoolique

Interactions

Valériane : alcool ou barbituriques (résidus de somnolence au matin rares)

Bibliographie

Chevallier. Encyclopédie des plantes médicinales, LAROUSSE, 2001

Gyllenhaal C, Merritt S.L, Peterson S.D, Block K.I, Gochenour T. Efficacy and safety of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. Sleep Medicine Reviews 2000; 4(3): 229-251

LaFrance W.C et al. The Use of Herbal Alternative Medicines in Neuropsychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12(2): 177-192

Solvants

Acétone - Ether - Toluène - Trichloréthylène

Pharmacologie

Substances aux propriétés sédatives dont les mécanismes pharmacologiques restent mal connus.

Modification de la fonction de plusieurs canaux ioniques régissant l'excitabilité cellulaire :

- *Inhibition des récepteurs NMDA,*
- *potentialisation des courants médiés par GABA, glycine, récepteurs 5HT,*
- *Inhibition des protéines de jonctions GAP,*
- *Inhibition des canaux voltage dépendants Ca^{2+} et Na^+ .*

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique forte.

Syndrome de sevrage : céphalées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, tremblements, crampes, hallucinations, delirium tremens.

Tolérance de développement rapide.

Signes d'imprégnation

Voir critères d'intoxication du DSM IV.

Odeur du sujet ou de ses vêtements.

Irritation oculaire, larmoiements.

Irritation nasale et péribuccale.

Sinusite chronique, épistaxis fréquentes.

Céphalées chroniques.

Renflement régulier des manches ou du col des vêtements.

Risques

Immédiats

Asphyxie, dépression respiratoire.

Arythmie cardiaque.

Œdème cérébral, convulsions, troubles de la coordination.

Le toluène peut donner des nausées, des vomissements, une acidose liée à la formation d'un métabolite l'acide benzoïque.

Le "Sudden sniffing death syndrome" (syndrome de décès par inhalation brusque) peut se produire au cours de d'une inhalation quand l'utilisateur est surpris. Cela semble être dû à la libération de grandes quantités de catécholamines, qui induisent la fibrillation ventriculaire.

Liés à une utilisation chronique

Toux chronique.

Perte de poids.

Intoxication par le plomb qui parfois est un contaminant des certains solvants.

Atteintes hépatiques et rénales.

Parfois hypertension artérielle.

Lésions neurologiques irréversibles : démence, rigidité musculaire, tremblements, surdité, neuropathie. *Un syndrome de "neurotoxicité de solvant" ou "syndrome solvant organique" a été largement décrit, dans lequel des personnes chroniquement et parfois très exposées à des mélanges de solvants organiques présentent des symptômes de dysfonctionnement cognitif, de la fatigue, des maux de tête, et des difficultés de mémoire et de concentration.*

Syndrome amotivationnel : avolition (manque d'envie), apathie, manque d'intérêt, passivité et difficultés d'attention et de concentration. Il peut persister plusieurs années après l'arrêt des solvants.

Grossesse

Syndrome de sevrage chez le nouveau-né : pleurs excessifs, insomnie, tremblements, hypotonie, troubles de l'alimentation, réflexe de Moro marqué, qui se manifeste en général dans les premières 24 heures de vie, et de durée moyenne de 6 jours, et pour lequel le phénobarbital, selon certains auteurs, semblerait efficace.

Effets recherchés

Cuite éclair : excitation et réduction des inhibitions temporaires, puis ivresse, étourdissement, vertiges.

Légères hallucinations visuelles, état délirant à fortes doses.

Utilisé comme substitut de l'alcool.

Surtout utilisés par les jeunes adolescents (10 à 17 ans), parfois chez certains adultes immatures sur le plan psychologique.

Modalités de prise

Sniffing : inhalation du produit directement à partir de son récipient.

Huffing : inhalation à partir d'un chiffon imbibé de produit placé directement dans la bouche.

Bagging : inhalation du contenu d'un sac en plastique.

Spraying : pulvérisation d'un aérosol directement dans les cavités nasales ou buccales.

L'ingestion est très rare.

Prise en charge

Bilans ORL, pneumologique et neurologique.

Les utilisateurs chroniques doivent être hospitalisés si possible pour conduire le sevrage.

L'amélioration est évaluée par des bilans neurologiques et psychométriques réguliers, mais la persistance du solvant au niveau cérébral est variable et méconnue.

Le maintien de l'abstinence repose sur des thérapies cognitivo-comportementales, l'hypnose et la psychothérapie, accompagnées d'une séparation du milieu familial s'il est délétère. L'accent doit être mis sur la réintégration sociale et scolaire.

Interactions

Potentialisation des effets d'autres sédatifs.

Bibliographie

Meggs W.J. Neuropsychologic Impairment, MRI Abnormalities, and Solvent Abuse. Clinical Toxicology 2003; 41(2): 209-210

Del Re A.M, Woodward J.J. Inhibition of gap junction currents by the abused solvent toluene. Drug and Alcohol Dependence 2005; 78: 221-224

Okada S.I et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in chronic solvent abusers. Psychiatry and Clinical Neorosciences. 1999; 53: 351-356

Ridenour T.A, Bray B.C, Cottler L.B. Reliability of use, abuse, and dependence of four types of inhalants in adolescents and young adults. Drug and Alcohol Dependence 2007; 91: 40-49.

Zolpidem

Ivadal® - Stilnox® - Roche -Benzo

Pharmacologie

Hypno-sédatif de structure non benzodiazépinique (imidazopyridine) se fixant sur les récepteurs GABA BZ1 et BZ2 *avec une faible activité anxiolytique, myorelaxante et anticonvulsivante.*

Potentiel de dépendance

Proche des benzodiazépines.

Le nombre de cas de dépendance est en augmentation.

A doses élevées, il y a auto-administration chez l'animal.

Recherché par certains sujets comme euphorisant hallucinogène (effets paradoxaux), surtout depuis le durcissement des conditions de prescription et de délivrance du Rohypnol®.

Les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance et ceux ayant des maladies psychiatriques semblent être exposés à un risque accru de dépendance.

Syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement à doses thérapeutiques : insomnie, céphalées, myalgies, tremblements, irritabilité, agitation, confusion, paresthésies, hallucinations.

Tolérance aux effets plaisants, discutée pour les effets émétisants.

Risques

Vomissements à doses élevées.

Troubles mnésiques : amnésie antérograde.

Réactions paradoxales, délire.

Hallucinations pas toujours agréables qui peuvent être évitées par une prise suivie d'un coucher immédiat.

Grossesse

Risque tératogène mal connu.

Risques chez le nouveau-né : hypotonie, hypothermie, détresse respiratoire.

Effets recherchés

Effets sédatifs.

Ne provoque pas d'euphorie, mais plutôt une dysphorie.

Hallucinations hypnagogiques, plus ou moins fugaces.

Modalités de prise

Souvent par des patients psychotiques, traités par neuroleptiques (action antiémétique).

Parfois injection de comprimés broyés.

Souvent en association avec d'autres drogues (notamment pour gérer le redescende à l'ecstasy) et de l'alcool

Prise en charge

Conseiller de prendre le comprimé juste avant le coucher.

Proposer un arrêt progressif du traitement.

Pharmacocinétique

Biodisponibilité par voie orale 70 %.

Cmax : 0,5 à 3 heures. T 1/2 : 2 à 3 heures.

Chez le sujet âgé, on observe une augmentation de la Cmax sans augmentation de T 1/2.

Métabolisation par oxydation et hydroxylation en métabolites inactifs sous l'effet de différents cytochromes (CYP) dont le CYP 3A4, le CYP 2C9 et le CYP 1A2.

Interactions

Voir sédatifs.

Clozapine : risque de collapsus cardio-respiratoire.

Alcool : augmentation des effets sédatifs.

Rifampicine : diminution des effets sédatifs.

Ketoconazole, erythromycine, cimétidine et autres inhibiteurs enzymatique : augmentation des effets sédatifs.

Bibliographie

Hajak G, Müller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. Addiction. 2003; 98(10):1371-8.

Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. CNS Drugs. 2003;17(7):513-32.

Zopiclone

Imovane® - zim zims

Pharmacologie

Agoniste des récepteurs GABA, utilisé dans les troubles du sommeil.

Hypnotique benzodiazépine-like

Antidépresseur agissant par inhibition de la recapture de la dopamine. Molécule proche des amphétamines.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique forte de type psychostimulant. L'effet très court conduit les patients à prendre les comprimés toutes les 2 heures en moyenne.

Syndrome de sevrage pouvant apparaître dans un délai d'une semaine environ, et associant : asthénie, inhibition, anxiété, agitation, boulimie, dépression, douleurs, malaise diffus, syndrome confuso-onirique, akathisie, convulsions.

Tolérance : installation en 20 mois en moyenne, qui conduit le patient à prendre en moyenne 2,5 g/j (extrêmes allant de 600 mg à 12 g/j).

Deux populations à risques ont pu être distinguées :

- femmes âgées de 40 ans en moyenne, dépressives, devenant dépendantes à la suite d'une prescription médicale
- hommes plus jeunes, avec des antécédents de dépendance.

Installation plus rapide de la dépendance chez les alcooliques, les héroïnomanes, les surconsommateurs de benzodiazépines ou d'amphétamines, et chez les sujets souffrant de troubles du comportement alimentaire.

Signes d'imprégnation

Acné.

Amaigrissement important.

Risques

Liés à une utilisation chronique

Acné microkystique, acné macrokystique défigurante : apparition contemporaine à l'augmentation de posologie, d'autant plus importante que la surconsommation est ancienne, lentement régressive à l'arrêt de l'amineptine, serait due à l'accumulation d'un métabolite de l'amineptine.

Augmentation des transaminases, des Gamma GT, hépatites.

Amaigrissement important (> 10 kg).

Prise en charge

Bilan de départ

Bilan hépatique.

Sevrage

Le sevrage peut être brutal ou progressif accompagné d'un traitement symptomatique, mais il est difficile à réaliser du fait de la forte dépendance psychique et de la dépression sous-jacente.

Malgré la prescription de sédatifs, d'antidépresseurs ou de neuroleptiques, les patients rechutent ou se tournent vers d'autres substances.

L'amineptine a été retirée du marché, il était possible de la prescrire jusqu'à fin juin 1999, dans le cadre d'une ATU dans la seule indication de sevrage difficile.

Grossesse

Expérience limitée.

Effets recherchés

Effets antidépresseurs dans un premier temps.

Puis effets psychostimulants, euphorisants, dynamisant.

Modalités de prise

Voie orale.

Pharmacocinétique

Absorption rapide, C_{max} : 2h

Biodisponibilité 80%. $\frac{1}{2}$ vie élimination : 5h

Métabolisation principalement en N-oxyde (actif chez l'animal, $\frac{1}{2}$ vie 4h30) et N-déméthyl (inactif), non accumulés.

Interactions

IMAO : hypertension artérielle paroxystique, convulsions, risque de décès.

Bibliographie

Cimolai N. Zopiclone: Is it a pharmacologic agent for abuse? Can Fam Physician 2007; 53: 2124-2129

3.7.3. Psychostimulants

Monographie générale des psychostimulants

Amphétamines

Cocaïne

Tabac

Psychostimulants

Les psychostimulants les plus puissants peuvent être coupés avec de la caféine, de l'éphédrine, ou de la strychnine.

Pharmacologie

Molécules lipophiles, facilement résorbées par voie orale, distribution rapide.

Augmentation des quantités de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine dans la fente synaptique, par augmentation de la libération et/ou inhibition de la recapture, et/ou effet IMAO.

Il en résulte une augmentation des taux de dopamine au niveau de la structure méso-cortico-limbique (aire tegmentale ventrale et nucleus accumbens).

Potentiel de dépendance

Le potentiel de dépendance psychique varie en fonction des produits :

- Fort à très fort pour la cocaïne, l'amphétamine, la méthamphétamine, la méthcathinone, l'amineptine, le méthylphénidate, le tabac et les stéroïdes anabolisants.
- Modéré à faible pour les anorexigènes, le khat, l'éphédrine, les vasoconstricteurs, la caféine, le modafinil.

Syndrome de sevrage plus ou moins discret ne mettant pas directement en jeu le pronostic vital. Ralentissement psychomoteur qui serait lié à une diminution de la libération de dopamine au niveau du nucleus accumbens. Mais il peut y avoir un risque suicidaire lorsqu'il se manifeste par syndrome anxio-dépressif marqué (descente ou crash).

Tolérance habituelle.

Signes d'imprégnation

Mydriase sauf pour la nicotine, l'amineptine et la caféine.

Risques

Immédiats

Cardiaques : tachycardie sinusale, poussées hypertensives.

Neurologiques : convulsions, AVC.

Diminution des sensations de soif et de faim.

Sentiment de puissance pouvant conduire à des comportements à risques : injections, rapports sexuels non protégés, sports risqués, violence...

Liés à une utilisation chronique

Amaigrissement.

Psychose.

Effets recherchés

Effet de défonce appelé flash ou rush.

Augmentation des performances intellectuelles et physiques.

Effet de désinhibition chez des patients névrotiques ou psychotiques.

Parfois utilisés par les patients suivant un traitement substitutif par Subutex® ou Méthadone®, pour combler l'ennui.

Prise en charge

On ne dispose de données relativement validées que pour la cocaïne, la nicotine. Peu de données existent en ce qui concerne les stimulants amphétamine-like tels que l'amineptine, les anorexigènes, l'éphédrine, le méthylphénidate, et le khat. Le problème majeur non encore résolu, est la persistance à long terme du craving (ou appétence) qui précipite les rechutes.

Le traitement de la dépendance aux psychostimulant est basé sur des thérapies :

- *Comportementales : initier des changements dans les relations familiales, les loisirs, le cercle d'amis et la formation professionnelle pour augmenter la satisfaction du patient dans un mode de vie sans drogue et ainsi éviter la rechute. Exposer le patient de façon répétée à des stimuli identifiés sans l'usage de drogues, pour conduire à la disparition de la réponse subjective (renforcement).*
- *Cognitives : évaluer la motivation du patient à accepter la thérapie, renforcer l'observance du traitement et prévenir la rechute en apprenant aux patients comment faire face à l'envie de drogue (craving), être capable de refuser de la drogue. La thérapie cognitivo-comportementale a pour objectif d'aider les patients à reconnaître et comprendre les problèmes liés à la drogue et de les aider à résoudre leur problèmes de comportement liés à des dysfonctionnements cognitifs.*
- *Psychologiques : l'objectif est d'explorer les relations personnelles et les expériences du passé et du présent mais pas directement sur la consommation de drogues plutôt sur la façon dont la toxicomanie a pu jouer un rôle dans les problèmes de sentiments ou de comportements du patient.*
- *Centrées sur l'abstinence : désintoxification rapide ayant un taux de rechute élevé, d'où l'importance d'associer une thérapie psychosociale au long court après la désintoxification. Intégration dans une structure résidentielle simulant un modèle de famille incluant des normes strictes de comportement, une thérapie individuelle et de groupe, des rôles hiérarchiques bien définis et des responsabilités. Elle a pour but d'aider les patients à cesser tout usage de drogue.*

Les objectifs de ces interventions psychosociales sont : de faire accepter un traitement au patient, de réduire le nombre d'abandon, de favoriser l'adhérence au traitement et de fournir un support pour la prévention de la rechute. Il faut garder à l'esprit que le niveau de preuve est modeste.

Bibliographie

Shearer J. Psychosocial approaches to psychostimulant dependence: A systematic review. Journal of Substance Abuse Treatment 2007; 32: 41-52

Amphétamine et méthamphétamine

Battu - Chalk - Crank - Cris - Cristina - Cristy - Crystal meth - Crystals - Glass - Go fast - Hiropon - Ice - LA ice - LA glass - Meth - Quartz - Rippers - Snot - Speed - Ya-Baa - Yellow bam - Zip

Pharmacologie

Inhibition de la recapture de la dopamine.

Les amphétamines induisent de surcroît une libération de dopamine, de noradrénaline, et de sérotonine à partir des terminaisons nerveuses : les amphétamines sont recapturées comme un neuromédiateur, et entraînent la libération de dopamine par un phénomène de transport inverse. Ce mécanisme serait à l'origine de la destruction des terminaisons nerveuses.

Action agoniste sigma 1 et up-régulation sigma-1 responsable des états psychotiques particulièrement marqués pour la méthamphétamine.

Inhibition de la MAO.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique très forte. Craving intense pour la méthamphétamine.

Syndrome de sevrage avec dépression, hyperphagie, hypersomnie, qui s'améliore en quelques jours généralement. Mais peut persister pendant plusieurs mois. Voir critères diagnostiques du sevrage amphétaminique du DSM IV.

Pour l'amphétamine, à faibles doses, pas de tolérance vis à vis des effets éveillants, mais développement d'une tolérance à long terme vis à vis des effets anorexigènes.

Pour la méthamphétamine, la tolérance est très rapide, et peut se développer avant même la chute des concentrations sanguines.

Signes d'imprégnation

Voir critères diagnostiques d'intoxication du DSM IV.

Risques

Immédiats

Effets psychiatriques :

- Psychose paranoïde aiguë : non liée à la dose, avec ou sans hallucinations associées, mais sans confusion, pouvant apparaître quelques minutes après l'injection, réversible après quelques jours (rarement quelques semaines). Le traitement repose généralement sur les benzodiazépines, et les neuroleptiques.
- Prise de risques importante liée au sentiment d'euphorie et de confiance en soi, et de sous-estimation du danger.

Effets cardio-vasculaires :

- Hypertension artérielle
- Hémorragie cérébrale
- Arythmie
- Insuffisance cardiaque aiguë gauche avec œdème pulmonaire.
- Angéites nécrosantes.
- Scotomes et diminution de l'acuité visuelle.

Autres :

- Hyperthermie
- Tachypnée
- Diminution des sensations de soif et de faim.
- Insuffisance rénale et insuffisance hépatique.
- Risques liés aux injections intraveineuses.
- Risques liés à l'injection d'anhydride acétique utilisé pour produire la méthamphétamine : gastro-entérite, anémie, encéphalopathie, myalgie, hépatite.

Liés à une utilisation chronique

Effets psychiatriques :

- Psychose amphétaminique ou effet "parano" : interprétations délirantes à forte tonalité anxieuse. Liée au fait que les effets euphorisants s'atténuent plus vite que les effets anxiogènes. Perte de contrôle avec risque de passage à l'acte auto ou hétéro-agressif. Pas toujours réversible.
- Hallucinations auditives et sensitives (sensation d'avoir des insectes qui courent sur la peau)
- Changement de personnalité : irritabilité, caractère suspicieux, dysphorie, anxiété
- Dépression sévère avec passage à l'acte suicidaire

Effets neurologiques :

- Stéréotypies
- Mouvements choréïques
- Lésions vasculaires cérébrales irréversibles
- Troubles mnésiques et troubles de la concentration et de l'attention à hautes doses
- Destruction des terminaisons des neurones dopaminergiques et sérotoninergiques, avec une reconstruction limitée

Autres :

- Amaigrissement et malnutrition
- Hypertension artérielle. Des cas de dissection aortique ont été observés
- Vascularites pouvant évoquer un tableau de périartérite noueuse

Grossesse

Risque de prématurité, retard de croissance intra-utérin, petite circonférence crânienne, complications périnatales liées à une imprégnation.

Effets recherchés

Flash ou rush de quelques minutes décrit comme extrêmement plaisant, suivi d'un état d'agitation, voire d'un comportement violent.

La méthamphétamine ou "ice" est recherchée car ses effets centraux sont plus marqués que l'amphétamine.

Modalités de prise

Formes : poudre et pâte (les plus répandues), comprimé et cristal.

Les patients fortement dépendants recherchent la voie IV ou pulmonaire pour obtenir l'effet flash.

Le sniff et la voie orale produisent moins d'effet (modes les plus répandus).

Usage dit récréatif, en société. Mais les formes d'usage chronique où les sujets enchainent les binges (prises répétées pendant plusieurs jours), ne sont pas rares :

- 1er jour : euphorie, augmentation de la confiance en soi, excitation sexuelle
- puis phases d'anxiété et d'agitation, distorsions sensorielles voire hallucinations
- puis fatigue extrême

Prise en charge

Sevrage

Sous surveillance appropriée. Antidépresseurs et anxiolytiques si nécessaire.

Bromocriptine et antagonistes opiacés n'ont pas montré de bénéfice.

Prévention de la rechute

Il n'existe pas de traitement pharmacologique ayant fait preuve de son efficacité dans la réduction du craving responsable des rechutes. Les antidépresseurs et l'acupuncture n'ont pas été évalués contre placebo. Seul le lithium réduit la consommation chez les patients souffrant de troubles dysthymiques ou bipolaires.

La thérapie cognitivo-comportementale semble bénéficier d'un consensus favorable aux USA.

Les groupes d'entraide, n'ont pas montré de réel bénéfice. La résistance pour y entrer est grande, et les taux de rétention faibles. C'est pourquoi on préconise la création de groupes homogènes.

Conseils pratiques pendant l'abstinence :

- changer d'environnement
- exercices de relaxation
- réduire les stress
- bonne alimentation
- exercice physique

Hospitalisation nécessaire quand :

- dépression ou psychose sévère
- usage intraveineux
- échecs de traitements ambulatoires
- polytoxicomanie
- sévère altération de l'état général

En cas d'échec chez des patients présentant des épisodes psychotiques brefs lors de la reprise de la consommation, on peut être amené à prescrire un neuroleptique d'action longue, afin de prévenir ces rechutes.

Substitution

Difficilement envisageable en l'état actuel des connaissances, car on ne connaît pas de produit totalement dépourvu d'innocuité à court et à long terme, car une administration quotidienne ne peut pas se substituer aux cycles de binges

Dans tous les cas, recommander aux patients :

- L'abandon de la voie IV au profit d'autres voies offrant les mêmes avantages en termes de pharmacocinétique
- D'éviter les rapports sexuels non protégés
- De prévenir toute déshydratation

Pharmacocinétique

Début de l'effet au bout de 3 à 5 minutes après un snif, de 15 à 20 minutes par voie orale.

Cmax : 1 à 2 heures.

Effets bien plus long qu'avec la cocaïne : 6 à 8 heures pour l'amphétamine, 12 heures pour la méthamphétamine lorsqu'elle est fumée.

T1/2 méthamphétamine : 8 à 10 heures.

Métabolisation par hydroxylation, désamination, glucuroconjugaison, en noréphédrine et acide hippurique entre autres.

30 % sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Interactions

- acidifiants urinaires : augmentation de l'élimination urinaire

- alcalinisants urinaires : réduction de l'élimination urinaire

- lithium : réduction du High

- IMAO : risque d'hypertension artérielle ou de syndrome sérotoninergique

- *Nicotine : les deux sont souvent utilisés ensemble, du fait de la potentialisation des effets des deux molécules ou pour réduire les effets secondaires par modulation des niveaux de dopamine.*

Bibliographie

Anonyme. Methamphetamine abuse and addiction. NIDA Research Report 98-4210.

Clark J, Milroy C, Ruddy G. Marfan's syndrome might have been factor in acute dissection of aorta in amphetamine misuser. Br Med J 1997 ; 315(7116):1163.

Gatch M.B, Flores E, Forster M.J. Nicotine and methamphetamine share discriminative stimulus effects. Drug and Alcohol Dependence 2008; 93: 63-71.

Mc Ketin R, Mattick RP. Attention and memory in illicit amphetamine users: comparison with non-drug-using controls. Drug Alcohol Depend 1998 ; 50:181-4.

Meng Y, Dukat M, Bridgen DT. Pharmacological effects of methamphetamine and other stimulants via inhalation exposure. *Drug Alcohol Depend* 1999 ; 53:111-120.

Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr* 1987 ; 111(4):571-8.

Cocaine

Apple Jacks - Baby T- Bad - Ball - Basay - Base - Base ball - Bazooka - Beautiful boulders - Bebe - Beemers - Bill blass - Bings - BJ's - Black rock - Blanche - Blowout - Bolo - Bone crushers - Bones - Botray - Boubou - Boulaya - Bullion - Bump - Buscuso - Caillou - C - Cap - Casper the ghost - Chemical - Chewies - Cloud - Cloud nine - Coco - Coke - Cookies - Corine - Crack - Crib - Crunch & munch - Demolish - Devil's dandruff - Devil's smoke - Dice - Dime special - Dip - Dirty basing - Double yoke - Dove - Dust - Dynamite - Egg - Fat bag - Fifty one - Fish scales - Flake- Freebase - French fries - Fry - Garbage rock - Gin - Girl - Glo - Gravel - Groceries - Hail - Half track - Hamburger helper - Happytrails - Hard live - Hard rock - Hot cakes - Hubba - Ice cube - Issues - Johnsson - Kangaroo - Kakomo - Kokomo - Kryptonite - Lady - Love - Mixed jive - Nose candy - One fifty one - Parlay - Paradise - Pasta - Paste - Patico - Pebbles - Pestiloos - Piedras - Piles - Pony - Primo - Rail - Raw - Respirette - Roca - Rock - Rocky III - Rooster - Rox - Roxanne - Roz - Schoolcraft - Scramble - Scruples - Sightball - Slab - Sleet - Snow - Soke - Teeth - Toot - Top gun - Troop - Wave - White - White ghost - White sugar - White tornado - Yahoo - Yale

Pharmacologie

Dérivé alcaloïde obtenu par extraction à partir de feuilles d'Erythroxylon coca.

Inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline.

Anesthésie locale marquée, due au blocage des canaux sodiques neuronaux.

Libération de dopamine, et de sérotonine faible.

Blocage de la recapture de la sérotonine faible.

Agoniste sigma 1 : psychose, hallucinations, activité motrice, convulsions, vasoconstriction, préférence de place conditionnée

Activité IMAO nulle.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique

Très forte et d'installation rapide en cas d'inhalation ou d'injection, modérée pour les feuilles de coca chiquées. Appétence qui augmente avec l'utilisation (appelée phénomène de sensibilisation comportementale chez l'animal).

Syndrome de sevrage. Voir critères diagnostiques du sevrage cocaïnique du DSM IV.

Il se déroule en plusieurs phases :

- *Phase de crash* qui se développe en quelques heures voire quelques jours après l'arrêt, et qui dure quelques jours marquée par agitation, dépression, fatigue, hypersomnie, hyperphagie, absence de craving.

- *Phase de sevrage* : anhédonie, absence de capacité à ressentir du plaisir, asthénie, absence de motivation, absence d'initiative. Dure 10 à 12 semaines

- *Phase d'extinction* : peut durer plusieurs mois voire plusieurs années avec des épisodes de craving et sans troubles hédoniques ni troubles thymiques.

Les personnes ayant eu un syndrome de sevrage sont plus susceptibles d'utiliser plus de cocaïne, de marijuana et d'opioïdes, et ont plus de problèmes médicaux (psychiatriques et psychosociaux). Ces résultats suggèrent que le syndrome de sevrage à la cocaïne peut être associé avec des réponses de renforcement et à une plus grande dépendance.

Tolérance marquée pour les effets cardio-vasculaires, psychostimulants. Elle se développe au cours d'une même " binge ", à la fin de laquelle l'euphorie devient minime, tandis que l'anxiété, la paranoïa deviennent majeures ce qui conduit à l'arrêt de la " binge ". La tolérance chronique n'a pas été mise en évidence.

Le délai de passage de l'usage récréatif-social à l'usage compulsif est variable (2 à 5 ans en moyenne), et dépend de la voie d'administration, de la facilité d'approvisionnement, et de l'intensité et du vécu du crash.

Signes d'imprégnation

Voir critères d'intoxication du DSM IV.

Troubles du comportement : alternance de phases d'euphorie-hypervigilance, avec des phases de dépression-anxiété, développement de troubles du jugement, d'un comportement psychotique ou stéréotypé.

Troubles neuro-végétatifs : hypertension, douleurs angineuses, arythmie, mydriase, perte de poids.

Rhinite chronique, épistaxis fréquents.

Troubles neurologiques : dyskinésies, dystonie, épilepsie.

Risques

Immédiats

Cardiovasculaires :

Tachycardie et hypertension artérielle dans un délai moyen de 15 minutes après la prise.

Possibilité de décès dans les 2 à 3 minutes qui suivent la prise, lié à un syndrome adrénergique et/ou à un effet stabilisant de membrane.

Vasoconstriction coronaire aiguë pouvant conduire à l'infarctus chez des sujets jeunes sans facteur de risque coronaire.

Troubles du rythme : tachycardie sinusale, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, asystolie, complexes QRS larges à l'ECG, ou troubles du rythme secondaires à un infarctus.

Neurologiques :

Céphalées associées à des nausées ou des vomissements, ou des douleurs thoraciques.

Reflexes vifs.

Syndrome dopaminergique et sérotoninergique : excitation intense, agitation, hallucinations, tremblements, mydriase, hyperpnée, hyperthermie risque majoré pendant l'été, sudation profuse, coma lié à un état de mal convulsif.

Hémorragie cérébro-méningée hypertensive.

AVC ischémique par thrombose (effet agrégant) ou par sténose (vasoconstriction cérébrale constatée 20 minutes après la prise sous angiographie).

Convulsions localisées ou tonico-cloniques (abaissement du seuil épileptogène, fibrillation prolongée, acidose, ischémie).

Exagération des tics.

Névrite optique ou occlusion de l'artère rétinienne.

Psychiatriques :

Désinhibition : idées de grandeur, impulsivité, irresponsabilité, générosité inappropriée, hypersexualité, agitation psychomotrice.

Delirium : anxiété, irritabilité, désorientation, paranoïa, attaque de panique, hallucinations auditives, hallucinations cutanées (sensation de vermine sous la peau, paresthésies, conduisant à des lésions de grattage). Traité par les neuroleptiques. Doit faire évoquer un surdosage et nécessite une surveillance appropriée.

Crash : symptômes fugaces de dépression unipolaire avec mélancolie et risque suicidaire, observés quelques heures après la prise, se résolvant spontanément avec le sommeil. Lié à la déplétion dopaminergique.

Psychose de désillusion : paranoïa transitoire s'observant après les " binges " améliorées par le sommeil, mais pouvant durer plusieurs jours. Un traitement neuroleptique peut s'avérer nécessaire.

Dépression unipolaire vraie requérant un traitement antidépresseur (rare).

Pulmonaires :

Polypnée puis dépression respiratoire.

Toux, crachats noirâtres dans les heures qui suivent l'inhalation.

Syndrome du " Crack lung " dû aux effets irritants de la cocaïne fumée : toux, bronchiolite oblitérante, exacerbation de l'asthme, hémorragie alvéolaire diffuse, hémoptysie, œdème pulmonaire non cardiogénique, altération des échanges gazeux, éosinophile, altération de la fonction macrophagique alvéolaire, activation des neutrophiles, traitement à base de corticoïdes ou d'antihistaminiques.

Pneumo médiastin et pneumothorax.

Crise d'asthme.

Divers :

Acidose métabolique et respiratoire.

Syndrome de Raynaud.

Rhabdomyolyse avec risque d'insuffisance rénale aiguë.

Diarrhée.

Infarctus intestinal, colite.

Liés à une utilisation chronique

Cardiomyopathie dilatée, HTA chronique, tachycardie.

Thromboses au niveau d'artères normales ou pathologiques, liées à un effet agrégant de la cocaïne.

Troubles psychiatriques : psychoses paranoïdes et schizophréniformes pouvant persister même après l'arrêt du produit.

Dérèglement de l'homéostasie du sommeil

Troubles de la glycémie en rapport avec la libération d'adrénaline.

Aménorrhée et stérilité chez la femme (hyperprolactinémie).

Épistaxis, nécrose nasale, embolies septiques cérébraux d'origine nasale.

SIDA, hépatites, abcès, angites, endocardites liées aux injections IV.

Grossesse

Risque tératogène

Malformations uro-génitales : prune belly syndrome, hypospadias, anomalies rénales échographie.

Diminution de la circonférence crânienne.

Malformations évoquées mais à confirmer :

- gastro-intestinales : perforations, atrésies
- neurologiques : exencéphalie, encéphalocèle interpariétal
- des membres : réduction de leur taille, sirenomélie
- faciales : ankyloglossie
- vertébrales,
- cardiaques

Seraient dues à des diminutions voire des interruptions de la perfusion utérine.

Autres risques

Décollement placentaire : avortements spontanés, accouchements prématurés.

Petit poids de naissance.

Risques évoqués mais à confirmer :

- augmentation de la durée du travail
 - diminution du score Apgar
 - neurologiques : AVC in utero, convulsions chez le nouveau-né, troubles comportementaux à plus ou moins long terme
- Seraient dus aux poussées hypertensives et à la diminution de l'irrigation placentaire suite à la vasoconstriction.
- Signes d'imprégnation : agitation, hyperactivité, tremblements, irritabilité, pleurs inconsolables, augmentation de la fréquence respiratoire.
- Passage en faible quantité dans le lait.

Effets recherchés

Euphorie, exaltation, sensation de bien-être, intensification des plaisirs avec vigilance.

Augmentation de la confiance en soi, diminution de l'anxiété, diminution des inhibitions sociales, facilitation de la communication.

Amélioration des capacités intellectuelles et sexuelles.

Diminution des sensations de fatigue et de faim.

Crack : action euphorisante plus rapide et plus intense qu'avec le chlorhydrate.

Modalités de prise

Chlorhydrate : sniffé ou injecté en IV, ne peut être fumé car il est rapidement détruit à haute température.

Crack et freebase: inhalés, fumés seuls ou avec du tabac ou de la marijuana. Parfois injectés sous forme d'huile.

Deux types d'usage peuvent être distingués :

- usage récréatif
- usage compulsif : " binges " ou " cuites " : 5 à 10 prises par heure pendant 12 heures voire pendant plusieurs jours.

Souvent associée à de l'héroïne, des benzodiazépines, ou de l'alcool pour pouvoir dormir ensuite.

La consommation de cocaïne et de crack augmentent en France et en Europe. La toxicomanie au crack touche essentiellement les individus démunis (problèmes d'insertion sociale).

Prise en charge

Pas de traitement pour le crash car il est transitoire, et ne contribue pas à la rechute chronique, mais plutôt aux "binges" prolongées, ou à l'automédication.

Populations à risque d'usage de cocaïne pour lesquelles un traitement psychiatrique approprié de la pathologie sous-jacente permet généralement l'arrêt de son utilisation :

- troubles de l'attention avec hyperactivité
- narcoleptiques
- schizophrènes
- dépressions atypiques
- troubles cyclothymiques

Rechercher par un interrogatoire poussé les antécédents psychiatriques personnels ou familiaux survenus lors d'une période sans cocaïne.

Sevrage

But : casser les cycles de "binges" ou l'usage quotidien.

Sevrage en milieu hospitalier préférable si forte dépendance psychique, si présence de complications psychiatriques, si absence de soutien familial.

Antidépresseurs en cas d'apparition d'un syndrome dépressif.

Maintien de l'abstinence :

Pas de risque de rechute en phase anergique de sevrage.

Prise en charge psychiatrique : thérapie cognitivo-comportementale, thérapie de soutien, thérapie psychodynamique.

Risque très important lors de l'apparition du craving.

- réintroduire progressivement les stimuli

- développer des stratégies de management vis-à-vis de la tentation
- diminuer l'anxiété par des méthodes de relaxation par exemple

Garder à l'esprit la tendance des patients à quitter trop tôt le programme lorsque le craving devient intermittent.

Aucun traitement pharmacologique énoncé ci dessous n'a fait preuve de manière constante de son efficacité à long terme car souvent le mécanisme d'action est insuffisant, ou souvent les traitements ont eux-mêmes un potentiel de dépendance.

- *agonistes des récepteurs à la dopamine (ex: bromocriptine, pergolide, DAS431, d-amphetamine);*
- *agonistes partiels des récepteurs à la dopamine (ex: terguride, BP897);*
- *inhibiteurs de la recapture de la dopamine (ex: amantadine, methylphenidate, ATC, ISRS)*
- *inhibiteurs du métabolisme de la dopamine (ex: selegiline, disulfiram);*
- *antagonistes à la dopamine (ex: haloperidol, flupentixol, risperidone);*
- *composants GABA-ergiques (ex: baclofene, gabapentine, tiagabine, lamotrigine, valproate, carbamazepine);*
- *antagonistes bêta-adrénergiques (ex: propranolol, labetalol);*
- *opioïdes (ex: naltrexone, buprénorphine, cyclazone);*
- *inhibiteurs de la synthèse du cortisol et antagonistes des récepteurs glucocorticoïdes (ex: ketaconazole, metyapone, dexamethasone);*
- *inhibiteurs calciques (ex: nimodipine, isradipine);*
- *divers antidépresseurs (ex: desipramine, imipramine, fluoxetine, venlavaxine, bupropion, selegiline).*

Taux médian d'abstinence à 6 mois : 55 %.

Voies thérapeutiques

- Vaccin anticocaïne : le complexe cocaïne-anticorps ne passe pas la BHE, réduit de 30 à 60 % la quantité de cocaïne qui arrive au niveau cérébral, 30 secondes après la prise par voie IV ou par voie intranasale. Il est dirigé également contre la norcocaïne et le cocaéthylène. Des essais cliniques chez l'Homme sont actuellement en cours (phase I et II)

Accélération de l'activité de la butyrylcholinestérase qui métabolise la cocaïne, par administration directe de l'enzyme, ou par administration d'un anticorps à action catalytique.

Il y a plusieurs inconvénients à prendre en considération: le vaccin ne protège pas contre les drogues assimilées à la cocaïne, il n'a pas d'effet sur le besoin de la drogue (craving) d'où la prédisposition à la rechute, il existe une variabilité interindividuelle quant à la formation d'anticorps et les patients ne font généralement pas toutes les vaccinations.

Ces méthodes sont destinées aux patients en voie de guérison, le but est de diminuer le High et de modifier la sensibilisation et le conditionnement. Il est toujours possible de déborder le système en prenant plus de cocaïne, d'où un coût élevé partiellement dissuasif.

D'autres pistes sont issues de l'expérimentation animale :

- *le système mu opioïde peut jouer un rôle important sur les effets stimulants de la cocaïne et les récepteurs mu opiacés peuvent être une cible potentielle pour de futurs pharmacothérapies visant à lutter contre la dépendance à la cocaïne.*
- *les agonistes GABA_B, y compris CGP44532 et baclofène, peuvent réduire l'auto-administration de cocaïne et peuvent être utile dans la prévention de la rechute chez des patients abstinents.*
- *Les antagonistes aux récepteurs cannabinoïdes pourraient avoir un rôle dans la prévention de la rechute à la cocaïne.*

Surveillance

Dosage urinaire de benzoylecgonine qui est détectable dans les 3 jours qui suivent une prise.

Un dosage bihebdomadaire permet de suivre un sujet en continu.

Pharmacocinétique

Flash au bout de 5 à 8 secondes par voie pulmonaire, au bout de 15 à 30 secondes par voie IV.

Per os : durée de l'effet 30 à 45 minutes.

Demi-vie de la cocaïne : 1 heure environ.

En cas de consommation avec l'alcool, il se forme dans l'organisme, un complexe, le cocaéthylène, qui intensifie les effets euphorisants de la cocaïne, mais augmente le risque de mort subite *et le risque de toxicité cardiovasculaire.*

Métabolisée par les cholinestérases plasmatiques ou le foie:

- 80 % : ester méthylecgonine et benzoylecgonine dont les demi-vies sont de 5 et de 8 heures, et qui sont métabolisées ensuite en ecgonine
- 10% : norcocaïne oxydée en produits hépatotoxiques.
- 5% : éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Hypersensibilité possible en cas de déficit en pseudocholinestérases.

Interactions

Alcool : formation de cocaéthylène, plus toxique que la cocaïne (risque de mort subite), $\frac{1}{2}$ vie deux fois plus longue, plaisir plus intense.

Carbamazépine : diminution du High, réduction du craving.

Lithium : réduction du High.

Propranolol : majoration de la vasoconstriction coronaire.

Indométacine : risque d'anurie.

IMAO : risque de décès.

Bibliographie

Baker J.R, Jatlow P, McCance-Katz E.F. Disulfiram effects on responses to intravenous cocaine administration. Drug and Alcohol Dependence 2007; 87: 202-209

Benson MK, Bentley AM. Lung disease induced by drug addiction. *Thorax* 1995 ; 50 : 1125-7.

Clemessy CL, Baud FJ. Intoxication aiguë par les opiacés, la cocaïne et l'ecstasy. *Le Concours Medical* 1998 ; 120(01):24-7.

Cregler LL, Herbert M. Medical complications of cocaine abuse. *New Engl J Med* 1986 ; 315 (23):1495-1500.

Delanay-Black V, Covington C, Templin T, Ager J, Martier S, Sokol R. Prenatal cocaine exposure and child behavior. *Pediatrics* 1998 ; 102(4):945-50.

Fox BS. Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1997 ; 48:153-8.

Gorelick DA. Enhancing cocaine metabolism with butyrylcholinesterase as a treatment strategy. *Drug Alcohol Depend* 1997 ; 48:159-65.

Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH. Cocaine induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA* 1998 ; 279 : 376-380.

Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC. Ambient temperature and mortality from unintentional cocaine overdose. *JAMA* 1998; 279 (22): 1795-1800.

Morgan P.T, Pace-Schott E.F, Sahul Z.H, Coric V, Stickgold R, Malison R.T. Sleep, sleep-dependent procedural learning and vigilance in chronic cocaine users: Evidence for occult insomnia. Drug and Alcohol Dependence 2006; 82: 238-249

Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. *Clin. Pharmacokinet.* 1997; 33(5):344-400.

Schlatter J, Nester G, Trylesinski A. Le crack : une forme de cocaïne inhalée. Presse Med 1997; 26: 1695-1698

Schroeder J.A, Hummel M, Simpson A.D, Sheikh R, Soderman A.R, Unterwald E.M. A role for mu opioid receptors in cocaine-induced activity, sensitization, and reward in the rat. Psychopharmacology 2007; 195: 265-272

Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, Brown S.B, Hatsukami D.K. Association of cocaine withdrawal symptoms with more severe dependence and enhanced subjective response to cocaine. Drug and Alcohol Dependence 2003; 69: 273-282

Sparenberg S, Vocci F, Zukin S. Peripheral cocaine-blocking agents: new medication for

cocaïne dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48:149-51.

Usdan S.L, Schumacher J.E, Milby J.B, Wallace D, McNamara C, Michael M. Crack cocaine, alcohol, and other drug use patterns among homeless persons with other mental disorders. AM. J. DRUG ALCOHOL ABUSE 2001; 27(1): 107-120

Van den Brink W, van Ree J.M. Pharmacological treatments for heroin and cocaine addiction. European Neuropsychopharmacology 2003; 13: 476-487

Van Viet H, Chevalier P, Sereni C, Bornet P, Bautier P, Degos CF. Accidents neurologiques liés à l'usage de la cocaïne. Presse Med 1990 ; 19(22):1045-9.

Weerts E.M, Froestl W, Kaminski B.J, Griffiths R.R. Attenuation of cocaine-seeking by GABAB receptor agonists baclofen and CGP44532 but not the GABA reuptake inhibitor tiagabine in baboons. Drug and Alcohol Dependence 2007; 89: 206-213

Tabac

Butt - Chew - Cig - Clope - Fag - Galo - Sèche - Tige - Weed

Pharmacologie

La nicotine se fixe :

- sur les récepteurs nicotiques du système dopaminergique méso-limbique, d'où libération de dopamine, responsable des effets plaisants
- sur les récepteurs muscariniques du cerveau d'où une libération d'acétylcholine, responsable des effets sur la concentration intellectuelle, et la mémoire
- sur les récepteurs nicotiques des ganglions du système nerveux autonome, de la médullo-surrénale et de la jonction neuro-musculaire, responsable des effets périphériques

Elle a, par ailleurs, une activité IMAO B, et interagit avec les systèmes GABAergique, sérotoninergique, et noradrnergique.

Cotinine, norcotinine, anabasine, myosmine, nicotyrine et anatabine ont les mêmes effets mais sont moins puissants.

Potentiel de dépendance

Le délai entre l'expérimentation et l'installation de la dépendance à la nicotine est très variable : de quelques semaines à 2 ou 3 ans.

Évaluation de la dépendance au tabac avec le score de Fagerström.

Dépendance psychique forte à très forte.

Situations où existe un effet de renforcement positif important : le matin au lever, après les repas, lors de la prise d'un café, fumée de cigarette.

Chez le fumeur dépendant, la cigarette du matin est celle qui provoque le plus de plaisir, qui a tendance à s'atténuer avec les cigarettes suivantes. Les cigarettes du soir visent plus à prévenir le syndrome de sevrage.

Le craving est très important : 50 % des individus à 6 mois d'abstinence avouent avoir eu envie de fumer dans les dernières 24 heures. Il peut persister plusieurs années après l'arrêt.

Il y a une dépendance psychique vis à vis de la gestuelle.

Syndrome de sevrage

Dysphorie, irritabilité, frustration, agressivité, anxiété, difficultés de concentration, agitation, impatience, insomnie, céphalées, augmentation de l'appétit avec prise de poids de 2 à 3 kg en moyenne, bradycardie.

Les symptômes débutent quelques heures après la dernière cigarette, ont un maximum d'intensité au bout de quelques jours et s'atténuent en 2 à 4 semaines.

A noter : recrudescence de la toux productive due à la reprise de l'activité évacuatrice des cils bronchiques, et une augmentation des effets de la caféine.

Voir critères diagnostiques du sevrage nicotinique du DSM IV.

Tolérance

Le développement d'une tolérance vis à vis des effets aversifs (vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, palpitations) est variable selon les individus.

On distingue de la tolérance chronique, une tolérance aiguë ou tachyphylaxie qui se développe au cours d'une même journée se développe pendant 1 à 2 heures vis à vis des vertiges, et des nausées, mais incomplète vis à vis des effets cardio-vasculaires et le tremblement des mains, et qui disparaît la nuit.

Facteurs de risque

Présence de fumeurs dans l'entourage familial, amical.

Exposition au stress.

Personnalités extraverties, impulsives, prenant des risques.

Signes d'imprégnation

Doigts jaunes.

Bronchite chronique.

Risques

Immédiats

Nausées, vomissements, diarrhée, tremblements des mains, palpitations, dysphorie et vertiges, surtout chez les sujets naïfs. Mais la tolérance peut mettre 2 à 3 ans à s'installer. Augmentation de la tension artérielle, vasoconstriction coronaire, tachycardie, puis en fonction de la dose, hypotension et bradycardie.

Liés à une utilisation chronique

Cancers liés aux goudrons, nitrosamines, benzopyrènes, et phénols :

- du poumon : risque relatif de 20 chez l'homme, de 12 chez la femme.
- ORL : langue, plancher de la bouche, larynx, glandes salivaires, sinus
- de l'œsophage
- de la vessie
- du pancréas
- de l'utérus, de l'ovaire et du sein
- du rein

Risque proportionnel au nombre de cigarettes fumées et aux années de tabagisme. Les fumeurs de pipe et de cigare ont un risque moindre de cancer car ils inhalent moins de fumée. Mais le risque est identique en ce qui concerne les cancers ORL et œsophagiens. Risques variables en fonction de l'ethnie : les noirs présentent plus de risque de développer un cancer du poumon que les blancs.

Complications pulmonaires et respiratoires :

- Broncho-pneumopathie chronique obstructive (corrélation entre le nombre de décès par BPCO et la dose)
- Emphysème lié à l'oxyde d'azote
- Pneumothorax
- Augmentation de la fréquence et de la gravité des infections pulmonaires.

- Acide cyanhydrique, formaldéhyde, acroléine, ammoniacque : effet irritant et toxicité ciliaire.
- Monoxyde de carbone : hypoxie par carboxyhémoglobinémie (taux allant de 5 à 15%) avec des conséquences cliniques chez le diabétique, l'artériopathe et le coronarien.
- Glycoprotéines : allergènes

Complications cardiovasculaires :

- Atteinte coronaire dose dépendante : athérosclérose par augmentation des VLDL et diminution des HDL et par effet irritant
- Artériopathie des membres inférieurs
- Microangiopathie rénale
- Accidents vasculaires cérébraux et thromboses veineuses profondes (en cas d'association aux contraceptifs oestroprogestatifs)

Autres :

- Ulcères gastriques et duodénaux
- Diminution de la fertilité masculine et féminine
- L'effet protecteur du tabac sur la maladie d'Alzheimer vient d'être remis en question

Liés au tabagisme passif

Chez l'enfant :

- Augmentation de la fréquence des infections respiratoires hautes et basses
- Augmentation de la fréquence et de la sévérité de l'asthme
- Retard de croissance
- Augmentation du risque de mort subite du nourrisson.

Chez l'adulte :

- Augmentation du risque de cancer du poumon
- Augmentation du risque de maladie cardiovasculaire

Grossesse

Risque tératogène

Pas d'augmentation du risque par rapport aux femmes non exposées.

Autres risques

Augmentation des risques d'hématome rétroplacentaire, d'avortement spontané, de prématurité.

Diminution du poids de naissance (200 g en moyenne).

Passage transplacentaire de certains carcinogènes aux conséquences cliniques non encore identifiées.

Prise en charge du nouveau-né

Déconseiller l'allaitement si la mère fume : risque de troubles gastro-intestinaux et irritabilité chez l'enfant.

Effets recherchés

Action stimulante : augmentation de la vigilance, la concentration, et la mémoire.

Action anxiolytique

Relaxation musculaire de la nicotine (accessoire).

Mais les jeunes commencent à fumer plus pour des raisons sociales ou culturelles que pour la recherche de la psychostimulation. Seulement après vient l'apprentissage de l'inhalation pour obtenir les effets pharmacologiques de la nicotine.

Il existe 2 profils de fumeurs : ceux qui recherchent d'un pic maximal de nicotine (effet bolus), et ceux qui cherchent à maintenir des taux constants de nicotine (effet plateau).

Cela peut avoir des implications au niveau des choix de thérapeutiques de substitution.

L'utilisation de cigarettes pauvres en nicotine et en goudrons, conduit plus ou moins volontairement le fumeur à tirer plus fort, plus longtemps et plus fréquemment pour obtenir les taux de nicotine correspondant à l'effet désiré.

Modalités de prise

Fumé : 1 cigarette = 1 à 10 mg de nicotine.

Chiqué : introduction d'une carotte de tabac en pâte (snuss) de quelques millimètres de diamètre entre la joue et la gencive. Des massages réguliers à travers la joue

facilitent la diffusion des produits provenant du tabac et permettent d'en ressentir rapidement les effets.

Prise en charge

Voir conférence de consensus "Arrêt de la consommation de tabac".

Bilan de départ

A- Établir l'historique du tabagisme : calcul du nombre de paquet-années, y-a-t-il eu des périodes de sevrage ?

B - Évaluer l'état de dépendance, l'état de santé général, si le patient est prêt à s'arrêter de fumer.

C - Dans tous les cas, expliquer au patient les bénéfices liés à l'arrêt du tabac, car même les messages courts peuvent faire doubler le taux d'arrêts spontanés du tabac.

- arrêt de l'exposition aux agents carcinogènes
- améliorer les fonctions cardio-vasculaires et respiratoires (bénéfice même chez les patients souffrant de complications)
- revenir à la même espérance de vie que les non fumeurs : le délai dépend du nombre de paquets années
- bénéfice pour l'entourage
- bénéfice sur l'apparence physique (couleur de la peau et rides)
- changement psychologique positif, augmentation du self control
- restauration du goût et de l'odorat
- augmentation des performances au travail
- économies liées à la suppression du budget alloué au tabac

D - Proposer selon la situation soit un sevrage complet, soit une substitution.

Substitution

Efficace chez les patients très dépendants physiquement : plus de 20 cigarettes par jour, première cigarette dans les 30 minutes après le lever, ayant expérimenté un fort craving lors des tentatives d'arrêt précédentes.

Contre indications : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral récent, angor instable

Durée du traitement : très controversée, 1.5, 2 ou 3 mois avec diminution progressive des doses.

Taux d'efficacité faible: 10 à 30 % après 6 ou 12 mois.

Les chewing gums contiennent une résine échangeuse d'ions qui libère la nicotine dans un environnement tamponné favorable à son absorption par la muqueuse buccale. Il faut attendre quelque secondes entre chaque mouvement de mâchoire, mâcher pendant 30 minutes, si on cherche un taux constant de nicotine. Il vaut mieux mâcher régulièrement au cours de la journée, plutôt que d'attendre les situations générant un fort craving. Commencer à la dose de 15 x 2 mg de nicotine par jour pour un fumeur fumant 1 paquet par jour. Les formes à 4 mg sont à recommander s'il persiste des symptômes de sevrage avec la forme à 2 mg. La quantité de nicotine absorbée à partir d'un chewing gum diminue en cas de co-ingestion de café, d'alcool et de boissons gazeuses.

Il existe un risque de dépendance avec les formes à libération rapide de nicotine : spray nasal, et chewing gum.

Les patches permettent une meilleure observance et réduisent les périodes de sous dosage (par rapport aux chewing gums). Mais attention, les cas où les patients retirent leur patch pendant quelques minutes pour fumer une cigarette sont légion, il existe alors un risque de surdosage avec des accidents cardiovasculaires. La dose initiale recommandée diffère selon les marques de patches ; la cinétique de libération de nicotine également : certains doivent être retirés la nuit. Taux médian d'abstinence à 6 mois : 30 %.

Sevrage et maintien de l'abstinence

- Encouragement, empathie
- Consultations spécialisées
- Clonidine : 0.15 à 0.4 mg/j. Efficacité de 30 % à 6 mois, mais pas encore comparée à la substitution.
- Hypnose : mal évaluée
- L'acupuncture n'a pas montré d'efficacité dans le sevrage

- Thérapie cognitivo-comportementale : Prévention de la rechute en incitant les patients à identifier et à éliminer autant que possible les situations à risques. Il faut en moyenne 7 tentatives de sevrage pour arriver à un arrêt définitif de la consommation. Considérer la rechute comme une évolution normale, et en retirer les aspects positifs. Développer des stratégies d'évitement et compensatoires en cas de situations à risque, et de la prise de poids.

Envisager si le sujet a des difficultés avec le sevrage immédiat, de changer vers une marque de cigarette peu appréciée, et une diminution progressive.

Surveillance

Possibilité de doser la cotinine, métabolite de la nicotine ayant une demi-vie de 20 heures, marqueur de l'exposition tabagique, même passive.

Dosage non réalisé en routine.

Intérêt limité : n'a aucune valeur en cas de thérapeutique de substitution par la nicotine, ne permet pas de différencier une rechute véritable d'une exposition passive.

Autres

Instaurer un régime pauvre en graisses chez les patients à facteurs de risque cardiovasculaires.

Proposer d'investir l'argent consacré auparavant au tabac dans les activités plaisantes ou gratifiantes.

Pharmacocinétique

La nicotine parvient au niveau cérébral 10 secondes environ après l'inhalation. Pic au bout de 5 minutes.

Pour le tabac à chiquer, le pic est à 30 minutes et les concentrations sanguines de nicotine sont beaucoup plus élevées, les fabricants l'alcalinisent parfois pour augmenter l'absorption.

L'absorption se fait surtout au niveau des muqueuses buccales et pulmonaires, pas au niveau gastro-intestinal.

Métabolisation hépatique 90%.

Excrétion rénale.

Interactions

Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques, des benzodiazépines, de la théophylline, du propoxyphène, du propranolol (CYP2D6), de l'héparine, de l'insuline.

Accélération du métabolisme de la caféine, avec doublement de la caféinémie au cours du sevrage tabagique.

L'halopéridol augmenterait la consommation de tabac.

Bibliographie

Benowitz NL. Treating tobacco addiction: nicotine or no nicotine ? *New Engl J Med* 1997 ; 337(17):1230-1.

Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF. Racial and ethnic differences in serum cotinine levels of cigarette smokers. *JAMA* 1998 ; 280(2) 135-6.

Jones RT. Tobacco dependence. In : *Psychopharmacology : the third generation of progress*. Edited by HY Meltzer Raven Press. New York 1987.

Mathern G, Perrier C, Baronnat J.P, Lagrue G. L'utilisation du tabac à chiquer, Une pratique émergente chez les adolescents. Presse Med 2005; 34: 1145-1146

Ott A. Smoking and risk of dementia and Alzheimer disease in a population-based cohort study. *Lancet* 1998 ; 351:1840-3.

Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatments of illicit drug users. *Clin. Pharmacokinet.* 1997 ; 33(5):344-400.

Tredaniel J, Hirsh A. Tabagisme. *Rev Prat* 1998 ; 48:433-45.

Uelingher C. Approche cognitivo-comportementale du traitement de l'alcoolodépendance. *Rev Prat* 1999 ; 49:395-9

3.7.4. Ecstasy et designer drugs

Monographie générale des Ecstasy

BZP

mCPP

PMA

TMA-2

4-MTA

Ecstasy et designer drugs

A bean - Adam - AKA - Amor - Batman - Chamallow - Clarity - Comprimé magique - Décadence - Discoburger - Doctor E - Ecsta - Ecstasy - Essence - Eve - EX - Gorbys - Kermit - Kleenex - Love - Love drug - Love potion 9 - M&Ms - MDM - Mercedes - Methylènedioxymétamphétamine - Number 9 - Pilule d'amour - Pilule magique - Playboy - Popeye - Rave - Rolling - Roll rolling - Running - Slits - Smiley - Snowball - SupermanX - Underground - X ing - XL - XTC - Yellow sunshine - Yin yang

L'ecstasy désigne le plus souvent le MDMA, mais il est également utilisé pour le MDA, le MDEA, le MBDB, le Nexus, l'association khat+éphédrine, les amphétamines, le LSD, la kétamine, le gamma OH, l'éphédrine, la caféine, les antihistaminiques, les anticholinergiques, les anabolisants, les corticoïdes, la chloroquine, l'aspirine, voire le paracétamol. *La contamination par d'autres drogues ou des substances adultérantes est fréquente.*

Les designer drugs ou "Drogues bricolées" c'est à dire produites par des laboratoires clandestins, sont des analogues structuraux de substances déjà bien connues, et interdites. Ces produits ont des effets similaires au produit de référence, en avance sur la loi du fait qu'ils ne peuvent pas être constitués dès leur arrivée sur le marché comme stupéfiant.

On distingue :

- les analogues du fentanyl : alpha méthylfentanyl
- les analogues de la mépéridine : MPTP, PEPAP
- les analogues de la méthamphétamine : MDA, MDMA
- les analogues de la phencyclidine : TCP
- *les analogues de phenethylamine : MDA, MDMA, MBDB, 2 C-B, 2CC, 2C-I, TMA*
- *les analogues de tryptamine : AMT*
- *les analogues de la pipérazine : BZP, 3CPP, 4MPP*

Pharmacologie

Groupe de substances à structure méthylènedioxyamphétamine, proche de la mescaline (hallucinogène) et des amphétamines (psychostimulant), ayant une forte affinité pour le système sérotoninergique, moindre pour les systèmes dopaminergiques et adrénergiques.

Système sérotoninergique : libération et inhibition de la recapture, action agoniste 5HT2 responsable des effets hallucinogènes, et légèrement 5HT1. A noter un épuisement des stocks de sérotonine après quelques heures.

Système dopaminergique : libération de dopamine (inhibition de la recapture très faible).

Système noradrénergique : inhibition de la recapture via un antagonisme alpha 2.

Forte affinité pour les récepteurs M1 à la muscarine, fixation sur les sites de la recapture.

Potentiel de dépendance

Les études d'auto administration chez l'animal montrent une généralisation avec la cocaïne et l'amphétamine. Une petite proportion de consommateurs, estimée à 15 % environ, en prend de manière répétée (plus de 4 fois par semaine). A long terme, on observe une perte des effets entactogènes, du fait de remaniements au niveau du système sérotoninergique, et un rapprochement vers des effets de type amphétamine par phénomène de sensibilisation du système dopaminergique.

Il n'a pas été décrit de manière formelle de syndrome de sevrage, cependant on peut observer une phase d'irritabilité, d'angoisse, de fatigue dans les jours qui suivent la prise.

Signes d'imprégnation

Hyperactivité motrice modérée

Augmentation du niveau de vigilance, diminution du temps de sommeil.

Mydriase.

Risques

Aigus

Neurovégétatifs : tachycardie sinusale le plus souvent (rarement tachycardie ventriculaire, allongement de l'espace QT), sécheresse buccale, nausées, perte d'appétit, sueurs.

Neurologiques : céphalées, vertiges, tremblements, paresthésies, troubles de la marche douleurs musculaires, trismus et bruxisme, insomnie, convulsions, mydriase, confusion, syndrome sérotoninergique, et plus rarement syndrome de type syndrome malin des neuroleptiques, AVC ischémique ou hémorragique, *thrombose du sinus veineux cérébral*.

Psychiatriques : dépression, anxiété, attaque de panique ou bad trip, psychose.

Divers : déshydratation, hépatite fulminante, pneumomédiastin, SIADH, hyponatrémie et ***syndrome d'hyperthermie*** (apparition 4 à 5 heures après la prise, la température corporelle peut rapidement atteindre 42°C. Si elle dépasse ce seuil, le pronostic est fortement compromis).

L'intoxication aiguë se caractérise par un syndrome d'hyperthermie associé à une rhabdomyolyse, une coagulation intravasculaire disséminée et une défaillance viscérale multiple. L'activité physique intense, la température ambiante élevée et les pertes hydriques sont des facteurs qui peuvent contribuer à intensifier l'effet direct de la MDMA sur la thermogénèse. Dans ce contexte des cas de décès, après prise unique, faiblement dosée, ont été enregistrés.

L'hyperthermie maligne a été le plus souvent observée chez des sujets ayant consommé de l'ecstasy lors de raves, cette hyperthermie peut également être une complication du syndrome sérotoninergique.

Chroniques

Hépatite surtout cytolytiques apparaissant 8 à 15 jours après la prise, évolution vers la stéatose, la cirrhose puis l'encéphalopathie favorisée par la répétition des prises.

Sécheresse buccale, bruxisme et caries dentaires.

Psychose, dépression, flashbacks réversibles mais pouvant être durables.

Troubles mnésiques infra-cliniques le plus souvent, persistant même après l'arrêt du MDMA.

Neurotoxicité sérotoninergique : apparition de troubles psychiques et possibles dommages de la vision (tilt aftereffect : changement de perception de l'orientation des lignes).

Grossesse

Risques inconnus. Vraisemblablement proche de l'amphétamine.

Effets recherchés

A faibles doses, effets entactogènes, excitation, diminution de la sensation de fatigue, augmentation des perceptions sensorielles.

Hallucinations à fortes doses.

Effets modulés par les attentes de l'utilisateur vis à vis du produit, son état psychique basal, son humeur au moment de l'utilisation, l'effet de groupe, et le lieu.

Modalités de prise

Comprimés, gélules, poudre ou cristaux appelés cristal (à ne pas confondre avec crystal, nom donné à la méthamphétamine).

Consommation occasionnelle, récréative ou sociale : surtout en fin de semaine. Essentiellement chez les adultes jeunes, en association avec du tabac, du cannabis, de l'alcool, LSD, poppers.

Par voie orale : 1 comprimé ou gélule par prise chez la majorité des sujets (jusqu'à 5 par prise chez un petit nombre de sujets) *surtout dans l'espace festif des clubs et boîtes de nuit.*

Poudre sniffée : recherche de sensations plus intenses qu'avec les formes orales, mode de consommation des 25-30 ans, surtout dans les raves et free parties.

Développement de l'injection IV surtout chez les jeunes marginaux.

Signalement de nouveaux modes d'absorption comme "la chasse au dragons" (inhalation à chaud ou "la bombe" (ingestion de poudre). Le but de ces nouvelles formes est d'obtenir un Tmax plus précoce et un Cmax plus élevé pour avoir une sensation de High plus intense.

Prise en charge

Informers les patients des risques d'hyperthermie, et d'hépatite.

Rechercher et traiter d'éventuels troubles dépressifs ou des difficultés d'adaptation à la société sous-jacents.

Détection urinaire des dérivés de la méthylènedioxyamphétamine par une méthode immunologique. Confirmation et dosage quantitatif dans les urines et dans les cheveux par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Les kits de testing des comprimés proposés dans les lieux de consommation reconnaissent la structure méthylènedioxyamphétamine. Le réactif utilisé est le réactif de marquis (formol et acide sulfurique) donne une coloration violette avec les substances à structure méthylènedioxymétamphétamine, orange avec les amphétamines, et vert avec le Nexus. Ils permettent d'éviter la consommation de substances autres que les méthylènedioxymétamphétamines, mais sont faussement rassurants, vu les risques potentiels de ces produits. A noter qu'ils donnent de nombreux faux-positifs.

Pharmacocinétique

Début de l'effet : 20 minutes à 1 heure après la prise.

Effet maximum au bout de 1 à 5 heures.

Durée d'action : 4 à 6 heures, jusqu'à 48 heures à fortes doses.

Métabolisé en MDA, desmethylenyl-MDMA, desmethyl-O-methyl-MDMA, désamino-oxo-MDMA, DHMA et THMA

Glucuro ou sulfoconjugaison des dérivés hydroxylés.

Métabolisation principalement par le CYP 2D6, polymorphisme génétique, causant de grandes variations d'effets indésirables dans la population et surtout un risque élevé pour les métaboliseurs lents (5 à 10% des caucasiens) de créer de graves effets toxiques avec de faibles doses.

La COMT est impliquée dans une étape de dégradation de 3,4-dihydroxy-méthamphétamine - HHMA (le principal métabolite de MDMA) en 4-hydroxy-3-méthoxyméthamphétamine-HMMA. En situation normale, HMMA stimule la libération d'ADH mais environ 25% des caucasiens ont une COMT de faible activité (polymorphisme génétique) ce qui pourrait entraîner une rétention hydrique et une hyponatrémie.

Interactions

Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association aux :

- antidépresseurs tricycliques, IRS et IMAO ...
- "smart drinks" riches en tryptophane.
- méthadone
- cocaïne

Inhibiteurs du CYP 2D6, antirétroviraux par exemple.

Bibliographie

Bailly D, Binder P, Choquet M, Facy F, Feger J. Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Expertise collective INSERM, 1998.

Brown J, Edwards M, McKone E, Ward J. A long-term ecstasy-related change in visual perception. Psychopharmacology 2007; 193: 437-446

Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 - Huitième rapport national du dispositif TREND, Saint-Denis, OFDT, 2008.

Galliot-Guilley M, Sueur C, Lebeau B. L'ecstasy et ses sosies. *Presse Med* 1997 ; 285(7):358-62.

Henry JA, Fallon JK, Kicman AT. Low-dose MDMA induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998 ; 351(9118):1784.

Jaehne E.J, Salem A, Irvine R.J. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related amphetamines on autonomic and behavioral thermoregulation. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2005; 81: 485-496

Jaehne E.J, Salem A, Irvine R.J. Pharmacological and behavioral determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, and para-methoxyamphetamine-induced hyperthermia. Psychopharmacology 2007; 194: 41-52

Jansen KLR. Ecstasy (MDMA) dependence. *Drug Alcohol Depend* 1999 ; 53:121-124.

Lapostolle F, Eliez CA, El Massioui Y. Toxicité de l'ecstasy. *Presse Med* 1997 ; 26(38):1881-4.

Nagai F, Nonaka R, Kamimura K.S.H. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. European Journal of Pharmacology 2007; 559: 132-137

Ross J.D, Herin D.V, Frankel P.S, Thomas M.L, Cunningham K.A. Chronic treatment with a serotonin2 receptor (5-HT2R) agonist modulates the behavioral and cellular response to (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine [(+)-MDMA]. Drug and Alcohol Dependence 2006; 81: 117-127

Salzmann J, Marie-Claire C, Noble F. Effets aigus et à long terme de l'ecstasy. Presse Med 2004; 33(18): 24-32

Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. Psychopharmacology 2004; 173: 242-248

BZP

1-benzyl-1,4-diazacyclohexane, 1-benzylpipérazine, A2, bliss, ecstasy herbal, frenzy, Efx, Funk pills, herbal party pills, Jax, Legal E, Legal X, Pep pills, Red Eye Frog, Triple X (XXX),...

La BZP (1-benzylpipérazine) a été classée comme stupéfiant par arrêté publié au Journal officiel du 15 mai 2008. Elle est considérée dans d'autres pays et sur internet comme une alternative légale à l'ecstasy.

Molécules apparentées : mCPP et 4MPP

Pharmacologie

Molécule synthétisée à l'origine par un laboratoire anglais pour ses propriétés antihelminthiques, sans efficacité chez l'homme. Elle fait partie aujourd'hui des "designer drugs", tentant de mimer les effets de MDMA.

Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la sérotonine

Effet périphérique sur les récepteurs alpha-2-adrénergiques induisant tachycardie et hypertension.

Produit aux probables propriétés atropiniques.

Effets semblables, mais moins puissants que ceux des amphétamines (environ 10% de la puissance de la D-amphétamine)

Potentiel de dépendance

Voir Ecstasy

Signes d'imprégnation

Les effets désirés n'apparaissent que seulement 2h environ après l'ingestion, si le patient ne le sait pas il peut reprendre des comprimés entre temps et alors atteindre la dose toxique.

Signes d'imprégnation : palpitations, tachycardie pouvant se faire sentir jusqu'à 24h après l'ingestion, signes atropiniques (mydriase, sécheresse buccale, rétention urinaire). Les effets sont plus marqués chez les femmes.

Gueule de bois après dissipation des effets psychotropes.

Risques

Drogue à marge étroite, toxicité imprévisible (voir pharmacocinétique)

Effets divers : palpitations, transpiration, maux de tête, nausées, vomissements, Hyperventilation, rétention urinaire, collapsus.

Troubles neurologiques et psychiatriques: Tremblements, vertiges, agitation, confusion, troubles du sommeil, crises d'épilepsie tonico-cloniques arrivant dans les 30 min à 8h après l'ingestion contre-indiquant son utilisation chez l'épileptique, anxiété, humeur changeante. Hyperactivité et stéréotypies dose-dépendantes
Troubles cardiaques (tachycardie, hypertension, allongement du QT) contre-indiquant son utilisation chez les sujets coronariens.

Irritation des voies respiratoires, de la peau et des yeux lors d'inhalations

Grossesse

Risque tératogène inconnu.

Effets recherchés

Euphorie, augmentation de la vigilance, des capacités mentales et de la vitalité, recherche du High mais celui-ci tarde à se manifester.

Modalités de prise

Voie orale ou inhalation : action lente et régression des symptômes lente

Voie injectable : action plus rapide mais douloureux du fait de l'alcalinité de la solution.

Souvent associé à une autre pipérazine, le TFMPP (trifluorophenylmethylpiperazine) pour obtenir un effet relaxant et euphorique.

Prise en charge

Observation pendant les 6 à 8h suivant l'ingestion

Traitement par benzodiazépines et anti émétiques

Si convulsions : benzodiazépines et contrôles des voies respiratoires, +/- barbituriques.

Pharmacocinétique

Mal connue mais semble faiblement métabolisé, excrétion sous forme inchangé dans les urines.

Métabolisation principalement par le CYP 2D6, connu pour son polymorphisme génétique, ce qui pourrait expliquer la variabilité des effets toxiques selon les individus et surtout lors de co-administration avec d'autres drogues comme le MDMA, le dextrométhorphan. Une autre enzyme est également impliquée dans la dégradation du BZP, c'est la COM-T qui est aussi connue pour exprimer génétiquement des variations d'activité.

⇒ Possibilité de graves et imprévisibles effets toxiques chez certains individus, notamment les métaboliseurs lents pour le CYP 2D6 (5 à 10 % de la population caucasienne)

On ne connaît pas la toxicité des métabolites obtenus.

Interactions

Pas de données

Bibliographie

AFSSAPS. Communiqué de presse : Classement comme stupéfiant de la BZP. URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/080503.htm> - novembre 2008

Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *NZMJ* 2005; 118 (1227): 1-10.

Europol-EMCDDA. Joint Report on a new psychoactive substance: 1-benzylpiperazine (BZP). 2007. URL : www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_33251_EN_Final_Joint_Report_BZP.pdf - novembre 2008

mCPP

1-(3-Chlorophenyl)piperazine, m-chlorophénylpipérazine

Pharmacologie

Métabolite actif d'un antidépresseur non commercialisé en France. Identifié pour la 1^{ère} fois en France en décembre 2004, dans des comprimés vendus pour de l'ecstasy.

Agoniste 5 HT.

Potentiel de dépendance

Faible potentiel de dépendance (faible affinité pour récepteurs dopaminergiques), pas de syndrome de sevrage.

Tolérance pour les effets psychiatriques à partir du 3^{ème} jour d'administration environ. Tolérance croisée avec la MDMA et la cocaïne.

Risques

Cette substance n'est ni recherchée ni identifiée par les usagers qui pensent consommer de la MDMA. La présence des comprimés de mCPP est détectée du fait des effets désagréables qu'elle provoque après consommation par voie orale.

Caractéristiques de l'intoxication : rapidité d'installation des symptômes de 30 à 90 minutes après l'ingestion du produit et certains symptômes peuvent parfois persister plusieurs jours.

Effets divers : nausées et vomissements, flush, frissons, faiblesse musculaire, sensation d'oppression et bouffées de chaleur.

Effets neurologiques et psychiatriques : céphalées fréquentes, déclenchement de migraine chez personnes prédisposées, vertiges, étourdissements et paresthésies.

Anxiété, crises d'euphorie, attaques de panique, renforcement des symptômes positif de la schizophrénie.

Pas de données concernant la toxicité chronique.

Effets recherchés

mCPP induit des effets stimulants (empathie, exaltation, euphorie) et hallucinogènes similaires à ceux de la MDMA et de l'amphétamine.

Modalités de prise

Les comprimés de mCPP sont généralement présentés comme étant de l'ecstasy, de l'ecstasy « artisanale », voire, plus rarement, comme de l'ecstasy coupée avec de l'acide lysergique (LSD) ou de la kétamine. Comprimés 'Arlequin' ou 'Arc en ciel'.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques et la biodisponibilité de la mCPP per os présentent une grande variabilité interindividuelle.

Métabolisation hépatique par CYP 2D6, le principal métabolite urinaire est la para-hydroxy-mCPP.

Interactions

MDMA : augmentation des effets euphorisants

Bibliographie

Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 - Huitième rapport national du dispositif TREND, Saint-Denis, OFDT, 2008.

Europol-EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl) piperazine (mCPP). URL : <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index16775EN.html> - novembre 2008

*Lecompte Y, Evrard I, Arditti J. La métachlorophénylpipérazine (mCPP) : une nouvelle drogue de synthèse. *Thérapie* 2006; 61(6): 523-530*

PMA et PMMA

Blue Cap, Chicken yellow, Death, Double Stacked Superman, Dr Death, Green Diamond, Green Sparkle, Happy Face, Macintosh Green, Mitsubishi Beige, Mitsubishi Double-stack, Purple TP, Snowball, Superman, Versace, White Cap, White Rolex,

Pharmacologie

Paramethoxyamphetamine (PMA) et Paramethoxymethamphetamine (PMMA)

Structure apparentée à la mescaline et aux autres composants du groupe ecstasy

Effets sérotoninergique : augmentation de la libération et inhibition de la recapture de la sérotonine et de la dopamine.

Inhibition sélective de la monoamine-oxydase A, d'où la toxicité supérieure au MDMA.

Potentiel de dépendance

Potentiel hallucinogène 5 fois plus élevé que celui de la mescaline

PMA semble être intrinsèquement plus dangereux que MDMA.

Délai d'action plus long que celui de la MDMA et s'il est acheté comme de l'ecstasy, reprise d'autres comprimés pour atteindre une dose efficace rapidement, risque d'overdose.

Signes d'imprégnation / Grossesse / Effets recherchés

Voir ecstasy.

Risques

Un certain nombre d'effets sont partagés avec l'ecstasy dont le syndrome sérotoninergique.

Plus toxique, même avec de faibles doses, soit utilisé seul, ou en combinaison avec d'autres drogues récréatives, et éventuellement avec des médicaments tels que la fluoxétine : augmentation des convulsions, des anomalies électro cardiographiques, de l'hypoglycémie et de l'hyperkaliémie.

Décès avec de fortes doses de PMA (>0,5mg/L) dus à plusieurs symptômes (plus de 30 cas rapportés) :

Hyperthermie, rhabdomyolyse, coagulation intra vasculaire disséminée, hémorragie intracérébrale, infarctus cérébral, dysrythmies cardiaque, anomalies des électrolytes et défaillance multiviscérale.

Modalités de prise

Comprimé ou capsule souvent pris en rave party ou boîte de nuit par voie orale ou inhalé ou injecté en IV.

Usage par inadvertance ou peut être utilisé pour augmenter les effets de MDMA, ce qui peut être un cocktail mortel.

Prise en charge

Évaluation et de la stabilisation des voies respiratoires, de la circulation, et de la température.

Si le patient est symptomatique: oxygène d'appoint, pose d'une voie intraveineuse, surveillance cardiaque, et estimation de la glycémie.

L'agitation peut rendre difficile la gestion et contribuer à l'hyperthermie, traitement par benzodiazépines par voie intraveineuse, surveillance des voies aériennes.

L'haloperidol a également été préconisée, mais il peut réduire le seuil épileptogène.

Le pic de température et de la durée de l'hyperthermie sont d'importants prédicteurs de survie. Ainsi il faut refroidir le patient par perfusion intraveineuse de fluides refroidis, refroidissement des cavités du corps (estomac, vessie, rectum), et connexion à une machine de dialyse. On arrête lorsque la température du corps tombe à 38°C.

Les convulsions peuvent être prolongées ou récurrentes, on choisira alors de traiter par benzodiazépines et phénytoïne si besoin. Si ce n'est pas suffisant, il faudra exclure une hémorragie intracérébrale et envisager l'intubation et un traitement par voie IV.

Lavage gastrique et hémodialyse n'ont pas fait de preuves dans l'élimination des amphétamines. Du charbon activé peut être administré rapidement après l'ingestion et en surveillant les voies respiratoires.

Rhabdomyolyse et hypovolémie coexistent généralement, et peuvent donner une insuffisance rénale aiguë et doivent être gérés en alcalinisant les urines par voie intraveineuse avec du bicarbonate de sodium.

Pharmacocinétique

O-Déméthylation par le CYP 2D6 en un principal métabolite actif, le 4-hydroxy amphétamine. Il a également été signalé que les CYP 1A2, 3A4, et la COMT pouvaient également catalyser cette réaction.

*Polymorphisme génétique de CYP 2D6 et COMT : variabilité des effets toxiques selon les individus (concentration plasmatique de PMA plus élevée chez métaboliseurs lents) et surtout lors de co-administration avec d'autres drogues comme le MDMA.
Toxicité des métabolites non démontrée.*

Interactions

MDMA, inhibiteur de CYP 2D6 ou COMT

Bibliographie

Becker J, Neis P, Rohrich J, Zornlein S. A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication. Legal Medicine 2003; 5: 5138-5141

Caldicott et al. Dancing with "Death": P-Methoxyamphetamine Overdose and Its Acute Management. Clinical Toxicology 2003; 41(2): 143-154.

Freezer A, Salem A, Irvine R.J. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') and para-methoxyamphetamine on striatal 5-HT when co-administered with moclobemide. Brain Research 2005; 1041: 48-55

Jaehne E.J, Salem A, Irvine R.J. Pharmacological and behavioral determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, and para-methoxyamphetamine-induced hyperthermia. Psychopharmacology 2007; 194: 41-52

Lin D.L, Liu H.C, Yin H.L. Recent Paramethoxymethamphetamine (PMMA) Deaths in Taiwan. Journal of Analytical Toxicology 2007; 31 : 109-113

TMA-2

2,4,5-triméthoxyamphétamine,

Il existe six différents TMA qui ne diffèrent que dans la position des trois groupes méthoxy: TMA, TMA-1, le TMA-2, TMA-3, le TMA-4, le TMA-5, et le TMA-6. Le TMA-2 est le plus courant.

Pharmacologie

Analogue des amphétamines, structure chimique proche de la mescaline.

Agoniste des récepteurs 5HT₂

Propriétés hallucinogènes et stimulantes, dix fois plus puissantes que le TMA

Potentiel de dépendance / Risques / Grossesse / Modalités de prise / Prise en charge

Voir [Ecstasy](#)

Signes d'imprégnation

Dilatation des pupilles, sécheresse du nez et de la gorge.

Effets recherchés

Sentiment d'euphorie, de plaisir, empathie et sociabilité.

Pharmacocinétique

O-déméthylation. Inhibiteur du CYP 2D6

Bibliographie

Conseil de l'union européenne, Projet de décision du Conseil concernant les mesures de contrôle et les sanctions pénales relatives à la nouvelle drogue de synthèse TMA-2. 2003

Ewald A.H, Maurer H.H2,5-Dimethoxyamphetamine-derived designer drugs: Studies on the identification of cytochrome P450 (CYP) isoenzymes involved in formation of their main metabolites and on their capability to inhibit CYP2D6. Toxicol Lett. 2008

4-MTA

4- méthylthioamphétamine, para-méthylthioamphétamine (p-MTA),
méthylthioamphétamine (MTA), Flatliners, MK, S-5

Pharmacologie

Dérivé des amphétamines, structure étroitement liée au PMA.

Propriétés sérotoninergiques prédominantes, augmente la libération et inhibe la réabsorption de 5-HT.

Activité inhibitrice puissante de la monoamine oxydase A (IMAO)

Faible affinité pour la noradrénaline et la dopamine

Potentiel de dépendance

4-MTA semble plus dangereux que la plupart des autres "designer drugs", parce que son début d'action lent encourage les utilisateurs à prendre d'autres doses en supposant que la première dose a été insuffisante, ce qui peut induire des effets aigus plus importants.

Les signes d'intoxication se traduisent par un syndrome sérotoninergique souvent sévère, parfois fatal.

Les patients en overdose ont un tableau clinique de détresse respiratoire aiguë nécessitant souvent une ventilation assistée.

Signes d'imprégnation/ Grossesse / Prise en charge

Voir [ecstasy](#)

Risques

Hypersudation, soif, frissons

Hyperthermie, fréquemment responsable de complications mortelles telles que la rhabdomyolyse, une insuffisance rénale aiguë, coagulation intra vasculaire disséminée et l'acidose. (Effet central et périphérique des catécholamines et 5 HT)

Confusion, perte de mémoire, maux de tête

Nausées, crampes d'estomac, nystagmus, tachycardie

Troubles de l'équilibre et de la parole

Tremblements, convulsions, état de mal convulsif

Troubles respiratoires justifiant des traitements symptomatiques en urgence

Syndrome sérotoninergique

Effets recherchés

Effets entactogènes

Combinaison d'un sentiment paisible et calme, mais avec un effet stimulant qui n'est ni énergétique ni psychédélique, mais entrave fortement le sommeil.

Autres effets : sentiment d'état d'ébriété et de vertiges.

Modalités de prise

Voie orale

Surtout en raves ou boîtes de nuit

Pharmacocinétique

Métabolisé en acide 4-methylthiobenzoïque et dérivés bêta-hydroxylés et sulfoxides en partie par le CYP2D6 (polymorphisme génétique). Les métaboliseurs rapides

peuvent donc être plus sensibles à la toxicité des métabolites de 4-MTA que les métaboliseurs lents.

Interactions

D'autres drogues comme MDMA, amphétamines, alcool et éphédrine peuvent accroître les risques de graves problèmes consécutifs à son usage.

De même certains aliments riches en tyramine peuvent induire de graves interactions.
(Effets IMAO)

Bibliographie

Carmo H et al. CYP2D6 increases toxicity of the designer drug 4-methylthioamphetamine (4-MTA). *Toxicology* 2007; 229(3): 236-44.

Carmo H. 4-Methylthioamphetamine-induced hyperthermia in mice: influence of serotonergic and catecholaminergic pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2003; 190: 262-271

Carmo H. et al. Comparative metabolism of the designer drug 4-methylthioamphetamine by hepatocytes from man, monkey, dog, rabbit, rat and mouse. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004; 369 : 198-205

Commission des communautés européennes, Proposition de DECISION DU CONSEIL définissant la 4-MTA comme une nouvelle drogue de synthèse qui doit être soumise à des mesures de contrôle et à des dispositions pénales. Bruxelles, le 23.06.1999

OFDT (Office Français sur les Drogues et Toxicomanies) dans le cadre du projet SINTES

Winstock A.R, Wolff K, Ramsey J. 4-MTA: a new synthetic drug on the dance scene. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 67: 111-115

3.7.5. Hallucinogènes

Monographie générale

Cannabis

Dextrométhorphane

LSD

Kava

Salvia divinorum

Hallucinogènes

Parfois contaminés par de la strychnine, de la phencyclidine, ou des amphétamines.

Pharmacologie

Parmi les hallucinogènes on distingue principalement 2 types de produits :

1 - Agonistes partiels ou agonistes-antagonistes des récepteurs 5HT2A de la sérotonine.

Bonne corrélation entre l'affinité pour le récepteur 5HT2A et la puissance hallucinogène. L'activation 5HT2A entraîne indirectement une facilitation de l'activation des neurones du locus coeruleus (détecteur de nouveauté) où convergent les perceptions et dont les neurones noradrénergiques projettent sur l'ensemble du néocortex. Au niveau du néocortex (perception, cognition, humeur), l'activation 5HT2A entraîne une hyperexcitabilité via des interneurons GABAergiques, via une augmentation de l'amplitude et de la fréquence de potentiels excitateurs post-synaptiques, et via une augmentation de libération asynchrone de glutamate.

2 - Antagonistes des récepteurs NMDA

Certains produits pourront avoir en plus une action agoniste dopaminergique, une action IMAO, une action anticholinergique.

Action au niveau du système limbique (régulation de l'humeur).

Potentiel de dépendance

Faible dépendance psychique sauf pour la phencyclidine.

Il semble que 2% à 3% des utilisateurs novices d'hallucinogènes développent un syndrome de dépendance aux hallucinogènes dans les 24 mois après le début de l'utilisation. On ne note pas de variations par rapport à l'origine familiale, à la densité de la population de la région dans laquelle l'utilisateur vit, ou à l'historique d'usage d'autres drogues.

Toutefois, le risque de dépendance à l'égard des hallucinogènes semble être très faible si c'est la première drogue utilisée.

Les personnes qui commencent à utiliser les hallucinogènes au début de l'adolescence (c'est-à-dire, avant l'âge de 12-13 ans) pourraient avoir un risque sensiblement plus grand d'une transition rapide à la dépendance que ceux qui commencent à utiliser les hallucinogènes à un âge plus avancé.

Pas de syndrome de sevrage.

Développement d'une tolérance généralement importante, d'installation et de disparition rapide. Tolérance croisée entre le LSD, la mescaline, la psilocybine, le DOM. Pas de tolérance croisée avec les amphétamines, la phencyclidine ou le tétrahydrocannabinol.

Signes d'imprégnation

Voir l'échelle diagnostique de l'intoxication par les hallucinogènes du DSM IV.

Dans la majorité des cas, le sujet est capable d'avoir un regard critique sur ses hallucinations.

Risques

Aigus

Troubles neurovégétatifs, plus ou moins intenses selon les produits, et selon l'état de tolérance :

- nausées, vomissements
- mydriase
- hypertension modérée
- tachycardie
- hyperthermie
- vertiges
- incoordination
- hyperréflexie
- tremblements

- excitation sauf PCP, anticholinergiques et cannabis qui sont sédatifs.

Troubles psychiatriques :

- Bad trip : anxiété marquée voire attaque de panique liée à une perte de contrôle face à la dissolution de l'ego (dépersonnalisation). Sont en général de courte durée et se résolvent spontanément avant l'intervention médicale. Leur survenue est imprévisible, même chez l'utilisateur expérimenté.

- état paranoïdes

- difficultés à exprimer les pensées

- confusion

- troubles du jugement

- dépression prolongée sur plusieurs semaines, surtout sur terrain prédisposé.

- psychose aiguë : paranoïa, délire de persécution, idées de grandeur, sentiment d'omnipotence pouvant conduire à s'envoler du haut d'un immeuble ou à vouloir arrêter des voitures. Les psychoses sont peu fréquentes. Sont souvent accompagnées de vraies hallucinations, de confusion, et d'un comportement hétéro ou auto-agressif. Se résolvent en quelques jours, parfois en quelques mois. Les décès accidentels sont surtout observés avec le LSD et la phencyclidine, qui sont les produits les plus consommés.

- syndrome amotivationnel : l'imputabilité des produits n'a pas formellement été établie à ce jour.

Chroniques

Les troubles chroniques de la personnalité surviennent généralement lors d'un usage chronique, sauf pour le LSD et la phencyclidine (après une prise unique).

Anxiété et dépression chronique.

Précipitation vers une schizophrénie.

Flashbacks : apparaissent de manière imprévisible, dans une période de 1 à 2 ans suivant la dernière prise d'hallucinogène. Peuvent être précipités par la fatigue, le stress, l'usage d'un autre hallucinogène. Durent quelques secondes à quelques minutes. Les souvenirs qui resurgissent peuvent paraître très réels. Puis décroissance de la fréquence et de

l'intensité au fur et à mesure des épisodes. Jusqu'à chez 25 % des sujets environ. Surtout hallucinations visuelles. Plusieurs hypothèses ont été formulées : épilepsie visuelle ayant pour origine le noyau géniculé latéral, troubles mnésiques d'origine dissociative.

Grossesse

Les bad trip peuvent conduire à des actes irraisonnés pouvant mettre en jeu la poursuite de la grossesse.

Effets recherchés

Hallucinations : vision de formes géométriques lorsque les paupières sont fermées.

Mais en réalité ce sont plus souvent des troubles de la perception qui sont observés : intensification des couleurs, flashes colorés, mouvements à la périphérie du champ visuel, halo autour des objets, synesthésies, macropsie, micropsie, traces derrière les objets en mouvement, modification de la géométrie des formes, impression de ralentissement du temps, augmentation de l'acuité auditive, augmentation de la sensibilité au toucher, synesthésies (les sons sont vus, les images sont entendues ou ressenties), altération de la perception de sa propre image.

Usage récréatif ou expérimental.

Effets modulés par la dose, les attentes de l'utilisateur vis à vis du produit, son état psychique basal, son humeur au moment de l'utilisation, l'effet de groupe, et le lieu.

Prise en charge

Bad trip : Traitement mettant à profit l'état d'hypersuggestibilité dans lequel se trouve le sujet, appelé "talking down" outre-Atlantique:

- gagner sa confiance
- le placer dans un environnement familier rassurant, ou dans une pièce tranquille pour réduire les stimuli

- l'apaiser, lui dire que cet état est transitoire, l'aider à se décontracter en lui parlant doucement, sans élever la voix, sans le menacer, éviter les mouvements brusques, le laisser se déplacer librement pour qu'il n'ait pas le sentiment d'être pris au piège.

- hospitaliser en cas d'échec, ou en cas de réactions particulièrement violentes (surtout avec la phencyclidine).

Anxiété et dépression chronique : anxiolytiques et/ ou antidépresseurs et/ou techniques de relaxation, thérapie comportementale.

Psychose : neuroleptiques, mais attention certains sujets pourront s'orienter vers une "automédication "à base de psychostimulants pour réduire d'éventuels symptômes déficitaires. Identifier un éventuel trouble psychotique sous-jacent et le traiter : certains sujets psychotiques s'orientent vers les hallucinogènes car ils ont l'impression ainsi de pouvoir contrôler la survenue de leur productions.

Flashbacks : Talking down, rassurer, dire que ces épisodes sont transitoires. Anxiolytiques si nécessaire, conseiller d'arrêt de tout hallucinogène y compris le cannabis. Peuvent être exacerbés par les phénothiazines, préférer les benzodiazépines.

Dosages - Surveillance : dosages non effectués en pratique quotidienne de laboratoire. La négativité des dosages n'exclut pas la responsabilité du produit, en cas de flashbacks. Dosages quantitatifs sanguins inutiles du fait de l'absence de corrélation avec la clinique en raison du phénomène de tolérance. Préférer les dosages urinaires

Bibliographie

Halpern JH, Pope HG. Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity ? Drug Alcohol Depend 1999 ; 53(3) : 247-56.

Halpern JH, Pope HG. hallucinogens persisting perception disorder : what do we know after 50 years ? Drug Alcohol Depend 2003 ; 69(2) : 109-19.

Marek JM, Aghajanian GR. Indoleamine and phenethylamine hallucinogens : mechanism of psychomimetic action. Drug Alcohol Depend 1998 ; (51) : 189-98.

Stone A.L, O'Brien M.S, De La Torre A, Anthony J.C. Who is becoming hallucinogen dependent soon after hallucinogen use starts? Drug and Alcohol Dependence 2007;

87: 153-163

Cannabis

Acapulco gold - Ace - Afghan - Ashes - Bhang - Black - Boom - Boulette - Broccoli - Brown weed - Burnie - Bush - Butterflower - Canned satira - Chanvre indien - Charas - Cheeba - Chiba - Chihon - Chiendent - Chocolate - Chocolate tai - Colombienne - Dona Juana - Doobie - Doradilla - Douce - Feuilles de canna - Flower tops - Fuma d'Angola - Fumette - Ganga - Ganja - Giggle weed - Grass - H - Hasch - Haschich - Hash - Hay - Hemp - Herbe - Huile rouge - Indienne - J - Jive - Joint - Joy smoke - Joy stick - Juanita - Kif - Killer weed - Laughing grass - Laughing weed - Libanaise - Loco weed - Love weed - Mahjuema - Marie Jeanne - Marijuana - Mary and Johnny - Maui Wauie - Mexicaine - Miel - MJ - MU - Mutah - Nickel bags - Panaméenne - Pet - Petard - Pod - Pot - Rasta weed - Reefer - Roach - Rope - Savonnette - Shit - Sinsemilla - Smoke - Tablette de chocolat - Tarpé - Tea - Teush - Teushie - Weed

Pharmacologie

Principes actifs : delta 9 tétrahydrocannabinol (THC), et cannabidiol (CBD).

Ils sont des agonistes des récepteurs CB1A, CB1B à l'anandamide (ligand endogène) qui lorsqu'ils sont activés entraînent une diminution de l'activité du neurone sur lequel ils sont situés

- dans les noyaux de la base (substance noire, globus pallidus, noyau entéropédonculaires, noyau caudé-putamen) et dans la couche moléculaire du cervelet, d'où une altération des performances psychomotrices.

- dans l'hippocampe, l'amygdale, et le cortex, d'où des effets sur les fonctions cognitives dont la mémoire à court terme, qui sont des récepteurs présynaptiques spécifiques situés sur les neurones peptidergiques reliés aux neurones dopaminergiques du noyau accumbens. A hautes doses, il en résulte un blocage de la recapture de la dopamine, et une augmentation de sa libération, en particulier dans la coque du nucleus accumbens.

Ils sont agonistes des récepteurs CB2 impliqués dans l'immunomodulation et les effets proapoptotiques.

Interaction avec les récepteurs du GABA, de la sérotonine, des opiacés.

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique faible : nombre de sujets l'utilisent à des fins récréatives, sans tomber dans la chronicité et sans éprouver de dépendance psychique, car les effets plaisants ne sont pas d'une forte intensité, comparés aux psychostimulants.

10 à 15 % environ des consommateurs deviendraient dépendants. La dépendance psychique apparaît lors d'une utilisation chronique, et chez des sujets présentant une comorbidité psychiatrique (psychotiques, schizophrènes qui peuvent voir certains de leurs symptômes soulagés par le cannabis). Elle régresse spontanément dans deux tiers des cas entre 25 et 30 ans. Chez certains sujets, elle est sévère et évolue sur le long cours.

Évaluation de la dépendance avec le DSM IV.

Syndrome de sevrage

Symptômes : colère, agressivité, anxiété, perte d'appétit, perte de poids, irritabilité, agitation, céphalées et perturbation du sommeil. Plus rarement, humeur dépressive, douleur à l'estomac, inconfort physique, tremblements et transpiration.

La plupart du temps, l'apparition des symptômes se fait dans les 24 h suivant l'arrêt et peut durer environ 1-2 semaines.

Le syndrome de sevrage au cannabis n'est pas reconnu dans les classifications internationales.

La gravité du syndrome de sevrage serait proportionnelle au temps quotidien passé à fumer. Les symptômes sont assez discrets du fait de la stimulation très durable des récepteurs CB1 centraux et d'une très lente élimination du cannabis.

Leur observation est possible chez les animaux, par l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, le rimonabant.)

Tolérance observée chez les fumeurs quotidiens, d'installation rapide pour les effets psychoactifs et la tachycardie, d'installation lente pour l'irritation conjonctivale. Modérée mais longue à disparaître compte tenu de la cinétique d'élimination. Pas de tolérance

croisée avec les autres hallucinogènes. Mais tolérance croisée avec l'alcool, les anxiolytiques, et les morphiniques.

Facteurs de vulnérabilité : effets excitants du THC (système récompense, effets euphorisant, anxiolytique, désinhibiteur), hypothèse génétique, difficulté psychologique, consommation dans la famille, adolescence (recherche identité).

Signes d'imprégnation

Irritation conjonctivale.

Bronchite chronique.

Voir les signes d'intoxication du DSM IV.

Risques

Immédiats

Ivresse cannabique : 4 phases se déroulant sur 3 à 4 heures.

- excitation, euphorie,
- hyperesthésie sensorielle, perception particulière de la musique, hallucinations visuelles et auditives, synesthésies,
- extase et repos, aboulie, apathie,
- puis sommeil.

Symptômes neurovégétatifs :

Sécheresse buccale.

Hypertension artérielle et tachycardie (majorées en cas d'association à la cocaïne).

Hypotension orthostatique.

Yeux rouges et mydriase.

Bronchospasme surtout en cas d'injection.

Augmentation de l'appétit, augmentation de la diurèse, d'où une sensation de soif.

Hypoglycémie d'où une sensation de faim.

Nausées et vomissements mais développement d'une tolérance.

Trouble psychiatriques :

- bad trip peu fréquents : *trouble anxieux, avec attaque de panique avec tremblements, sueurs froides, nausées et vomissements. Survenue brutale de quelques minutes et durant quelques heures. Cet état d'hypervigilance anxieuse, avec un sentiment diffus de menace, peut évoluer sur un mode subchronique qualifié par les usagers de "parano". Traitement symptomatique avec benzodiazépines injectables ou neuroleptiques sédatifs.*

- psychose aiguë avec passages à l'acte auto ou hétéro-agressifs

- *syndrome de dépersonnalisation : début brutal, peut durer quelques semaines à quelques mois. Sensation d'étrangeté, de détachement de lui même avec fatigue, humeur dépressive et perturbations cognitives. Diagnostic différentiel avec forme désorganisée de schizophrénie. Traitement par tranquillisants ou antidépresseurs pendant plusieurs mois avec suivi psychologique.*

- dépression.

Ces troubles sont peu fréquents par rapport aux autres hallucinogènes et surviennent surtout chez les néophytes, lors d'utilisation de hautes doses, lors de l'utilisation dans des situations stressantes, ou lors d'association à d'autres substances psychoactives.

Troubles neurologiques :

- Vertiges

- Phénomène de trainées visuelles.

- *Allongement du temps de réaction, troubles de l'attention, incoordination motrice, ataxie, altération des performances psychomotrices persistant quelques jours après la prise.*

Ces signes rendent difficile l'accomplissement de tâches complexes comme la conduite automobile par exemple (sur risque d'accident de la route : 2,4 au minimum)

- Hyporeflexie et somnolence à l'origine d'accidents de la route

- Céphalées

- élévation du seuil épileptique

Très rarement :

- Réactions anaphylactiques au THC.

- Contamination par des Salmonelles et des Aspergillus.
- Accidents vasculaires cérébraux par hypertension artérielle et vasoconstriction chez de gros consommateurs.

Liés à une utilisation chronique

Effets neuropsychiatriques :

- Diminution à long terme, de l'attention, des capacités mnésiques, sur la mémoire à court terme, persistant même après une longue période d'abstinence, par atteinte hippocampique.
- Ralentissement psychomoteur.
- Aggravation de troubles psychiques, *objet de nombreux débats dans ses liens avec les troubles schizophréniques où il apparaît être un facteur de risque particulièrement lors d'une consommation importante et avant l'âge de 15 ans.*
- Bouffée délirante aiguë
- Flashbacks rares, surtout chez les patients atteints d'une affection psychiatrique préexistante ou ayant des antécédents familiaux de schizophrénie.

Effets cardio-vasculaires :

- *ralentissement de la fréquence cardiaque, hypotension*
- *risque d'infarctus 4 à 8 fois plus élevé dans les 60 min suivant la prise de cannabis*
- *facteur prédisposant des accidents vasculaires cérébraux*
- Artériopathie de type "Buerger" (thromboangéite oblitérante) avec ischémie aigüe distale.

Autres effets :

- Cancer bronchique : même si les quantités de marijuana fumées sont plus faibles (1 à 3 joints par jour), risque comparable au risque des gros fumeurs de tabac, car le cannabis contient plus de substances carcinogènes que le tabac.
- Toux, bronchite chronique obstructive, emphysème, du fait d'inhalation profondes et prolongées.
- Amaigrissement

- Constipation

Effets non confirmés ou infirmés :

- *Syndrome amotivationnel : mal documenté dans la littérature internationale. Il est lié à une imprégnation cannabique importante et ancienne, et associe déficit de l'activité, indifférence affective et asthénie physique et intellectuelle, avec pauvreté et ralentissement idéique. Les perturbations cognitives sont au premier plan. Cette indifférence affective entraîne un rétrécissement de la vie relationnelle, une passivité, un désinvestissement scolaire et professionnel. Ce trouble régresse après quelques semaines à quelques mois d'abstinence.*

- Immunodépression.

- *facteur d'aggravation de la stéatose hépatique des sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite C.*

- Diminution réversible de la fertilité féminine et masculine.

- Précipitation vers d'autres dépendances : héroïne, cocaïne.

Grossesse

Risque tératogène

Discuté, s'il existe, il est vraisemblablement faible.

Autres risques

Risque d'avortement à un stade très précoce.

Faible poids à la naissance.

Troubles comportementaux et troubles du développement persistant pendant quelques mois après la naissance.

Altérations mnésiques et troubles de l'attention, découverts lors de l'arrivée en milieu scolaire.

Risques à confirmer : leucémies, rhabdomyosarcomes, astrocytomes chez l'enfant.

Doivent faire contre-indiquer l'utilisation du cannabis dans un but antiémétique par certaines femmes.

Prise en charge du nouveau-né

Éviter l'allaitement du fait de la concentration du THC dans le lait.

Effets recherchés

Euphorie, relaxation, sensation de flottement.

Diminution de l'agressivité, augmentation de la confiance en soi, facilitation de l'introspection, facilitation de la communication avec les autres (logorrhée, rires communicatifs).

Hallucinations à fortes doses : altération spatio-temporelles, augmentation du goût, de l'odorat, de l'ouïe et du toucher.

Effet de groupe très important.

A noter que le THC ou ses dérivés possèdent des propriétés analgésiques, antiémétiques, antiglaucomateuses. Ils seraient également inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, et actifs dans le hoquet chronique résistant.

Modalités de prise

Surtout fumé :

- *Avec du tabac*
- *Seul*
- *Avec une pipe à eau (narguilés ou bang) qui délivre sur un temps bref, de grandes quantités de THC au cerveau, réalisant une sorte de "shoot" (inspiration de 4L de fumée en 1 fois).*

Parfois ingéré par voie orale (space cakes, boissons) ou injection intraveineuse de THC.

Quantités de THC, bien plus importantes que dans les années 60 ou 70 : 3% dans le cannabis ordinaire, 7 à 25 % dans le sinsemilla (fleurs et bourgeons femelles non fécondées), 10 à 20 % dans la résine, 5 à 50% dans l'huile, 5 à 150 mg dans un joint.

Prise en charge

Évaluer le niveau et les modalités de consommation.

Questionnaire CAST ou Cannabis Abuse Screening Test, OFDT⁹

Deux réponses positives au test doivent amener à s'interroger sérieusement sur les conséquences de la consommation.

Trois réponses positives ou plus devraient amener à demander de l'aide. Au cours des 12 derniers mois (une seule croix par ligne).

	oui	non
▶ Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▶ Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▶ Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▶ Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▶ Avez-vous déjà essayé de réduire votre consommation de cannabis sans y arriver ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▶ Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9 - OFDT. Questionnaire CAST. Beck F, Legleye S. Drogues et adolescence. Usages de drogues et contextes d'usage entre 17 et 19 ans, évolutions récentes : ESCAPAD 2002. Paris : Rapport OFDT, 2003.

Les sujets qui consomment le cannabis de manière récréative n'ont pas besoin de traitement.

Chez le consommateur habituel, le sevrage ne pose pas de problème en général, mais on peut observer des réactivations anxieuses ou dysphoriques qu'il conviendra de traiter comme telles. L'étape la plus importante sera d'aider le patient à formuler sa motivation d'abstinence.

Chez l'adolescent, des difficultés familiales, une marginalisation, des troubles de l'humeur ou de la personnalité, des troubles de l'adaptation marqués par un recours systématique à un produit en cas de conflit, la consommation d'autres substances psychoactives, qui doivent être traités, afin de prévenir la rechute. Identifier les raisons qui ont poussé à la consommation de cannabis.

Plusieurs voies thérapeutiques sont décrites, elles n'ont pas été comparées entre elles, et aucune n'est spécifique du cannabis.

- psychothérapie
- thérapie familiale
- thérapie de groupe
- groupes d'entre-aide type "Alcooliques anonymes"
- thérapie comportementale.
- *quelques tentatives pharmacologiques :*

- *administration orale D9-THC a récemment montré d'importants espoirs. Limites : effets indésirables psychotropes et cardiovasculaires*
- *agents pharmacologiques protégeant les substances endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG) de la désactivation et prolongeant leur durée de vie in vivo. Des études animales ont montré des effets pharmacologiques plus bénéfiques qu'avec le D9-THC. Ces résultats devraient encourager les futures études à tester les inhibiteurs de désactivation endocannabinoïde dans le traitement de la dépendance à la marijuana et d'autres drogues.*

Privilégier la prise en charge en ambulatoire afin de ne pas couper le sujet de l'école ou de son travail.

La majorité des patients (environ 70 %) qui arrivent à devenir abstinents, rechutent dans les 6 mois. Par conséquent, comme pour les dépendances à d'autres drogues, les personnes dépendantes au Cannabis doivent bénéficier d'un traitement prolongé ou de programmes postcure conçus pour les aider à maintenir leurs résultats obtenus.

Pharmacocinétique

Effet en 7 à 10 min après l'inhalation.

Effet maximal : 2 à 3 heures

Durée de l'effet : 2 à 8 heures

- ébriété : 4 heures

- troubles de la vigilance : 8 heures

- perturbations de la cognition : plusieurs jours

La concentration sanguine du THC décroît rapidement mais son volume de distribution est très important du fait de sa très forte lipophilie. Il est donc séquestré par les tissus graisseux et le cerveau (T1/2 sérique de 2 à 7 jours) puis relargué sur de longues périodes (de quelques jours à quelques semaines).

Métabolisé par le foie en delta 11 THC, un des métabolites actifs, puis en métabolites inactifs. Élimination urinaire et fécale.

Par voie orale, les quantités ingérées sont plus importantes, l'effet est retardé et atténué.

Interactions

Alcool : effets psychomoteurs additifs, retarde et diminue le pic d'alcoolémie.

Antidépresseurs tricycliques : risque majoré de tachycardie par adjonction des effets alpha-adrénergiques et anticholinergiques des antidépresseurs et des effets bêta-stimulants du cannabis.

Phénothiazines : diminution des effets sédatifs par effet d'induction enzymatique.

Théophylline : diminution des effets par effet d'induction enzymatique.

Cocaïne : augmentation de l'intensité et de la durée de la tachycardie.

Bibliographie

Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year? *Neurotoxicol Teratol* 1990 ; 12(2) : 161-8.

Budney A.J, Novy P.L, Hugues J.R. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. Addiction 1999; 94(9): 1311-1321

Costentin J. Données neurobiologiques récentes sur le cannabis. *Bull Acad Nat Med* 2002 ; 186(2) : 319-329.

Costentin J. Neuropsychopharmacologie du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC). Ann Pharm Fr 2008; 66: 219-231

Costentin J. Nouveau regard sur le cannabis. 2005. URL : <http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1106311066808&LANGUE=0> - novembre 2008

Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci* 1999 ; 95:10269-73.

Expertise collective. Cannabis : Quels effets sur le comportement et la santé ? Paris : Les éditions Inserm ; 2001.

Hall W, Solavij N. Adverse effects of cannabis. Lancet 1998 ; 352:1611-16.

Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fishman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. Psychopharmacology 1999 ; 141:395-404.

Holsten F. Flashbacks : a personal follow up. Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten 1976 ; 222(4):293-304.

INPES. Repères pour votre pratique : Repérage précoce de l'usage nocif de Cannabis.
URL : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/982.pdf> - novembre 2008

Kyndt X, Ducq P, Reumaux D. Artérite du cannabis versus maladie de Léo Buerger. Presse Med 1999 ; 28(2):71-4.

Laqueille X, Launay C, Kanit M. Les troubles psychiatriques et somatiques induits par le cannabis. Annales Pharmaceutiques Françaises 2008; 66 : 245-254

Michel Reynaud. Addictions et psychiatrie. Elsevier Masson, 2005.

Moore B.A, Budney A.J. Relapse in outpatient treatment for marijuana dependence. Journal of Substance Abuse Treatment 2003; 25: 85-89

Mura P, Brunet B, Favreau F, Hauet T. Cannabis et accidents de la voie publique : résultats des dernières études françaises. Ann Pharm Fr 2006; 64 : 192-196

Piomelli D. The endogenous cannabinoid system and the treatment of marijuana dependence. Neuropharmacology 2004; 47: 359-367

Stanton MD, Mintz J, Franklin RM. Drug flashbacks II Some additional findings. International Journal of Addictions 1976 ; 11(1):53-69.

Wieviorka S. Aspects médico-psychologiques de la consommation de cannabis. Rev Prat 1995 ; 45:1367-70.

Yager J, Crumpton E, Rubenstein R. Flashbacks among soldiers discharged as unfit who abused more than one drug. Am J Psychiatry 1983 ; 140(7):857-61.

Dextrométhorphane

C-C-C - Candy - Dex - DM - DXM - Poor man's PCP - Red Devil - Robo - Rojo
- Skittles - Triple C's - Tussin - Velvet

Pharmacologie

Structure morphinane, *dextro isomère Levorphanol (analogue de la codéine)*, mais dépourvu d'action agoniste opiacée.

Agoniste sigma 1 : effet antitussif (aux doses indiquées).

Antagoniste *non compétitif* NMDA NR2A : effet analgésique, effet dissociatif, effet anticonvulsivant.

Antagoniste récepteur D1/D2

Potentiel de dépendance

Dépendance psychique vraisemblablement modérée, compte-tenu des effets parfois déplaisants.

Chez l'animal, il n'y a pas de dépendance croisée avec les opiacés, mais une dépendance croisée avec les agonistes sigma et les antagonistes NMDA.

Syndrome de sevrage : gueule de bois pouvant durer plusieurs jours, syndrome dépressif pouvant durer plusieurs mois en phase d'abstinence.

Premiers symptômes environ 3 jours après l'arrêt du dextrométhorphane : Vomissements, sueurs nocturnes, myalgies, diarrhée, sensation de froid, agitation.

Tolérance vis à vis des effets plaisants au profit d'effets dysphoriques.

Signes d'imprégnation

Symptômes proches de ceux induits par le PCP (phencyclidine).

Aigus :

- Euphorie, *sensation de bien être, hallucinations, flash back*
- Mydriase, *étourdissements*
- Tachycardie, *hypersudation*, hypertension, dépression respiratoire.
- *Dissociations*
- Troubles du langage et mouvements choréoathétosiques (spécifique), léthargie, ataxie, *dyskinésies*.
- Prurit.
- *Les psychoses ont été rarement reportées et nécessitent des doses de plus de 600mg*

Chroniques :

- Intoxication par les bromures : pustules crouteuses et suintantes au niveau des plis, syndrome confusionnel, syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, hyperchlorémie, trou anionique.

Risques

Risque de syndrome sérotoninergique, et de dépression respiratoire marquée.

Risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

Le risque de convulsions à fortes doses est lié à la présence d'antihistaminiques dans la formulation des produits antitussifs détournés.

Prise en charge

Naloxone : bénéfiques encore mal établis.

Voir hallucinogènes.

Modalités de prise

Prise par voie orale des médicaments à visée antitussive, ou extraction du dextrométhorphanes à partir de ces mêmes médicaments. Surtout chez les adolescents et les jeunes adultes.

Effets recherchés

Pour les doses du 1er plateau : euphorie, stimulation, désinhibition, augmentation des perceptions visuelles et auditives.

Pour les doses du 2ème plateau : High, hallucinations visuelles, trainées visuelles, vision stroboscopique, mouvement choreoathetoïdes.

Pour les doses du 3ème plateau : état confusionnel, début de dissociation, incoordination motrice.

Pour les doses du 4ème plateau : dissociation complète (out of body et near death experiences), contact avec des êtres supérieurs, coma.

Chez les anciens alcooliques, le dextrométhorphanes produit des effets subjectifs éthanol-like et une forme modérée de craving (lié à l'activité antagoniste NMDA).

Le dextrométhorphanes est initialement pris par les cocaïnomanes pour réduire les symptômes de sevrage et les effets toxiques de la cocaïne d'où le développement d'une dépendance associée. Il réduit également l'hyperthermie et réduit les comportements de sensibilisation chez les dépendants aux amphétamines, telles que l'ecstasy.

Il pourrait également diminuer le craving et les symptômes induits par le syndrome de sevrage aux opiacés.

Grossesse

Les études épidémiologiques rétrospectives effectuées sur de larges effectifs de femmes exposées au cours du premier trimestre de grossesse n'ont pas montré d'augmentation du risque malformatif.

Cependant, chez l'animal, les antagonistes NMDA administrés pendant la période de neurogénèse provoquent une nette diminution du nombre de neurones dans certaines structures. On peut se poser la question des effets sur le développement neuropsychique du futur enfant exposé de manière chronique.

Dans la pratique, Il est généralement considéré comme sûr à utiliser pendant la grossesse aux doses recommandées et est couramment utilisé par les femmes enceintes.

Pharmacocinétique

Absorption en moins de 30 min

C max : 2.5 h et jusqu'à 6 h pour les formes à libération prolongée, avec des premiers effets retardés ce qui peut conduire à une nouvelle prise devant l'absence supposée d'effet.

T 1/2 : 2 à 4 h.

Métabolisée par les CYP 2D6 et 3A4 en dextrophanne (métabolite actif aux effets dysphoriques marqués), méthoxymorphinane, et 3-hydroxymorphinane.

Du fait du polymorphisme génétique, les métaboliseurs rapides au niveau du CYP 2D6 auraient peut être plus de chance d'avoir des effets dysphoriques à des doses plus faibles.

T 1/2 du dextrophanne : 2.5 h

Effets pendant 8 à 10h environ. Gueule de bois qui peut durer plusieurs jours.

Élimination urinaire de dextrométhorphanne et de dextrophanne.

Interactions

Risque de syndrome sérotoninergique particulièrement marqué. En effet, les antagonistes NMDA produisent une augmentation de l'activité sérotoninergique post-synaptique.

Allongement de la durée des effets avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP2D6 : IRS, diphenhydramine (anti-H1)

Majoration du risque de dépression respiratoire avec les médicaments psychotropes.

Majoration du risque hypertensif avec la cocaïne, les amphétamines.

Flashbacks dissociatifs en cas d'association avec l'alcool.

Bibliographie

Allen RM, Granger AL, Dykstra LA. Dextromethorphan potentiates the antinociceptive effects of morphine and the delta-opioid agonist SNC80 in squirrel monkeys. *JPET* 2002 ; 300 : 435-441.

Chyka P.A et al. Dextromethorphan poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2007; 45: 662-677

Cornish JW et al. A randomized double-blind placebo-controlled safety study of high dose dextromethorphan in methadone-maintained male inpatients. *Drug Alcohol Depend* 2002 ; 67 : 177-183.

Gavend M, Mallaret M, Dematteis M, Baragatti G. Discriminative stimulus properties of dextromethorphan in rats. *Biomed Pharmacother* 1995; 49(10) : 456-64.

Henderson MG, Fuller RW. Dextromethorphan antagonizes the acute depletion of brain serotonin by p-chloroamphetamine and H75/12 in rats. *Brain res* 1992; 594 (2): 323-6.

Holtzman SG. Discriminative stimulus effects of dextromethorphan in the rat. *Psychopharmacology* 1994; 116(3): 249-54.

Jun J.H, Thorndike E.B, Schindler C.W. Abuse liability and stimulant properties of dextromethorphan and diphenhydramine combinations in rats. Psychopharmacology 2004; 172: 277-282

Luk KC, Kennedy TE, Sadikot AF. Glutamate promotes proliferation of striatal neuronal progenitors by an NMDA receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2003; 23(6): 2239-50.

Miller S.C. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. Addiction Biology 2005; 10: 325-327

Zawertilo LA, Kaplan HL, Busto UE, Tyndale RF, Sellers EM. Psychotropic effects of dextromethorphan are altered by the CYP2D6 polymorphism : a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1998 ; 18(4) : 332-7.

Ziaee V. et al. Side effects of dextromethorphan abuse, a case series. Addictive Behaviors 2005; 30: 1607-1613

Kava-kava

Kava - Piper methysticum

Substance interdite en France en 2002 par mesure de prévention d'une éventuelle hépatotoxicité.

Pharmacologie

Principes actifs : kava-pyrones ou kava-lactones (kavaïne, methysticin, yangonin et dihydrokawain)

Le kava agit comme dépresseur du système nerveux, par liaison sélective à des récepteurs GABAA et possède un effet relaxant musculaire ainsi qu'une activité analgésique chez les animaux.

Potentiel de dépendance

Faible.

Signes d'imprégnation

Pellagre.

Risques

Immédiats

Somnolence, troubles extrapyramidaux, relaxation musculaire empêchant la station debout, *vertiges, dyskinésie, dystonie, torticolis.*

Anesthésie, rash, coloration cutanée jaune,

Augmentation du cholestérol, élévation des enzymes hépatiques.

Liés à une utilisation chronique

Pellagre sans déficit en niacine.

Ataxie, anorexie et hépatotoxicité (hépatite, cirrhose et transplantation du foie)

Grossesse

Risques inconnus.

Effets recherchés

Effets stimulants, euphorie, ivresse, augmentation des perceptions visuelles et auditives.

Effets apaisants, anxiolyse, à fortes doses.

Modalités de prise

Voie orale.

Médicaments en vente libre présentés comme anxiolytiques naturels.

Parties de la plante utilisées: rhizomes.

Prise en charge

Voir hallucinogènes.

Interactions

léthargie et désorientation avec BZD

Bibliographie

Gyllenhaal C, Merritt S.L, Peterson S.D, Block K.I, Gochenour T. Efficacy and safety

of herbal stimulants and sedatives in sleep disorders. Sleep Medicine Reviews 2000; 4(3): 229-251

Heiligenstein E, Guenther G. Over the counter psychotropics: a review of melatonin, St John wort, valerian and kava-kava. *Journal of American College Health* 1998; 46(6) : 271-276.

Richardson W.H, Slone C.M, Michels J.E. Herbal drugs of abuse : an emerging problem. Emerg Med Clin N Am, 2005; 25 : 435-457

LSD

25 - Acide - Barrels - Bevis & Butthead - Big D - Blotter - Blue acid - California sunshine - Chief - Cubes - D - Dome - Face melter - Flats - Frogs - Ghost - Green caps - Hawks - Hawaiian baby woodrose - Heavenly blue - Instant zen - La Souris Déglinguée - Lids - SD 25 - Lucy in the Sky with Diamonds - Microdot - Morning Glory - Orange wedges - Paper acid - Pearly gates - Pink drops - Purples wedges - Purpule haze - Royal blue - Sunshine - Wedding bells - Wedges - Window pane - Zen-

Pharmacologie

Structure chimique proche de la sérotonine.

Le plus puissant de tous les hallucinogènes.

Agoniste non sélectif des récepteurs 5HT : auto-récepteurs 5HT1A et récepteurs postsynaptiques 5HT2A (responsables des hallucinations) et 5HT2C.

Action sur les récepteurs D1 et D2 de la dopamine.

*Le LSA est un analogue du LSD, que l'on retrouve dans la nature dans les graines d'*Ipomoea violacea* (Morning Glory) et d'*Argyreia nervosa* (Hawaiian baby woodrose).*

Potentiel de dépendance

Le potentiel d'abus existe, mais il est difficile d'évaluer le potentiel de dépendance du fait de la tolérance élevée, et de l'usage intermittent imposé par les effets toxiques.

Développement rapide d'une tolérance vis à vis des effets psychodysléptiques si le produit est utilisé plusieurs fois par jour pendant plus de 4 jours, et qui disparaît en quelques jours.

Aucun cas de syndrome de sevrage ne semble avoir été décrit.

Signes d'imprégnation / Prise en charge

Voir hallucinogènes.

Risques

Voir hallucinogènes.

Attaque de panique : bad trip, fréquence estimée inférieure à 1%.

Troubles neurovégétatifs : 0,5 à 1 heure après la prise.

Flashbacks ou retours d'acide.

Ont été décrits spécifiquement:

- Décès par accident ou par suicide liés à des épisodes psychotiques
- Quelques cas de décès par hyperthermie maligne, souvent accompagnée de rigidité musculaire, mydriase, nystagmus, et d'un comportement violent.
- Troubles de l'agrégation plaquettaire liés à l'action sérotoninergique
- Spasmes artériels (ergotisme) rares
- Scotomes et diminution de l'acuité visuelle après exposition solaire.

Effets indésirables neurovégétatifs après 200 à 500 graines

Grossesse

Risque tératogène

Anomalies chromosomiques et malformations non confirmées.

Des cas de malformations ont été décrits en association avec d'autres produits.

Autres risques

Risque d'avortement non confirmé.

Prise en charge du nouveau-né

Passage dans le lait discuté.

Effets recherchés

Hallucinations (distorsion visuelles constantes, synesthésies fréquentes, hyperacousie), euphorie, excitation, expériences mystiques, introspection.

Modalités de prise

Pris par voie orale, et parfois sniffé ou injecté en transcutanée. Surtout adolescents et jeunes adultes lors des fins de semaine ("week end trippers").

Regain d'intérêt pour ce produit, car il ne fait pas partie des bilans standards, les quantités utilisées sont très faibles, et donc la détection est difficile.

Graines de Morning glory : mâché ou pulvérisé avant ingestion pour éliminer la protection autour de la graine.

Graines de Morning glory : début des effets après ingestion de 25 à 50 graines, hallucinations avec distorsions visuelles avec 150 à 200 graines.

Graines d'Hawaiian baby woodrose : effets avec 5 à 10 graines.

Pharmacocinétique

En cas de prise orale

Début de l'effet au bout de 15 minutes à 1 heure.

Intensité maximale de l'effet au bout de 2 à 3 heures.

Retour à la normale : 8 à 18 heures voire 24 h en cas de bad trip.

Cmax : 1 heure.

T1/2 : 3 heures.

Métabolisé au niveau hépatique en N-deméthyl-LSD, 2-oxo-LSD, 2-oxo-3-hydroxy-LSD, 13-hydroxy-LSD, 14-hydroxy-LSD.

Seule une très faible quantité de LSD est retrouvée intacte dans les urines, c'est le 2-oxo-3-hydroxy-LSD qui y prédomine.

Non détecté dans les urines au delà de 24 heures, et les urines doivent être conservées à l'abri de la lumière. Au delà de ce délai, un dosage dans les cheveux est plus opportun pour pouvoir affirmer une prise.

Interactions

Risperidone : précipite la survenue de flashbacks.

IRS : précipitent la survenue des flashbacks, risque de syndrome sérotoninergique.

Bibliographie

Abraham HD, Mamen A. LSD-like panic from risperidone in post-LSD visual disorder. *J Clinical Psychopharmacol* 1996; 16(3):238-41.

Watts VJ, Lawler CP, Fox DR. LSD and structural analogs pharmacological evaluation at D1 dopamine receptors. *Psychopharmacology* 1995 ; 118(4);401-9.

Richardson W.H, Slone C.M, Michels J.E. Herbal drugs of abuse : an emerging problem. Emerg Med Clin N Am, 2005; 25 : 435-457

Salvia divinorum

La hembra - Magic mint - Maria - Mexican-mint - Mystic Sage -
Pipilzintzintli - Poyomalti - Purple Sticky - Sauge divinatoire - Sauge
des devins - Sally D - Ska Maria Pastora - The Shepherdess

Pharmacologie

Salvinorine A, B, C, D, E et F : diterpènes agonistes des récepteurs kappa opioïdes, Salvinorine A : la plus psychoactive, agoniste hautement sélectif des récepteurs kappa opioïdes qui serait équipotent à la dynorphine A, l'agoniste endogène. Seul hallucinogène non alcaloïde connu. Ce composé est le plus puissant hallucinogène naturel isolé à ce jour.

Les agonistes kappa provoquent les effets suivants : analgésie, sédation, inhibition du transit gastro-intestinal, aversion, hallucinations.

Effet dépresseur médié par l'activation des récepteurs kappa et cannabinoïdes CB1 (test de préférence de place conditionnée).

Potentiel de dépendance

Effets dose dépendants et voie d'administration dépendant.

Pas de cas de dépendance décrit dans la littérature. Une étude a démontré une faible aversion pour les effets de salvinorine A chez les animaux, ce qui suggère que le complexe n'induirait pas de dépendance. Toutefois, aucun rapport n'existe actuellement dans la littérature sur la tolérance ou le sevrage aux effets de la salvinorine A.

Signes d'imprégnation

Hypersalivation liée au gout amer des feuilles. Vertiges, nausées.

Le lendemain céphalées, irritation des voies aériennes si la salvia a été fumée.

Risques

Immédiats

Anxiété marquée, Bad trip plutôt bref mais pouvant être très intense.

Sédation, fatigue, vertiges, épuisement, lourdeur.

Distorsions très angoissantes de l'espace et du temps.

Rarement, anesthésie et perte de connaissance.

Liés à une utilisation chronique

La toxicité chronique de salvinorine A a été évalué chez la souris, en exposant les animaux à 400, 800, 1600, 3200, ou 6400 mg / kg de salvinorine A par jour pendant 2 semaines. Les études histologiques de la rate, du sang, du cerveau, du foie, des reins et de la moelle osseuse n'ont pas montré d'importantes modifications histologiques à aucune des doses.

À ce jour, aucun cas de toxicité de Salvia divinorum ou de décès du à un surdosage ont été rapportés.

Grossesse

Effets non connus.

Effets recherchés

Hallucinations, effets stimulants, introspection. État psychique de dépersonnalisation, une sensation unique d'être déconnecté de son corps (Out of body experiences).

Un usage à visée antidépressive a été décrit.

De nombreux sujets rapportent des effets déplaisants et n'utilisent la salvia qu'une seule fois (les agonistes kappa sont bien connus pour entraîner des effets dysphoriques): expériences trop intense, peur, terreur et panique, transpiration accrue, et une éventuelle difficulté à intégrer les expériences.

À des doses supérieures à 500 µg, le sujet est souvent sans aucune conscience de son environnement et peut entrer dans un délire incontrôlable.

Généralement utilisé dans l'espace privé (amis) et non adapté à l'espace festif du fait du risque de Bad trip.

Modalités de prise

Vente sur internet, proposée comme "légal, sûr et sans addiction".

Feuilles chiquées, infusées ou fumées seules ou avec du tabac et plus rarement vaporisées et inhalées. Extrait de Salvinorine A en teinture à boire.

Utilisation historique : utilisée par les Indiens Mazatec du Mexique pour les traditionnelles cérémonies spirituelles. Les autres utilisations de la plante sont le traitement de la diarrhée, des maux de tête, et les rhumatismes. En outre, la plante est utilisée pour traiter une maladie semi-magique connue sous le nom de panzo'n de barrego, ou le ventre gonflé, ce qui est causée par une malédiction d'un sorcier maléfique.

*Avec seulement un minimum de maîtrise des techniques de laboratoire, il est possible de rendre la culture de *S. divinorum* et l'isolement de salvinorine A potentiellement beaucoup plus attrayant que le LSD ou la synthèse de dérivés de la phencyclidine.*

Il est déconseillé de l'utiliser sans la présence d'une autre personne ou s'il y a des antécédents familiaux de troubles psychotiques, en raison du risque de Bad trip.

Prise en charge

Prise en charge du Bad trip, voir Hallucinogènes.

Pharmacocinétique

La salvinorine A est insoluble dans l'eau, et est peu résorbée au niveau du tube digestif. L'absorption est plus importante au niveau pulmonaire ou sublingual.

Les effets débutent en 1 ou 2 minutes et durent pendant 40 minutes à 2 heures.

- Feuilles fumées : La salvinorine A est efficace à des doses de 200-500 µg et produit des effets rapides et intenses en 5 à 6 min et qui durent 20 à 30 minutes. Alors que des doses de plus de 2 mg sont efficaces pour beaucoup plus longtemps.*
- Feuilles mâchées : effets en 15 min et augmentent jusqu'à 30 min. Pic maintenu jusqu'à 60 min et diminution pendant encore 30 à 60 min*
- Teinture : effets en 10 à 15 min, augmentent jusqu'à un pic intense maintenu pendant 20 à 40 min.*

Interactions

Non connues.

Bibliographie

Babu K.M, McCurdy C.R, Boyer E.W. Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom. Clinical Toxicology 2008; 46: 146-152

Braida D. et al. Hallucinatory and rewarding effect of salvinorine A in zebrafish: κ-opioid and CB1-cannabinoid receptor involvement. Psychopharmacology 2007; 190:441-448

Imanshahidi M. et Hosseinzadeh H. The Pharmacological Effects of Salvia species on the Central Nervous System. Phytother. Res. 2006; 20: 427-437

John T.F, French L.G, Erlichman J.S. The antinociceptive effect of Salvinorin A in mice. European Journal of Pharmacology 2006; 545: 129-133

Lange J.E. et al. College student use of *Salvia divinorum*. *Drug and Alcohol Dependence* 2008; 94: 263-266

OFDT Site internet: Note d'information du 19 juillet 2002. Première identification du principe actif de la *Salvia Divinorum* dans SINTES. URL : http://www.ofdt.fr/BDD/sintes/ir_020719_salvia.pdf - octobre 2008

Sundeeep Singh. CASE REPORT Adolescent salvia substance abuse. *Addiction* 2007; **102**: 823-824

V. Hoover et al. Internet access to *Salvia divinorum*: Implications for policy, prevention, and treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2007; 35(1): 22-27

Vortherms T.A, Roth B.L. Salvinorin A: From Natural Product to Human Therapeutics. *Molecular interventions* 2006; 6 (5): 257-265

Willmore-Fordham C.B, Krall D.M, McCurdy C.R, Kinder D.H. The hallucinogen derived from *Salvia divinorum*, salvinorin A, has k-opioid agonist discriminative stimulus effects in rats. *Neuropharmacology* 2007; 53: 481-486

3.7.6. Autres

Antidépresseurs

Antalgiques

Buspirone

Chocolat

Corticoïdes

Laxatifs

Neuroleptiques

Nitrites volatiles

Protoxyde d'azote

Buspirone

Buspar®

Pharmacologie

Anxiolytique dénué d'effet sédatif, d'effet myorelaxant et d'activité anticonvulsivante.

Agoniste des récepteurs 5HT1 pré-synaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5HT1 post-synaptiques.

Antagoniste des récepteurs D2 présynaptiques. Pas d'interférence avec les récepteurs GABA.

Délai moyen d'action de 15 jours

Potentiel de dépendance

Usage détourné et abus non rapportés à ce jour

Potentiel de pharmacodépendance vraisemblablement très faible.

Médicament qui peut constituer une bonne alternative en cas de pharmacodépendance aux benzodiazépines ou au méprobamate

Signes d'imprégnation

Sans objet

Risques

Sensation vertigineuse ou ébrieuse, céphalées, nausées, nervosité, moiteurs et sueurs, gastralgie.

Abaissement du seuil épileptogène

Grossesse / Effets recherchés / Modalités de prise / Prise en charge

Pas de données

Pharmacocinétique

Pic plasmatique en 60 à 90 min.

Métabolisation par le CYP 3A4 en 2 principaux métabolites sous forme libre et glycuconjugée.

Interactions

Inhibiteurs enzymatiques du 3A4 : erythromycine, itraconazole, diltiazem, jus de pamplemousse....

Inducteurs enzymatiques du 3A4 : rifampicine....

Bibliographie

VIDAL 2008

4. Discussion

Le choix des nouvelles monographies insérées dans Orithye peut être discutable mais nous nous sommes basé sur les molécules ayant évolué depuis 1999 d'un mode de prise marginal vers un abus plus courant et des problèmes de dépendance. Nous avons également voulu ajouter un chapitre traitant de la dépendance sur le lieu de travail puisque c'est un problème de plus en plus préoccupant aujourd'hui pour les entreprises françaises. Un recensement non exhaustif des substances indésirables retrouvées dans les drogues illicites semblait aussi intéressant à mettre en œuvre.

Toutefois ce travail est la première mise à jour d'Orithye et le domaine de la pharmacodépendance est en perpétuelle évolution ce qui fait que ce site aura très prochainement besoin de nouveaux rafraichissements. Nous pouvons d'ores et déjà prévoir certains axes d'évolutions :

- Ajout de monographies des analogues de BZP et de tous les nouveaux designers drugs en général.
- Étoffer la monographie cannabis avec entre autres, l'expertise collective INSERM 2001 "Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé", sans la rendre trop chargée.

D'autre part, la présentation de ce travail est provisoirement en format papier par faute de moyens techniques et financiers pour le transférer sur le site Web d'Orithye. En effet, la refonte esthétique du site internet sera réalisée grâce à l'utilisation d'un logiciel de création de page Web plus récent que celui utilisé pour la première version, ceci nous permettra de rendre le site attractif avec une navigabilité plus aisée. Nous pourrons ainsi modifier la présentation de la page d'accueil, l'accessibilité aux différents chapitres tout en conservant un code couleur comme dans la précédente version, insérer un compteur de visiteurs et ajouter les mises à jour avec une couleur de police différente du texte existant pour qu'elles soient différenciables.

Thèse soutenue par Elodie RUBAT

**Titre : MISE A JOUR DU SITE INTERNET "ORITHYE" BASE DE CONNAISSANCES MEDICALES
SUR LES PHARMACODEPENDANCES**

Conclusion

L'objet de ce travail, réalisé au sein du Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances de Grenoble, a été de mettre à jour ORITHYE, une base de connaissances médicales sur les Pharmacodépendances, disponible sur l'Internet. Destinée aux médecins et pharmaciens, son but est de les aider dans la prise en charge thérapeutique des patients confrontés à un problème de pharmacodépendance. Elle possède différents niveaux de lecture et peut être un outil de formation initiale et continue.

Les mises à jour ont consisté en :

- Ajout de nouveaux chapitres : contaminants, dépendance dans le cadre professionnel et score de gravité.
- Modification de chapitres ou monographies existants : conférences de consensus, glossaire, liste des dopants, monographies (Ecstasy, hallucinogènes, opioïdes psychostimulants et sédatifs)
- Création de nouvelles monographies : buspirone, BZP, dextrométhorphan, diazepam, hydromorphone, 4-MTA, oxycodone, phytothérapie sédatrice, PMA, PMMA, Salvia divinorum, Suboxone®, TMA-2.

Cette base est consultable sur le site de l'Association Française des CEIP, les mises à jour seront prochainement disponibles.

<http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/index.html>

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 13 Nov 2008

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur C. RIBUOT



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



MISE A JOUR DU SITE INTERNET "ORITHYE"

BASE DE CONNAISSANCES MEDICALES SUR LES PHARMACODEPENDANCES

Résumé :

Orithye est une base de connaissances médicales, consultable sur internet et destinée aux professionnels de santé, médecins et pharmaciens, qui a été créée en 1999. Notre travail a consisté en la mise à jour de ce site internet. Vous trouverez donc parmi les modifications apportées, l'ajout de nouveaux chapitres, la modification de chapitres ou monographies existants et la création de nouvelles monographies.

Dans les nouveaux chapitres, nous abordons la dépendance sur le lieu de travail, problème de plus en plus préoccupant, la présence de substances indésirables retrouvées dans les drogues illicites et leurs conséquences, ainsi qu'une nouvelle échelle générale d'évaluation de la pharmacodépendance, le score de gravité de la pharmacodépendance.

La refonte esthétique du site internet permettra de rendre le site attractif avec une navigabilité plus aisée. Cette base est consultable sur le site de l'Association Française des CEIP, <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/index.html>.

Mots clés : pharmacodépendance, abus, opioïdes, sédatifs, hallucinogènes, designers drug, psychostimulants, Orithye, site internet.

Composition du jury :

Président de jury :

M. RIBUOT Christophe

Membres :

M. CREACH Pascal

Mme VILLIER Céline

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble, le 17 décembre 2008.