



HAL
open science

L'addiction : mieux la connaître pour mieux la combattre

Leïla Angélique Florusse

► **To cite this version:**

Leïla Angélique Florusse. L'addiction : mieux la connaître pour mieux la combattre. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02959113

HAL Id: dumas-02959113

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02959113>

Submitted on 6 Oct 2020

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.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Leïla Angélique FLORUSSE**

Née le 06/08/1990 à Sainte-Clotilde (LA REUNION)

Le 14 Septembre 2020

L'addiction :
mieux la connaître pour mieux la combattre

Sous la direction du **Dr. Arnaud Courtois**

Membres du jury

Pr. Marine GRIOT

Présidente du jury

Dr. Arnaud COURTOIS

Directeur de thèse

Dr. Julie DUBOIS

Examinatrice

REMERCIEMENTS

Je ne saurais commencer ce manuscrit sans remercier les personnes qui ont contribué à la réussite de mon travail.

Au *Docteur Arnaud COURTOIS*, Directeur de Thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail dont vous avez suivi l'élaboration avec attention. Je vous suis infiniment reconnaissante pour vos précieux conseils, votre bienveillance sans faille, la disponibilité dont vous avez fait preuve et votre relecture méticuleuse. Soyez assuré de mon profond respect.

Au *Professeur Marine GRIOT*, Présidente de Jury. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Au *Docteur Julie DUBOIS*, Membre du Jury. C'est un honneur pour moi de te compter parmi ce jury de soutenance. Je te remercie d'avoir accepté.

A ma famille. A mes parents, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère être toujours digne de ce que vous m'avez enseigné et vous rendre fiers. Merci de m'aimer d'un amour aussi pur et inconditionnel. *A ma maman*, merci de m'avoir transmis ta force et ton courage. *A mon papa*, merci de m'avoir transmis ta rigueur, tes valeurs si nobles et ton goût pour la curiosité. *A ma grande sœur Prisca* et *à mon petit frère Aymeric*. A vous deux, j'ai une chance inouïe de vous avoir. Je ne saurais imaginer ma vie sans vous. Puissent notre amour et nos liens être toujours aussi forts. Merci pour votre aide incommensurable dans ce travail. *A mon beau-frère Axel*, je n'aurais pas pu espérer mieux comme beau-frère. Merci pour ton soutien infaillible.

A Mémé Cola, *à Papy Germain*, *à Thatha*, *à mes arrière-grands-parents*. Merci de me donner chaque jour votre précieuse bénédiction.

A Mr Sinapayel, *à Mr Moïse*, *à Mr Raymond* et *à Mr José*. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance. Merci pour tout.

A mes amies. A Lindy, meilleure amie du monde, merci pour ta sincérité et ta gentillesse, merci d'être toujours là pour moi. *A Lorgavarni*, ton amitié est inestimable, merci pour tes conseils toujours judicieux, ta générosité et ton soutien tout au long de cette thèse. *A Sophie, Laura, Aurélie* et *Hadjer*, merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés pendant ces années d'études.

A la mémoire de mon Papa, Alix
« Que Dieu envoie un rayon de soleil sur mes enfants »

TABLES DES MATIERES

Remerciements	2
Sommaire	4
Liste des abréviations	8
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Glossaire	12
Introduction	13
Partie 1 : Le concept de l'addiction	14
1. L'addiction au fil des siècles	15
1.1. <i>Etymologie</i>	15
1.2. <i>Mutations historiques de la définition de l'addiction</i>	16
1.3. <i>Définition contemporaine de l'addiction</i>	18
2. Objets de l'addiction	21
2.1. <i>Usages ancestraux des substances psychoactives</i>	21
2.1.1. Usage médical	21
2.1.1.1. Opium.....	22
2.1.1.2. Feuilles de coca.....	25
2.1.1.3. Cannabis.....	26
2.1.2. Usage rituel	27
2.1.2.1. Hallucinogènes	28
2.1.2.2. Cannabis.....	38
2.1.2.3. Opium.....	40
2.1.3. Usages socio-culturels	41
2.1.3.1. Désacralisation des drogues	42
2.1.3.2. Psychonautisme des intellectuels parisiens du XIX ^{ème} siècle	42
2.1.3.3. Démocratisation et condamnation sociale de l'usage des drogues	43
2.2. <i>Principales substances psychoactives utilisées en toxicomanie : classification, effets et pharmacologie</i>	45
2.2.1. Classification des drogues.....	45
2.2.2. Dépresseurs	46
2.2.2.1. Alcool.....	46
2.2.2.2. Substances opiacées utilisées en toxicomanie	52
2.2.2.3. Médicaments tranquillisants : benzodiazépines, anxiolytiques et hypnotiques	62

2.2.2.4. Substances volatiles	68
2.2.2.5. GHB	72
2.2.3. Perturbateurs.....	78
2.2.3.1. Cannabis.....	79
2.2.3.2. LSD.....	87
2.2.3.3. Kétamine	94
2.2.3.4. PCP	101
2.2.3.5. Hallucinogènes naturels	105
2.2.4. Stimulants.....	108
2.2.4.1. Cocaïne.....	109
2.2.4.2. Amphétamines	113
2.2.4.3. Ecstasy	118
2.2.4.4. Nicotine.....	123
2.3. Addictions comportementales.....	125
Partie 2. Drogues et addictions : ampleur du fléau.....	129
1. Etat des lieux.....	130
1.1. Usage de drogues.....	130
1.1.1. Niveaux de consommation.....	130
1.1.2. Conduites addictives	136
1.2. Un marché de la drogue dynamique	137
1.2.1. Un acheminement facile des substances	138
1.2.2. Une puissante économie souterraine.....	138
1.2.3. Les mutations du marché de la drogue.....	140
1.3. Dommages liés à l'usage de drogues.....	145
1.3.1. Mortalité et morbidité liées aux drogues licites.....	145
1.3.2. Mortalité et morbidité liées aux drogues illicites.....	148
2. L'addiction en pharmacie d'officine.....	150
2.1. Addiction médicamenteuse	150
2.1.1. « Addiction sur prescription »	151
2.1.2. Les médicaments en vente libre comme substances d'abus.....	156
2.2. Dérives sous surveillance	158
2.2.1. Purple drank, un cocktail toujours aussi populaire et toujours aussi dangereux....	158
2.2.2. Prégabaline.....	160
2.2.3. Spécificités régionales	161
3. Tendances actuelles	165
3.1. Nouvelles drogues.....	166
3.1.1. Nouveaux Produits de Synthèse	166

3.1.2. <i>Kratom</i>	167
3.1.3. <i>Krokodil</i>	168
3.2. <i>Nouvelles pratiques</i>	169
3.2.1. <i>Binge drinking</i>	169
3.2.2. Usage de drogues séquentiel	170
Partie 3. Mécanismes de l'addiction	172
1. Biologie de l'addiction	173
1.1. <i>Addiction avec substance</i>	173
1.1.1. Stimulation du circuit de la récompense, système neuronal addictogène	173
1.1.1.1. Découverte du circuit de la récompense.....	173
1.1.1.2. Organisation structurale et fonctionnelle du circuit de la récompense.....	175
1.1.1.3. Hyperdopaminergie provoquée par l'administration de substances psychoactives.....	176
1.1.2. Adaptations cérébrales induites par l'administration répétée de drogues	177
1.1.2.1. Adaptations au niveau du circuit de la récompense	177
1.1.2.2. Etat de manque	181
1.1.2.3. Découplage sérotonine-noradrénaline.....	183
1.2. <i>Addiction sans substance</i>	184
2. Facteurs de vulnérabilité à l'addiction	185
2.1. <i>Modèle trivarié de Claude Olievenstein</i>	186
2.2. <i>Facteurs de risque liés au produit</i>	187
2.3. <i>Facteurs de risque liés à l'individu</i>	188
2.4. <i>Facteurs de risque liés à l'environnement</i>	191
3. Focus sur l'addiction chez les bébés	192
3.1. <i>Exposition prénatale aux substances psychoactives</i>	192
3.1.1. Prévalence de la consommation de psychotropes durant la grossesse	192
3.1.2. Conséquences pour le fœtus	193
3.2. <i>Syndrome de sevrage néonatal, complication caractéristique de l'exposition in utero aux produits psychoactifs</i>	193
3.2.1. Définition	193
3.2.2. Tableau clinique	194
3.3. <i>Vulnérabilité à l'addiction</i>	195
Partie 4. Prise en charge de l'addiction	196
1. Stratégies thérapeutiques de l'addiction	197
1.1. <i>Approche médicamenteuse</i>	197
1.1.1. Traitements d'aide au sevrage	197
1.1.1.1. Traitements d'aide à la réduction de la consommation	197

1.1.1.2. Traitements de substitution	199
1.1.2. Traitements du syndrome de sevrage.....	202
1.1.3. Traitements d'aide au maintien de l'abstinence	202
1.2. <i>Approche psychothérapeutique</i>	203
1.3. <i>Nouvelles pistes thérapeutiques</i>	204
1.3.1. Neurostimulation électrique transcutanée	204
1.3.2. E-santé	205
2. La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des addictions	206
2.1. <i>Le pharmacien d'officine, atout dans la lutte contre les addictions</i>	207
2.2. <i>Le pharmacien face aux usagers d'opiacés : enquête auprès des pharmacies d'officine de Gironde</i>	209
2.2.1. Introduction	209
2.2.2. Matériel et méthodes.....	209
2.2.3. Résultats	212
2.2.4. Discussion	215
2.2.5. Limites de l'étude	220
2.2.6. Conclusion.....	220
Conclusion.....	222
Listes des annexes	223
Bibliographie.....	228
Serment de Galien.....	237

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASUD : Auto-Support des Usagers de Drogues

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance

CIM : Classification Internationale des Maladies

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)

EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency)

EMCDDA : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction)

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique

GHB : Acide Gamma-Hydroxy-Butyrique

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Loi HPST : Loi Hôpital, Patient, Santé et Territoire

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

NPS : Nouveaux Produits de Synthèse

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations Unies

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

PESP : Programme d'Echanges de Seringues en Pharmacie

RPIB : Repérage Précoce et Intervention Brève

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SNC : Système Nerveux Central

THC : Tétra-Hydro-Cannabinol

TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères du trouble addictif (d'après Goodman, 1990)	17
Tableau 2 : Critères diagnostiques de la dépendance selon la CIM-10 (1993)	19
Tableau 3 : Critères diagnostiques des troubles liés à une substance et troubles addictifs, selon le DSM-V (2013).....	20
Tableau 4 : Effets délétères provoqués au niveau périphérique par une alcoolisation chronique	48
Tableau 5 : Classification des médicaments opioïdes disponibles en France	53
Tableau 6 : Localisations et effets des trois grands types de récepteurs opioïdes	57
Tableau 7 : Principaux effets provoqués par les substances opioïdes utilisées en toxicomanie	62
Tableau 8 : Benzodiazépines actuellement commercialisées en France	63
Tableau 9 : Exemples de substances volatiles contenues dans des produits courants	70
Tableau 10 : Toxicité des substances volatiles	71
Tableau 11 : Effets observés lors d'une intoxication aiguë au GHB	78
Tableau 12 : Différentes formes de cannabis	80
Tableau 13 : Effets nocifs causés par une consommation chronique de cannabis	81
Tableau 14 : Effets nocifs d'une intoxication aiguë au cannabis	86
Tableau 15 : Effets du LSD	93
Tableau 16 : Délai d'apparition et durée des effets de la kétamine selon le mode de consommation ..	99
Tableau 17 : Effets secondaires de la consommation récréative de kétamine en fonction de la dose	100
Tableau 18 : Toxidrome de l'intoxication à la phencyclidine	104
Tableau 19 : Complications d'une intoxication aiguë aux amphétamines	118
Tableau 20 : Critères diagnostiques du jeu d'argent pathologique	127
Tableau 21 : Nombre d'utilisateurs du cannabis, de la cocaïne, des amphétamines et stimulants, de l'ecstasy et des opioïdes de synthèse dans le monde et par continent en 2017	131
Tableau 22 : Liste des médicaments à risque d'usage détourné, d'abus et de dépendance, bénéficiant d'une addictovigilance	154
Tableau 23 : Chronologie des mesures réglementaires prises par les autorités sanitaires afin de limiter le mésusage Rohypnol®.....	156
Tableau 24 : Prévalence des cinq substances psychoactives les plus consommées en France métropolitaine et en Outre-mer	165
Tableau 25 : Médicaments utilisés dans l'addiction	201
Tableau 26 : Réponses obtenues à la question n°7 du questionnaire.....	213
Tableau 27 : Réponses obtenues à la question n°8 du questionnaire.....	214
Tableau 28 : Réponses obtenues à la question n°6 du questionnaire.....	214
Tableau 29 : Réponses obtenues à la question n°5 du questionnaire.....	214

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Bas-reliefs représentant l'usage ancien de l'opium	23
Figure 2 : Capsule de pavot à opium	24
Figure 3 : Feuilles de cocaïer, <i>Erythroxylum coca</i>	25
Figure 4 : Feuilles de <i>Cannabis sativa L.</i>	26
Figure 5 : Peyotls dans les terres de Wirikuta	28
Figure 6 : <i>Banisteriospsis caapi</i>	30
Figure 7 : <i>Psychotria viridis</i>	31
Figure 8 : <i>Psilocybe mexicana</i>	33
Figure 9 : <i>Amanita muscaria</i>	34
Figure 10 : <i>Atropa belladonna</i>	35
Figure 11 : <i>Datura stramonium</i>	36
Figure 12 : <i>Mandragora officinarum</i>	37
Figure 13 : <i>Hyoscyamus niger</i>	37
Figure 14 : <i>Nicotiana rustica</i>	38
Figure 15 : Danse sacrée des derviches tourneurs	40
Figure 16 : <i>Papaver somniferum var nigrum</i>	41
Figure 17 : Effet de l'alcool sur les récepteurs GABA _A	47
Figure 18 : Mécanisme d'action de l'éthanol sur le récepteur NMDA et sur le récepteur GABA _A lors d'une prise aiguë	49
Figure 19 : Phases de l'intoxication aiguë à l'éthanol	52
Figure 20 : Différents types d'héroïne	53
Figure 21 : Formules topologiques de la morphine, de la codéine et de l'héroïne	54
Figure 22 : Syndrome de Popeye apparu après un usage toxicomane de buprénorphine	56
Figure 23 : Inhibition de la transmission nociceptive par les opioïdes	58
Figure 24 : Effets d'un agoniste partiel	60
Figure 25 : Structure chimique des benzodiazépines	65
Figure 26 : Mécanisme d'action des benzodiazépines sur les récepteurs GABA _A	67
Figure 27 : Formules topologiques du GHB et du GABA	74
Figure 28 : Mode d'action du GHB sur le neurone dopaminergique	75
Figure 29 : Effet du cannabis sur les neurones dopaminergiques	84
Figure 30 : « Activation rétrograde » du neurone pré-synaptique par les endocannabinoïdes produits en postsynaptique	85
Figure 31 : Plaquette de LSD	88
Figure 32 : Structure chimique du LSD	90
Figure 33 : Action du LSD au niveau des fentes synaptiques	91

Figure 34 : Molécules de la phencyclidine (PCP) et de kétamine	96
Figure 35 : Enantiomères de la kétamine	97
Figure 36 : Mécanisme d'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA	98
Figure 37 : Molécules de psilocybine, psilocine, sérotonine	106
Figure 38 : Effet de la cocaïne sur le transporteur de la dopamine	111
Figure 39 : Analogie structurale entre l'amphétamine, la méthamphétamine, la dopamine et la noradrénaline	114
Figure 40 : Exemple de l'action des amphétamines sur un neurone dopaminergique	116
Figure 41 : Effets de la MDMA au niveau d'une synapse sérotoninergique	121
Figure 42 : Niveaux du tabagisme quotidien selon le sexe chez les 18-75 ans en France entre 2014 et 2017 en pourcentage	132
Figure 43 : Evolution du pourcentage de consommateurs quotidiens d'alcool parmi les 18-75 ans de 1992 à 2017	132
Figure 44 : Evolution des niveaux d'usage de cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans en pourcentage	133
Figure 45 : Evolution des consommations chez les collégiens et les lycéens en 2014 et 2015 en pourcentage	134
Figure 46 : Evolution de l'usage dans l'année des principales drogues illicites autres que le cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans en pourcentage	135
Figure 47 : Décès liés à la consommation d'alcool en 2015 en France	147
Figure 48 : Substances impliquées dans les décès par overdose en 2017	149
Figure 49 : Evolution de la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées de 2012 à 2015	153
Figure 50 : Evolution des médicaments les plus cités dans les ordonnances suspectes de 2015 à 2018	155
Figure 51 : Principaux NPS recensés	167
Figure 52 : Principales structures du circuit de la récompense	174
Figure 53 : Expériences de Schultz montrant les fluctuations de l'activité des neurones dopaminergiques dans le système de récompense	179
Figure 54 : Comparaison d'imageries cérébrales d'individus addicts et non addicts obtenues par tomographie par émission de positons	180
Figure 55 : Quantité de dopamine libérée chez un sujet dépendant et un sujet normal	182
Figure 56 : Représentation schématique du modèle trivarié de l'addiction selon Olievenstein	186
Figure 57 : Classement des principales substances psychoactives en fonction de leur potentiel toxique, de leur potentiel de modification psychique et de leur potentiel addictif	188
Figure 58 : Questionnaire utilisé pour l'enquête.....	210
Figure 59 : Typologie des pharmacies ayant participé à l'enquête	212
Figure 60 : Délivrance des MSO	213
Figure 61 : Participation des pharmacies à un Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie...	214
Figure 62 : Délivrance des boîtes DASRI aux usagers de drogues	215

GLOSSAIRE

Agoniste : substance ou médicament qui produit des effets identiques à ceux d'une substance de référence.

Axone : prolongement du neurone qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les zones synaptiques.

Craving : envie irréprouvable de consommer une substance ou d'exécuter un comportement.

Homéostasie : processus permettant de maintenir l'équilibre d'un milieu intérieur.

Hyperpolarisation : augmentation du potentiel transmembranaire.

Influx nerveux : signal électrique utilisé par le neurone pour transmettre les informations.

Monoamines : groupe de neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés et comportant une fonction amine (ex : sérotonine, dopamine, noradrénaline).

Neurone : cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle du système nerveux.

Neurotransmetteur : molécule chimique qui assure la transmission des messages d'un neurone à l'autre.

Nociception : ensemble des phénomènes mis en jeu par l'organisme en réaction à un stimulus douloureux.

Récepteur : protéine capable de fixer une molécule informative (neurotransmetteur, hormone, etc.) et de convertir cette information extracellulaire reçue en un signal intracellulaire entraînant une réponse de la cellule.

Synapse : région d'interaction entre deux neurones ou entre un neurone et une cellule effectrice (cellule musculaire, etc.), qui permet la transmission d'informations.

INTRODUCTION

« *Toxico* », « *accro* », « *drogué* », « *addict* » ... Ces expressions sont ancrées dans notre quotidien. Pourtant, elles ne renvoient pas toujours à une réelle addiction. N'est-ce pas alors banaliser cette pathologie ? Contrairement aux idées reçues, l'addiction ne reflète pas une passion ou une faiblesse chez un individu mais bien une maladie aux conséquences lourdes. Si elle concernait encore il y a quelques décennies essentiellement des substances illicites telles que l'héroïne ou la cocaïne, elle s'étend désormais à des activités telles que les jeux d'argent.

Par ses répercussions multiples et désastreuses, l'addiction est devenue au fil des années, un véritable enjeu de santé publique en France comme partout dans le monde. Il ne s'agit pourtant pas d'un phénomène nouveau mais les produits et les modes de consommations ont évolué. De nouvelles formes d'addiction apparaissent et cette maladie frappe désormais des personnes de tous horizons et à un âge de plus en plus jeune. En dépit des progrès accomplis dans la prise en charge thérapeutique des patients addicts, les taux de rechute restent à des niveaux très élevés aujourd'hui encore. Le pharmacien botaniste Jean-Marie Pelt écrivait « *la drogue colle à l'homme comme la peau à sa chair* ». Pourquoi est-il si difficile de lutter contre les addictions ?

Cette thèse a pour objectifs de comprendre la pathologie addictive dans son histoire, son évolution, ses mécanismes et sa prise en charge. Une première partie étudiera le concept et les objets de l'addiction. Une deuxième partie s'attachera ensuite à évaluer l'ampleur de ce fléau à partir des données épidémiologiques disponibles, notamment en France. Dans une troisième partie, les mécanismes en jeu dans l'addiction seront abordés afin de mieux comprendre la complexité de cette pathologie. Enfin, une quatrième partie traitera de la prise en charge de l'addiction, notamment à l'officine, à travers une enquête réalisée auprès de pharmaciens girondins.

Partie 1.

Le concept de l'addiction

1. L'ADDICTION AU FIL DES SIÈCLES

Pour comprendre le concept de l'addiction, il faut s'intéresser à l'origine de ce terme ancien mais très courant de nos jours et aux mutations historiques qu'a connues sa définition. Au fil des siècles, les idées traditionnelles se sont progressivement contrastées avec les nouvelles conceptions qui ont émergé dès le XIX^{ème} siècle.

1.1. ETYMOLOGIE

Le terme « addiction » trouve son origine dans la langue latine. Le verbe « *ad-dicere* » signifiant « dire à », « dédier à » ou « attribuer à » était associé à l'esclavage [1]. En effet, dans la civilisation romaine, les esclaves perdaient leur identité et étaient « *dits à* » leurs maîtres. Ainsi, au Moyen-Âge, l'expression « être *addicté* » désignait une coutume durant laquelle un sujet était donné en esclavage. Le tribunal émettait une ordonnance (« *ad-dictio* ») obligeant un sujet qui ne pouvait rembourser sa dette autrement (« *ad-dictus* ») à payer son créancier (« *ad-dictor* ») par son travail. Ce dernier avait alors le droit de disposer entièrement de la personne redevable. Il s'agissait, en quelque sorte, d'une « *contrainte par corps* ». Cette utilisation juridique du terme « *addiction* » évoque donc déjà des notions d'asservissement, d'absence d'indépendance et de liberté, retrouvées dans ses définitions contemporaines. En ce sens, le drogué est celui qui « est donné à » la drogue, le joueur au jeu, le fumeur au tabac. Plus tard, au XIV^{ème} siècle, la langue anglaise utilisera le terme « addiction » pour désigner le contrat de soumission entre un apprenti et son maître [2].

La définition de l'addiction commence à changer durant le XVI^{ème} siècle. L'adjectif « addictif » est alors utilisé pour désigner un attachement ou un lien à quelque chose [3]. Mais, il renvoie surtout aux passions moralement répréhensibles telles que l'alcool. L'addiction acquiert à ce moment-là une connotation péjorative. Elle sera considérée comme une « mauvaise habitude » puis comme un péché. Par la suite, au XVII^{ème} siècle, « être addict » se limite simplement à « se consacrer à quelque chose », l'objet de cet attachement pouvant être « bon » ou « mauvais ». Pour la première fois, l'addiction pouvait, en fonction des penchants, être perçue comme positive car elle devient un terme générique pour désigner des choses que les gens apprécient régulièrement (comme une activité, un sport, un repas ou une boisson). Il ne s'agit alors plus d'un péché mais d'un choix.

1.2. MUTATIONS HISTORIQUES DE LA DEFINITION DE L'ADDICTION

Au XVIII^{ème} siècle, la notion d'addiction connaît ses premières évolutions vers son sens actuel grâce à plusieurs grands chercheurs qui s'intéressent de plus près aux adeptes de l'alcool. Le médecin américain Benjamin Rush [4] apporte pour la première fois une approche médicale à l'alcoolisme en affirmant qu'il s'agit d'une maladie. Cette idée marque une véritable rupture avec les siècles précédents. En 1784, Rush publie le texte *An Inquiry Into the Effects of Ardent Spirits Upon the Human Body and Mind*, qui introduit la notion de « pathologie addictive ». Il y définit l'alcoolisme comme « *une perte de contrôle dans une maladie dont l'agent causal est l'alcool* ». Puis en 1804, dans son écrit *An Essay, medical, philosophical, and chemical, on Drunkenness, and its Effects on the Human Body*, le médecin anglais Thomas Trotter évoque une « *habitude pathologique* » [5]. Pierre Fouquet, père de l'alcoologie française, parle quant à lui en 1950, d'une « *perte de la liberté de s'abstenir* » [6].

Le XX^{ème} siècle marquera la réelle médicalisation de l'addiction. Les contours d'une maladie addictive commencent à se dessiner pour les drogues, notamment pour l'héroïne, stupéfiant le plus notoire de cette période. A cette époque, le terme « addiction », considéré comme un anglicisme, est souvent remplacé par ses équivalents français « assuétude », « dépendance », « accoutumance » ou « toxicomanie ». En 1964, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) choisit le terme de « toxicomanie » en remplacement de celui d'« addiction » et la définit comme « *un invincible besoin ou désir de continuer à consommer de la drogue et de se la procurer, une tendance à augmenter les doses, une dépendance d'ordre physique, parfois psychique à l'égard des effets de la drogue* » [7]. Les pharmacologues distinguent alors deux sortes de dépendance, physique et psychique. Pour eux, la dépendance physique est « *une conséquence inévitable de l'action pharmacologique de certaines drogues pour une quantité et une période d'administration suffisantes* » alors que la dépendance psychique est « *bien qu'elle soit aussi liée à une action pharmacologique, plus particulièrement une manifestation de la réaction individuelle aux effets d'une drogue spécifique et varie selon l'individu ainsi que selon la drogue* ». Cette distinction amènera l'OMS à préférer l'utilisation du terme « dépendance » à celui de « toxicomanie », en la définissant en 1975 comme : « *un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non* » [8].

Par la suite en 1990, afin d'inclure les addictions « sans substance », le psychiatre américain Aviel Goodman élabore une définition plus globale qui sera la plus utilisée et la plus citée dans la littérature à ce jour. Il décrit l'addiction comme un « *processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois de procurer du plaisir et d'écartier ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa persistance en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives significatives* » [9]. Il rédige alors dans son célèbre article « *Addictions : definition and implications* », paru dans le *British Journal of Addiction*, une liste de critères pour évaluer le trouble addictif [**Tableau 1**], critères très proches de ceux qui font aujourd'hui autorité.

Critères du trouble addictif de Goodman (1990)
A. Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement
B. Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement
C. Plaisir ou soulagement pendant sa durée
D. Sensation de perte de contrôle pendant le comportement
E. Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants
1. Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation
2. Intensité et durée des épisodes plus importantes que celles souhaitées à l'origine
3. Tentatives pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement
4. Temps important consacré à préparer les épisodes (temps passé avant), à les entreprendre (temps passé pendant) ou à s'en remettre (temps passé après)
5. Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations de la vie quotidienne (professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales)
6. Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement
7. Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique
8. Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité
9. Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement
F. Critères présents sur une période d'un mois ou plus

Tableau 1 : Critères du trouble addictif (d'après Goodman, 1990). Aviel Goodman fut le premier en 1990 à établir des critères diagnostiques pour décrire avec précision une addiction avec ou sans substance. Il s'est basé sur les critères du DSM-III de diagnostic de « dépendance aux substances psychoactives » et du « jeu pathologique », en vigueur à l'époque, et les regroupa au sein d'une même entité nosologique qu'il nomma « trouble addictif ».

1.3. DEFINITION CONTEMPORAINE DE L'ADDICTION

Il faut attendre les années 2000 pour que l'ambiguïté du terme disparaisse au profit d'un usage essentiellement médical, avec une définition précise et efficace. Le diagnostic de l'addiction repose à présent, sur des critères bien définis, fixés par des instances internationales de santé mentale et répertoriés dans deux grands ouvrages spécialisés : le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders*¹ (DSM, 4^{ème} édition) créé par la Société Américaine de Psychiatrie (APA) et la *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes*² (CIM, 10^{ème} édition) créée par l'OMS [Tableau 2]. Il est à noter que même si la notion d'addiction est de plus en plus assimilée par la société, ces deux manuels ont éclipsé ce terme au profit du mot « dépendance », qu'elles considèrent plus neutre. La 10^{ème} Révision de la CIM définit le syndrome de dépendance comme « *un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir souvent puissant, parfois compulsif de consommer la substance psychoactive* » [10].

En 2013, la Société Américaine de Psychiatrie publie la cinquième édition du DSM [11] dans laquelle elle redéfinit les troubles addictifs. Le chapitre consacré aux « *Troubles liés aux substances* » a été remplacé par le chapitre « *Troubles liés aux substances et troubles addictifs* ». Cet intitulé inclut maintenant les « addictions sans substance » ou « addictions comportementales ». Pour l'instant, seul le jeu pathologique est cliniquement reconnu comme une dépendance comportementale. En outre, le DSM-V semble avoir voulu simplifier la classification en fusionnant les catégories « *abus* » et « *dépendance* » du DSM-IV en une seule entité : « *les troubles liés à l'usage d'une substance* ». Le terme « dépendance » a donc été supprimé du DSM-V, mais il n'a pas été remplacé par le terme « addiction ». Il était utilisé depuis 1990 dans la CIM-10 et le DSM-IV pour définir le comportement compulsif de

¹ Ce Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) est publié par la Société Américaine de Psychiatrie (APA) depuis 1952. Il vise à homogénéiser les critères diagnostiques afin que la communauté scientifique puisse s'entendre le plus objectivement possible sur un état, une pathologie ou un trouble mental. La cinquième édition (*DSM-V*), prolongeant et approfondissant le *DSM-IV*, est publiée en mai 2013.

² La Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé connexes (CIM) est une classification médicale codifiée des maladies et affections, publiée par l'OMS. Le chapitre V (code F00-F99) est consacré à la classification des troubles mentaux et des troubles du comportement. La dixième version est utilisée par la communauté scientifique depuis sa parution en 1993. L'OMS publie la onzième édition de la CIM le 18 Juin 2018. La CIM-11 a été présentée à l'Assemblée Mondiale de la Santé, en mai 2019, pour adoption par les États Membres, et entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2022.

recherche d'une substance, indépendamment de l'existence ou pas de manifestations de sevrage ou de tolérance. Cependant, certains experts ont jugé le terme « dépendance » inadapté car il semblait désigner tous les phénomènes physiologiques de sevrage et de tolérance, y compris ceux apparus en l'absence de perte de contrôle de l'usage (comme c'est le cas pour certains médicaments).

Critères diagnostiques de la dépendance selon la CIM-10 (1993)

Au moins 3 des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou du niveau d'utilisation)
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisirs et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives (préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives)

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la dépendance selon la CIM-10 (1993). La classification de l'OMS fait apparaître les concepts d'usage nocif et de dépendance. L'usage nocif correspond à un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé, les complications pouvant être physiques ou psychiques. La description de la dépendance telle qu'elle est donnée par la CIM-10 est applicable à l'ensemble des catégories de substances psychoactives, même si certains symptômes de dépendance peuvent être spécifiques selon les substances. Le terme de « dépendance » se rapporte à des éléments aussi bien physiques que psychologiques. La dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation incontrôlée de substances psychoactives, tandis que la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage.

Par ailleurs, la distinction entre « l'abus de substance » et « la dépendance à une substance » dans le DSM-IV était fondée sur le principe de l'« abus » en tant que phase légère et celui de la « dépendance » en tant que manifestation plus sévère. En effet, le diagnostic d'abus était souvent considéré à tort, comme une forme légère de la dépendance alors qu'en

pratique, il révélait parfois une sévérité assez marquée. Les changements apportés ont souhaité tenir compte de cette réalité clinique. Le terme « addiction » n'a quant à lui pas été retenu car sa connotation péjorative pourrait être dommageable pour les individus concernés par ce diagnostic.

Tableau 3 : Critères diagnostiques des troubles liés à une substance et troubles addictifs, selon le DSM-V (2013). Ces critères se rapportent à l'utilisation d'une seule et même substance (ou du jeu) sur une période de 12 mois. Un score de gravité peut être calculé en fonction du nombre de symptômes présents. Le critère « actes illégaux » du DSM-IV a été supprimé pour toutes les catégories diagnostiques car il dépendait des législations variables selon le lieu et le moment, ce qui « *n'est pas acceptable pour poser un diagnostic de trouble mental* » d'après les experts.

Critères diagnostiques des troubles liés aux substances et troubles addictifs selon le DSM-V (2013)

Mode d'utilisation inadapté d'une substance (ou du jeu) conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Besoin impérieux et irréprouvable de consommer la substance (ou de jouer) (craving)
2. Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance (ou au jeu)
3. Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances (ou au jeu)
4. Augmentation de la tolérance au produit addictif
5. Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
6. Incapacité de remplir des obligations importantes
7. Usage même lorsqu'il y a un risque physique
8. Problèmes personnels ou sociaux
9. Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses (ou l'activité)
10. Activités réduites au profit de la consommation (ou du jeu)
11. Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Sévérité :

- Présence de moins de 2 critères : absence d'addiction
- Présence de 2 à 3 critères : addiction faible
- Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Un nouveau critère est introduit, le « *craving* ». Terme importé des Etats-Unis, venant du verbe « *to crave* » qui signifie « *avoir terriblement besoin de* », « *avoir très envie de* » ou « *être avide de* », le *craving* semble devenir actuellement une des notions clés de l'addictologie. Il peut être défini comme une envie impérieuse de la substance, entraînant la recherche compulsive et incontrôlée de la substance. Le DSM-V propose donc à présent un diagnostic à 11 critères, avec trois niveaux de sévérité : faible (au moins 2 critères présents sur 11), modéré (au moins 4 sur 11) et sévère (au moins 6 sur 11) [Tableau 3].

Le concept d'addiction a traversé les siècles mais sa complexité persiste. Il n'existe toujours pas une définition unique de l'addiction dans la littérature scientifique actuelle, comme il en n'existait pas au XIX^{ème} siècle.

2. OBJETS DE L'ADDICTION

L'usage de substances psychoactives n'est pas récent. Que ce soit pour un usage thérapeutique, chamanique ou religieux, toutes les cultures ont utilisé de manière ancestrale, des substances psychoactives.

2.1. USAGES ANCESTRAUX DES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

De tous les temps, les psychotropes ont fait partie à leur état naturel, de l'environnement des hommes. Bien-être, rites religieux, moyen d'intoxication, recherche de l'euphorie : l'Homme a toujours fait usage de drogues. Les premiers vestiges témoignant de la présence des psychotropes dans la vie des sociétés remontent au néolithique, voire au paléolithique [13].

2.1.1. USAGE MEDICINAL

Les premières civilisations disposaient d'une panoplie de remèdes familiaux et de médications populaires, dans lesquels intervenaient des substances psychotropes telles que l'opium, le cannabis et la coca.

2.1.1.1. Opium

Depuis très longtemps, les hommes utilisent des produits naturels pour se soigner. L'opium semble être la première substance aux propriétés médicinales à avoir été découverte. Les premières traces de la culture du pavot à opium (*Papaver Somniferum*) remontent à 4000 ans avant J.C en Mésopotamie, en Asie et dans le Sud-Est de l'Europe [14]. Dans le Sumérien, la plus ancienne langue écrite connue, un idéogramme présente déjà une fleur d'opium comme « *hul gil* », autrement dit « *la plante de la joie* », en référence à ses propriétés euphorisantes [Figure 1]. Mais, les premières consommations étaient dues à ses vertus médicinales. Pendant des siècles, lorsque les combattants étaient blessés, aucun remède n'existait pour faire face à la douleur. C'est par pur hasard, que des Sumériens, ont découvert les vertus du pavot. En incisant la plante, un liquide blanc laiteux s'en écoulait : l'opium [Figure 2]. Il possédait des « *pouvoirs* » thérapeutiques puisqu'il permettait de soulager tout type de douleurs. À la suite de cette découverte et pendant plusieurs milliers d'années, les Babyloniens, les Hébreux et les Egyptiens en consommèrent sans modération pour ces propriétés médicinales. En 1552 avant J.C au temps des pharaons, le *Papyrus Ebers*³ témoigne de son usage par les Égyptiens. Ce papyrus constitue une sorte de traité médical de l'époque qui référence différents remèdes à base de plantes dont une centaine à base d'opium. Il recommandait son utilisation en tant qu'analgésique pour soulager les douleurs et en tant que sédatif pour calmer les pleurs des enfants. Les pharaons l'utilisaient aussi pour ses propriétés psychotropes afin de modifier l'état de conscience, altérer, inhiber ou amplifier les sensations. Les fleurs de pavot sont fréquemment retrouvées sur les fresques des tombes des pharaons, attestant ainsi de leur culture dans les jardins royaux.

Au cours du I^{er} siècle, l'opium est décrit pour la première fois de manière scientifique par Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste grec. Dans son ouvrage « *Materia Medica* », il présente de nombreux remèdes à base d'opium. Traduit en plusieurs langues, ce manuel s'est rapidement répandu et devient « la bible » de la pharmacologie jusqu'à la Renaissance. Puis, Galien, père de tous les pharmaciens, soulageait ses patients, dont plusieurs empereurs, de divers maux à l'aide de la « *thériaque* », mélange de très nombreuses substances minérales, animales et végétales, dont l'opium. Apparue au I^{er} siècle avant J.C, la *thériaque* fut un des piliers de la pharmacie pendant une vingtaine de siècles. Sa préparation était encore

³ Le *papyrus d'Ebers* mesure vingt mètres de long et trente centimètres de large. Il constitue le plus ancien des traités scientifiques et contient des notions d'anatomie, un catalogue des maladies et sept cents recettes de remèdes. L'opium y est prescrit par exemple pour les bébés crieurs selon la recette suivante : « *écraser des capsules de pavot avec les chiures d'une guêpe se trouvant au mur - mélanger - filtrer et donner pendant quatre jours - les cris cesseront aussitôt* ». (*Papyrus d'Ebers*, p.792)

proposée dans la 4^{ème} édition de la Pharmacopée Française. Réalisée d’abord comme un antidote contre les poisons, la *thériaque* devient rapidement une véritable panacée aux innombrables vertus. Elle est utilisée pour les maladies contagieuses et épidémiques dont la peste, les fièvres et la rougeole [15]. La *thériaque* est un électuaire⁴ dont l’objectif consistait à rassembler dans une préparation une grande quantité de substances médicamenteuses afin de constituer un remède complet destiné au plus grand nombre de maux. En 1588, Brice Bauderon publie la première pharmacopée en langue française et y décrit les propriétés quasi « universelles » du médicament : « *la thériaque est efficace contre le venin du pavot, de la ciguë, de la jusquiame, de l’aconit ; contre la cantharide, la morsure de vipère et du chien enragé. [...] et la colique causée de vents, la phtisie dans son commencement, l’asthme, la pleurésie, l’empyème, la jaunisse, l’hydropisie, la satyriase, les douleurs des reins, la peste, et beaucoup d’autres maladies presque innombrables.* » [16]. Plus tard, au XVIII^{ème} siècle, elle est indiquée « *dans les douleurs de tête persistantes, les vertiges, les duretés d’oreille, la faiblesse de la vue ; les frénétiques, les cauchemars, les épileptiques, les asthmatiques, les hémoptysies, [...] les lombrics ronds et les vers plats, l’ictère, les calculs, [...] les métrorragies, la dysenterie, la lientérie, les hydropisies* » [17]. Différentes variantes de la *thériaque* furent utilisées jusqu’à la fin du XVIII^{ème} siècle, période à laquelle elle sera exclue de l’usage médical.

Figure 1. Les Sumériens ont représenté leur usage de l’opium dans des sculptures et des tablettes comme celles ci-dessus qui montrent un génie (à gauche) et un sage (à droite) portant des gousses de pavot.



Figure 1A : « *Spirit holding a poppy flower* », bas-relief du Palais du Roi Sargon II (Khorsabad, Irak), 716–713 av. J.-C, Musée du Louvre, Paris

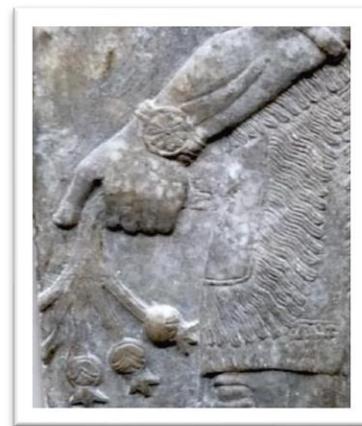


Figure 1B : « *Protective spirit* », bas-relief de Nimrud (Irak), 865-860 avant J.C, The British Museum, Londres

⁴ Un électuaire est une préparation de consistance de pâte molle, constituée d’un mélange de poudres fines avec du sirop, du miel ou des résines liquides et administrée par voie orale. Cette forme galénique est aujourd’hui obsolète.

L'opium a également trouvé sa place au sein de l'Ayurvédā [19], médecine traditionnelle indienne, pour le traitement de la douleur, de la toux, de l'asthme, des délires, des états inflammatoires, de la diarrhée, de la dysenterie, de l'épilepsie et beaucoup d'autres maux quotidiens et occasionnels. Sous sa forme liquide, l'opium y était employé par exemple pour traiter la conjonctivite, les maux d'oreille, les douleurs dentaires ainsi que les crises de paludisme.

Il faudra attendre l'Antiquité, pour que les Grecs révèlent un aspect méconnu de l'opium. Ils vont s'apercevoir que cette substance, en dehors de sa capacité à soulager les douleurs, permet aussi de diminuer l'anxiété. L'opium semble soulager à la fois les douleurs physiques et les « douleurs de l'âme », c'est-à-dire les douleurs psychologiques. Homère dans *l'Iliade et l'Odyssée* l'évoque pour faire « oublier les chagrins » ; puis Hippocrate et Galien vont continuer à la recommander malgré ses effets néfastes et son accoutumance connus. Vers 1660, l'opium utilisé jusqu'alors pour ses vertus médicinales va l'être pour ses vertus « stupéfiantes ». C'est ainsi que les Hollandais commencent à fumer l'opium en le mélangeant au tabac [20]. Cette pratique sera d'ailleurs suivie par certains grands écrivains comme Charles Baudelaire ou Alphonse Daudet. Au XIX^{ème} siècle, les médecins ont réussi à extraire de la plante des principes actifs, dont certains font partie des drogues modernes comme la morphine et la codéine. Pour combattre la douleur causée par les blessures de guerre, les soldats prendront de la morphine sans compter. Ces combattants deviendront en quelque sorte les premiers « morphinomanes ». Cette « drogue » commence alors à susciter des interrogations et malgré les circonstances, son utilisation commence à être vue comme un vice au même titre que la consommation d'alcool.

Figure 2 : Capsule de pavot à opium (Brian Jeffery Beggerly, *Opium poppy*, Chang Mai, Thaïlande, Décembre 2011) [18].

L'opium est le latex exsudé par les capsules du pavot, *Papaver somniferum*, lorsqu'elles sont incisées. Il est le produit de sécrétion de canaux spécialisés, les laticifères, particulièrement abondants dans la capsule. Les capsules encore vertes sont incisées sur une profondeur d'un à deux millimètres de façon à n'atteindre que les laticifères présents dans le mésocarpe de la capsule (couche moyenne du fruit). Le latex sort par les scarifications sous forme de gouttelettes blanches qui brunissent rapidement à l'air en se solidifiant. C'est



l'opium brut. Le principal alcaloïde psychoactif de l'opium est la morphine qui en constitue jusqu'à 10 % de son poids mais l'opium contient également quelques dizaines d'autres alcaloïdes plus ou moins psychoactifs.

2.1.1.2. Feuilles de coca

Comme l'opium, l'utilisation de la feuille de coca remonte avant l'ère chrétienne. Elle est attestée en Équateur, au Pérou et dans les Andes vers 2 500 av. J.C [20]. En effet, bien avant que les trafiquants n'en extraient la substance active pour en faire de la cocaïne, les populations d'Amérique du Sud mastiquaient déjà les feuilles de cocaïer (*Erythroxylum coca*) pour leurs propriétés stimulantes, afin de lutter contre la fatigue et la faim. Les légendes incas attribuent l'origine de la coca au Dieu Inti qui l'aurait créée pour apaiser la soif et la faim des Incas. En 1863, le chimiste Mariani fait macérer les feuilles de coca dans du vin de Bordeaux pour soulager les maux de gorge et stimuler les convalescents [20]. Cette préparation portera le nom de « *Vin Mariani* ». Puis, à partir de 1884, des laboratoires commencent à extraire les principes actifs, notamment la cocaïne, à des fins thérapeutiques. Freud mettra lui aussi en avant les propriétés énergisantes de ces feuilles, nécessaires selon lui pour un travail prolongé. En 1886, John Pemberton, pharmacien à Atlanta et vétéran de la guerre, met au point une nouvelle boisson afin de diminuer sa dépendance à la morphine. S'inspirant de la recette du *Vin Mariani*, il crée le « *French Wine Coca* », boisson alcoolisée à base de feuilles de coca et de noix de kola, puis une version non alcoolisée, qui sera la première recette ancêtre du *Coca-Cola*®. Ce « remède » vit ensuite disparaître l'extrait de coca dans sa formule en 1906. Pendant ce temps, en Allemagne, Theodor Aschenbrandt, médecin militaire, commença à prescrire une dose de vingt gouttes d'une solution de cocaïne dosée à 5%, afin d'augmenter l'endurance des soldats [20]. Les feuilles de coca firent officiellement partie de la pharmacopée américaine en 1880 et ce fut le tour de la cocaïne dix ans plus tard.

Figure 3 : Feuilles de cocaïer, *Erythroxylum coca* (Stefano, *Plante fleurie au Jardin Botanique de Florence, Italie, 2014*) [21]. Le cocaïer est un arbuste originaire des régions tropicales de l'Amérique du Sud, notamment de la région andine, qui peut atteindre, à l'état sauvage, cinq à six mètres. Les branches, droites et alternes, sont souvent rougeâtres (d'où son nom *Erythroxylum*). Les feuilles, entre deux et cinq centimètres de long, sont très vertes. Leur odeur est agréable, légèrement aromatique.



2.1.1.3. Cannabis

Les feuilles de cannabis sont également utilisées à des fins thérapeutiques depuis des millénaires. Originaires d'Asie, elles sont cultivées pour leurs fibres, leurs graines ou leurs fleurs par les civilisations anciennes, notamment sur le versant indien de l'Himalaya. Leur usage est mentionné pour la première fois en 2700 avant J.C. dans le *Pen Ts'ao*⁵ de l'Empereur chinois Shen Nung, connu sous le nom de « *Shen nung pen ts'ao king* » [20]. Considéré comme le père de la médecine ancestrale chinoise, cet empereur découvre plusieurs propriétés médicinales à cette plante. Son encyclopédie renferme une centaine de remèdes obtenus à partir de matières végétales, animales et minérales. Le cannabis est aussi mentionné sur cette liste pour les rhumatismes, les absences mentales, les maladies de la femme et le paludisme. Ces idées sont confortées par les médecines traditionnelles indiennes telles que l'*Ayurveda*, le *Siddha*, l'*Unani* et le *Tibbi*, qui recourent au cannabis et à l'opium dans la composition de médicaments et de remèdes populaires pour le traitement de nombreuses affections (tétanos, hydrophobie, delirium tremens, convulsions infantiles, asthme, accouchement difficile, insomnie, choléra, hystérie, rhumatismes, dysenterie, diarrhée, toux, problèmes digestifs, etc.) [19]. La pharmacopée indienne de 1954 mentionnera officiellement deux préparations à base de cannabis – un extrait liquide et une teinture.

Figure 4 : Feuilles de *Cannabis sativa L* (Lode Van de Velde, *Cannabis sativa leaf*). Le cannabis ou chanvre est une grande plante herbacée annuelle pouvant atteindre un à quatre mètres de hauteur. À la partie inférieure, les feuilles sont opposées, palmées avec cinq à sept segments inégaux, allongés et dentés, puis vers le sommet de l'axe, les feuilles deviennent alternes, simples ou seulement à trois segments.



Par la suite, les applications médicales du cannabis s'étendent jusqu'en Europe, notamment au X^{ème} siècle grâce à Avicenne (médecin et philosophe perse) et son célèbre ouvrage *Canon de la médecine* où le cannabis y était indiqué entre autres pour les maladies neurologiques, telles que l'épilepsie et la migraine, ainsi que pour les dysménorrhées et les

⁵ L'histoire de la médecine chinoise peut être symbolisée par l'étude des *Pen ts'ao*, qui sont des sortes d'encyclopédies ou de compendiums de connaissances en matière médicale et qui s'appuient sur la science du vivant. Le *Shen nung pen ts'ao king* est le plus ancien ouvrage chinois traitant des drogues végétales, animales et minérales.

accouchements difficiles. Ces vertus seront également décrites par d'autres médecins comme Paracelse au XVI^{ème} siècle et Parkinson au XVII^{ème} siècle, qui conseillait « *en cas de jaunisse, en particulier au début de la maladie, quand elle est encore accompagnée de frissons, les graines de chanvre bouillies réduisent le blocage de la vésicule biliaire. Elles soulagent aussi les douleurs des coliques et diminuent le liquide désagréable émanant des intestins* » [22]. Puis, au XIX^{ème} siècle, le chanvre entre officiellement dans la pharmacopée américaine en 1851 et sera prescrit comme analgésique, sédatif, antispasmodique, antiémétique, antidépresseur, mais également comme traitement contre l'hystérie, le delirium tremens et les psychoses. L'entreprise pharmaceutique allemande Merck était alors le premier producteur de préparations cannabiques⁶ en Europe.

L'idée de soigner par l'intermédiaire d'un psychotrope peut sembler au premier abord inconcevable. Pourtant, la place des substances psychoactives à l'intérieur des pratiques thérapeutiques des premiers peuples a été considérable.

2.1.2. USAGE RITUEL

Dans les sociétés primitives, l'usage des substances psychoactives pouvait être également associé au « sacré ». En effet, la drogue constituait un moyen de communication avec les dieux, avec les forces invisibles du mal, avec le surnaturel. Ces substances aux propriétés enthéogènes⁷, mystiques ou extatiques sont aussi diverses que l'ibogaïne hallucinogène extraite de l'iboga d'Afrique, la cathinone euphorisante du khat d'Ethiopie ou encore la kawaina hypnotique du kawa-kawa du Pacifique. Mais, les substances les plus utilisées sont issues du peyotl, des psilocybes, de l'amanite tue-mouche, de l'ayahuasca et du cannabis.

⁶ Parmi tous les médicaments à base de cannabis disponibles sur le marché à la fin du XIX^{ème} siècle, la majorité était administrée par voie orale sous forme de teinture mère, environ un tiers constituait des préparations à usage externe et quelques-unes devaient être inhalées, comme des cigarettes contre l'asthme, aussi étonnant que cela puisse paraître.

⁷ Un enthéogène est une substance psychotrope induisant un état modifié de conscience, utilisée à des fins religieuses, spirituelles ou chamaniques.

2.1.2.1. Hallucinogènes

2.1.2.1.1. Peyotl

Originaire du Mexique, le peyotl est un cactus utilisé comme produit sacré dans le Sud de l'Amérique du Nord depuis des siècles et encore actuellement, dans la religion qui porte son nom chez certaines tribus amérindiennes comme les Huichols [23]. En 2005, lors de fouilles archéologiques au Texas, des restes de peyotl datant de 3700 avant J.C sont retrouvés, ce qui témoigne de son usage préhistorique chez les Amérindiens [24]. Ce cactus [Figure 5] contient une vingtaine d'alcaloïdes dont le principal est la mescaline, substance aux propriétés hallucinogènes et enthéogènes.

Figure 5 : Peyotls dans les terres de Wirikuta, lieu sacré de pèlerinage et de récolte de peyotl, dans l'Etat actuel de San Luis Potosi, au Mexique. (Kauderwelsch, Mexique, Juin 2006). *Lophophora williamsii* ou peyotl est un cactus globuleux, dépourvu d'épines et à racine développée, caractérisé par une croissance très lente. Sa surface est découpée en plusieurs lobes côtelés présentant des petits duvets blancs. Il est de couleur grisâtre à la base et vert cendré dans la partie supérieure. Les tiges peuvent atteindre 20 cm de haut sur 10 cm de diamètre et présentent une dépression plus ou moins profonde à leur sommet. Au centre de cette dépression, les fleurs sont solitaires et de couleur rose à blanche. Très riche en alcaloïdes, le peyotl présente des propriétés hallucinogènes par son principal principe actif, la mescaline mais également des propriétés sédatives par d'autres substances présentes telles que l'anhalamine, l'anhalonidine, l'anhalonine, la peyotline ou la peyonine, et des propriétés toxiques avec la lophophorine. Du fait de sa croissance lente et de sa récolte intensive, le peyotl est considéré comme une espèce menacée d'extinction.



La consommation de peyotl lors des cérémonies religieuses, généralement mâché ou en décoction, provoque des hallucinations de type psychédélics, principalement visuelles et très colorées, censées procurer une expérience spirituelle régénérante. Chez les Indiens Huichols de

la Sierra Madre, région située à plusieurs centaines de kilomètres des zones où pousse le cactus, la récolte donne lieu à un pèlerinage annuel dit « *la chasse au peyotl* ». Des tranches fraîches sont mâchées lors de cette chasse et le reste de la récolte est mis à sécher pour être consommé lors de cérémonies importantes telles que pour une demande de pluie ou de guérison ou pour la désignation des chefs du clan. Les plants les plus âgés, plus riches en mescaline, sont particulièrement vénérés et recherchés. Malgré la classification du peyotl comme psychotrope par les conventions internationales⁸, le Congrès américain adopte en 1994 des amendements à la loi sur la liberté de religion des Indiens d'Amérique⁹ afin de protéger son utilisation en tant que sacrement lors des cérémonies religieuses traditionnelles.

2.1.2.1.2. Ayahuasca

En Amérique du Sud, de nombreuses tribus indiennes consomment depuis des millénaires, un breuvage sacré appelé « *ayahuasca* ». Cette boisson enthéogène est utilisée depuis plus de 4000 ans. La plus ancienne référence à ce sujet remonte au XIX^{ème} siècle, avec les écrits du scientifique équatorien Villaviciendo [25]. Utilisé pour entrer en transe dans un but divinatoire ou comme purificateur lors de rituels de guérison, ce breuvage est caractérisé par des propriétés fortement hallucinogènes et purgatives. La composition de cette décoction est particulière. Elle est préparée à partir de l'écorce et des tiges d'une liane du genre *Banisteriopsis* et des feuilles d'un additif. Pour la liane, la principale espèce utilisée est *Banisteriopsis caapi* [Figure 6] tandis que pour les additifs, les plus courants sont des Rubiacées du genre *Psychotria*, en particulier l'espèce *Psychotria viridis* [Figure 7].

L'activité pharmacologique de l'ayahuasca est singulière car elle dépend d'une interaction synergique entre les alcaloïdes présents dans les plantes qui la constituent : le N,N-diméthyltryptamine (ou DMT) à effets hallucinogènes, contenu dans les feuilles de *Psychotria viridis* et les β -carboline¹⁰ à effets purgatifs et hallucinogènes, contenues dans l'écorce et les tiges de *Banisteriopsis caapi*. Ces alcaloïdes sont dotés naturellement de propriétés hallucinogènes mais c'est leur association synergique qui va permettre d'une part, de révéler

⁸ Conventions internationales sur les substances psychotropes de 1971, Vienne, 21 Février 1971

⁹ Amendements à la Loi sur la liberté religieuse des Indiens d'Amérique de 1994, 103^{ème} Congrès, 6 Octobre 1994

¹⁰ Les β -carboline présentes dans l'écorce et les tiges de *Banisteriopsis caapi* sont de type harmanes : harmaline, harmine, tétrahydroharmine et harmol.

l'action du DMT et d'autre part, de multiplier celle des β -carboline¹¹. En effet, le DMT se trouve être inactif lorsqu'il est ingéré oralement, car il est rapidement dégradé par des monoamines oxydases (MAO) périphériques, naturellement présentes dans l'appareil digestif. L'absorption simultanée de β -carboline, puissantes inhibitrices des MAO, apportées par la liane, protège le DMT de la dégradation enzymatique et lui permet ainsi d'exercer son effet psychotrope sur le système nerveux central [26]. L'ingestion d'ayahuasca entraîne une sorte d'ébriété avec des vertiges, des nausées et des vomissements, symptômes considérés comme spirituels lors des cérémonies. En raison de son amertume, l'écorce fraîche est parfois chiquée ou réduite en poudre.

Figure 6 : *Banisteriopsis caapi*. Cette liane grimpante originaire d'Amazonie appartient à la famille des Malpighiacées. Ses feuilles opposées, pétiolées, elliptiques et d'un vert très foncé, peuvent atteindre 17 cm de long et 9 cm de large. Cette plante développe une inflorescence axillaire de quatre fleurs jaunes ou roses et un fruit ailé ou samare de 3 cm.



Figure 6.A : Photographie des feuilles
Banisteriopsis caapi (Forest and Kim Starr, Hawaï,
Février 2014)

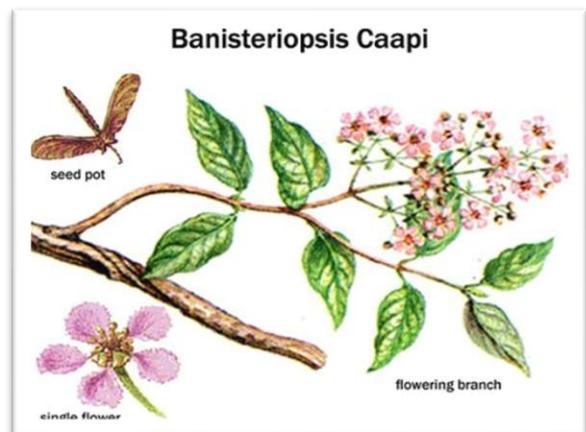


Figure 6.B : Illustration botanique de *Banisteriopsis caapi* (Ruiz et Pavon, Flora Peruviana et Chilensis,
Madrid, 1799)

La prise du breuvage se fait dans un cadre rituel, dirigé et contrôlé par un chaman. Les effets apparaissent rapidement après ingestion (environ une trentaine de minutes) et se poursuivent pendant plusieurs heures. Cet usage traditionnel permet de communiquer avec les esprits des ancêtres. Lors du rituel de guérison, le chaman et le patient absorbent l'ayahuasca et

¹¹ Les pharmacologues estiment que c'est dans les feuilles de *Psychotria viridis* que se trouve la substance psychotrope clé, la DMT. Cependant, pour les tribus, la plante principale du breuvage reste *Banisteriopsis caapi*, en raison de son action purgative, essentielle à l'effet recherché dans les rituels.

tous deux tombent dans un état de transe pendant lequel le chaman apprend les causes de la maladie et le moyen d'y remédier par l'utilisation des plantes de la forêt [28].

Figure 7 : *Psychotria viridis*. Cette plante vivace appartient à la famille des Rubiacées. Ses feuilles sont simples, opposées et elliptiques. L'inflorescence est terminale et les fleurs, disposées en grappes, sont blanches. A maturité, les fruits sont des drupes rouges [27].



Figure 7.A : Photographie des feuilles de *Psychotria viridis* (CostaPPR, 2016)



Figure 7.B : Illustration botanique de *Psychotria viridis* (Ruiz et Pavon, Flora Per. et Chilensis, Madrid, 1799)

De nos jours, cette infusion épaisse et brune continue à être utilisée dans la culture de plus de soixante-dix peuples d'Amazonie tels que les Cofáns, les Cocama, les Shipibo, les Matsiguenga, les Marubo et dans des mouvements religieux tels que le Santo Daime, la Barquinha et l'Union du Végétal, qui se pratiquent dans les zones limitrophes au Brésil, en Bolivie et au Pérou. Dans ces groupes religieux, tous les membres adultes consomment de l'ayahuasca dans des rituels collectifs, à des intervalles réguliers (hebdomadaires ou bimensuels) comme un sacrement, à l'instar de l'Eucharistie chrétienne.

L'usage de l'ayahuasca en tant que breuvage n'est pas règlementé au niveau international. En revanche, l'alcaloïde DMT est classé comme stupéfiant depuis 1971 dans les conventions internationales sur les substances psychotropes. Les Etats confrontés à l'utilisation traditionnelle d'ayahuasca peuvent l'autoriser dans ce cadre religieux¹². C'est le cas du Brésil

¹² Dans son article 32, la convention internationale sur les substances psychotropes de 1971 prévoit que « tout État sur le territoire duquel poussent à l'état sauvage des plantes contenant des substances psychotropes du Tableau I utilisées traditionnellement par certains groupes restreints bien déterminés à l'occasion de cérémonies magiques ou religieuses peut, au moment de la signature, de la ratification ou de l'adhésion, faire des réserves concernant ces plantes sur les dispositions de l'article 7, sauf sur celles relatives au commerce international ».

et du Canada. Au Brésil, l'ayahuasca est légal lorsqu'il est utilisé à des fins religieuses¹³. Toutefois, sa commercialisation ne l'est pas. De plus, il est interdit aux fidèles de quitter le lieu du rite tant que les effets hallucinogènes sont présents.

2.1.2.1.3. Champignons hallucinogènes

La consommation de champignons hallucinogènes (souvent appelés « champignons magiques ») remonte à plusieurs milliers d'années. Des peintures vieilles de 5000 ans illustrant cette consommation ont été retrouvées sur tous les continents, mais plus particulièrement au nord de l'Afrique et en Amérique du Sud. C'est au Sud-Est de l'Algérie sur le plateau de Tassili qu'ont été découvertes les plus anciennes représentations [29] : des fresques montrant des hommes dansant avec des champignons à la main. Les enquêtes ethnomycologiques ont trouvé des traces de cet usage ancien dans d'autres cultures : par exemple, en Chine et au Japon où des « *champignons qui font rire* » sont utilisés depuis le XI^{ème} siècle. L'Amérique du Sud reste cependant la région où l'usage des champignons hallucinogènes est le plus important, en particulier dans la culture des Aztèques, qui les consommaient afin d'atteindre le « *rêve fleuri des dieux* » [30]. Parmi les champignons hallucinogènes, les plus utilisés appartiennent au genre des Psilocybes **[Figure 8]**. Ces derniers étaient consommés traditionnellement au cours de cérémonies rituelles pour leurs vertus hallucinogènes et enthéogènes. Leurs propriétés hallucinogènes viennent des nombreuses substances actives qu'ils contiennent, dont les principales sont la psilocybine et la psilocine. Leur ingestion provoque une « sorte de folie », accompagnée d'hallucinations, de rires convulsifs et de comportements non contrôlés [31]. Au Mexique, les champignons hallucinogènes sont à l'heure actuelle toujours consommés à des fins rituelles. En effet, la consommation de psilocybes subsiste dans certains villages mexicains comme dans l'Etat de Oaxaca, chez les indiens Nahuas, Mixtèques, Mazatèques et Zapotèques. Considérés comme des champignons sacrés dans ces tribus, les psilocybes portent le nom de « *teonanacatl* » qui signifie « *chair des dieux* » [32]. Lors des rituels, ils sont consommés crus, de préférence frais, et doivent être mastiqués à la tombée de la nuit. L'effet hallucinogène se manifeste au bout de quelques minutes.

¹³ Décision du Conseil National Anti-Drogues de l'État Brésilien.

En raison du caractère religieux de ces champignons, les législations ne sont pas uniformes à leur propos. Leur usage est interdit dans de nombreux pays comme la France¹⁴. Le Mexique, confronté à une importante population consommatrice de ces champignons, tolère leur usage dans le cadre religieux.

Figure 8 : *Psilocybe mexicana* (Alan Rockefeller, Guadalajara, Mexico, Octobre 2009). Les psilocybes sont des petits champignons basidiomycètes et saprophytes de la famille des Strophariaceae et de l'ordre des Agaricales. Ils comptent près de 150 espèces hallucinogènes réparties sur tous les continents. Ils se caractérisent par un chapeau brun jaunâtre, en forme de clochette de 2 à 9 cm de diamètre et un pied grêle de 5 à 15 cm de hauteur.



Les Psilocybes ne sont pas les seuls champignons hallucinogènes à avoir été utilisés dans un cadre spirituel. Les amanites tue-mouches l'ont été également. Ces champignons au chapeau rouge vif [Figure 9], ont été largement employés comme enthéogènes, notamment chez les peuples autochtones de Sibérie [33]. Cette pratique religieuse est mentionnée pour la première fois en 1730 par le cartographe Johan Von Strahlenberg après un voyage au Kamtchatka, cependant elle remonte en réalité à l'Antiquité [20]. Les chamans de Sibérie utilisaient l'amanite tue-mouche pour atteindre un état de transe qui leur permettait de communiquer avec le monde des esprits et les dieux. La rencontre des dieux conférait au sorcier le pouvoir de négocier avec eux au nom du groupe. Les amanites tue-mouches étaient coupées en tranches et mises à sécher. Le chaman les consommait ensuite, mastiquées pendant plusieurs heures ou en décoction. L'utilisation chamanique du champignon donnait lieu à une pratique étonnante, la consommation rituelle d'urine. En effet, les autres membres de la tribu présents au rituel buvaient l'urine du chaman, riche en substances psychotropes encore actives, leur permettant ainsi de ressentir les mêmes effets.

¹⁴ Arrêté du 20 avril 2005 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, JORF n°102 du 3 mai 2005 page 7636 texte n°18.

Figure 9 : *Amanita muscaria* ou amanite tue-mouche (Krisp, Ringingen, Allemagne, 2014). À droite et à gauche de la photo, deux jeunes *Amanita muscaria* aux chapeaux globuleux ; au centre, un spécimen mature au chapeau large et plat. L'amanite tue-mouche développe un sporophore de grande taille facilement identifiable. Le chapeau, initialement globuleux, change de forme pour devenir hémisphérique, puis de plus en plus plat à mesure de la maturation. Il est couvert de nombreuses verrues blanches. Les lames libres et le stipe fibreux sont blancs également. À sa base, la volve porte un ou deux anneaux concentriques. Entre ces anneaux et les lames, il existe au milieu du pied un anneau blanc appelé annulus.



Lors des cérémonies, l'ingestion du champignon ou celle de l'urine produit des tremblements, suivis d'une hyperexcitation accompagnée de rires et de gesticulations. De nombreuses hallucinations auditives et visuelles interviennent dans cette phase qui est immédiatement suivie d'un état de prostration. Les propriétés psychotropes de l'amanite tue-mouche viennent de son principal constituant psychoactif, le muscimole. Peu concentré dans le champignon frais, sa concentration augmente lors du séchage car il se forme par métabolisation de l'acide iboténique, autre constituant de l'amanite. Ceci explique que le champignon soit consommé séché durant les cérémonies chamaniques.

2.1.2.1.4. Solanacées « délirigènes »

Les Solanacées sont une famille de plantes comportant plus de 2500 espèces. Certaines espèces, renfermant des substances psychoactives parfois très puissantes, sont mondialement connues pour leur utilisation historique dans des rites « magiques ». Parmi elles, la belladone, le datura, la mandragore, la jusquiame, la morelle, le brugmansia et le tabac ont été utilisés pendant des siècles pour leurs propriétés psychotropes. Elles doivent leur renommée à leur contenu riche en puissants alcaloïdes dont l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine pour les

Solanacées vireuses et la nicotine pour le tabac. L'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine sont des alcaloïdes particuliers car ils sont à la fois hallucinogènes et « délirants ». En effet, contrairement aux hallucinogènes ordinaires qui produisent des visions, sans cesse en mouvement, de formes géométriques, colorées et fourmillantes et dont le sujet a généralement conscience du caractère hallucinatoire (effet psychédélique), les Solanacées provoquent des hallucinations comportant des personnages familiers mais aussi des environnements terrifiants dont rien ne laisse penser qu'elles sont irréelles. Alternant avec des phases de totale perte de conscience, le comportement induit peut conduire à de graves accidents et le déclenchement de psychoses n'est pas rare. Il est dit que « les sorcières » du Moyen-Age préparaient leurs onguents et autres remèdes à partir de belladone, de jusquiame, de datura et de mandragore [20].

Figure 10 : *Atropa belladonna* (Bob Gibbons, Encyclopedia britannica). La belladone est une plante vivace à tige ramifiée des régions tempérées. Elle porte des feuilles alternes, ovales et molles. À leur aisselle, apparaissent des fleurs campanulées (en forme de clochettes), pédonculées, de couleur brun rouge, se transformant par la suite en baies noires violacées.



La belladone [Figure 10] est une plante à laquelle la tradition populaire a conféré des propriétés surnaturelles pouvant être utilisées en magie ou en sorcellerie. Elle serait capable de provoquer hallucinations et transes. Les « sorcières » auraient été les seules à savoir utiliser la belladone par voie interne dans du lait, du vin ou par voie externe sous forme d'onguents [34]. Elle contient comme les autres Solanacées vireuses de l'hyoscyamine et de la scopolamine, mais est particulièrement riche en atropine, molécule à qui elle doit son nom et ses principales propriétés. En Europe, la belladone était la plante empoisonneuse réputée la plus « maléfique » et très vite, elle est devenue l'une des principales plantes de la « sorcellerie », dont la simple récolte ne devait se faire qu'après un rituel magique très précis sous peine de provoquer « la colère des démons » [34].

Autres solanacées, les daturas [Figure 11] ont également été utilisés pendant longtemps par de nombreuses sociétés traditionnelles pour leurs propriétés psychotropes et hallucinogènes. Leur usage rituel était particulièrement important chez les Aztèques mais il est présent sur tous les continents [35]. C'est le cas par exemple, du *Datura metel*, qui constituait une plante sacrée

associée à de nombreux rites religieux en Chine et en Inde, et qui était également connue dans la Grèce antique. Selon les régions du monde, différentes parties de la plante sont utilisées dans les rituels. Il s'agit le plus souvent des graines et des feuilles. Les diverses préparations sont mangées, parfois fumées. Vingt à trente minutes après l'ingestion, les premiers effets se manifestent par une sorte de lassitude physique et d'hébétéude parfois entrecoupées de pertes de conscience. Des épisodes hallucinatoires apparaissent périodiquement et sont suivis de phases de sommeil profond. Les effets peuvent se poursuivre de plusieurs heures à deux ou trois jours selon la dose ingérée. Le datura fut également l'un des principaux ingrédients des potions et des baumes préparés par les « sorcières » du Moyen-Âge. Son usage rituel par des chamans expérimentés est toujours d'actualité dans certaines ethnies d'Amérique, même si sa préparation reste variable d'une communauté à l'autre. Toutefois, son extrême toxicité (semblable à celle de la belladone) la rend dangereuse même pour un usage chamanique. Comme les autres solanacées vireuses, les daturas doivent leurs propriétés psychotropes à l'atropine, à l'hyoscyamine et à la scopolamine. Toutes les parties de la plante, y compris les graines, en contiennent.

Figure 11. *Datura stramonium* (Jacopo Werther, Autriche, 2011). Les daturas sont des plantes herbacées annuelles à tige ramifiée portant des feuilles alternes et dentées. Les fleurs, tubuleuses en forme de trompettes, sont blanches ou violacées et se transforment lors de la fructification en capsules recouvertes de piquants et renfermant des graines réniformes noires qui s'échappent des capsules à maturité.



La mandragore est une autre grande « *plante des sorcières* ». En raison de la forme anthropomorphe (vaguement humaine) de sa racine [Figure 12] et de ses composés alcaloïdes psychotropes, la mandragore a été associée depuis l'Antiquité à des croyances et des rituels « magiques » [36]. Ses principes actifs qui ont la capacité de diffuser aisément à travers la peau et d'atteindre rapidement la circulation sanguine sont à l'origine de ses effets hallucinogènes remarquables. Il est dit que les « sorcières » du Moyen-Âge, qui s'enduisaient les muqueuses et les aisselles à l'aide d'un onguent fait à base de mandragore, entraient immédiatement en transe.

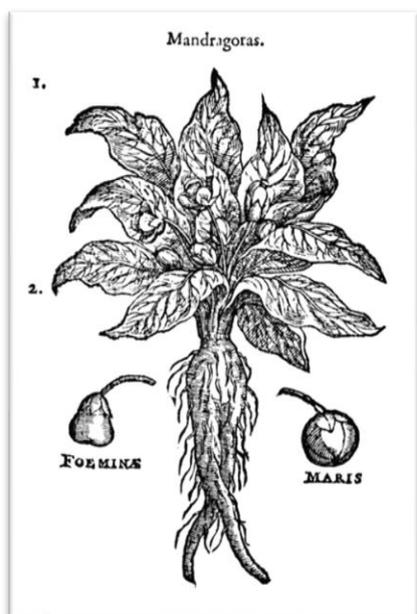


Figure 12 : *Mandragora officinarum* (Dodoens, Rembert, 1583. *Stirpium historiae pemptades*, Antverpiæ, ex officina, Christophori Plantini, Pays-Bas). La mandragore est une plante herbacée. Les ramifications de sa racine lui donnent une forme caractéristique qui rappelle la silhouette d'un homme. La partie aérienne est une tige courte avec des feuilles ovales et côtelées, rassemblées en rosette. Au centre des feuilles, poussent des fleurs violettes ou blanches, campanulées. La mandragore donne naissance à des baies jaunes ou rouges à maturité, de trois à cinq centimètres de diamètre, globuleuses à ellipsoïdes.

La jusquiame noire est elle aussi connue pour être utilisée depuis l'Antiquité comme un poison violent [Figure 13]. Elle est notamment mentionnée dans le *Papyrus d'Ebers* qui date de 1500 ans avant notre ère et le médecin Avicenne en a décrit les effets hallucinogènes. Elle était utilisée au même titre que les autres Solanacées vireuses par les « sorcières » du Moyen Âge pour préparer leurs breuvages, leurs pommades et leurs filtres « magiques ». Les anciens lui attribuaient le pouvoir de faire pleuvoir et de frapper de folie celui qui la consommait. Comme la belladone et les daturas, la jusquiame contient de nombreux alcaloïdes mais elle est particulièrement riche en hyoscyamine, qui lui donne des effets hallucinogènes caractéristiques avec l'impression de sortir de son corps et de voler [37].

Figure 13 : *Hyoscyamus niger* (Anneli Salo, Juin 2011, Helsinki, Finlande). La jusquiame est une plante herbacée velue portant des feuilles ovales et très dentées. Les fleurs regroupées à l'extrémité de la tige sont de couleur jaune pâle veinée de pourpre, avec un centre complètement noir violacé. La fructification de la jusquiame donnera des capsules operculées, contenant des petites graines noires réniformes.



Enfin, le tabac ou *Nicotiana rustica* [Figure 14] fait également partie des solanacées qui ont été utilisées à des fins rituelles. Toutefois, contrairement aux autres solanacées vireuses, son principal alcaloïde est la nicotine. L'usage rituel du tabac est surtout lié au chamanisme [38]. Le tabac est offert et brûlé dans le cadre de cérémonies pour établir un lien direct avec le monde spirituel. Pour les peuples autochtones d'Amérique, la fumée du tabac est considérée comme une offrande faite aux esprits qui leur permet de communiquer leurs pensées et leurs prières aux mondes supérieurs. La fumée qui s'élève représente l'âme du tabac qui emporte les prières avec elle vers les esprits. Lors de ces cérémonies rituelles, les feuilles de tabac pouvaient aussi être consommées. En raison du taux très élevé de nicotine présent dans ces feuilles de *Nicotina rustica* (9% contre environ 1 à 3% dans les feuilles du Tabac commun, *Nicotiana tabacum*), cette consommation provoque des effets importants : des vertiges puis une sensation de dissociation du corps et de l'esprit, accompagnée d'hallucinations et de démence. Cet usage rituel se perpétue encore aujourd'hui dans certaines tribus amérindiennes.

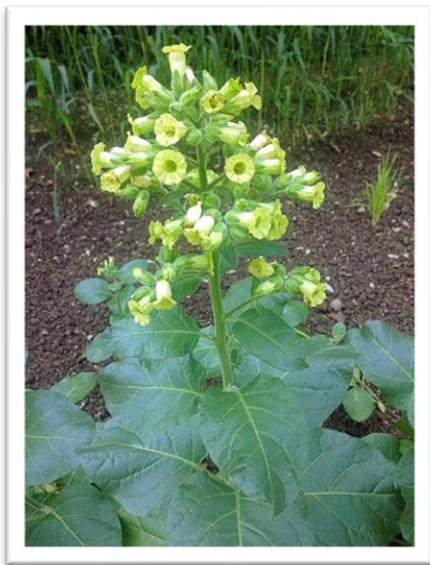


Figure 14 : *Nicotiana rustica*. Également appelée « Petit tabac » ou « Tabac de Jardin », cette solanacée est une plante herbacée velue et couverte de poils glanduleux. Sa tige légèrement visqueuse porte de grandes feuilles ovales et pétiolées. Les inflorescences donnent des fleurs jaunes en forme de cloches courtes. A maturation, les fruits seront des capsules arrondies renfermant des petites graines noires.

2.1.2.2. Cannabis

Comme les solanacées précédemment citées, le cannabis fait partie des plantes utilisées à des fins spirituelles dans certaines cultures. Les Scythes, peuples nomades de l'Antiquité originaires de l'Asie centrale, l'utilisaient en fumigation dans leurs cérémonies funéraires [20]. En effet, d'après l'historien grec Hérodote, le cannabis était utilisé pour le culte des morts que les Scythes suivaient pour rendre hommage à l'esprit de leurs défunts. Pour cela, ils se réunissaient dans des petites tentes, jetaient les graines et les sommités fleuries du chanvre sur

des pierres rougies et inhalaient la fumée qui s'en dégageait. Hérodote décrit notamment l'ivresse délirante résultant de l'inhalation de cette fumée : « *C'était pour eux comme un bain de vapeur plus parfumé que celui d'aucune étuve grecque, et la jouissance en était si vive qu'elle leur arrachait des cris de joie* » [39].

En Inde, le chanvre est également utilisé depuis des millénaires pour son caractère sacré. En effet, la mention la plus ancienne du chanvre en tant que substance spirituelle figure entre 1500 et 1000 avant J.-C dans l'*Atharva-veda*, texte sacré de l'hindouisme [20]. Désigné par le terme « *soma* », le cannabis y est mentionné comme l'une des « *cinq plantes sacrées* »¹⁵. Le soma correspond plus exactement à un breuvage rituel à base de cannabis, dont l'absorption permet d'atteindre un état de béatitude spirituelle. Il se décline sous trois formes : le *bhang*, le *gandjah* et le *charas*. Le premier et le second sont tous les deux préparés à partir des feuilles et des sommités du cannabis, seul le mode de consommation diffère. Le *bhang* est consommé sous forme d'infusion ou de boisson laitière tandis que le *gandjah* est fumé. Le troisième, le *charas*, se compose quant à lui, de la résine de la plante. L'usage du *bhang* est aujourd'hui encore très répandu en Inde [40]. Consommer du *bhang* pour purifier et nettoyer le corps durant les festivals religieux est considéré comme un acte sacré. Le cannabis était également employé par les *yogis* et les *sâdhus* pour favoriser la méditation. Pour eux, il constitue un moyen d'entrer en contact avec les « *zones cachées de la conscience* » et les aide à « *faire face aux conditions climatiques extrêmes, à surmonter la faim et la soif, et à développer la concentration* ».

Un autre des plus anciens exemples de consommation religieuse de cannabis est le Taoïsme, croyance chinoise remontant au IV^{ème} siècle avant notre ère, dont la philosophie repose sur l'harmonie et l'équilibre de l'univers, symbolisés par le yin et le yang. Les anciens textes taoïstes mentionnent l'utilisation de cannabis dans des brûleurs d'encens rituels, dans lesquels il était utilisé pour éliminer « *les désirs égoïstes et atteindre un état de naturalité* » [41]. Le cannabis était également considéré comme aidant à la divination. Les prêtres et chamans taoïstes consommaient l'herbe pour communiquer avec les bons et les mauvais esprits. Les pratiquants bouddhistes du Tibet ont aussi une longue tradition de consommation de la plante à des fins religieuses. D'après les croyances, Bouddha est censé n'avoir vécu qu'en se nourrissant d'une graine de chanvre par jour pendant sa quête d'illumination. Il est d'ailleurs parfois représenté comme tenant des feuilles de cannabis. Consommer la plante était ainsi considéré comme augmentant l'éveil durant les cérémonies et les prières, tout en servant d'aide durant la méditation.

¹⁵ L'*Atharva-veda* mentionne cinq plantes sacrées qui sont le soma, le darbha, le bhanga, le yava et le sahas.

Au XI^{ème} siècle, le cannabis a également été utilisé dans le cadre du fanatisme religieux des Haschischins en Syrie [20]. Cette secte a été fondée par le chef chiite Hassan Ibn al-Sabba, surnommé le « *Vieux de la Montagne* », afin d'abattre les gouvernants de l'autre branche de l'Islam, les sunnites. Il faisait exécuter ses victimes par l'intermédiaire de jeunes guerriers qu'ils droguaient au haschich pour les conditionner et les soumettre à ses exigences meurtrières.

Enfin, au XV^{ème} siècle, sur les territoires perses, le Cheikh soufi Haider en fait une drogue réservée aux *fakirs*, considérée comme une faveur divine : « *Les vertus de cette plante dissiperont les soucis qui obscurcissent vos âmes et dégageront vos esprits de tout ce qui peut ternir l'éclat* ». Le cannabis se répand ensuite à l'ensemble du monde soufiste voisin qui en fera également un usage religieux pour accélérer les états extatiques et produire la transe. C'est ainsi qu'en Turquie, les derviches tourneurs [Figure 15] absorbent (aujourd'hui encore) un mélange de cannabis et de yaourt, avant les répétitions des noms divins.

Figure 15 : Danse sacrée des derviches tourneurs (Günter Ruopp, Konya, Turquie, 2014). Après avoir absorbé une boisson à base de cannabis, les danseurs tournent d'abord lentement puis très rapidement, jusqu'à ce qu'ils atteignent une forme de transe, durant laquelle ils déploient les bras, la paume de la main droite dirigée vers le ciel dans le but de recueillir la grâce d'Allah, celle de la main gauche dirigée vers la terre pour l'y répandre. Ils tournent sur eux-mêmes, parfois durant des heures.



2.1.2.3. Opium

Une origine divine a également été attribuée à l'opium [Figure 16], dans la mythologie grecque et romaine [42]. La fleur du pavot était liée à des divinités telles que la Déesse grecque Déméter. Le mythe veut que Déméter utilisât l'opium pour soulager sa souffrance liée à

l'enlèvement de sa fille. Sur cette croyance, les Grecs l'ont utilisé pour échapper à la réalité et faciliter le contact avec les dieux. Puis, Homère, poète grec renommé, parle de l'opium comme d'une substance qui « *calme toute colère et fait oublier toute douleur* » lorsqu'il décrit le *Népentès*, une boisson à base d'opium censée faire oublier tous les chagrins. La plante est également présente dans les mains de Morphée, dieu des songes et de son père Hypnos, dieu du sommeil. Selon la mythologie, grâce à ses ailes, Morphée pouvait parcourir le globe et distribuer les fleurs de pavot au coucher du soleil pour donner le sommeil aux humains. Il a d'ailleurs prêté son nom au premier alcaloïde extrait de l'opium au début du XIX^{ème} siècle : la morphine.

Figure 16 : *Papaver somniferum var nigrum* (Linda Kennet, Juin 2009). Le pavot à opium ou *Papaver somniferum* est une plante annuelle appartenant à la famille des Papavéracées. Elle porte des fleurs solitaires en bol, de cinq à dix cm de diamètre, composées de quatre pétales très fins de couleur lilas, rose, rouge, violette et parfois blanche. Les pétales sont généralement maculés à leur base par une tache foncée. Les fruits sont des capsules globuleuses appelées "têtes de pavot", lisses et cireuses, de couleur vert bleuté et surmontées d'un chapeau plat et rond.



La déification des substances psychotropes a été un fait culturel répandu. Toutefois, leur consommation rituelle restait dans le registre de l'usage simple. Les psychotropes ne sont pas consommés en dehors des cérémonies et leur utilisation est strictement contrôlée par les chamans et les prêtres, experts. Il n'y a pas ici de notion d'addiction.

2.1.3. USAGES SOCIO-CULTURELS

La majorité des produits ont été avec le temps désacralisés. Passant dans le domaine des habitudes sociales, ils se sont en quelque sorte « laïcisés » pour être à présent utilisés de manière récréative.

2.1.3.1. Désacralisation des drogues

L'opium en est un bon exemple. Il s'est largement vulgarisé au fil des siècles. Dans les pays asiatiques, tout événement devient un motif de consommation : pour célébrer les mariages, pour conclure une affaire importante, pour faciliter la purification après un deuil, pour accroître la longévité ou pour se réchauffer lors de l'hiver. En Inde [19], l'usage de l'opium est omniprésent. En signe de respect, dans certaines régions, l'hôte fait boire à son invité quelques gouttes d'opium dans la paume de sa main. L'opium est aussi donné aux ouvriers agricoles durant la saison des moissons, aux chameaux avant un long voyage dans le désert ou aux enfants comme sédatif pour qu'ils restent calmes.

Pour le cannabis, sa consommation devient récréative dès le début du XX^{ème} siècle. En Europe, même si elle est d'abord associée aux élites de la société, elle se popularisera rapidement. En Inde [19], les boissons à base de chanvre, initialement réservées aux religieux, telles que le *bhang*, sont à présent consommées dans tout cadre festif, au même titre que l'alcool dans les pays occidentaux. Le *bhang* était également un symbole d'hospitalité : « *un hôte offrait une tasse de bhang à un invité de façon aussi banale que nous offririons chez nous un verre de bière* ». Aujourd'hui, même si la culture, la possession, l'utilisation et la consommation de tout mélange de cannabis sont devenues interdites, le cannabis continue de faire partie de la culture indienne.

2.1.3.2. « Psychonautisme » des intellectuels parisiens du XIX^{ème} siècle

Au début du XIX^{ème} siècle, les drogues sont de plus en plus connues et à Paris, leur usage s'incruste dans le milieu des Lettres. En effet, les drogues, en particulier le haschich, ont été utilisées pour leur « *capacité à stimuler l'inspiration* » des artistes. Ainsi, à partir de 1844, de nombreux écrivains et peintres tels que Théophile Gautier, Charles Baudelaire et Eugène Delacroix, se réunissaient régulièrement pour consommer du haschich dans un club privé, connu sous le nom de « *Club des Haschichins* » [20]. Ce club a été fondé par le Dr Moreau de la Tours, qui au retour d'un voyage en Syrie où il a découvert le haschich, en a ramené à Paris afin de continuer à étudier les effets de cette drogue. Il crée donc le *Club des Haschichins*, qui sera un groupe voué à l'expérience de drogues, principalement le haschich. Cependant, il s'agissait plus d'une curiosité scientifique que d'une volonté récréative. Les hommes de lettres et autres artistes parisiens se réunissaient lors de séances mensuelles pour pratiquer une activité particulière, le *psychonautisme*. Cette activité peut être définie comme un moyen utilisé pour

explorer les effets des états modifiés de conscience, obtenus ici avec des substances psychotropes. Le Dr Moreau de la Tours expliquait la nécessité d'expérimenter le haschich soi-même en guise d'exploration. Les artistes en étaient également convaincus. Ils voient dans le *psychonautisme*, une méthode d'introspection et de rêves artificiels, qui donnerait une charge affective à leurs textes¹⁶. Durant les séances du Club baptisées « *fantasias* », les membres consommaient des drogues comme le haschich et l'opium mais aussi du *dawamesk*, une sorte de pâte ou de confiture verdâtre faite à partir de résine de cannabis. La contribution de l'usage de ces psychotropes à la vie artistique parisienne semble avoir été considérable. Au fil des jours, l'utilisation du haschich comme source d'inspiration s'est de plus en plus prononcée et certains écrivains avouent qu'à cette époque, plusieurs de leurs écrits sont nés de l'absorption de cette drogue. Mais, les expériences avec le haschich n'ont pas toujours été bénéfiques et certains auteurs se sont sentis trop perturbés. Finalement peu satisfaits des effets du haschich, les artistes finiront par quitter le *Club des Haschichins* qui fermera ses portes en 1849.

2.1.3.3. Démocratisation et condamnation sociale de l'usage des drogues

Au XVIII^{ème} siècle, la consommation de produits psychotropes est déjà bien implantée dans les sociétés qui développent en masse tabagies et fumeries. Désormais, la prise de tabac, d'opium ou de cannabis n'est plus une affaire d'hommes et de femmes de l'aristocratie. Toutes les classes sociales y ont accès et la consommation de drogues s'intensifie. Mais, sous l'effet de la démocratisation de leur usage, les drogues commencent à inquiéter le monde médical à partir du XIX^{ème} siècle [43]. Les produits psychotropes deviennent des produits nocifs. Plus que les produits, ce sont les usagers qui inquiètent. Les tableaux cliniques se noircissent et les toxicomanes seraient responsables de rixes, de violences, de vols, etc. Les nouveaux styles de vie de la jeunesse ainsi que les mouvements culturels tels que le mouvement hippie, favorisent l'extension des drogues. A partir des années 1970, les consommations prennent le caractère de danger social. L'insécurité publique conduira à une politique répressive, plutôt qu'à une législation qui favorise une prise en charge médicale car à ce moment-là, l'intoxiqué est un délinquant et non un malade. Le débat sur les drogues commence alors : liberté de consommer contre danger pour la société. Les politiques de santé publique décident d'instaurer une réglementation puis une prohibition des drogues, afin de condamner leur usage au niveau

¹⁶ Les écrits « *Le Club des haschichins* » de Théophile Gautier et « *Les paradis artificiels* » de Charles Baudelaire, ont relaté les expériences vécues au sein du Club.

international. En effet, la diffusion dans la population et l'utilisation sans limite de ces molécules ont conduit les gouvernements à se concerter. L'objectif était de proscrire leur usage et leur commercialisation en raison des conséquences nocives voire dramatiques pour la santé publique des consommations non contrôlées. Aussi, afin de créer des normes d'usage uniformes, la majorité des drogues ont fait l'objet d'une codification au sein de la *Convention unique sur les stupéfiants*, en 1961¹⁷. Cette convention étend les dispositifs de contrôle à la culture des plantes qui servent de matières premières aux stupéfiants. La décision de se plier à ces exigences a transformé la situation de la drogue dans de nombreuses régions où l'usage maîtrisé du cannabis et des produits opiacés était traditionnel depuis plus de mille ans [44]. Avec la mise en œuvre de cette convention, ces usages traditionnels furent automatiquement criminalisés. Plusieurs pays, tels que l'Inde¹⁸ et le Mexique, se sont trouvés dans l'obligation de condamner des traditions vieilles de plusieurs siècles afin d'adhérer à une gestion homogène des drogues. Néanmoins, certaines exceptions ont été acceptées, notamment dans le cadre de l'utilisation religieuse.

Les modes de consommation des drogues ont considérablement évolué au cours des siècles derniers. Ce sont autant de glissements qui rendent compte des profondes transformations de l'usage et de la représentation des drogues.

L'usage de substances psychoactives remonte donc aux origines de l'Homme. A la fois objets médicaux, rituels et récréatifs, ces substances l'ont accompagné à travers son histoire. Toutefois, la consommation de ces drogues était limitée à ces contextes d'utilisation. La définition même d'addiction restait absente car l'absorption de psychotropes ne se faisait pas de manière anarchique mais sous le contrôle régulateur de la religion, du guérisseur ou de la communauté. Les drogues ont ensuite été détournées de leur usage traditionnel et la toxicomanie est apparue, accompagnée d'une prise de conscience par la société des dangers de ces produits.

¹⁷ Etablie par l'ONU et ratifiée le 30 Mars 1961 à New-York, la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 est un traité international interdisant la production et le commerce de substances qualifiées de stupéfiants, sauf sous licence à des fins spécifiques telles que la recherche médicale. Son objectif est de limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances, qualifiées de stupéfiants.

¹⁸ La loi *The Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act* de 1985 est une loi du Parlement indien qui interdit à une personne de produire, fabriquer, cultiver, posséder, vendre, acheter, transporter, stocker et consommer des stupéfiants ou des substances psychotropes. Comme toute substance psychotrope ou narcotique, le cannabis relève de cette loi. Il y est défini avec le détail de ses différentes formes d'utilisation interdites. Non mentionné, le *bhang* semble être la seule forme autorisée.

2.2. PRINCIPALES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES UTILISEES EN TOXICOMANIE : CLASSIFICATION, EFFETS ET PHARMACOLOGIE

Autrefois, le mot « drogues » définissait des « médicaments », ou plus exactement les préparations des apothicaires destinées à soulager un malade. Puis, il désignait les substances illicites. Aujourd'hui, il est de bon ton d'utiliser le terme de « substances psychoactives » pour désigner l'ensemble des produits qui agissent sur le cerveau, que l'usage soit interdit ou autorisé. Ainsi, qu'elles soient appelées drogues ou psychotropes, les substances psychoactives peuvent être définies comme des substances agissant sur le cerveau et capables d'altérer les processus mentaux, comme les fonctions cognitives, l'état de conscience, l'humeur, les pensées, l'affect et le comportement, de ceux qui les consomment. Leur consommation régulière expose à des conséquences importantes dans la vie quotidienne et peut engendrer à long terme une dépendance. Les drogues peuvent être d'origine naturelle (lorsqu'elles sont issues du milieu vivant) ou de synthèse (lorsqu'elles sont composées de molécules chimiques produites en laboratoire) et peuvent être distinguées en deux catégories¹⁹ : les substances licites et les substances illicites. Les substances licites regroupent les médicaments psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs), l'alcool et le tabac alors que les substances illicites comprennent les produits aux propriétés hallucinogènes, stimulantes et calmantes. Leur usage est interdit et réprimé par le code pénal. L'interdiction porte sur leur production, leur détention, leur vente et leur consommation. Si elles sont interdites, alors pourquoi les consommer ? Quelle sont leurs particularités ? Que se passe-t-il au niveau du cerveau lorsqu'elles sont consommées ? Sont-elles réellement dangereuses ? Comprendre leurs mécanismes d'action pharmacologiques permettra de mieux appréhender leur singularité, leurs effets ainsi que leurs dangers.

2.2.1. CLASSIFICATION DES DROGUES

Afin de distinguer les différentes substances psychoactives, plusieurs scientifiques ont tenté de les classer suivant leurs effets sur l'homme [Annexe 1]. Les premières classifications des psychotropes avaient une visée pharmacologique. Dans les années 1930, le pharmacologue allemand Louis Lewin donne une première classification des drogues en fonction de l'effet dominant observé [45]. Il propose dans son encyclopédie *Phantastica*, de distinguer cinq

¹⁹ Le droit distingue deux groupes de substances soumises au contrôle de l'ONU : les stupéfiants, soumis au régime de la Convention unique de 1961 et les psychotropes médicamenteux, soumis à la convention de Vienne de 1971.

groupes de substances actives sur le cerveau : *excitantia* (stimulants), *phantastica* (hallucinogènes), *inebriantia* (substances enivrantes), *hypnotica* (substances induisant le sommeil) et *euphorica* (tranquillisants). La classification de Lewin regroupait déjà pour l'époque un panel assez large de produits mais la découverte de nombreuses autres substances psychotropes l'a rendue obsolète. De nouvelles classifications ont vu le jour en intégrant les molécules découvertes. Dans les années 1950, les psychiatres Jean Delay et Pierre Deniker [46,47] proposent une distinction des substances psychoactives en fonction de quatre types d'action psychotrope : les psychoanaleptiques (visant à dynamiser l'humeur et augmenter la vigilance), les psycholeptiques (visant à apaiser), les normothymiques (visant à équilibrer l'humeur) et les psychodysleptiques (visant à perturber la conscience). Par la suite, les médecins français Pelicier et Thuillier proposent en 1991, une classification plus moderne qui comprend trois grandes catégories (les dépresseurs, les stimulants et les perturbateurs du système nerveux central) et qui est celle utilisée de nos jours.

2.2.2. DEPRESSEURS

Les dépresseurs sont des substances qui entraînent un ralentissement du système nerveux central et qui ont un effet anxiolytique, hypnotique ou sédatif. Ils dépriment les fonctions psychiques d'un individu en diminuant le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau. L'effet recherché est une sensation de calme, de détente ou de somnolence. Toutefois, en raison de leurs propriétés tranquillisantes, l'utilisation de ces produits entraîne également une diminution de la vigilance, de l'inhibition, des capacités d'attention et de jugement. L'alcool, les opiacés, les substances volatiles, les médicaments tranquillisants et le GHB sont des dépresseurs du système nerveux central.

2.2.2.1. Alcool

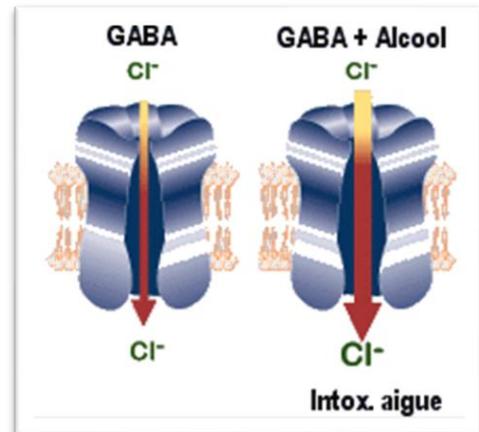
▪ Présentation

L'éthanol ou l'alcool éthylique, communément appelé « alcool », est un liquide incolore, volatil, inflammable et miscible à l'eau. Il résulte de la fermentation alcoolique des sucres et se retrouve dans les boissons dites « alcoolisées ». L'alcool est un produit largement diffusé et le risque toxique qu'il engendre est trop souvent ignoré ou banalisé. En France, d'après les chiffres publiés par Santé Publique France en 2017, la consommation moyenne

d'alcool par habitant et par an est de 11,7 litres²⁰. L'alcool est principalement consommé par ingestion de boissons. Les boissons alcoolisées varient en fonction du procédé de fabrication, de la matière première et du degré alcoolique²¹ : les cidres (1 à 18°), les bières (0 à 15°), les vins (8 à 20°), les spiritueux tels que le cognac, le rhum, la vodka, le whisky ou la téquila (à partir de 15°), les liqueurs (15 à 65°), etc.

Figure 17 : Effet de l'alcool sur les récepteurs GABA_A.

L'acide gamma-amino butyrique ou GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC). Il exerce ses effets par sa fixation sur plusieurs types de récepteurs dont les trois principaux sont les récepteurs GABA_A, GABA_B et GABA_C. Chacun de ces récepteurs est un complexe macromoléculaire formé de plusieurs sous-unités. Le récepteur GABA_A est formé de cinq sous-unités qui délimitent un canal ionique perméable aux ions chlorures Cl⁻. La fixation de deux molécules de GABA sur le récepteur provoque un changement



de conformation du récepteur provoquant l'ouverture du canal chlore et le passage les ions Cl⁻. L'entrée de ces charges négatives entraîne alors une augmentation du potentiel membranaire (appelée *hyperpolarisation*) qui inhibe la transmission synaptique. En plus des sites destinés à la fixation du GABA, le récepteur GABA_A comporte d'autres sites de fixation pour des molécules modulatrices telles que l'alcool. Lorsque l'alcool se lie au récepteur GABA_A, sa fixation entraîne un agrandissement de l'ouverture du canal. En augmentant le passage des ions Cl⁻, la prise aiguë d'alcool entraîne une potentialisation de la réponse inhibitrice gabaergique.

▪ **Mécanisme d'action**

L'éthanol est distribué dans tout l'organisme. Il franchit toutes les membranes cellulaires. Le passage rapide de l'éthanol à travers la barrière hémato-encéphalique est responsable des troubles neurologiques retrouvés lors des alcoolisations aiguës et chroniques.

Contrairement à d'autres substances psychoactives, l'alcool n'a pas de récepteur au niveau du système nerveux central (SNC). Cependant, lors d'une prise aiguë, il modifie certains systèmes de neurotransmission centrale, le plus touché étant le système inhibiteur gabaergique [Figures 17 et 18]. En effet, l'alcool possède la propriété de pouvoir se lier à un type de récepteurs gabaergiques, les récepteurs GABA_A. Ces récepteurs sont des récepteurs-canaux,

²⁰ Quantité d'alcool consommé par habitant âgé de 15 ans et plus en 2017 en France (en litres d'alcool pur).

²¹ Le degré alcoolique ou degré alcoométrique centésimal correspond au pourcentage volumétrique d'alcool pur d'un mélange liquide.

dont l'activation par le neurotransmetteur GABA entraîne le passage d'ions chlorures Cl⁻ à l'intérieur du neurone. Cette arrivée intracellulaire d'ions chargés négativement diminue l'excitabilité du neurone, à l'origine de l'effet inhibiteur du système gabaergique. En se fixant sur les récepteurs GABA_A, l'alcool augmente le passage des ions Cl⁻ et potentialise ainsi la réponse inhibitrice gabaergique [48].

La consommation d'alcool induit ainsi un ralentissement du SNC. Pour des concentrations cérébrales modérées, la dépression centrale se fait uniquement au niveau du système inhibiteur gabaergique, puis elle perd cette spécificité lorsque l'alcoolémie augmente. L'alcool modifie alors d'autres systèmes de neurotransmission [49] tels que les transmissions noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique, notamment dans le système de récompense. Il agit également sur le système glutamatergique, principal système excitateur du SNC [Figure 18]. En se fixant sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA, l'alcool bloque la transmission excitatrice, ce qui renforce son effet déprimeur du SNC [50].

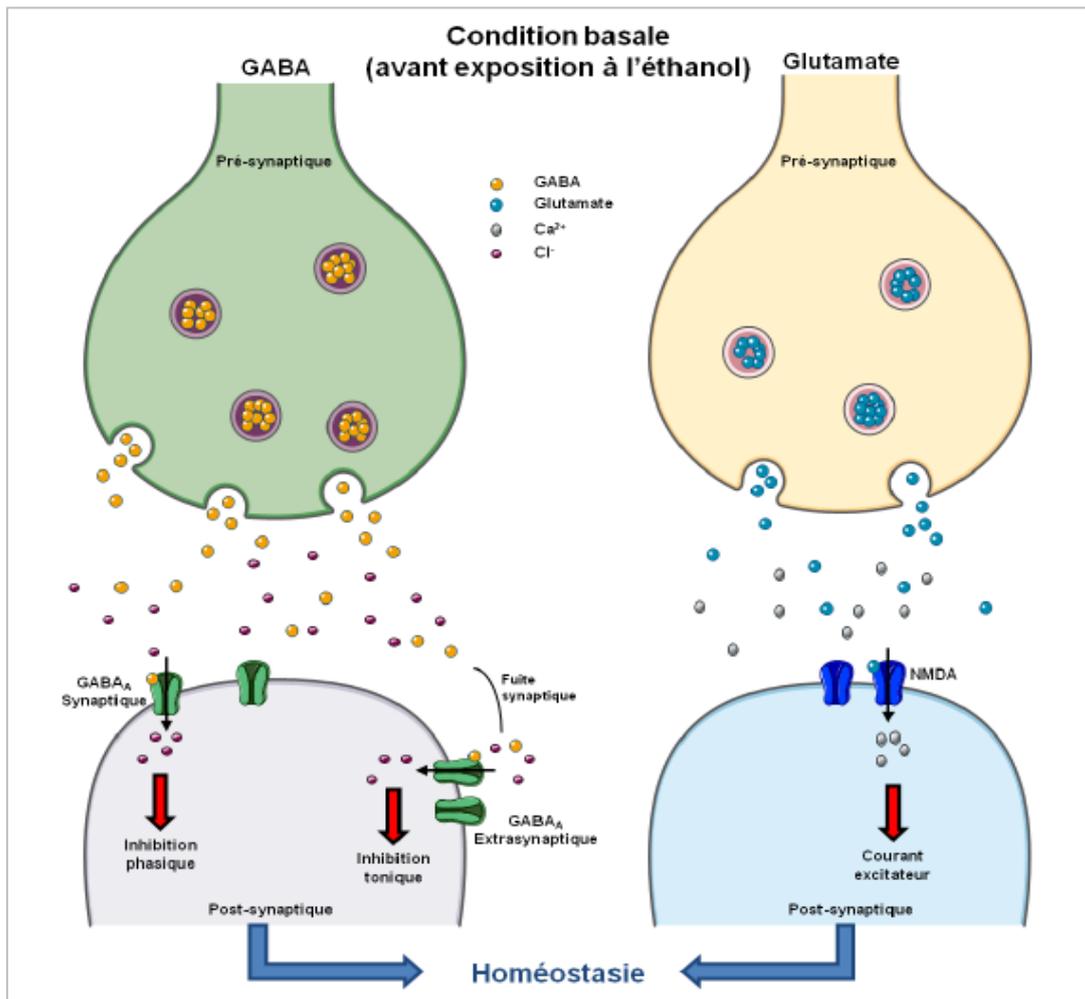
Tableau 4 : Effets délétères provoqués au niveau périphérique par une alcoolisation chronique.

Systèmes touchés	Mécanisme d'action toxique	Effets délétères causés
Foie	Dysfonctionnement majeur de l'oxydation des acides gras, entraînant une accumulation de triglycérides, un excès de production de NADH et de radicaux libres, associé à une diminution des moyens de défenses (glutathion, vitamines)	Nécrose, stéatose, cholestase, hépatite, cytolyse, fibrose, cirrhose
Tube digestif	Irritation chronique des voies digestives et de l'œsophage	Gastrites, œsophagites, ulcères gastroduodénaux, cancers
	Dysfonctionnement des villosités intestinales	Syndrome de malabsorption
Pancréas	Pancréatites aiguës ou chroniques	Calcifications pancréatiques, insuffisance pancréatique
Appareil cardiovasculaire (consommation > 20g/j)	Dilatation des cavités cardiaques	Myocardiopathies, fibrose
	Activation du système sympathique et du système rénine-angiotensine	Hypertension artérielle
Système hématopoïétique	Macrocytose érythrocytaire	Anémie mégaloblastique
	Diminution de synthèse médullaire Dégradation thrombocytaire accrue par hypersplénisme	Thrombopénie, risque hémorragique
	Diminution de la production leucocytaire	Diminution de l'activité des leucocytes formés, risque infectieux accru

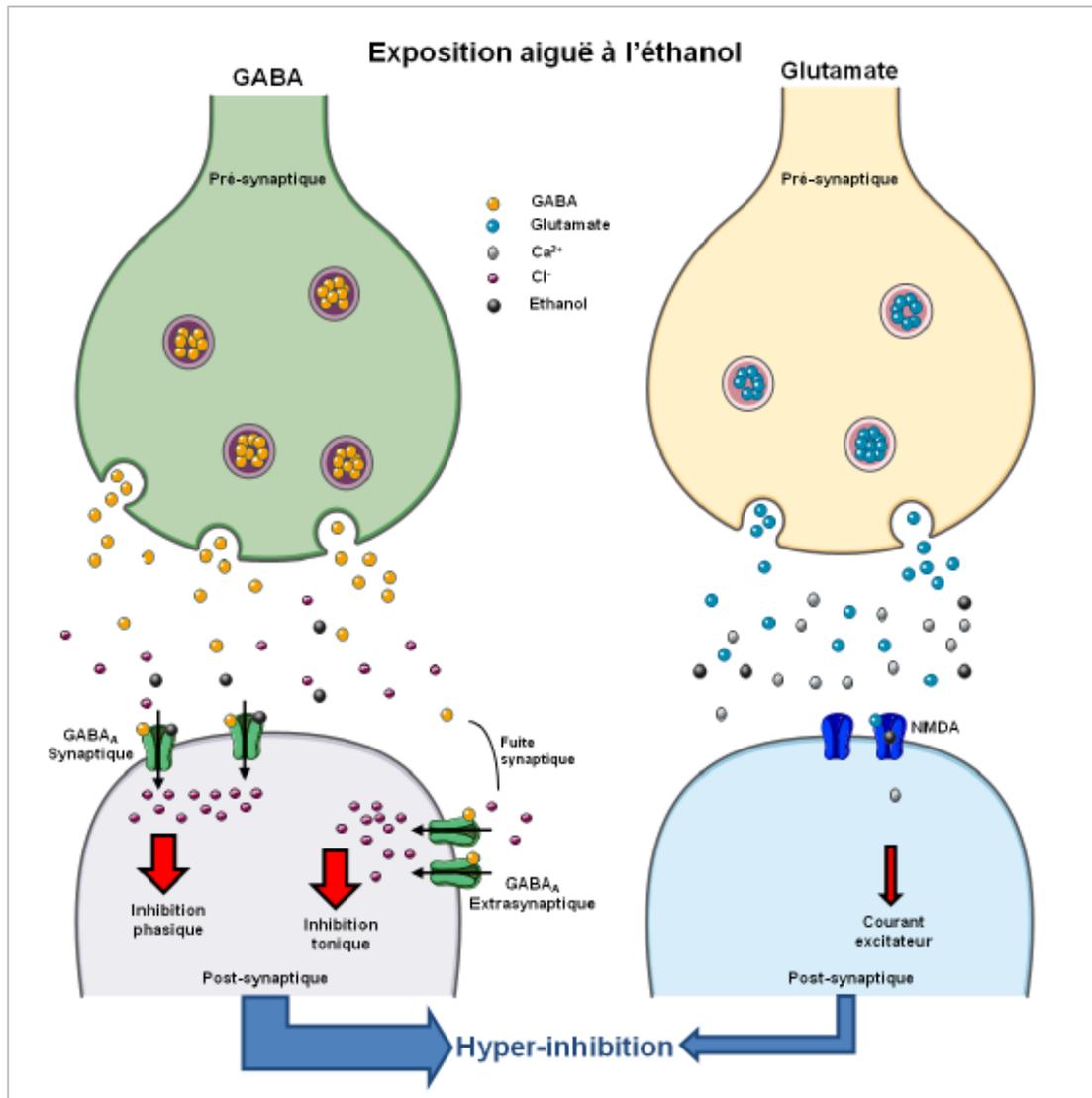
Au niveau périphérique, l'alcoolisation aiguë possède un certain nombre d'effets toxicologiques [51] : vasodilatation périphérique, effet diurétique, effet myorelaxant sur les muscles squelettiques et l'utérus, irritations des muqueuses digestives et augmentation de la

sécrétion gastrique acide. La traduction de ces effets est généralement peu marquée, sauf au niveau des interactions médicamenteuses, avec des principes actifs possédant également l'une de ces manifestations. Toutefois, consommé de façon chronique, l'alcool exerce des effets délétères sur la majorité des systèmes organiques : foie, pancréas, appareil cardiovasculaire, tube digestif et système hématopoïétique [Tableau 4].

Figure 18. Mécanisme d'action de l'éthanol sur le récepteur NMDA et sur le récepteur GABA-A lors d'une prise aiguë.



18a. Schéma récapitulant les neurotransmissions gabaergique via le récepteur GABA_A et glutamatergique via le récepteur NMDA, en condition basale (physiologique). A gauche, une synapse gabaergique. Le GABA se fixe sur les récepteurs GABA_A post-synaptiques, provoquant l'entrée des ions Cl⁻ et l'inhibition de la transmission synaptique. A droite, une synapse glutamatergique. Principal neurotransmetteur excitateur du SNC, le glutamate se fixe sur différentes familles de récepteurs dont les principales sont les récepteurs NMDA et les récepteurs AMPA. Les récepteurs NMDA sont des récepteurs-canaux qui contiennent un canal ionique perméable aux ions calcium Ca²⁺. Leur activation par le glutamate entraîne l'entrée des cations Ca²⁺ à l'intérieur du neurone post-synaptique, à l'origine de sa dépolarisation et d'une transmission excitatrice dans le cerveau.



18.b. Schéma récapitulant les neurotransmissions gabaergique via le récepteur GABA_A et glutamatergique via le récepteur NMDA lors d'une prise aiguë d'éthanol. A gauche, la prise aiguë d'alcool inhibe la synapse gabaergique. A droite, elle inhibe l'action du glutamate sur les récepteurs NMDA et par conséquent l'activité excitatrice du système glutamatergique. L'action simultanée de l'alcool sur les systèmes gabaergique et glutamatergique a pour effet une forte inhibition du SNC.

- Effets lors d'une prise aiguë

Effets recherchés

La recherche de l'ivresse alcoolique peut correspondre à divers besoins : lever sa timidité ou ses inhibitions, faire face au stress ou oublier ses problèmes. Mais, en consommant de l'alcool, l'effet recherché est surtout l'euphorie, avec les sensations de détente et de bien-être qu'il génère.

Effets indésirables

Pour un même sujet, il existe une corrélation entre les signes observés et l'importance de l'alcoolémie [51]. En revanche, à alcoolémie égale, tous les sujets n'auront pas la même symptomatologie. « *Bien tenir l'alcool* » n'est pas un signe de bonne santé, mais la manifestation d'une consommation chronique ayant entraîné une tolérance. Les valeurs d'alcoolémie qui définissent les quatre phases de l'ivresse alcoolique [Figure 19] ne sont donc que des ordres de grandeur, les variabilités individuelles pouvant être très importantes. Ces phases se succèdent imperceptiblement. Lorsqu'une personne arrête de boire à un moment donné, son corps et son cerveau retrouvent lentement leur état normal. Une personne qui continue de boire traversera toutes ces phases.

La première phase (alcoolémie comprise entre 0,3 et 1 g/L) est une phase d'excitation psychomotrice et de désinhibition centrale. Le sujet est euphorique et logorrhéique, avec une tendance aux confidences. Son comportement est altéré à différents degrés. En général, le sens du jugement, l'adaptation à l'environnement extérieur et le temps de réaction sont perturbés.

La deuxième phase (alcoolémie comprise entre 1 et 2 g/L) est une phase d'instabilité qui correspond à la dépression centrale. L'excitation et l'anxiolyse sont très importantes. L'incoordination motrice très présente également est marquée par une démarche ébrieuse et des mouvements maladroits pouvant entraîner des chutes dangereuses. La perception des dangers s'estompe et les réflexes sont fortement diminués. La vasodilatation périphérique commence à colorer les téguments et faire ressentir une sensation de chaleur. Les réactions émotionnelles sont également exacerbées et des variations de l'humeur peuvent apparaître, faisant passer le sujet de la gaieté à la tristesse ou à l'agressivité.

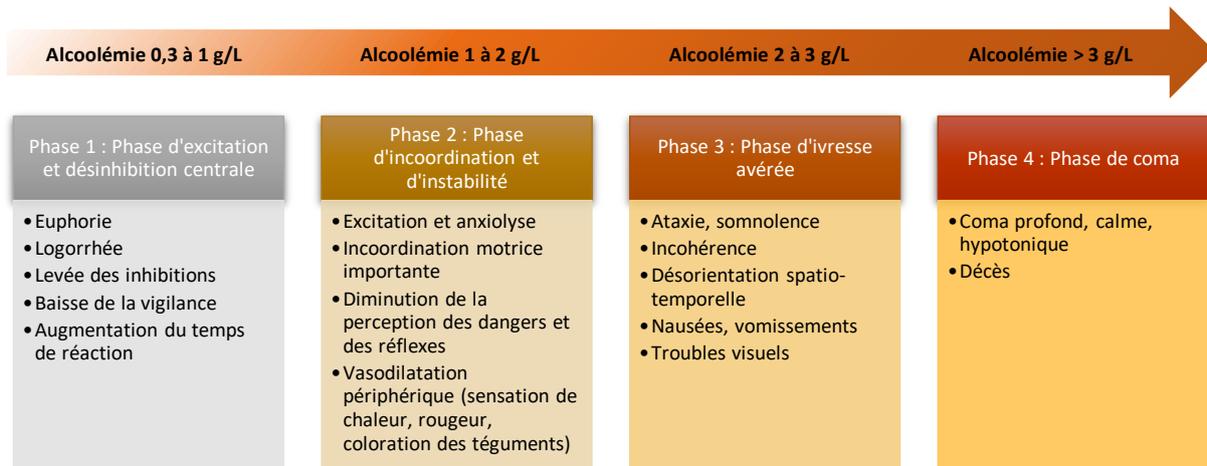
La troisième phase (alcoolémie comprise entre 2 et 3 g/L) correspond à l'ivresse avérée. L'intoxiqué est ataxique, somnolent, hébété, incohérent, avec une désorientation spatio-temporelle marquée. Le cerveau du buveur « s'endort » progressivement. De gai, il devient confus, avec des propos incohérents et une confusion mentale. A ce stade, des nausées et des vomissements sont fréquents, les troubles visuels également.

La quatrième phase (alcoolémie supérieure à 3 g/L) est la phase de coma qui correspond à une dépression profonde du SNC. Le coma provoqué est généralement profond, calme, hypotonique avec une abolition des réflexes, une diminution de la sensibilité à la douleur et un relâchement des sphincters. La durée du coma est variable et fonction de l'importance de l'alcoolémie, de la tolérance et des capacités métaboliques du sujet intoxiqué. Les troubles neurologiques engendrés peuvent être à l'origine d'amnésies partielles qui effacent de la mémoire du malade les faits vécus pendant l'intoxication. Le coma éthylique peut évoluer vers

la mort par dépression extrême des centres respiratoires et cardiaques, notamment si l'alcoolémie est supérieure à 4 ou 5 g/L.

Ces quatre phases décrivent l'ivresse commune mais des ivresses atypiques peuvent se rencontrer chez certains sujets, avec des épisodes d'agressivité et des hallucinations.

Figure 19 : Phases de l'intoxication aiguë à l'éthanol. Ces quatre phases décrivent les différents stades de l'ivresse alcoolique typique. Les valeurs des alcoolémies mentionnées ne sont que des ordres de grandeurs, elles varient en fonction de chaque individu.



2.2.2.2. Substances opiacées utilisées en toxicomanie

▪ Présentation

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium. Ce groupe rassemble des molécules directement présentes dans l'opium (comme la morphine ou la codéine) et des molécules obtenues par hémisynthèse à partir des précédentes (comme l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxymorphone, l'hydrocodone ou l'oxycodone). Les composés qui ne sont pas dérivés ou synthétisés à partir des molécules naturellement présentes dans l'opium mais qui ont une action similaire sur les récepteurs aux opiacés, sont désignés sous le terme d'opioïdes (comme la méthadone). Dans la suite de ce travail, le terme opioïde sera utilisé pour désigner toute substance pouvant se fixer sur les récepteurs aux opiacés.

Dans cette famille de molécules, il existe un certain nombre de médicaments utilisés contre la douleur [Tableau 5]. D'une part, les opioïdes faibles, tels que la codéine (Codoliprane®, Dafalgan codéiné®...), le tramadol (Contramal®, Ixprim®, Topalgic®...) ou des extraits d'opium (Izalgi®, Lamaline®...), sont prescrits pour des douleurs d'intensité modérée à sévère. D'autre part, les opioïdes forts ou morphiniques, tels que la morphine

(Actiskenan®, Skénan®...), l'hydromorphone (Sophidone®...), l'oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®...) ou le fentanyl (Durogésic®...) sont indiqués dans les douleurs intenses. Ces médicaments présentent un intérêt médical considérable. Toutefois, leur mésusage, en permanente augmentation, pose un véritable problème de santé publique.

Tableau 5 : Classification des médicaments opioïdes disponibles en France.

Médicaments opioïdes disponibles en France	
<i>Opioïdes naturels</i>	Morphine, codéine
<i>Opioïdes semi-synthétiques</i>	Buprénorphine, hydromorphone, oxycodone, nalbuphine, naloxone,
<i>Opioïdes synthétiques</i>	Tramadol, méthadone, fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, naltrexone, pethidine

Parmi les opioïdes, les substances les plus utilisées dans un contexte de toxicomanie sont l'héroïne, la morphine, la codéine, le fentanyl, la buprénorphine et la méthadone.

L'héroïne est la principale substance opioïde utilisée par les toxicomanes. C'est une molécule semi-synthétique obtenue par acétylation de la morphine (addition d'une molécule de morphine et de deux groupements acétyles). Cette configuration chimique particulière [Figure 21] avec ces deux fonctions acétyles lui confère une très forte liposolubilité, expliquant la rapidité et l'intensité de son action dans le cerveau, essentiellement constitué de lipides. Effectivement, les effets de l'héroïne sont superposables à ceux de la morphine, mais différent en termes d'intensité, de délai et de durée d'action : étant plus liposoluble que la morphine, l'héroïne agit plus vite et plus intensément mais de façon plus brève. Elle se présente sous forme de poudre (blanche, brune ou noire) [Figure 20] et peut être utilisée de différentes façons. La plus courante est l'injection intraveineuse après dilution et chauffage, pratique qui expose aux risques les plus importants (action pharmacologique de la drogue plus puissante, toxicité des agents de coupe et risque infectieux). L'héroïne peut également être prise (« sniffée ») ou fumée.

Figure 20 : Différents types d'héroïne. Il existe plusieurs types d'héroïne sur le marché. La plus connue est l'héroïne blanche. Il s'agit d'une poudre fine et cristalline formée de sels solubles dans l'eau. C'est le type d'héroïne le plus consommé en Europe. L'héroïne brune non soluble dans l'eau et l'héroïne noire (« black tar ») visqueuse et goudronnée, produites de manière plus traditionnelle, sont des formes très impures.



(Source : SWNS®, 2015)

•Héroïne blanche



(Source : talktofranck®)

•Héroïne brune



(Source : addiction campuses®, 2019)

•Héroïne "black tar"

En remplacement de l'héroïne, en cas d'inaccessibilité de la drogue ou de syndrome de manque, les toxicomanes utilisent la morphine ou la codéine. La morphine est un alcaloïde extrait de l'opium, à effet analgésique puissant. C'est le produit de référence dans la classe des opioïdes. La morphine existe sous la forme d'une poudre cristalline peu soluble dans l'eau mais elle est plus généralement présente sous forme de sels, notamment sulfates et chlorures, qui sont trois cents fois plus solubles que leur molécule mère. Ces sels de morphine sont injectés, ingérés ou prisés par les toxicomanes. Autre alternative utilisée par les héroïnomanes comme auto-substitution en cas de syndrome de manque, la codéine est une molécule sept fois moins puissante que la morphine. Administrée par voie orale, elle développe une action analgésique plus faible mais expose à des effets secondaires qualitativement identiques. Elle est utilisée en médecine pour ses propriétés antitussives, antalgiques et anti-diarrhéiques, mais à des doses ne produisant pas de somnolence ni d'euphorie. Dans un cadre de toxicomanie, elle est utilisée par voie orale, sous forme de sirops ou de comprimés.

Figure 21. Formules topologiques de la morphine, de la codéine et de l'héroïne. La zone rouge délimitée par les pointillés correspond à la structure commune aux trois molécules.



Le fentanyl est une autre molécule opioïde très répandue chez les toxicomanes. Il s'agit d'une molécule synthétique utilisée, dans son contexte légal, dans le traitement des douleurs sévères. Son mésusage ne cesse de s'amplifier et cette substance est devenue en peu de temps, la drogue la plus meurtrière aux Etats-Unis. Le fentanyl a une action cent fois plus puissante que celle de la morphine et quarante fois plus forte que celle de l'héroïne. La consommation de cette drogue est extrêmement risquée : la moindre erreur de dosage peut s'avérer mortelle. Un millième de gramme, une dose infinitésimale, suffit pour ressentir les effets et pour basculer dans l'overdose. Le fentanyl est absorbé de différentes façons : par injection intraveineuse de liquides, par diffusion de patchs transdermiques, par ingestion de comprimés, par inhalation à partir de la poudre ou des sprays ou par diffusion transcutanée d'applicateurs buccaux. Pour obtenir les effets plus rapidement que par passage transdermique, certains toxicomanes mâchent

les patchs transdermiques (parfois déjà utilisés) ou les découpent en fines lamelles pour ensuite les fumer, les renifler ou les injecter. Les trafiquants utilisent aussi le fentanyl comme additif à d'autres substances parce qu'il est peu onéreux. Souvent, les consommateurs ne savent pas que la drogue qu'ils achètent contient aussi du fentanyl.

Pour aider les usagers de substances opioïdes à se débarrasser de leur dépendance, les médecins peuvent prescrire des traitements de substitution comme la méthadone et la buprénorphine, molécules également de nature opioïde. Malheureusement, avec la généralisation de ce type de prise en charge, des pratiques de mésusage de ces produits ont émergé. Ces substances aux effets de l'héroïne font maintenant l'objet d'un intense trafic illégal. La méthadone est un opioïde de synthèse qui présente l'avantage d'avoir une longue durée d'action, permettant de prévenir les sensations de manque. Prise à des doses correctes, elle élimine les effets de sevrage et réduit les symptômes associés à l'état de manque sans causer d'euphorie ni de somnolence. Ce médicament appartient à la classe des stupéfiants. Son cadre de prescription et de délivrance est très règlementé car consommé hors cadre thérapeutique, il peut s'avérer léthal. En effet, la méthadone peut être elle-même pourvoyeuse d'overdoses. En France, les cas de surdose sont en hausse constante et la méthadone tue plus que l'héroïne. D'après l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), « *c'est la substance la plus impliquée dans les décès causés par les substances psychoactives* ». Beaucoup de décès par overdose de la méthadone sont liés au marché noir. Ces décès interviennent dans différentes situations : lors de prises ponctuelles dans un contexte de « *défonce* », lors d'accidents domestiques ou lorsque la consommation intervient après une période d'abstinence. Enfin, certaines overdoses sont intentionnelles lorsque le produit est utilisé lors de tentatives de suicide.

A côté de la méthadone, la buprénorphine à haut dosage (BHD)²² est un autre traitement de substitution qui connaît de plus en plus un usage détourné depuis quelques années. Il s'agit d'un opioïde semi-synthétique obtenu à partir d'un alcaloïde naturel de l'opium : la thébaïne. La buprénorphine a une rapidité d'action plus importante que la morphine et ses effets sont prolongés. Elle peut se substituer à l'héroïne pendant vingt-quatre heures, ce qui atténue les effets de sevrage. Elle subit un effet de premier passage hépatique important, ce qui explique sa forme galénique sublinguale. Son administration par voie orale inactivant 80% de la dose, sa présentation sous forme de comprimés sublinguaux permet une meilleure disponibilité. En France, cette molécule n'est pas inscrite sur la liste des stupéfiants, elle est dite « *assimilée aux*

²² La buprénorphine haut dosage (BHD) est définie comme la buprénorphine administrée par voie orale à des doses unitaires supérieures à 0,2 mg par prise.

stupéfiants ». Elle peut être prescrite par tout médecin, ce qui explique sa plus grande accessibilité par rapport à la méthadone. Néanmoins, le cadre plus souple de sa prescription engendre une déviation d'usage et des trafics plus nombreux que pour la méthadone. Les modes de consommation sont multiples et son usage toxicomane peut se faire par voie sublinguale, par injection ou par inhalation. L'injection est la pratique la plus préoccupante et la plus courante lorsque que la BHD est détournée de son usage thérapeutique : les comprimés sont pilés puis injectés. Ce mode d'usage laisse un syndrome fréquent au sein de la population utilisant la BHD, le *syndrome de Popeye*. Ce syndrome est caractérisé par la présence d'abcès et d'œdèmes au niveau des mains et des avant-bras [Figure 22].

Figure 22 : Syndrome de Popeye apparu après un usage toxicomane de buprénorphine. (Arrault M et al, Rev Med Interne. Mai 2019). Lorsque les toxicomanes font un usage détourné de la buprénorphine, ils se l'injectent dans les veines après l'avoir diluée dans du jus de citron et filtré la solution avec du coton ou un filtre de cigarette. Cette pratique peut entraîner une complication qui se manifeste par un gonflement du dos de la main. Ces œdèmes ne sont pas douloureux. Au début, ils se produisent à chaque injection et se résorbent naturellement. Puis, ils tendent à persister avec le temps, avec pour résultat un aspect bouffi des mains. Le gonflement atteint par la suite le poignet et les avant-bras.



▪ Mécanisme d'action

Notre organisme utilise naturellement des substances similaires aux opioïdes, qui sont appelées « *peptides opioïdes endogènes* » et qui comprennent les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Les substances opioïdes utilisées en toxicomanie regroupent des molécules dont les effets s'expliquent par le fait que ces substances se fixent sur les mêmes récepteurs que les opioïdes endogènes, des récepteurs appelés opiorécepteurs, récepteurs opioïdes ou récepteurs aux opiacés. Très largement distribués dans le système nerveux central ainsi que dans plusieurs tissus périphériques, ces récepteurs modulent plusieurs fonctions dont la réponse aux stimuli douloureux, les fonctions vitales (comme la faim ou la soif) et le contrôle des émotions. Au niveau moléculaire, ils appartiennent à la famille des RCPG, récepteurs couplés

à une protéine G. Ces récepteurs opioïdes sont distingués en plusieurs types dont trois majeurs [52] : les récepteurs μ sur lesquels se fixent les endorphines, les récepteurs κ sur lesquels se fixent les dynorphines et les récepteurs δ sur lesquels se fixent les endorphines et les enképhalines [Tableau 6]. L'effet euphorisant des opioïdes est contrôlé par les récepteurs μ et δ alors que l'activation des récepteurs κ est aversif et entraîne des troubles de l'humeur. La différence entre les effets induits par chaque opioïde sur l'organisme s'explique par leur action plus ou moins importante sur chacun de ces récepteurs. Parmi les substances opioïdes exogènes, il existe des agonistes de ces récepteurs (comme la morphine, l'héroïne, la codéine ou la méthadone), des antagonistes-agonistes (comme la buprénorphine ou la nalorphine) et des antagonistes (comme la naloxone ou la naltrexone).

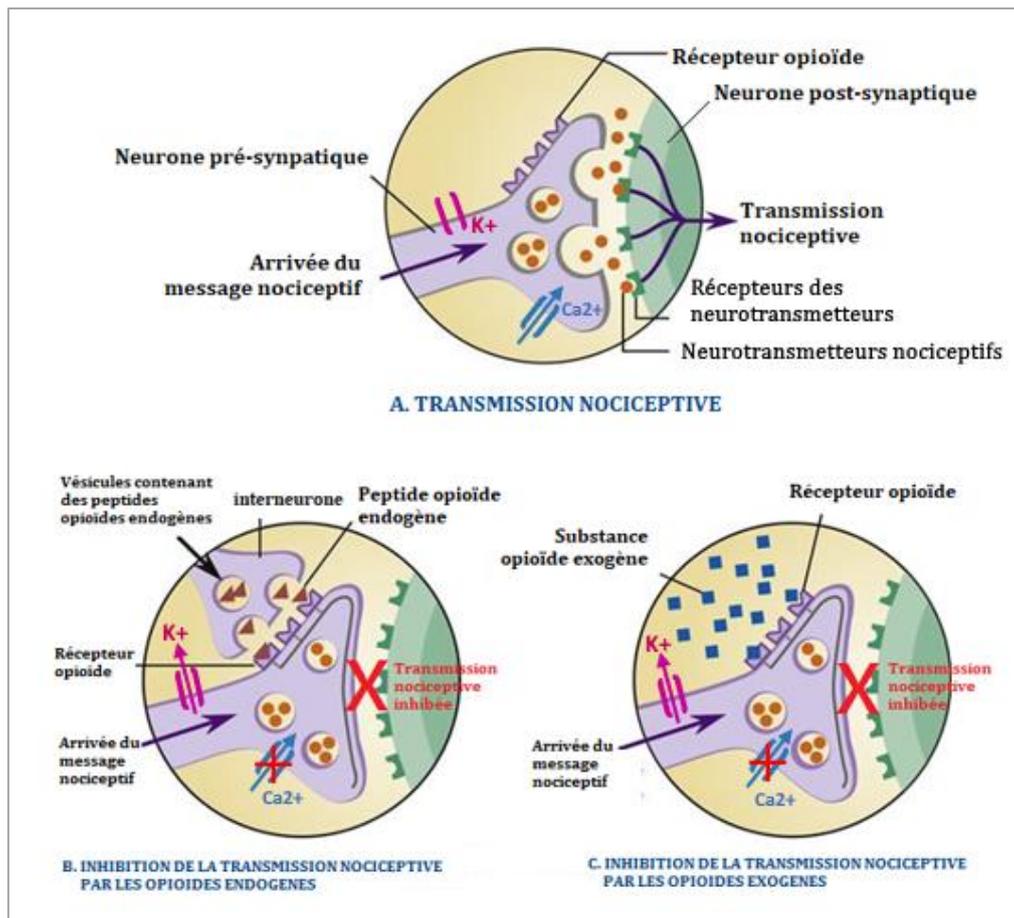
Tableau 6 : Localisations et effets des trois grands types de récepteurs opioïdes.

Récepteur opioïde	μ	κ	δ
Principaux peptides opioïdes endogènes se liant au récepteur	Endorphines	Dynorphines	Enképhalines
Principales localisations	Cortex cérébral, amygdale, hippocampe, thalamus, tronc, cérébral, moelle épinière, système digestif	Système limbique, hypothalamus, tronc cérébral, substance grise, moelle épinière	Cerveau, moelle épinière
Effets communs	Analgésie, Myosis		
Autres effets	Euphorie, dépression respiratoire, constipation, nausées, vomissements, rétention urinaire, prurit, bradycardie	Sédation, dysphorie, nausées, vomissements, prurit, anorexie	Sédation, dépression respiratoire, constipation

Agonistes des récepteurs opioïdes (morphine, héroïne, codéine, méthadone)

Les substances opioïdes agonistes des opiorécepteurs, telles que la morphine, l'héroïne, la codéine, le fentanyl et la méthadone sont des substances qui miment les effets provoqués par les peptides opioïdes endogènes en se fixant sur ces récepteurs. Ces agonistes se lient aux récepteurs opioïdes situés à la surface des neurones et couplés à des protéines G, dont l'activation induit une cascade de transduction à effet inhibiteur à l'intérieur des neurones [52]. En effet, les récepteurs opioïdes sont des récepteurs RCPG inhibiteurs ; la fixation de substances opioïdes agonistes aura donc une action inhibitrice sur l'activité électrique des neurones.

Figure 23 : Inhibition de la transmission nociceptive par les opioïdes (J. Marsh, Pain) [55]. L'analgésie induite par les opioïdes s'explique par une série de mécanismes. Au niveau des synapses impliquées dans la transmission nociceptive, l'activation des récepteurs opioïdes par des agonistes module l'ouverture et la fermeture de certains canaux ioniques situés sur la membrane neuronale, comme les canaux potassiques (K_v) et les canaux calciques voltage dépendants (Ca_v). Ces mouvements ioniques génèrent un efflux d'ions potassiques K^+ du milieu intracellulaire au milieu extracellulaire. Cette migration accentue alors la charge négative intracellulaire, ceci aboutissant à une hyperpolarisation. Au niveau présynaptique, cette hyperpolarisation a pour effet d'inhiber l'ouverture des canaux calciques Ca_v et donc l'entrée massive des ions calcium Ca^{2+} à l'intérieur du neurone, responsable dans des conditions basales de la production de neurotransmetteurs nociceptifs. En provoquant l'inhibition de ces canaux Ca_v , les opioïdes diminuent la libération des neurotransmetteurs impliqués dans la douleur. La transmission du message douloureux sera moins intense et la sensation algique atténuée. Au niveau post-synaptique, l'hyperpolarisation provoquée par l'efflux de K^+ va rendre le potentiel membranaire beaucoup plus négatif que le potentiel basal. Lorsque les neurotransmetteurs nociceptifs vont se fixer sur le neurone post-synaptique, celui-ci sera alors moins répondant car il lui sera plus difficile d'atteindre le seuil d'activation nécessaire pour transmettre l'influx électrique nociceptif.



Au niveau du système nerveux central, les agonistes provoquent une analgésie en inhibant la transmission des influx nociceptifs **[Figure 23]**. Pour cela, ils inhibent la libération de neurotransmetteurs nociceptifs (tels que la substance P et le glutamate) et activent des systèmes inhibiteurs qui bloquent l'action des neurones impliqués dans la douleur. Dans les synapses impliquées dans la transmission nociceptive, la stimulation des récepteurs opioïdes par les agonistes se fait à deux niveaux : sur les boutons pré-synaptiques et sur la membrane postsynaptique [52]. Sur les boutons présynaptiques des fibres nociceptives, la stimulation des opiorécepteurs réduit la production et la libération de la substance P, du glutamate et des autres neurotransmetteurs nociceptifs, ce qui permet de bloquer partiellement le transfert des influx nociceptifs. La transmission du message douloureux sera moins intense et la sensation de douleur atténuée. L'activation des opiorécepteurs postsynaptiques renforce cette inhibition, en diminuant l'excitabilité des neurones et par conséquent le nombre d'influx nociceptifs transmis.

L'activation des récepteurs opioïdes a également des conséquences sur le circuit de récompense, centre du plaisir. La sensation d'euphorie produite par les opioïdes est due à une libération de dopamine. Plus la quantité de dopamine est libérée, plus le sujet percevra une sensation de plaisir. Afin que la dopamine ne se libère pas de façon anarchique, il existe des neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA, qui freinent en permanence cette libération. Les neurones gabaergiques portent sur leur membrane des récepteurs opioïdes [54]. La fixation de substances opioïdes sur ces récepteurs provoque une diminution de la quantité de GABA relâchés. L'inhibition normalement assurée par les neurotransmetteurs GABA est partiellement levée [53]. « En inhibant un inhibiteur », les opioïdes augmentent ainsi la production de dopamine, à l'origine de la sensation de plaisir recherchée par les toxicomanes.

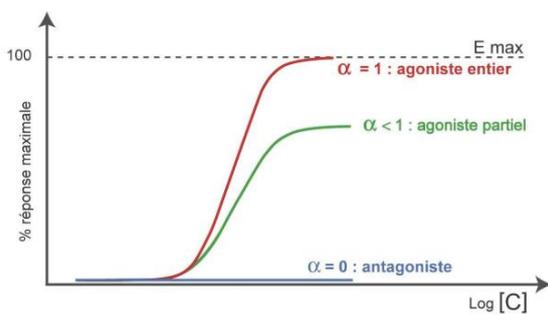
Antagoniste-agoniste (Buprénorphine, Nalorphine)

Un agoniste partiel, également appelé agoniste-antagoniste, est une substance capable d'avoir à la fois une action agoniste et une action antagoniste sur une même catégorie de récepteurs. Dans son activité agoniste partielle, cette substance active le récepteur donné mais l'intensité de son effet maximal est moins importante que celle obtenue avec un agoniste complet. L'effet provoqué sera modéré et les effets secondaires seront moindres. Lorsqu'un agoniste complet est déjà présent, l'agoniste partiel agit comme un antagoniste compétitif. Il entre alors en concurrence avec l'agoniste complet pour l'occupation des récepteurs et le déplace de son site de liaison **[Figure 24]**.

Agoniste-antagoniste des récepteurs opioïdes, la buprénorphine en est un exemple. Elle exerce une activité agoniste partielle sur les récepteurs μ et une activité antagoniste sur les

récepteurs κ et δ . Son activité agoniste partielle lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets déresseurs, notamment sur les fonctions cardiorespiratoires. L'intensité de son effet maximal est limitée, elle ne reproduit que partiellement les effets engendrés par les agonistes purs comme la morphine, l'héroïne et la méthadone. Elle présente un plateau dans la courbe de ses effets, si bien que malgré une augmentation de la dose, l'effet produit ne sera pas plus grand. Cet effet plafond limite à la fois les effets recherchés comme l'euphorie et l'analgésie mais également les effets secondaires comme la dépression respiratoire et le risque de surdosage. Même si son activité intrinsèque est faible, la buprénorphine a une affinité de liaison élevée : elle se lie fortement aux récepteurs et s'en dissocie lentement. Cette forte affinité aux récepteurs opioïdes lui confère le qualificatif d'antagoniste : administrée après un agoniste pur, elle peut le déplacer de son site de liaison au récepteur et y exercer une moindre activité, ce qui se traduit par une levée d'analgésie ou d'euphorie. Son potentiel d'abus est moins grand que les autres opioïdes parce que l'intensité des effets recherchés est moins élevée.

24.a. Activité intrinsèque d'un agoniste partiel



24.b. Interaction agoniste complet - agoniste partiel

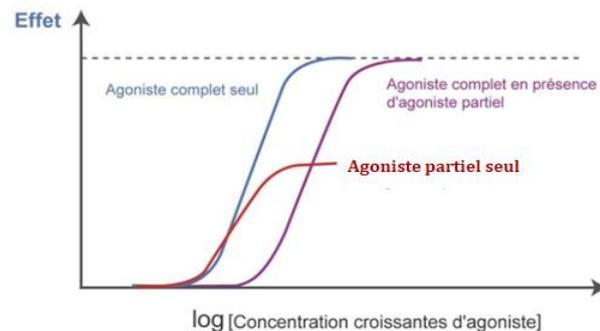


Figure 24 : Effets d'un agoniste partiel (pharmacomedicale.org). Il est défini trois types de ligands à un récepteur, classés en fonction de leur activité intrinsèque α : agoniste entier ($\alpha = 1$), agoniste partiel ($0 < \alpha < 1$) et antagoniste ($\alpha = 0$). En présence d'un agoniste complet, un agoniste partiel se comporte comme un antagoniste compétitif, la courbe concentration/effet est déplacée vers la droite.

Antagonistes (Naloxone, naltrexone et nalméfène)

Les antagonistes opioïdes sont de type compétitif : ils se lient aux récepteurs opioïdes sans provoquer d'effet (activité intrinsèque nulle) mais peuvent bloquer l'action d'un agoniste endogène ou exogène en s'opposant à la liaison de ce ligand au récepteur. Trois substances dominent cette classe : la naloxone, la naltrexone et le nalméfène. Les antagonistes opioïdes sont avant tout utilisés dans l'urgence toxicologique car leur administration permet de lever la dépression respiratoire induite par l'héroïne, la morphine ou la méthadone, notamment en cas

d'overdose. Ils abolissent également les autres actions des agonistes : analgésie, euphorie, dépression respiratoire, prurit, constipation, myosis, effets cardiovasculaires, etc. Ces antagonistes sont des substances psychoactives opioïdes mais ils ne font pas l'objet d'un mésusage toxicomaniaque.

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Dans le cadre toxicomaniaque, les substances opioïdes sont principalement utilisées pour les sensations de détente, de bien-être, d'apaisement et d'euphorie qu'elles génèrent. Les effets recherchés traduisent souvent la présence d'un mal-être psychique, d'une souffrance ou d'un besoin d'oubli chez l'utilisateur.

Principale drogue opioïde, l'héroïne est un produit d'abord excitant durant un instant très bref, puis dépresseur du SNC. Elle gagne le cerveau en 15 à 20 secondes, se transforme en morphine et active les récepteurs opioïdes. La phase initiale comprend une sensation d'euphorie intense et immédiate de type orgasmique (« *le flash* »), associée à une sensation cutanée à la base de l'abdomen (« *le rush* »), un apaisement et une relaxation. Au bout de quelques prises, les effets initiaux disparaissent pour laisser place à une somnolence et aux symptômes provoqués par l'atteinte des différents organes [Tableau 7].

Effets indésirables

Parallèlement à ces effets recherchés, les drogues opioïdes utilisées en toxicomanie provoquent de nombreux effets indésirables, notamment au niveau du SNC et du système gastro-intestinal [56]. L'intoxication aiguë aux opioïdes peut être volontaire (overdose chez un toxicomane, mésusage...) ou accidentelle (erreur d'administration, surdosage thérapeutique, ingestion par l'enfant ayant des parents toxicomanes...). Elle est caractérisée par un toxidrome²³ particulier qui associe des troubles de la conscience avec un coma calme et hypotonique, une bradypnée ainsi qu'un myosis bilatéral, serré et punctiforme (en tête d'épingle). Il existe

²³ Un toxidrome, ou syndrome d'origine toxique, représente le tableau caractéristique et typique d'une intoxication ; il n'est en aucun cas spécifique d'une étiologie toxique. Une polyintoxication ou des complications non spécifiques peuvent modifier le tableau clinique, et une même classe médicamenteuse ou un même produit peut induire un ou plusieurs toxidromes. L'intérêt de connaître les principaux toxidromes est de pouvoir évoquer une pathologie ou un mode d'action toxique et d'envisager l'usage d'antidotes. Des diagnostics différentiels devront être évoqués devant un tableau polymorphe.

également très souvent une tendance à la bradycardie et à l'hypotension. Des complications non spécifiques du coma peuvent être au premier plan : hypothermie, encombrement bronchique, pneumonie d'inhalation, œdème pulmonaire lésionnel, etc... Le principal effet toxique est une diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude des mouvements respiratoires, qui peut évoluer vers des apnées. Les autres complications sont nombreuses et variées. Elles dépendent de la nature de l'opioïde en cause et peuvent concerner tous les organes et fonctions. Au cours de ces overdoses, le décès survient généralement par un arrêt respiratoire.

Tableau 7 : Principaux effets provoqués par les substances opioïdes utilisées en toxicomanie.

<p>Système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'humeur (euphorie puis dysphorie) et de l'attention (sommolence, sédation, confusion) • Analgésie (augmentation du seuil de perception de la douleur) et diminution des symptômes liés à la perception de la douleur (anxiété, peur, panique) • Nausées, vomissements • Dépression respiratoire (dyspnée, apnée, inhibition du réflexe de la toux, bronchoconstriction) • Myosis
<p>Système gastro-intestinal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du tonus des muscles lisses (sphincters) • Diminution du péristaltisme • Augmentation de la pression dans le tractus biliaire • Constipation
<p>Système cardiovasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilatation artériolaire et veineuse (hypotension orthostatique, vasodilatation cutanée entraînant rougeur et démangeaisons) • Bradycardie
<p>Système endocrinien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diminution du taux de LH et de FSH • Augmentation du taux de la prolactine et de l'hormone de croissance
<p>Système urinaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dysurie, rétention urinaire, oligurie

2.2.2.3. Médicaments tranquillisants : benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

▪ Présentation

Les médicaments tranquillisants sont principalement représentés par les anxiolytiques et les hypnotiques de la famille des benzodiazépines [Figure 25]. Ces molécules agissent sur le système nerveux central et possèdent toutes des propriétés anxiolytiques, hypnotiques,

myorelaxantes et anti-convulsivantes, ces propriétés se manifestant à des niveaux différents en fonction de leur structure chimique. Deux molécules hypnotiques sont apparentées à cette classe, le zolpidem et le zopiclone. Bien qu'elles n'aient pas la même structure, elles possèdent un mécanisme d'action et des effets proches de ceux des benzodiazépines. En France, vingt benzodiazépines et apparentées sont actuellement commercialisées [Tableau 8]. Elles sont indiquées et prescrites selon leurs propriétés pharmacologiques dans plusieurs pathologies telles que le sevrage alcoolique, les troubles épileptiques ou les contractures musculaires sévères mais surtout dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Dans les troubles anxieux, les benzodiazépines diminuent la nervosité, la peur et l'inquiétude excessive mais également les symptômes physiques de l'angoisse, notamment les palpitations cardiaques, les troubles respiratoires, les vertiges et les tremblements. Lorsqu'elles sont utilisées pour améliorer le sommeil, elles peuvent réduire le temps d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes et augmenter ainsi la durée totale de sommeil.

Tableau 8 : Benzodiazépines actuellement commercialisées en France.

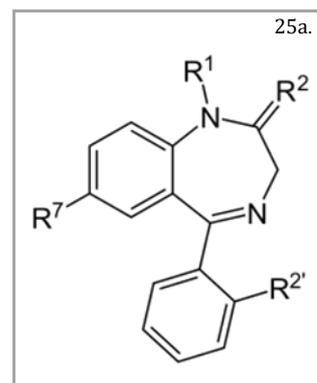
<p>Anxiolytiques</p> <ul style="list-style-type: none"> •Alprazolam (Xanax® et génériques) •Bromazépam (Lexomil® et génériques) •Clobazam (Urbanyl®, Likozam®) •Clorazépate potassique (Tranxène®) •Clotiazépam (Vératran®) •Diazépam (Valium® et génériques) •Ethyl loflazépate (Victan®) •Lorazépam (Témesta® et génériques) •Nitrazépam (Nordaz®) •Oxazépam (Séresta et génériques) •Prazépam (Lysanxia® et génériques)
<p>Hypnotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> •Estazolam (Nuctalon®) •Loprazolam (Havlane®) •Lormétazépam (Noctamide® et génériques) •Midazolam (génériques) •Nitrazépam (Modagon®)
<p>Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zolpidem (Stilnox® et génériques) •Zopiclone (Imovane® et génériques)
<p>Anticonvulsivants</p> <ul style="list-style-type: none"> •Clonazépam (Rivotril®) •Midazolam (Buccolam®)

De nombreux travaux en pharmacovigilance ont souligné le niveau élevé de la consommation des médicaments tranquillisants en France²⁴, en particulier celle des benzodiazépines [57]. Ces molécules étant généralement bien tolérées, leur usage prolongé est trop souvent banalisé. Pourtant, l'usage de ces médicaments à long terme n'est pas anodin. Il expose le consommateur à des risques non négligeables, notamment des effets secondaires très gênants dans la vie quotidienne et un risque élevé de dépendance. Leur consommation régulière peut générer des troubles de la mémoire, de la vigilance, du comportement, une indifférence affective mais aussi une altération de l'état de conscience pouvant entraîner des idées délirantes et des hallucinations. Plus les doses et la durée de consommation sont importantes, plus le risque de développer ces effets secondaires augmente.

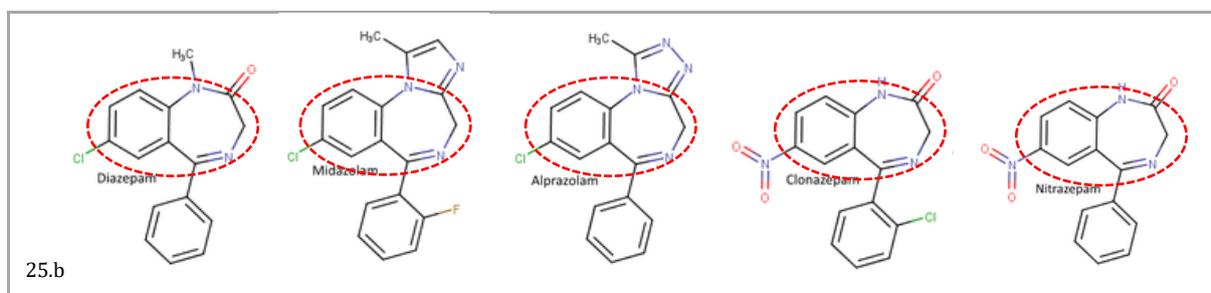
Toutefois, le principal problème de l'utilisation des benzodiazépines reste la dépendance qu'elles génèrent. Ce problème d'addiction peut survenir même à des doses thérapeutiques. La prescription à long terme des benzodiazépines est donc très problématique. Les études de consommation indiquent que la prescription initiale d'une benzodiazépine conduit généralement à une consommation se prolongeant au-delà de la durée recommandée, de quatre semaines pour les hypnotiques et de douze semaines pour les anxiolytiques. Les patients n'augmentent pas nécessairement les doses mais ils ne peuvent plus s'en passer. Ils continuent le traitement alors que bien souvent, les bénéfices thérapeutiques ne sont plus au rendez-vous. Certains patients respectent les indications, le mode d'administration et les consignes de bon usage ; pourtant, ils développent une dépendance. Ils sont en quelque sorte « piégés » par un produit dont ils n'abusent pas. Il en va tout autrement pour les toxicomanes qui font volontairement une utilisation déviante de ces produits. En effet, malgré des règles strictes de prescription et de délivrance, la consommation des benzodiazépines s'effectue parfois hors cadre thérapeutique. Les toxicomanes vont recourir à des doses très élevées et utiliser des voies d'administration qui répondront à leur souhait premier d'obtenir un effet cérébral maximum et qui sont des voies pharmacologiques d'action rapide (voie intraveineuse et voie respiratoire). Les benzodiazépines sont donc plus souvent injectées ou sniffées qu'avalées. L'usage non médical des benzodiazépines peut prendre la forme classique d'une toxicomanie isolée mais le plus souvent il entre dans le cadre d'une polytoxicomanie, c'est-à-dire en association avec d'autres substances psychoactives, telles que l'alcool ou l'héroïne.

²⁴ En Europe, la France se classe parmi les plus gros consommateurs de benzodiazépines, au deuxième rang derrière l'Espagne. 13.4% de la population française a consommé au moins une fois des benzodiazépines au cours de l'année 2015. (Rapport ANSM, Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Avril 2017)

Figure 25 : Structure chimique des benzodiazépines. a) **Motif structural commun aux benzodiazépines.** Les benzodiazépines présentent un noyau commun formé d'un cycle diazépine (hétérocycle constitué de sept atomes dont deux atomes d'azote) et d'un cycle benzène. Les chaînes latérales (R) varient d'une molécule à une autre et leur confèrent leur activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents (délai d'action, temps de demi-vie...).



Plus le substituant est électronégatif, plus la molécule est active. En général, la substitution par un atome de chlore Cl⁻ ou un atome de brome Br⁻ confère à la benzodiazépine une activité anxiolytique alors qu'une substitution par un groupement NO₂ lui confère une activité hypnotique. En position 2', l'ajout d'un atome de fluor ou de chlore augmente la puissance des effets de la benzodiazépine et accentue les effets secondaires comme l'amnésie antérograde. b) **Formules topologiques de différentes benzodiazépines.** Les pointillés rouges désignent le noyau benzodiazépine, caractéristique de cette famille de molécules.



Les moyens de se procurer des benzodiazépines sont nombreux. Tout d'abord, les circuits normaux avec consultation médicale et délivrance par le pharmacien sont très fréquents. Ce type d'approvisionnement ne leur permet pas toutefois d'avoir les quantités suffisantes à leur consommation, ce qui les amène à pratiquer le nomadisme médical et à consulter plusieurs couples médecin – pharmacien. Seuls les organismes tels que l'Assurance Maladie ou des dispositifs tels que le *Dossier Pharmaceutique*, peuvent repérer ces pratiques qui restent difficiles à détecter, notamment lorsque les ordonnances ne sont pas présentées au remboursement. Puis, il y a les circuits parallèles avec les achats par internet et le marché de rue. Pour de nombreux toxicomanes, le détournement des benzodiazépines apparaît comme une pratique plus facile et plus sécuritaire par rapport aux drogues illicites. D'une part, en bénéficiant d'une image moins péjorative, les benzodiazépines évitent la stigmatisation associée aux produits illégaux. D'autre part, en tant que médicaments, ces molécules sont perçues comme plus « pures » et donc moins dangereuses. En effet, les produits illicites ne font l'objet d'aucun contrôle qualité. Pour les usagers, leur fabrication est douteuse et ils sont

généralement mélangés à d'autres substances potentiellement nocives. Cette comparaison qualitative entre les médicaments et les drogues illicites et ce sentiment de sécurité sont très inquiétants parce qu'ils amènent le toxicomane à minimiser les risques de son mésusage.

Certaines benzodiazépines sont plus sensibles que d'autres aux déviations toxicomaniaques. En 2015, les quatre benzodiazépines faisant le plus l'objet de détournement sont l'oxazépam, le zolpidem, l'alprazolam et le diazépam²⁵ [57]. Le bromazépam, le zolpidem et l'alprazolam figurent parmi les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine²⁶ [57]. Pendant longtemps, le flunitrazépam et le clonazépam ont été les molécules dont le détournement était le plus problématique mais le renforcement de leur réglementation a fait diminuer leur niveau de consommation non médicale. Le clonazépam est devenu beaucoup moins accessible suite à l'augmentation des contraintes encadrant sa prescription et sa délivrance en 2012, avec désormais une prescription initiale réservée aux pédiatres et neurologues et établie sur une ordonnance sécurisée. Le flunitrazépam a, quant à lui, disparu du marché depuis l'arrêt de sa commercialisation en 2013.

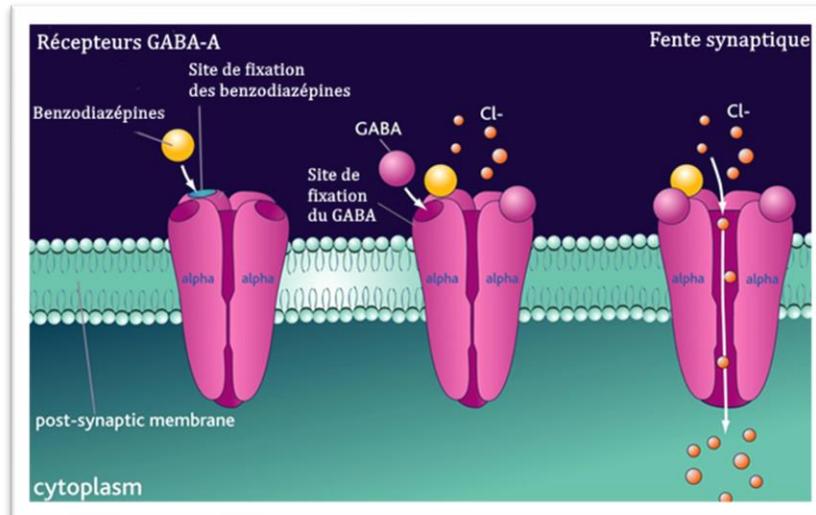
▪ Mécanisme d'action

Les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines résultent de leur action sur l'activité du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC (cf. §2.2.1.1). Le complexe macromoléculaire portant le récepteur au GABA de type GABA_A possède un site de liaison de haute affinité pour les benzodiazépines. Lorsque celles-ci se fixent sur ce site spécifique, elles augmentent l'affinité des récepteurs GABA_A pour le GABA. En effet, leur liaison entraîne un changement conformationnel des récepteurs GABA_A, qui va favoriser la fixation du neurotransmetteur. Cette modulation allostérique augmente la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻ provoqué par le GABA et la transmission inhibitrice qui en découle [Figure 26]. Ainsi, en potentialisant l'action inhibitrice du GABA, les benzodiazépines ont un effet calmant qui aide à traiter l'anxiété ou l'insomnie par exemple.

²⁵ Résultats issus de l'enquête OPEMA 2015 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire).

²⁶ Résultats issus de l'enquête OSIAP 2015 (Ordonnances suspectes – Indicateur d'abus possibles).

Figure 26 : Mécanisme d'action des benzodiazépines sur les récepteurs GABA_A (CNSforum.com). En se fixant sur les récepteurs gabaergiques de type GABA_A, le GABA ralentit l'activité des neurones. En plus de ses sites de liaison au GABA, le récepteur GABA_A présente d'autres sites de fixation topographiquement distincts et capables de reconnaître des substances actives comme les benzodiazépines, des hypnotiques (tels que le zolpidem ou le zopiclone) et des effecteurs (tels que les stéroïdes, l'alcool, les barbituriques, les anesthésiques et les convulsivants). En se fixant sur un de ces sites, ces substances peuvent moduler de manière allostérique la réponse gabaergique. La fixation des benzodiazépines par exemple va booster l'action inhibitrice du GABA en favorisant le passage des ions Cl⁻ (cf.§2.2.1.1).



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Dans le cadre toxicomane, les benzodiazépines sont le plus souvent utilisées pour leur effet tranquillisant, notamment pour le soulagement de l'anxiété. Plusieurs raisons peuvent motiver cette consommation : solitude, détérioration de la qualité de vie, oubli d'un vécu difficile, faire face à des difficultés, tentative de suicide, etc. Les usagers parlent d'un effet apaisant, relaxant, de légère « *défonce* ». Cependant, les benzodiazépines sont parfois utilisées pour un effet de « *descente* » après la prise de substances psychostimulantes comme la cocaïne et les amphétamines, ou pour potentialiser certaines substances opioïdes.

Effets indésirables

Les toxicomanes consomment les benzodiazépines à des doses élevées car ils cherchent à atteindre rapidement l'effet maximal. Mais, consommer ces produits de façon récréative est un mésusage risqué car il peut provoquer des effets dévastateurs. La résistance aux

benzodiazépines dépend de chaque individu. Les doses toxiques chez l'adulte sont très variables et s'échelonnent approximativement de 10 mg (comme pour le lorazépam) à 500 mg (comme pour l'oxazépam). La toxicité des benzodiazépines va dépendre également de la molécule considérée, de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de la tolérance de l'utilisateur en cas de consommation régulière, de l'existence ou non de certaines pathologies et de la prise concomitante d'autres substances psychoactives. Que ce soit dans un but récréatif ou suicidaire, l'intoxication aiguë par les benzodiazépines expose à des complications importantes.

La symptomatologie résulte d'une exacerbation des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines sur le SNC [58]. En l'absence d'association avec d'autres toxiques, elle se caractérise dans un premier temps par l'apparition de troubles du comportement tels que l'agitation, la désinhibition, l'agressivité ou l'ébriété. L'apparition des troubles est d'autant plus précoce que la molécule est dotée d'un effet hypnotique. Puis, l'intoxication entraîne une dépression du SNC se manifestant par une hypotonie musculaire et des troubles de la conscience pouvant aller de la simple somnolence à l'obnubilation voire au coma, généralement calme et peu profond. Le pronostic d'une intoxication aiguë exclusivement par des benzodiazépines est généralement favorable. Cependant, l'association avec d'autres psychotropes (alcool, opiacés...) très fréquente conduit à l'apparition de signes de gravité marqués et engage le pronostic vital du patient.

2.2.2.4. Substances volatiles

▪ Présentation

Les substances volatiles regroupent un ensemble de produits chimiques très diversifiés. Outre leur toxicité et les effets comportementaux qu'elles produisent, ces substances ont peu de caractéristiques communes. Néanmoins, leur type pharmacologique et leur mode de consommation ont permis de les regrouper en trois grandes catégories : les solvants (hydrocarbures aliphatiques, cycliques ou halogénés), les gaz volatils (protoxyde d'azote) et les nitrites d'alkyles (ou poppers²⁷).

²⁷ Les poppers sont des préparations liquides très volatiles contenant des nitrites d'alkyle aliphatiques ou cycliques, conditionnés dans des petits flacons de 10 à 15 ml, parfaitement adaptés à l'usage festif. Leur usage est particulièrement important chez les sujets fréquentant les espaces festifs de musiques électro et techno (free parties, clubs, rave parties, discothèques, soirées privées...). Les poppers sont également très consommés dans les établissements de nuit fréquentés par la communauté homosexuelle masculine, notamment pour augmenter les sensations orgasmiques [62].

Dans notre société, de nombreux produits en libre accès contiennent des substances volatiles [Tableau 9]. Dans le milieu médical et vétérinaire, certains gaz volatils tels que le protoxyde d'azote et l'halothane sont utilisés en anesthésie. En milieu industriel et domestique, ces substances entrent dans la composition des aérosols cosmétiques ou ménagers (antitranspirants, antiadhésifs de cuisson, désodorisants...), des colles, des peintures, des nettoyeurs ou encore des recharges de briquet. Même si elles font partie de l'environnement quotidien, elles peuvent être très dangereuses. Leurs propriétés volatiles et liposolubles en font des produits particulièrement dangereux car ils peuvent pénétrer dans l'organisme sans difficulté par voie respiratoire et induire des effets similaires à ceux provoqués par certains déprimeurs du SNC. Lorsqu'ils sont inhalés, leurs effets vont de la simple euphorie à des états de convulsions, de dépression respiratoire et de coma, pouvant conduire au décès de l'individu exposé. Pour obtenir cette sensation d'euphorie initiale, de nombreuses substances volatiles sont détournées de leur usage. En effet, l'abus de substances volatiles, également connu sous le nom d'abus de substances inhalées ou d'abus de solvants, désigne l'inhalation délibérée d'un produit volatil dans le but d'obtenir des effets psychotropes. Cette toxicomanie se rencontre surtout chez les jeunes adolescents, ce profil de consommateur pouvant s'expliquer par la légalité, le faible coût et la facilité d'obtention de la majorité des substances volatiles²⁸. Il s'agit de substances non réglementées dont l'achat est simple, ce qui explique leur usage chez les très jeunes, notamment chez les 10-15 ans [59]. L'abus des substances volatiles est différent de l'usage des autres drogues car il implique des composants contenus dans des produits en vente libre dont l'usage et la possession sont licites et donc peu visibles des services de police. Pourtant, il existe un risque de dépendance à ces substances. Les consommateurs chroniques peuvent présenter des signes physiques évidents : haleine particulière ou odeur sur la peau et sur les vêtements. Ces signes s'accompagnent d'une sécheresse péri-orale, d'engelures, de brûlures sur le visage, dans la bouche ou dans le nez et d'un œdème des lèvres. Des manifestations d'atteinte neuropsychologique (comme une confusion, une instabilité émotionnelle ou une irritabilité) et de toxicité pulmonaire (comme une respiration sifflante, un emphysème ou une dyspnée) peuvent apparaître [59]. L'exposition chronique [Tableau 10] peut également endommager la myéline, gaine protectrice de certaines fibres nerveuses dans le cerveau. Cette destruction importante est semblable à celle observée dans les maladies neurologiques telles que la sclérose en plaques et ses conséquences sont désastreuses. Toutefois, l'usage régulier est rare. La consommation des substances volatiles est généralement limitée au début de

²⁸ Les nitrites de butyle et de pentyle sont classés comme stupéfiants et sont interdits à la vente depuis 1990. Les nitrites de propyle et ses dérivés ne sont pas mentionnés dans ce décret.

l'adolescence puis elle est rapidement remplacée par l'usage d'autres substances psychoactives car l'âge et les revenus disponibles permettent l'accès aux autres alternatives.

Tableau 9 : Exemple de substances volatiles contenues dans des produits courants [63].

Composant volatil	Utilisation
Butane, isobutane, propane, DME, éther méthylique	Propergol
Chloroforme, trichlorométhane	Solvant, anesthésique
Oxyde d'éthyle, éther éthylique, éther	Solvant, starter de voiture, anesthésique
Enflurane, trifluoroéthane, halothane, isoflurane,	Anesthésiant
Essence, gazole, benzène	Carburant automobile
Hélium	Ballon de baudruche
Protoxyde d'azote	Propergol, analgésique, anesthésiant
Tétrachloroéthylène, perchloroéthylène	Solvant, dégraissant, solvant pour nettoyage à sec
Toluène, méthylbenzène, xylène, diméthylbenzène	Peintures, diluants, colles
Trichloroéthylène	Solvant, dégraissant, solvant pour nettoyage à sec, anesthésique
Nitrite d'amyle, de butyle, d'isobutyle, d'isopropyl	Poppers

L'abus de substances volatiles peut se faire de différentes façons : par *sniffing* (substance reniflée à partir d'un contenant), par *huffing* (inhalation d'un linge imprégné et placé sur la bouche ou le nez) ou par *bagging* (inhalation dans un sac placé autour de la bouche et du nez). Souvent, il faut effectuer plusieurs inhalations profondes pour obtenir des effets euphoriques « optimaux ». Le *huffing* et le *bagging* sont des méthodes privilégiées car ils permettent une forte concentration des substances. Toutefois, le mode de consommation dépend du composant volatil. Les gaz peuvent être inhalés directement à partir du contenant, comme les recharges des briquets. Les aérosols peuvent être déchargés à l'envers pour accroître l'écoulement du produit (souvent du butane) et vaporisés à travers un tissu pour mieux éliminer les composants non volatils du produit. Les solvants comme le toluène peuvent être versés sur un mouchoir ou dans un sac et la vapeur est inhalée. L'hélium, souvent acheté en cylindre auprès des magasins de ballons, peut être inhalé dans un sac plastique recouvrant la tête.

▪ Mécanisme d'action

Les substances volatiles semblent reposer sur quelques actions cellulaires semblables à celles des autres déprimeurs du SNC. Toutefois, leur mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé. L'hypothèse qui prévaut actuellement est celle d'un mode d'action similaire à celui de l'éthanol [59].

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Les signes d'abus des substances volatiles sont généralement plus subtils que ceux de la consommation des autres drogues. Les effets apparaissent et disparaissent rapidement et seule une petite quantité de la substance suffit.

Tableau 10 : Toxicité des substances volatiles.

Effets lors d'une surdose	
Arythmies, bradycardie	Dépression respiratoire
Engourdissements	Coma
Asphyxie	Syndrome de mort subite du sniffer
Convulsions	
Effets lors d'une utilisation chronique	
Comportement asocial	Insuffisance hépatique et rénale
Cécité, surdité	Manque d'énergie, perte de poids
Déficits cognitifs, troubles d'attention et de la mémoire à court terme	Psychose, troubles du comportement
Dépression, instabilité émotionnelle	Spasmes musculaires
Emphysème	Troubles cardiaques
	Troubles sanguins (leucémie)

Effets recherchés

Les utilisateurs sont à la recherche de sensations immédiates d'euphorie, d'ébriété, de désinhibition, d'hallucinations auditives, visuelles ou tactiles. Inhalées, les substances volatiles entraînent bien des effets quasi-immédiats mais d'une durée très brève (inférieure à deux minutes). L'intensité des effets dépend de la nature des substances, de la quantité inhalée et de l'existence d'une éventuelle tolérance. Les effets communs rapportés sont une sensation de vive chaleur interne, une brève bouffée vertigineuse et stimulante ainsi que des rires incontrôlés.

Effets indésirables

Dans un contexte d'usage abusif, le tableau de l'intoxication aiguë est similaire à celui de l'intoxication à l'alcool : il est dominé par l'apparition d'un syndrome ébrionarcotique où se succèdent une phase d'euphorie, une phase de perturbations sensorielles et une phase de sédation [59]. Les effets initiaux sont caractérisés par une euphorie et une désinhibition. Puis, ces sensations sont suivies d'hallucinations, d'une dépression générale avec un empâtement de la parole, des troubles de l'équilibre, des étourdissements, une désorientation, une somnolence et le sommeil dans un délai de quelques secondes à quelques minutes. Les premiers effets comprennent également une relaxation des fibres musculaires lisses à l'origine d'une vasodilatation intense et d'une accélération du rythme cardiaque. Dans le cas des poppers, leur

consommation s'accompagne souvent de nausées, de vomissements et de fortes céphalées. Leur usage peut également être responsable d'une anémie aiguë grave par méthémoglobinémie (altération des globules rouges) ainsi que d'une irritation oculaire avec perte prolongée de l'acuité visuelle par atteinte de la rétine et de la cornée.

La dépression du SNC est généralement modérée, régressant rapidement après arrêt de l'exposition. Elle est néanmoins dose-dépendante et peut aller jusqu'à la perte de connaissance et le coma en cas d'exposition massive [Tableau 10]. Les troubles observés varient selon le degré de l'hypoxie, allant de la tachycardie aux convulsions et au coma, avec un risque d'arrêt cardio-respiratoire. A cause des arythmies cardiaques, la plupart des décès chez les usagers de substances volatiles surviennent par le *syndrome de mort subite du sniffer* (SSDS ou *Sudden Sniffing Death Syndrome*) [61], caractérisé par un rythme cardiaque irrégulier et rapide, une hypercapnie et une libération soudaine d'adrénaline. La mort peut survenir en quelques minutes après une seule prise chez un individu jeune et en bonne santé. La plupart des décès dûs au *syndrome de mort subite par sniffing* sont causés par une insuffisance cardiaque. Le cœur a besoin d'oxygène et les substances inhalées l'en privent. Sans oxygène, le cœur bat de façon irrégulière et peut s'arrêter. Les substances inhalées rendent également le cœur plus sensible aux molécules libérées par le corps, telles que l'adrénaline, qui augmentent la fréquence cardiaque. Le corps libère naturellement ces molécules lorsqu'une personne a peur ou est prise au dépourvu. Si quelqu'un est surpris lorsqu'il est en train de consommer des substances volatiles, le cœur peut être submergé par ces molécules et arrêter de battre. Le décès peut également découler de comportements dangereux attribuables à la désinhibition et au sentiment d'invincibilité mais aussi de l'asphyxie et de la suffocation pendant l'inhalation par *bagging* [60]. Il n'existe pas d'antidote ni de traitement efficace contre l'intoxication aiguë aux substances volatiles.

2.2.2.5. GHB

▪ Présentation

L'acide gammahydroxybutyrique ou GHB est un dépresseur du SNC qui ralentit la respiration et le rythme cardiaque. Cette drogue de synthèse aux propriétés sédatives et amnésiantes, est classée comme stupéfiant ; son usage est interdit, à l'exception des préparations réservées à un usage hospitalier. En effet, en France, le GHB est utilisé en

médecine sous forme buvable pour le traitement de la narcolepsie (Xyrem®²⁹) et sous forme injectable comme anesthésiant préopératoire (Gamma-OH®³⁰). En raison de ses propriétés sédatives, anxiolytiques et euphorisantes, il est détourné de ses indications thérapeutiques pour une utilisation à des fins récréatives ou criminelles. Sa consommation illicite se fait presque exclusivement par voie orale mais dans de rares cas, il peut être injecté. A faibles doses, il induit un état de désinhibition proche de l'ivresse et à plus fortes doses, un état hypnotique et des amnésies. En cas d'abus, notamment si elle est associée à l'alcool ou à d'autres drogues, cette substance peut être extrêmement dangereuse.

Le GHB se présente sous forme de poudre blanche soluble, conditionnée dans des gélules ou sous forme de liquide incolore, inodore, sans goût marqué, conditionné dans de petites fioles en verre ou en plastique. Cette forme liquide très discrète le rend propice à une utilisation délictueuse (vol, agression...) ou criminelle (viol...), ce qui lui a valu la dénomination courante de la « *drogue du viol* ». En effet, le GHB peut être versé, à l'insu d'une personne, dans une boisson sans en modifier l'odeur, le goût ou l'aspect. Les personnes malveillantes qui souhaitent l'utiliser dans ce but choisissent généralement des lieux sombres et festifs où l'alcool est toléré et la vigilance est faible. Les boîtes de nuit, par exemple, représentent un terrain idéal pour droguer une personne au GHB. En plus de ses effets sédatifs qui empêchent les victimes de résister à une agression, il peut aussi entraîner une amnésie ; ainsi, une fois les effets de la drogue dissipés, la personne n'aura aucun souvenir de ce qui s'est passé.

Même si elle reste rare, la consommation chronique de GHB expose l'utilisateur à des risques aussi importants que ceux d'une consommation ponctuelle : pour lui-même (dépression, troubles de la vue, de l'humeur, de la mémoire, de la parole et du jugement, dépendance, etc.) et pour les autres (conduite automobile à risque, agressivité, etc.).

▪ **Mécanisme d'action**

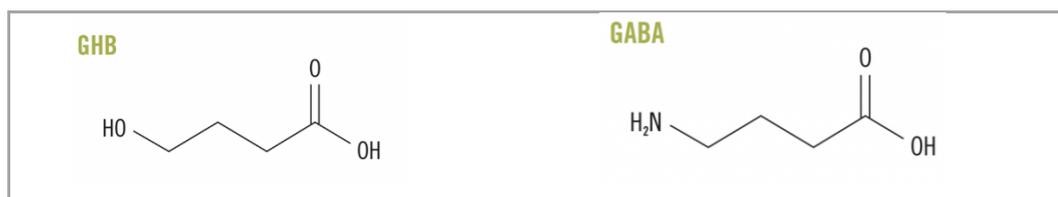
Le GHB est une substance produite naturellement dans le corps humain en très petites quantités. Il provient du métabolisme du GABA à partir du glutamate et il est distribué de façon

²⁹ Médicament orphelin utilisé dans le traitement de la narcolepsie avec une ATU renouvelable tous les cinq ans, prescrit exclusivement par les médecins spécialistes des troubles du sommeil, en raison d'une fenêtre thérapeutique étroite et du risque de détournement du médicament.

³⁰ Médicament utilisé en anesthésie avec comme indication « adjuvant anesthésique en chirurgie et en obstétrique » et en réanimation neurochirurgicale avec comme indication « sédation en neurotraumatologie » et réservé à l'usage hospitalier. Son utilisation est de plus en plus réduite avec l'apparition de nouvelles molécules en anesthésie.

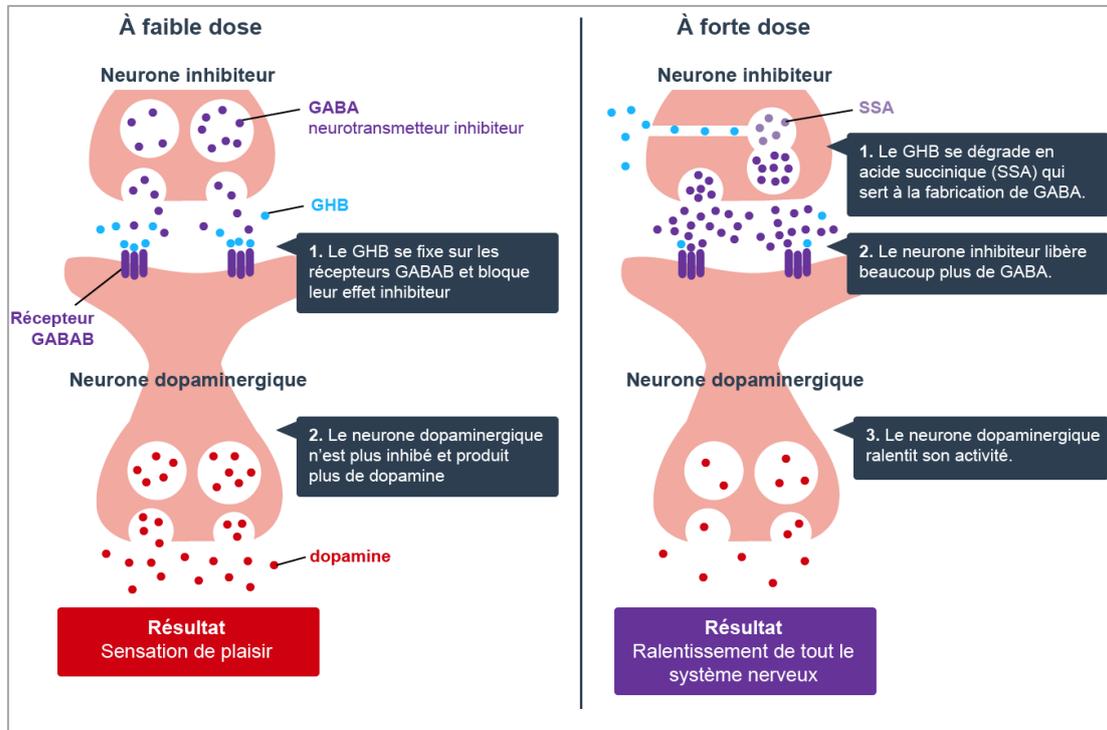
hétérogène au niveau du SNC avec les concentrations les plus élevées dans l'hippocampe, l'hypothalamus et la substance noire. Du fait de son métabolisme, le GHB a une structure chimique très proche du GABA [Figure 27], neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le SNC.

Figure 27 : Formules topologiques du GHB et du GABA. Le GHB se différencie du GABA uniquement par un substitut : il possède un groupe hydroxyle (-OH) alors que le GABA possède un groupe amine (-NH₂).



Le GHB agit sur deux types de récepteurs : les récepteurs spécifiques GHB-R et les récepteurs GABA_B [64]. Les récepteurs GHB-R sont présents au niveau de l'hippocampe, du striatum et du cortex (régions cérébrales). Leur stimulation par le GHB entraîne une inhibition de l'entrée du calcium dans le neurone, engendrant une diminution de la libération du GABA et de la dopamine. Les récepteurs GABA_B sont quant à eux, plus répandus. Le GHB exerce un effet agoniste sur ces récepteurs dont l'action est d'inhiber le neurone sur lequel ils se trouvent. Néanmoins, l'affinité du GHB pour ces récepteurs est très faible (mille fois inférieure à celle du GABA). Ainsi, les quantités de GHB endogène (de l'ordre du micromolaire) sont insuffisantes pour activer les récepteurs GABA_B et seul le GHB apporté de façon exogène va pouvoir exercer un effet. En temps normal, les récepteurs GABA_B présents sur les neurones dopaminergiques régulent leur production de dopamine. A faible dose, lorsque le GHB est ingéré, il se fixe sur ces récepteurs et joue un rôle de leurre. Les neurones producteurs de dopamine ne sont alors plus inhibés par le GABA et se mettent à produire plus de dopamine [Figure 28]. Toutefois, à fortes concentrations, le GHB va au contraire alimenter la production de GABA et ainsi stimuler les récepteurs GABA_B. En effet, l'oxydation du GHB exogène par une GHB déshydrogénase le transforme en acide succinique semi-aldéhyde (SSA), une substance qui est utilisée par le corps pour fabriquer des molécules de GABA. Ainsi, tous les neurones qui sont régulés par les récepteurs GABA_B reçoivent l'ordre de ralentir leur activité, par l'afflux plus important de GABA. Il suffit de quelques minutes pour que le GHB se diffuse dans tout l'organisme. Le psychotrope ralentit tellement le système nerveux qu'il peut provoquer des comas.

Figure 28 : Mode d'action du GHB sur le neurone dopaminergique. A faible dose, le GHB augmente la libération de la dopamine à l'origine de la sensation d'euphorie éprouvée initialement. A forte dose, il augmente la quantité de GABA, ce qui accentue l'inhibition de l'activité du neurone dopaminergique et donc la libération de dopamine.



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Initialement utilisée dans le cadre médical pour traiter la narcolepsie et comme anesthésiant, l'utilisation du GHB à des fins récréatives s'est ensuite répandue à partir des années 1950. Son absorption est rapide : les effets sont ressentis quinze minutes après ingestion *per os* et durent entre une et quatre heures. Différents effets sont recherchés par les consommateurs en fonction de la dose ingérée. A faible dose (inférieure à 1g), le GHB procure un effet relaxant, euphorisant, avec une sensation d'ivresse et de flottement. De plus en plus de consommateurs l'utilisent à leur domicile pour favoriser le sommeil ou pour induire une sensation de bien-être, de détente et d'apaisement. A cette dose, le GHB est aussi utilisé en rave-parties pour ses effets améliorant la sensation de plaisir. Une dose un peu plus forte (environ 1,5g) entrainera un effet désinhibiteur, sociabilisant et aphrodisiaque. Elle donnera à l'utilisateur l'impression d'être plus ouvert, plus compréhensif et plus proche des autres, favorisera

les rapprochements sociaux et améliorera certains aspects de la sexualité. A 2g, le GHB agira comme un puissant somnifère et pour des doses supérieures à 2,5g, il provoquera une altération de la conscience avec perte de contrôle de soi et de repère de temps. Chez certains consommateurs, le GHB à fortes doses peut être utilisé pour explorer différents états de conscience, recherchant des effets similaires à ceux des produits hallucinogènes.

Certains usagers peuvent aussi en faire un usage criminel, en l'utilisant comme agent de soumission chimique³¹. A l'insu de la victime, le GHB est alors additionné à une boisson, le plus souvent alcoolisée, car outre le fait d'en masquer le goût, l'alcool en potentialise les effets. De plus, la molécule a une demi-vie très courte, ce qui constitue un facteur limitant pour sa détection toxicologique, les victimes d'agression ne portant généralement plainte qu'après un délai de plusieurs heures ou voire de plusieurs jours. La combinaison de ces effets hypnotiques-désinhibants-aphrodisiaques-amnésiantes de cette substance évoque toute sa dangerosité et justifie sa singulière appellation de « *drogue du viol* ». L'effet recherché lors d'un mésusage peut aussi être un accroissement de la masse musculaire [65]. Le GHB est parfois utilisé chez certains sportifs en tant qu'anabolisant afin de favoriser la libération de l'hormone de croissance et de stimuler leur développement musculaire. Enfin, certains consommateurs utilisent le GHB pour améliorer les effets négatifs de la prise de drogues psychostimulantes, telles que la cocaïne ou l'ecstasy, afin d'éviter le phénomène de « *descente* ».

Les dangers de l'utilisation du GHB sont souvent méconnus mais ils sont réels. Etant illégal, il n'existe aucun contrôle sur son dosage et sa pureté. En effet, les produits vendus sous la dénomination de GHB contiennent souvent des drogues inconnues ou des excipients potentiellement toxiques. Il est donc impossible de connaître la quantité de GHB contenue dans une solution donnée. De plus, l'association du GHB à l'alcool ou à d'autres drogues est souvent banalisée. Pourtant, les effets sont multipliés et le risque d'effets toxiques s'accroît. Associée au GHB même à faible dose, une simple bière suffit à augmenter le risque de coma. Les décès signalés résultent d'ailleurs le plus souvent de la prise concomitante de GHB et d'autres drogues.

Le GHB est une drogue pour laquelle le risque de surdose est extrêmement élevé car la marge entre les quantités de GHB nécessaires pour obtenir les effets recherchés et celles entraînant des effets toxiques indésirables est très faible. Aussi, les consommateurs qui espèrent à tort profiter uniquement des effets euphorisants du produit peuvent rapidement être confrontés à d'importants effets secondaires.

³¹ La soumission chimique désigne l'administration à des fins criminelles ou délictueuses d'un produit psychoactif, à l'insu de la victime ou sous la menace.

Effets indésirables

Le principal risque lié à l'usage de GHB est ce risque de surdose car la différence entre la dose euphorisante, celle provoquant une intoxication et la dose mortelle est infime. Lorsque la dose tolérable par l'organisme est dépassée (même de très peu), les effets toxiques apparaissent et l'issue peut être fatale.

La toxicité du GHB est dose-dépendante [Tableau 11]. En effet, l'intensité des effets indésirables dépend de la quantité ingérée. Pour des quantités faibles, l'utilisateur peut ressentir des maux de tête, des vertiges et des étourdissements. Une dose un peu plus forte provoquera des nausées et des vomissements accompagnés d'une hypersalivation et des pensées inhabituelles. Une dose encore plus forte entraînera une somnolence, une confusion, des difficultés à parler, des amnésies souvent évoquées comme des « trous noirs » et une chute de la tension artérielle. Le GHB pourra également provoquer un sommeil très profond qui peut durer plusieurs heures et durant lequel la personne peut vomir et s'étouffer.

Les overdoses au GHB, communément appelées « *G-Hole* », surviendront lorsque la dose prise dépasse la tolérance individuelle, variable selon les consommateurs. Elles conduisent à un ralentissement du rythme cardiaque, à des convulsions et à une détresse respiratoire sévère. Elles entraînent également une diminution des réflexes de déglutition pouvant provoquer la mort par asphyxie en cas de vomissements ainsi qu'une perte de connaissance pouvant aller jusqu'au coma et au décès. L'utilisateur peut sortir du coma en quelques heures mais il ne garde généralement aucun souvenir de ce qui s'est passé après sa consommation. La plupart des cas de surdosages mortels surviennent lors de la prise concomitante d'alcool qui potentialise les effets toxiques du GHB³².

Deux substances, le GBL (acide gammabutyrolactone) et le 1,4-BD (1,4-butanediol) sont proches du GHB. Une fois dans l'organisme, elles se transforment en GHB. Elles ont les mêmes effets et présentent les mêmes risques que le GHB. Toutefois, leurs effets apparaissent plus lentement, ce qui amène les usagers à augmenter les doses ou à multiplier les prises. Le risque de surdosage avec ces substances est donc plus élevé, notamment chez les usagers non expérimentés. La vente au public du GBL et du 1,4-BD est interdite. Mais, ces substances ne font pas parties de la liste des stupéfiants.

³² L'alcool et le GHB agissent en synergie au niveau des récepteurs GABA-B. Cette synergie est une allostérie, la présence de l'un des composés augmente la fixation et donc l'effet de l'autre.

Tableau 11 : Effets observés lors d'une intoxication aiguë au GHB.

Effets cardiovasculaires <ul style="list-style-type: none">•Hypotension•Bradycardie
Effets respiratoires <ul style="list-style-type: none">•Dépression respiratoire•Bradypnée•Dyspnée de Cheyne-Stockes (respiration périodique avec alternance régulière d'apnée et d'hyperpnée, liée à une atteinte du centre respiratoire médullaire)
Effets sur le SNC <ul style="list-style-type: none">•Dépression•Agressivité•Amnésie•Somnolence•Hallucinations•Ataxie•Confusion
Autres effets <ul style="list-style-type: none">•Nausées et vomissements, à l'origine de pneumopathies d'inhalation et de décès par asphyxie•Hypersudation et hypersalivation•Incontinence

Chaque dépresseur du SNC fonctionne selon un mécanisme qui lui est propre, mais ils produisent tous un effet calmant. Le cerveau est engourdi et les commandes cérébrales sont ralenties. Les substances relaxent le consommateur et celui-ci est alors moins conscient de son environnement. Par cette perte de vigilance, les dépresseurs du SNC sont très souvent la cause de graves accidents.

2.2.3. PERTURBATEURS

La deuxième classe des substances psychoactives comprend les perturbateurs. Ces drogues, dites aussi hallucinogènes, peuvent être extraites de certains végétaux (hallucinogènes naturels) ou produites en laboratoires (hallucinogènes synthétiques). Ils modifient l'activité cérébrale, en particulier le fonctionnement des sens, provoquant des distorsions des perceptions visuelles, auditives et spatio-temporelles non négligeables. Les hallucinations sont souvent étranges et intenses : les couleurs semblent parler, les sons dégageraient une odeur, etc. Les usagers parlent d'une expérience semblable à celle d'un « rêve éveillé ». Le cannabis, le LSD, la kétamine et le PCP appartiennent à ces catégories de drogues.

2.2.3.1. Cannabis

▪ Présentation

Le *Cannabis sativa* est une plante annuelle de la famille des Cannabacées, très souvent utilisée pour ses propriétés psychotropes récréatives. Il est généralement fumé sous différentes formes : la marijuana (fleurs et feuilles séchées), le haschich (poudre résineuse compactée, obtenue en battant des ballots de tissus remplis de têtes de fleurs) et l'huile de cannabis (concentré issu de l'extraction d'un mélange de feuilles et de solvant) [Tableau 12]. Sous ces formes, le cannabis peut être fumé pur ou mélangé au tabac, en confectionnant des cigarettes artisanales (« joints ») ou à l'aide d'une pipe à eau³³ (« bang », narguilé). Ces accessoires qui permettent de refroidir la fumée sont des techniques considérées comme pouvant filtrer certaines particules toxiques. En réalité, ils multiplient les quantités toxiques inhalées car il faut aspirer plus profondément dans les poumons, avec tous les risques qui en résultent. Lorsqu'il est fumé, entre 15 et 50 % de produit actif passe dans le sang et l'effet dure entre quarante-cinq minutes et quatre heures. Une des techniques utilisées pour avoir un maximum d'effet est d'aspirer la fumée par plusieurs inhalations courtes (« tafs »), de l'envoyer dans les poumons et de l'y laisser un certain temps. La méthode à l'indienne se pratique quant à elle, en groupe. Elle consiste à faire tourner le joint entre les différentes personnes présentes et à expirer la fumée le plus tard possible. Le fumeur garde ainsi la fumée dans ses poumons. Toutefois, cette technique récréative n'augmente pas les effets du cannabis puisque les poumons absorbent 95% du produit actif du cannabis fumé dès les premières secondes. Retenir la fumée va simplement déposer plus de « goudron » dans les poumons.

Le cannabis est sans aucun doute le plus souvent fumé mais d'autres modes de consommation existent. Il peut être ingéré, en ajoutant des feuilles hachées ou de l'huile de cannabis à des pâtisseries (« space cakes », « beurre de Marrakech ») ou à des boissons (« green dragon », « cannabis tea », « bhang »). Néanmoins, lorsqu'il est ingéré, les effets n'apparaissent qu'au bout d'une trentaine de minutes et durent plusieurs heures. Le cannabis peut également être « vaporisé »³⁴ en chauffant légèrement la plante sans la brûler. La vapeur produite est alors inhalée, avec un effet aussi immédiat et plus puissant que le cannabis fumé. Grâce à différentes techniques, ces dernières années ont vu naître des variétés de cannabis bien plus riches en produit actif. Par des jeux de sélection, de manipulations génétiques,

³³ La pipe à eau permet de refroidir la fumée avant d'arriver aux poumons. La quantité aspirée est plus importante et les effets sont plus rapides et plus intenses qu'avec un joint.

³⁴ A l'aide d'un appareil appelé « vaporisateur », le cannabis est chauffé pour libérer ses principes actifs sous forme de vapeurs.

d'hygrométrie, de température, de lumière et de recours aux engrais, la teneur de 1% de produit actif dans les produits d'antan est passée à 20 voire 40 % dans les produits actuels. Par exemple, à la floraison de cette plante dioïque (présence de pieds mâles et de pieds femelles), certains cultivateurs coupent les fleurs mâles afin que celles-ci ne puissent plus féconder les fleurs femelles. Ces dernières évoluant sans former de graines contiennent de ce fait des taux énormes en produits actifs. Les conséquences de ces consommations restent encore largement à déterminer mais ne peuvent être que plus importantes pour les variétés de cannabis avec des taux de produit actif plus faibles.

Tableau 12 : Différentes formes de cannabis.

Formes fumées	Appellations courantes	Description	Taux de THC
Marijuana	Beuh, joint, pétard ou tarpé, marie-jeanne, cigarette magique, ganja, herbe	Fleurs, tiges, feuilles et sommités fleuries séchées	0,1 à 25 %
Haschich	Résine, shit, barrette	Poudre résineuse compactée, obtenue à partir des extrémités fleuries	10 à 30 %
Huile de cannabis	Huile de chanvre	Liquide épais goudronneux, obtenu à partir d'une extraction par solvant	60 à 80 %

Les recherches sur la dangerosité du cannabis pour les populations, bien que toujours controversées actuellement, ont conduit à son inscription en tant que drogue dans la *Convention unique sur les stupéfiants* de 1961. Ainsi, la détention, le commerce et la consommation de cannabis sont interdits dans une grande majorité de pays³⁵. Le cannabis reste, malgré cela, le produit illicite le plus largement consommé en France. Il faut noter que les dangers de sa consommation perçus par la population sont souvent en décalage avec les dangers réels. En effet, les diverses études vont à l'encontre de cette image souvent associée au cannabis, à savoir celle d'une drogue beaucoup moins dangereuse que les autres drogues illicites.

A long terme [**Tableau 13**], la consommation régulière de cannabis provoque des effets délétères sur de nombreux organes [67]. Au niveau respiratoire, un usage chronique induit des altérations majeures des voies aériennes à l'origine de bronchites chroniques, de pneumothorax et de cancers (poumons, gorge, estomac, langue). Au niveau digestif, un syndrome cannabinoïde (appelé « *hyperémèse cannabique* ») peut apparaître. Il se définit chez les consommateurs chroniques par des épisodes récurrents de douleurs abdominales, de nausées et

³⁵ La consommation de cannabis est tolérée dans certains pays (Autriche, Russie, Uruguay, Mexique, Brésil...). Cinq pays européens (Italie, Finlande, Luxembourg, Pays-Bas), le Canada et 13 états américains ont autorisés l'usage médical du cannabis.

de vomissements. Ces troubles physiques s'accompagnent également d'importantes manifestations psychiques. En effet, la consommation régulière de cannabis entraîne des troubles de la mémoire, des troubles de l'humeur ou des crises d'anxiété et de paranoïa. Un syndrome amotivationnel peut apparaître avec des signes de manque d'estime de soi, d'humeur changeante, de marginalisation, de dépression et de tendances suicidaires. La substance peut aggraver ou révéler des troubles psychotiques (schizophrénie, psychose...). Les manifestations psychotiques peuvent comprendre un syndrome confusionnel avec irritabilité, sensibilité, émotivité et agressivité, un syndrome schizophréniforme avec une attitude méfiante et défensive ainsi que d'autres troubles du comportement et problèmes de santé mentale. En outre, il est important de souligner que plus la consommation est précoce, plus les effets délétères sont importants. Par exemple, une consommation chronique de cannabis pendant l'adolescence, période où le cerveau est en plein développement, est associée à un faible quotient intellectuel à l'âge adulte et à des déficits cognitifs.

Tableau 13 : Effets nocifs causés par une consommation chronique de cannabis

Effets nocifs du cannabis à long terme	
<i>Système respiratoire et ORL</i>	Bronchites chroniques (toux, production d'expectorations, respiration sifflante), pneumothorax, emphysème, maladies parodontales, cancers (poumons, gorge, estomac, langue)
<i>Système immunitaire</i>	Altérations de l'activité des cellules Natural-Killer Inhibition de la prolifération lymphocytaire Mort cellulaire par apoptose
<i>Système gastro-intestinal</i>	Action orexigène (fringales) Syndrome cannabinoïde ou hyperémèse cannabique (épisodes récurrents de douleurs abdominales, nausées et vomissements)
<i>Manifestations psychiques</i>	Difficultés de concentration Troubles de la mémoire Troubles de l'humeur Syndrome amotivationnel (repli sur soi, marginalisation, dépression, tendances suicidaires)
<i>Toxicité pendant la grossesse</i>	Troubles de la croissance du fœtus Augmentation du risque de fausse-couches Déficits cognitifs chez les nouveau-nés
<i>Dépendance</i>	Syndrome de sevrage à l'arrêt

Depuis quelques années, cette plante millénaire a vu son histoire s'emballer à plusieurs égards : sa grande diffusion faisant évoquer le terme de pandémie, l'âge de plus en plus bas de ses consommateurs au moment du premier usage, de nouvelles techniques de production et de consommation qui accroissent la teneur en principe actif et surtout, les pressions pour obtenir sa légalisation. En effet, dans tous les pays, son statut légal est au cœur d'un débat intense entre

ceux qui la défendent comme une substance anodine et utile sur le plan médical et ceux qui la présentent comme une drogue d'une extrême dangerosité.

L'indécision autour de sa légalisation vient de la difficulté à établir un rapport bénéfique/risque précis entre son potentiel thérapeutique intéressant et la dangerosité de ses effets psychotropes. Il faut rappeler que l'usage médicinal du cannabis remonte aux premiers peuples et de nombreuses vertus lui ont été reconnues : propriétés analgésiques, antispasmodiques, anti-convulsivantes, anti-inflammatoires ou anti-vomitives (cf. §1.1). La science s'est donc tournée vers cette plante afin d'étudier les propriétés qui lui sont attribuées. La reconsidération médicale du cannabis a conduit à la commercialisation de médicaments dans plusieurs pays. Le Marinol® et le Césamet®, analogues synthétiques du THC, sont prescrits pour traiter les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie ; le Sativex® et le Cannador®, extraits du cannabis, sont prescrits comme antalgiques pour les douleurs postopératoires, les douleurs liées à la sclérose en plaques et aux cancers. L'utilisation du cannabis médical est de plus en plus tolérée dans le monde. Certains états américains, australiens et européens l'ont légalisée depuis peu. Son usage thérapeutique est aujourd'hui également autorisé en France, en restant très encadré.

▪ Mécanisme d'action

Le chanvre est une plante riche en composés. Il contient de nombreuses familles de molécules comme les terpènes, les flavonoïdes mais surtout les cannabinoïdes, famille qui le caractérise [70]. Ces principes actifs sont synthétisés dans toutes les parties vertes de la plante mais dans des proportions variables. Les pieds mâles sont aussi beaucoup moins riches que les pieds femelles. Il existe plus d'une soixantaine de cannabinoïdes dans la plante : le cannabigerol (CBG), le cannabichrome (CBC), le cannabidiol (CBD), le cannabinoïde (CBN), etc. Toutefois, le principal cannabinoïde responsable des effets psychotropes du cannabis est le Δ^9 -THC (ou Δ^9 -tétrahydrocannabinol).

Ce cannabinoïde agit sur l'organisme de manière similaire aux « endocannabinoïdes » tels que l'anandamide ou le 2-arachydonoylglycérol, cannabinoïdes endogènes qui exercent une multitude de fonctions physiologiques (fonctions motrices, mémoire, motivation, douleur, émotions, etc.) [68]. Tout comme ces « endocannabinoïdes », la plupart des effets attribués au THC sont dus à sa liaison à des sites spécifiques, les récepteurs cannabinoïdes³⁶. Ces récepteurs

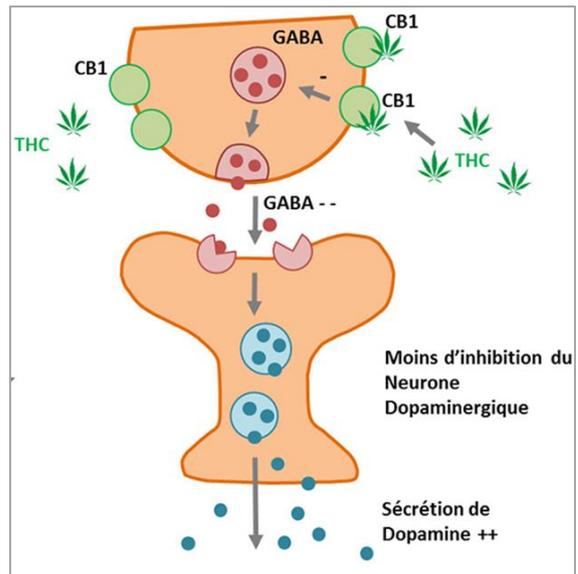
³⁶ Ensemble, les endocannabinoïdes, les récepteurs cannabinoïdes et d'autres molécules spécifiques (enzymes et protéines impliquées dans la biosynthèse, le transport et l'activation des endocannabinoïdes) forment le système cannabinoïde endogène. Ce système joue un rôle important, notamment dans la régulation de l'appétit, dans la perception des informations sensorielles ou celles relatives à la douleur ainsi que dans la coordination des mouvements.

sont de deux types : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2. Les récepteurs CB1 sont abondamment retrouvés au niveau du SNC avec une densité particulièrement forte au niveau de l'hippocampe (structure de la mémorisation), de l'hypothalamus (structure des perceptions sensorielles et de l'appétit) et du cervelet (structure de la coordination des mouvements), alors que les récepteurs CB2 sont essentiellement exprimés sur les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages, cellules natural-killer, monocytes) [67, 68]. Par cette distribution, les effets psychotropes (euphorie, vertiges, anxiété, sédation...) du THC sont attribués à son action sur le récepteur CB1, alors que ces effets immunomodulateurs sont associés à son action sur le récepteur CB2.

D'une manière générale, les récepteurs CB1 sont présents sur tous les types de neurones : neurones gabaergiques, glutamatergiques, cholinergiques, catécholaminergiques, etc. L'activation des récepteurs CB1 par les cannabinoïdes, y compris le THC, est à l'origine d'une inhibition des canaux calciques et d'une stimulation des canaux potassiques présents sur ces neurones. Ces deux mécanismes vont ensemble entraîner une diminution de la libération des neurotransmetteurs. En conséquence, l'activation des récepteurs CB1 est responsable d'une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neuromédiateurs des neurones sur lesquels ils se trouvent [68].

Cependant, le fait que l'activation des récepteurs CB1 entraîne une « mise sous silence » des synapses ne signifie pas que l'action des cannabinoïdes aboutit à chaque fois à un effet inhibiteur des fonctions cérébrales. Effectivement, cette « mise sous silence » peut se solder par un effet finalement activateur lorsque le type de neurones concernés est impliqué dans une voie inhibitrice. L'activation des cellules dopaminergiques par le THC en est un exemple. Comme pour les autres drogues, le THC active la libération de la dopamine au niveau du circuit de récompense. Les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs CB1 mais ils sont inhibés par des neurones gabaergiques qui en possèdent. En se fixant sur ces neurones gabaergiques, le cannabis va diminuer leur activité et lever l'inhibition qu'ils exercent sur les neurones dopaminergiques. La libération de dopamine est donc augmentée [**Figure 29**].

Figure 29 : Effet du cannabis sur les neurones dopaminergiques [72]. L'absorption de cannabis entraîne l'activation des récepteurs CB1 situés sur les neurones gabaergiques par le THC. Cette activation provoque l'inhibition de l'activité de ces neurones, qui ont pour fonction entre autres de réguler négativement l'activité des neurones à dopamine. En diminuant l'action inhibitrice des neurones gabaergiques, le cannabis augmente donc la libération de dopamine.



Le THC apporté par la consommation de cannabis agit donc par un fonctionnement similaire aux endocannabinoïdes via les récepteurs CB1. Toutefois, il est nécessaire de préciser une différence importante quant au mode d'activation des récepteurs CB1. Les endocannabinoïdes sont bien des médiateurs pouvant moduler différents systèmes de neurotransmission (dopaminergique, sérotoninergique, gabaergique, cholinergique, opioïdes). En revanche, ce ne sont pas des neurotransmetteurs classiques. Ils correspondent plutôt à des « messagers rétrogrades » [Figure 30]. D'une part, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques mais sont synthétisés et excrétés par exocytose, en réponse à une excitation de la terminaison nerveuse. D'autre part, ils agissent à « contre-courant » du sens de la transmission synaptique. Alors que les neuromédiateurs classiques se dirigent normalement vers l'élément postsynaptique, les cannabinoïdes diffusent dans le sens opposé, s'orientant vers l'élément présynaptique où ils stimulent les récepteurs CB1 qu'il comporte. Il s'agit d'un mécanisme particulier de régulation de l'activité du neurone pré-synaptique par le neurone post-synaptique [68].

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

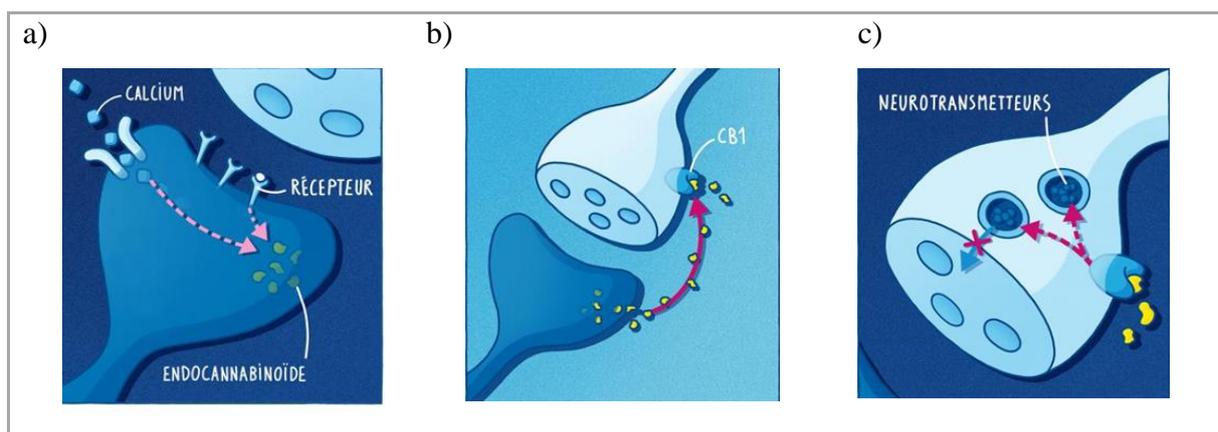
De nombreuses sensations sont recherchées à travers la consommation de cannabis, notamment les sensations de bien-être, de détente, de relaxation, d'euphorie et celles de « l'ivresse cannabique » avec la sensation de flotter ou de « planer ». L'utilisateur ressent un

extrême plaisir même pour des choses très futiles et le besoin irrésistible de bavarder et de rire sans arrêt. Le cannabis entraîne effectivement une désinhibition chez l'individu, avec une amélioration de communication et de la relation aux autres ainsi qu'une sensation d'intelligence et de créativité.

L'utilisateur peut aussi chercher une intensification des perceptions sensorielles, notamment une perception exagérée de la musique et de la lumière. Cette amplification des sensations est souvent recherchée devant un spectacle musical ou devant un film. La perception du temps et de l'espace est également modifiée : le temps et les événements semblent se passer plus lentement alors que les sons, les images et les sensations tactiles gagnent en intensité [69].

Les effets varient en durée et en intensité, en fonction du mode de consommation, des teneurs en THC ainsi que du sujet, de son état psychique et physique. Lorsque le cannabis est fumé, ses effets apparaissent au bout de quinze à vingt minutes et durent entre deux et quatre heures. Lorsqu'il est ingéré, ses effets se manifestent un peu plus tardivement, environ trente minutes à une heure après la consommation mais ils ont une durée plus longue, de quatre à six heures.

Figure 30 : « Activation rétrograde » du neurone pré-synaptique par les endocannabinoïdes produits en postsynaptique [73]. a) L'activation des récepteurs post-synaptiques et l'augmentation de calcium intracellulaire enclenchent la synthèse des endocannabinoïdes lors de l'arrivée de potentiel d'action dans le bouton présynaptique. b) Ces endocannabinoïdes produits de manière extemporanée remontent jusqu'à la terminaison présynaptique et viennent activer les récepteurs CB1. c) L'activation des CB1 permet de réduire la libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique.



Effets indésirables

Même si l'intoxication aiguë commence par un sentiment de bien-être avec euphorie et détente, des effets indésirables apparaissent après [Tableau 14] [69]. A chaque prise de

cannabis, y compris la toute première consommation, l'utilisateur s'expose à des effets nocifs : yeux rouges, sécheresse buccale avec blanchiment de la langue, sensation de faim imminente et intense (fringales), tachycardie, hypertension ou hypotension, voire infarctus du myocarde pouvant mener au décès (même chez les sujets jeunes et les sujets sans antécédent cardiaque). Ces manifestations physiques s'accompagnent de manifestations psychiques : des troubles de la mémoire immédiate, des hallucinations auditives et visuelles, une baisse de la vigilance et de la concentration avec une somnolence possible et un affaiblissement des réflexes (très dangereux lors de la conduite automobile et lors de la manipulation d'outils). Le cannabis peut également déclencher une pathologie mentale (notamment la schizophrénie) chez des personnes fragiles ou aggraver des troubles chez les personnes souffrant déjà de problèmes mentaux [70].

Tableau 14 : Effets nocifs d'une intoxication aiguë au cannabis.

<p>Manifestations physiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeux rouges • Fringales • Sécheresse buccale, avec blanchiment de la langue • Diminution des performances psychomotrices, avec diminution du temps de réaction • Tachycardie, hypertension ou hypotension artérielle, voire infarctus du myocarde
<p>Manifestations psychiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ivresse cannabique • Déconnexion de la réalité <ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la pensée, avec désorientation spatio-temporelle et troubles mnésiques - Altération des perceptions sensorielles - Hallucinations et délires - Dépersonnalisation • Baisse de la vigilance et de la concentration • Décompensation psychotique (déclenchement d'une pathologie mentale ou aggravations des troubles mentaux déjà présents)
<p>Bad trip</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crises d'angoisse, attaque de panique, crises de phobie • Paranoïa • Sensations d'étouffement • Confusion générale • Maux de tête, nausées, vomissements • Tremblements, palpitations, sueurs

Si l'absorption de cannabis crée généralement une sensation initiale d'euphorie, parfois, cette sensation est complètement absente et le cannabis génère rapidement une intoxication de type « *bad trip* ». Le *bad trip* se traduit par une déconnexion avec la réalité, des délires, des hallucinations désagréables et des troubles anxieux intenses (des crises d'angoisse, de panique, de paranoïa et de phobie, une sensation d'étouffement, une grande confusion). Ces troubles sont

accompagnés de maux de tête, de nausées, de vomissements, de tremblements, de palpitations et de sueurs. Ils accentuent également l'état d'âme de l'utilisateur au moment de la consommation : si ce dernier est dépressif, le cannabis accentue sa dépression, ce qui peut avoir des conséquences lourdes.

Ces troubles sont fréquents mais sont ressentis de manière différente d'un usager à l'autre. Ils persistent jusqu'à l'élimination du THC absorbé dans l'organisme. Le THC est l'une des substances psychoactives qui s'attardent le plus dans l'organisme car il est très lipophile et a donc un fort tropisme pour les tissus riches en lipides, notamment les tissus cérébraux [70]. La rétention du THC dans ces tissus explique que certains effets de l'intoxication puissent parfois persister deux ou trois jours.

2.2.3.2. LSD

▪ Présentation

Le LSD (ou diéthylamide de l'acide lysergique) est une substance synthétisée à partir de l'acide lysergique, alcaloïde issu de l'ergot de seigle³⁷. Appelée couramment « *acide* », cette substance semi-synthétique possède une dose active très faible, ce qui lui vaut d'être l'une des plus puissantes drogues hallucinogènes connues à ce jour. Cet hallucinogène aux effets psychédéliques³⁸ modifie intensément les sensations et les perceptions, provoquant hallucinations, fous rires incontrôlables et délires. Il est utilisé comme drogue récréative en milieu festif, notamment dans les espaces liés à la musique électronique et alternative où son image est particulièrement bonne chez les usagers. Au-delà de ses effets prisés, la substance bénéficie de la réputation de produit enthéogène emblématique des années 1960-1970. En effet, l'utilisation du LSD s'est largement popularisée durant cette décennie. Elle était fortement associée à la culture hippie des jeunes de cette époque, qui recherchaient dans sa consommation une « *symbiose mystique avec l'environnement* » [74]. Aujourd'hui, son utilisation se fait surtout dans les « raves-parties ».

A l'état pur, le LSD se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, inodore et soluble dans l'eau. Toutefois, dans le cadre toxicomaniaque, il est vendu le plus souvent sous

³⁷ L'ergot de seigle ou *Claviceps purpurea* est un champignon parasite qui atteint plusieurs types de céréales graminées (froment, seigle, avoine...).

³⁸ Les substances hallucinogènes sont habituellement divisées en sous-familles selon leur effet principal. Les hallucinogènes psychédéliques se caractérisent par des hallucinations visuelles et sonores, par des modifications de la perception de soi-même et du monde ou encore par des expériences introspectives.

la forme de petits morceaux de papiers buvards imprégnés de la substance et illustrés de dessins colorés [Figure 31]. Il existe également sous la forme d'une sorte de mine de crayon, boulette de poudre miniature de 2 à 3 millimètres de diamètre, appelée « *micropointe* » de formes et de couleurs variées (étoile, cône...) et sous la forme de gouttes (LSD dilué dans de l'eau ou de l'alcool). Au milieu des années 2000, est apparue une nouvelle forme de conditionnement appelée « *window pane* » ou « *gel* », désignant du LSD en gouttes ou en poudre, mêlé à de la gélatine et emballé dans une substance qui fond rapidement au contact de la langue. Cette forme, qui reste rare, est réputée pour être fortement dosée. Quelques textes font état de consommations par absorption oculaire (le LSD quel que soit sa forme, est placé sous la paupière) ou de consommations par voie intraveineuse. La voie orale continue cependant d'être la voie d'administration la plus courante : le LSD est avalé, sucé, mâché ou diffusé en sublingual. Même si d'autres modes de consommation existent (par injection, par inhalation ou par diffusion transcutanée), ils restent marginaux. Quel que soit la voie d'administration, les effets exacts du LSD sur une personne ne sont pas prédictibles car ils dépendent de nombreux facteurs (personnalité, état mental, humeur, environnement, dose...). Les effets peuvent être extrêmement puissants.

Figure 31 : Plaquette de LSD (Emilie Jardin, 2017). Les toxicomanes se procurent le plus souvent le LSD sous forme de papiers buvards, décorés de dessins et perforés pour pouvoir être divisés en carrés (de 7 mm chacun en général) de dose unique. Chaque feuille contient au moins 100 doses. Le caractère très volatile du LSD rend la concentration des buvards aléatoires. La répartition du produit sur le support est rarement homogène. Cette incertitude incite les usagers à redoubler de prudence car il est très facile d'ingérer une double dose aux conséquences désastreuses.



En général, l'usage du LSD n'est pas chronique car il correspond à une recherche d'expérience ponctuelle. Contrairement à d'autres drogues, le LSD n'entraîne pas de dépendance physique mais uniquement une dépendance psychologique. Toutefois, si la

consommation perd son caractère occasionnel et que les prises de LSD se rapprochent, une tolérance peut s'installer et pousser l'utilisateur à augmenter les doses pour ressentir les effets de la première prise. Ceci amène l'utilisateur à devoir espacer ses prises s'il souhaite retrouver les effets de sa dose habituelle car pour le LSD, le phénomène d'accoutumance se dissipe après quelques jours d'arrêt et la dose initialement efficace l'est de nouveau. A long terme, une consommation régulière de LSD peut entraîner une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle, une perte d'appétit, des problèmes de sommeil, des mouvements non coordonnés, de la paranoïa, des angoisses, des phobies, un état dépressif, des comportements violents et peut même mener au suicide de l'individu. Une consommation accrue peut aussi avoir des conséquences psychologiques bouleversantes comme la création de faux souvenirs ou l'instillation de fausses croyances.

Le LSD est une substance psychoactive totalement prohibée. Elle fait partie des substances placées sous contrôle international en vertu de la *Convention unique sur les psychotropes de 1971*³⁹.

▪ Mécanisme d'action

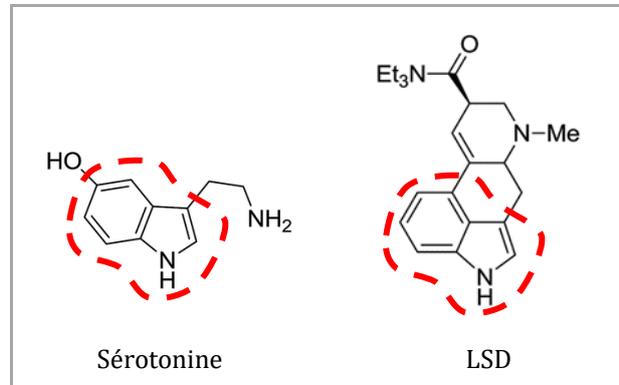
A l'heure actuelle, le mode d'action du LSD n'a pas encore été complètement élucidé. Seuls quelques points ont été éclaircis durant la dernière décennie.

Les chercheurs ont montré que le LSD possède une structure chimique qui s'apparente plus ou moins à plusieurs neurotransmetteurs, comme la sérotonine, la dopamine, la noradrénaline et le glutamate [77] **[Figure 32]**. Cette ressemblance spatiale lui permet de se fixer sur les récepteurs cérébraux destinés à ces neurotransmetteurs et d'y exercer une action agoniste. En agissant simultanément sur plusieurs réseaux neuronaux, le LSD entraîne une stimulation extrême du cerveau. Plus précisément, il agit au niveau de la fente synaptique **[Figure 33]**. Lors de la transmission du message nerveux, grâce à sa structure, il prend la place des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs respectifs. Par exemple, sa fixation sur les récepteurs dopaminergiques D2 sera à l'origine d'une sensation d'euphorie alors que sa fixation sur les récepteurs glutamatergiques sera responsable de troubles de la pensée. Parmi les neurotransmetteurs concernés, le LSD possède sa plus forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, en particulier les récepteurs de type 5HT_{2A} impliqués dans les perceptions et très présents dans les voies visuelles [75]. La fixation du LSD sur les récepteurs 5HT_{2A} est à

³⁹ En France, il a été classé sur la liste des stupéfiants suivant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants (J.O. du 07/06/1990)

l'origine de ses effets psychédéliques par augmentation de la sensibilité aux couleurs, au toucher et aux sons.

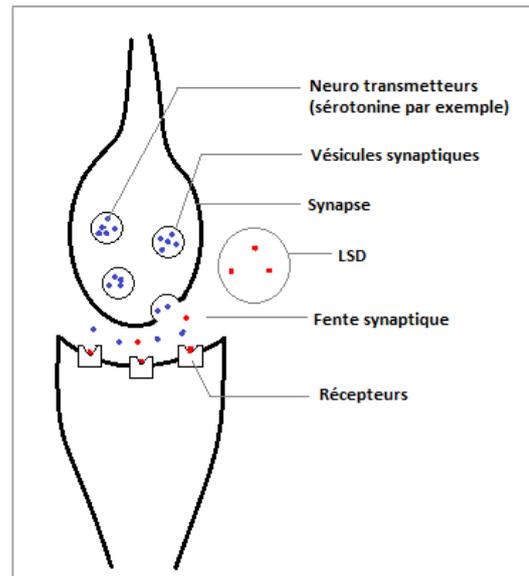
Figure 32 : Structure chimique du LSD. La molécule de LSD comporte un noyau indole (en pointillés rouges), noyau commun à d'autres hallucinogènes et à la sérotonine.



Des études récentes ont également apporté des précisions sur ce qu'il se passe dans le cerveau lorsque des usagers expérimentent les hallucinations complexes provoquées par la consommation de LSD. L'observation principale des chercheurs a été une « *hyperconnectivité* » de certaines zones cérébrales qui n'ont pas l'habitude de communiquer entre elles [76]. Physiologiquement, le cerveau est composé de réseaux indépendants qui séparent différentes fonctions, comme la vision, l'ouïe ou le mouvement. Sous l'influence du LSD, la séparation de ces réseaux se brise et le cerveau est plus « unifié ». Ce phénomène expliquerait les « *synesthésies* » (mélanges de perceptions qui conduisent à entendre des couleurs ou voir des sons) rapportées par les usagers de cette drogue. Plusieurs zones cérébrales peuvent être hyperconnectées par le LSD mais c'est en particulier le cortex visuel qui accroît le plus sa communication avec les autres régions, ce qui explique les hallucinations visuelles intenses sous LSD. Cette *hyperconnectivité* cérébrale explique aussi la sensation de ne plus être une entité singulière mais plutôt une sensation d'être mêlé aux autres et aux choses de l'environnement. Le Docteur Robin Carhart-Harris [76] qui a mené une étude sur la connectivité fonctionnelle du cerveau, explique « *qu'avec le LSD, les réseaux neuronaux perdent en partie leur intégrité. Les systèmes cérébraux deviennent moins ségrégués, et les différents réseaux commencent à se fondre les uns dans les autres. Globalement, le cerveau devient plus connecté* ».

Même s'il est maintenant certain que le LSD implique le système sérotoninergique et une *hyperconnectivité* cérébrale, il reste encore de nombreuses zones d'ombre dans la compréhension de sa pharmacologie.

Figure 33 : Action du LSD au niveau des fentes synaptiques [78]. Le LSD agit dans les synapses, au moment où le message nerveux est transmis sous la forme d'un message chimique. Le LSD ayant une structure similaire à celle de la sérotonine, du glutamate ou de la dopamine, il va prendre leur place dans les récepteurs et dérégler la transmission du message, ce qui a pour effet d'accroître la sensibilité des différents sens. Au bout de quelques heures, les molécules vont commencer à se détacher et à être évacuées de l'organisme.



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

L'éventail des personnes utilisant du LSD va de celles cherchant à « *se défoncer* » à celles recherchant une expérience « mystique ». Mais, le plus souvent, l'expérimentation du LSD concerne des individus ayant déjà une certaine habitude des drogues et souhaitant une expérience hors-norme, qui reste singulière même pour des habitués comme eux. En effet, bien que généralement polyconsommateurs, les usagers décrivent la consommation de LSD comme un voyage à part car elle est associée à un « *trip* » dont ils gardent un souvenir très précis après dissipation des effets.

Les effets recherchés sont principalement une distorsion sensorielle avec altération des perceptions spatio-temporelle, visuelle et auditive pour se déconnecter de la réalité et découvrir un monde inédit, ainsi qu'une expérience de voyage intérieur de type mystique. En effet, outre les effets psychédéliques, les usagers de LSD peuvent aussi rechercher des sensations de développement personnel, de liberté et d'harmonie intérieure.

Les premiers signes apparaissent rapidement et à de très petites doses (dès 25 µg). Lorsque le LSD est ingéré, les effets psychédéliques surviennent entre trente minutes et une heure après la prise [79]. La montée s'effectue par « paliers » et le pic est atteint dans les deux à quatre heures. Le voyage débute par une sensation d'euphorie, une sociabilité accentuée, un sentiment de paix intérieure et des perceptions sensorielles exacerbées. Les couleurs paraissent plus brillantes et les sons sont amplifiés. La réalité paraît plus belle voire idéale. Puis, apparaissent des hallucinations caractérisées par des visions kaléidoscopiques, colorées, géométriques et dynamiques ainsi que des distorsions d'objets réels (déformations de forme, de

taille, de couleur, des objets et illusions de mouvement). S'y ajoutent une distorsion du temps qui semble passer très lentement ou même s'arrêter, des *synesthésies* (comme la sensation d'entendre des couleurs et de voir des sons) et la sensation de « voir les yeux fermés ». Lorsque les yeux sont ouverts, la réalité apparaît complètement déformée et un monde irréel se crée de toutes pièces alors que d'intenses hallucinations se manifestent dès que les yeux se ferment.

Le voyage complet peut durer jusqu'à douze heures. Les effets diminuent progressivement. Certains usagers peuvent se sentir déprimés ou fatigués pendant vingt-quatre heures après la fin du « *trip* ». Une sensation de malaise peut persister pendant plusieurs jours.

Après des toxicomanes, le LSD revêt une image ambivalente. Alors qu'elle est perçue par son faible coût comme une drogue « rentable » en termes de rapport prix/effets et comme une drogue non addictive par l'absence de dépendance physique marquée, elle apparaît aussi comme une drogue difficilement maîtrisable. Car, si les sensations attendues sont souvent au rendez-vous, il est possible que chez certains consommateurs, le voyage se transforme en « *bad trip* ». En effet, la réaction au LSD est très variable et surtout imprédictible. Elle peut aller de l'extase à la terreur sans aucune véritable transition, même lors d'une seule prise. Les usagers, qui ont eu une expérience positive la première fois, peuvent avoir une expérience ultérieure négative. Les effets varient en fonction des usagers, de leur état psychologique, de leur condition physique, du contexte d'usage et de la dose ingérée. La tournure agréable ou désagréable du voyage est imprévisible.

Effets indésirables

En effet, le voyage peut mal tourner et être vécu comme une expérience très traumatisante [80]. Principal risque de l'usage du LSD, le *bad trip* de cette drogue se caractérise par un état d'angoisse, la survenue de pensées et d'hallucinations horribles, la sensation de terreur, la perte de contrôle de soi, la peur de devenir fou ou de mourir. Les jours suivant l'expérience sont marqués par des épisodes dépressifs ou une instabilité psychique. Les troubles anxieux peuvent aller jusqu'à l'attaque de panique avec un risque de suicide élevé.

Le *bad trip* n'est pas le seul effet indésirable de la consommation de LSD. Les effets secondaires sont nombreux et comprennent des effets physiques et psychiques [Tableau 15]. Des effets physiques apparaissent en premier lieu : pupilles dilatées (mydriase), hypertension, tachycardie, hyperthermie et tremblements. Ces effets physiques sont mineurs en comparaison aux manifestations psychologiques et émotionnelles qu'engendre le LSD. Les sensations et les émotions évoluent de façon plus spectaculaire. Le consommateur peut éprouver des émotions contradictoires simultanément ou passer rapidement d'un sentiment à un autre. Il croit que ses

sens se mélangent. Des sensations de dépersonnalisation et de décorporation sont ressenties. L'individu a l'impression de perdre son identité. Sa personnalité semble être remplacée par quelqu'un d'autre ou quelque chose d'autre comme un personnage fictif ou un animal. Il est aussi persuadé d'être associé physiquement aux objets environnants et parfois même, de se désintégrer. Ces sensations peuvent être très effrayantes et entraîner un état de panique car pour l'utilisateur, la situation semble lui échapper. Il peut alors essayer de fuir cet état. Il devient paranoïaque et adopte des comportements irrationnels et dangereux pour lui et pour son entourage. Sa capacité de jugement est profondément altérée : l'individu est convaincu qu'il peut voler et traverser par exemple la rue sans se préoccuper de la circulation, ceci entraînant des accidents parfois mortels. Ces crises nécessitent en général l'intervention des services d'urgences hospitaliers pour être traitées. Chez certaines personnes, le LSD peut également faire ressortir une psychose sous-jacente, aggraver un état anxiodépressif ou d'autres problèmes psychologiques ou faire naître une paranoïa. Il faut noter que le risque d'apparition de ces mauvaises réactions ne dépend pas forcément de la dose : elles peuvent apparaître avec des quantités minimales de LSD.

Tableau 15 : Effets du LSD.

	Principaux effets	Autres effets possibles
Effets physiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mydriase ▪ Hypertension ▪ Hyperthermie ▪ Tachycardie ▪ Tremblements ▪ Engourdissements, fourmillements, picotements ▪ Bad trip (crise d'angoisse, panique, suicide) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sueurs, bouffées de chaleur ▪ Sécheresse buccale ▪ Insomnies ▪ Nausées, vomissements ▪ Perte d'appétit ▪ Sensation de lourdeur ▪ Avortements, accouchements prématurés, malformations fœtales ▪ Pathologies traumatiques liées aux troubles du comportement (accident automobile, automutilation)
Effets psychiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altérations des perceptions : hallucinations visuelles et auditives, synesthésies, distorsion du temps et de l'espace ▪ Bad trip (changements d'humeur extrêmes, peur, paranoïa) ▪ Flashbacks ▪ Episodes psychotiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modification des sentiments ou de l'humeur ▪ Troubles de la mémoire ▪ Délires ▪ Dépression ▪ Anxiété

Les effets du LSD disparaissent progressivement et la « *descente* » peut être elle aussi très désagréable. Elle peut générer un sentiment de mal-être profond, un état confusionnel caractérisé par une perte du sens de la réalité, des bouffées délirantes et des angoisses, et des troubles psychiatriques graves et durables. Les cas de décès dû à une overdose de LSD sont quasiment inexistantes. Au fur et à mesure que les effets s'estompent, l'utilisateur reprend contact avec le monde extérieur. Toutefois, les états psychotiques peuvent durer jusqu'à quatre jours et d'autres effets indésirables peuvent apparaître bien après.

En effet, parmi les conséquences nocives secondaires à une prise de LSD, le phénomène le plus redouté est le « *flashback* », également appelé « *retour d'acide* » ou « *syndrome post-hallucinatoire persistant* » (de l'anglais *HPPD, Hallucinogen Persisting Perception Disorder*) [81]. Ce syndrome consiste en la réapparition partielle ou totale des hallucinations et des autres effets ressentis pendant la précédente intoxication au LSD. L'individu revit spontanément des épisodes de son voyage sous LSD et ce, sans en avoir consommé à ce moment-là. Ces troubles sont divisés en deux types : les HPPD de type I et les HPPD de type II. Les perturbations HPPD I sont généralement agréables, de court terme, réversibles et non intrusives, alors que les perturbations HPPD II sont désagréables, peu réversibles ou irréversibles, intrusives et de plus long terme. Ces *flashbacks* surviennent brutalement et se manifestent pendant quelques secondes à quelques minutes. Ils peuvent apparaître des semaines voire des mois après la consommation de LSD. Les épisodes durent peu mais peuvent se répéter. Lors de ces « *retours d'acide* », la perte de contrôle est soudaine et imprévisible, ce qui rend les *flashbacks* très accidentogènes et perturbants pour la vie sociale, professionnelle et personnelle de l'individu. Les mécanismes à la base des *flashbacks* ne sont actuellement pas encore élucidés.

2.2.3.3. Kétamine

▪ Présentation

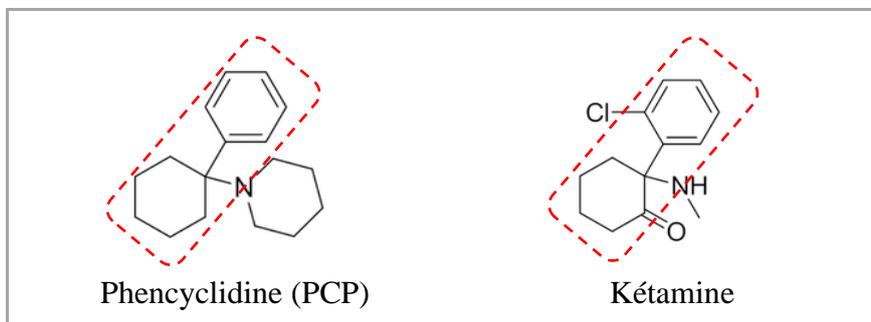
La kétamine est une substance psychotrope utilisée comme anesthésique et antalgique en milieu hospitalier et vétérinaire [Figure 34]. Cette substance est perçue comme un anesthésique original car elle n'exerce pas d'action marquée ni au niveau du cœur ni au niveau des poumons [82]. En effet, contrairement aux autres anesthésiques, elle provoque peu d'effets cardiovasculaires et maintient une respiration spontanée et efficace. Elle permet donc de réaliser certaines anesthésies sans prendre de mesures particulières pour contrôler la respiration. Ses risques respiratoires étant limités et son coût peu élevé, elle constitue un médicament de choix

en médecine de guerre et dans les situations difficiles où il n'y a pas de matériel de réanimation ou de personnel expérimenté (notamment dans les pays en développement). La kétamine se différencie également des anesthésiques classiques par son caractère « dissociatif », qui sépare l'activité du cortex frontal de celle du reste du cerveau et qui peut être responsable de rêves et d'hallucinations lors de la période de réveil. Même s'ils peuvent être atténués par l'administration d'autres médicaments, ces effets psychotropes gênants ont réduit son usage en anesthésie [83]. Toutefois, depuis quelques années, la kétamine fait l'objet de nombreuses recherches dans un autre domaine, celui de la dépression [84, 85]. Les recherches se sont récemment approfondies et son effet antidépresseur a été confirmé par plusieurs études⁴⁰.

En dehors de ses usages médicaux, la kétamine est une substance strictement prohibée, en raison du détournement qu'elle connaît depuis les années 1970. Alors que ses effets hallucinogènes et dissociatifs restreignent son utilisation médicale, ils vont au contraire, attirer dès le début de sa commercialisation, les amateurs d'expériences nouvelles. La kétamine est à l'origine de sensations euphorisantes et étranges procurant un vécu ludique hors du commun, très recherché par les fêtards. Son usage illicite se développe surtout autour de la culture techno dans les discothèques, les technivals et les free-parties. Si les premières expérimentations se font le plus souvent dans un espace festif, une grande partie des usagers préfèrent consommer dans des lieux privés où il leur sera plus facile de gérer les effets. La kétamine qui circule dans ces soirées provient soit du détournement des stocks des médicaments hospitaliers et vétérinaires, soit de laboratoires clandestins [Figure 34]. Elle peut être achetée directement sous forme de poudre blanche prête à priser, sous forme de comprimés ou de gélules ou dans la majorité des cas, sous forme liquide. Celle-ci sera par la suite transformée en poudre de manière artisanale, en la chauffant au bain-marie, au micro-ondes ou dans une poêle. Les consommations de kétamine s'effectuent presque toujours par voie nasale, en inhalant la poudre obtenue. Elle peut cependant être fumée, injectée ou bue, bien que ces modes de consommation restent rares.

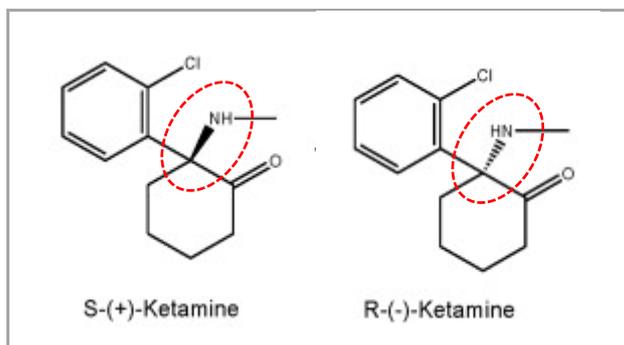
⁴⁰ La kétamine semble être un outil prometteur dans la prise en charge de la dépression par son mode d'action différent des autres molécules antidépresseurs commercialisées, qui ont toutes quasiment le même mécanisme. Celui de la kétamine, lié à sa fixation sur les récepteurs glutamatergiques NMDA, lui permettrait d'agir en quelques heures contrairement aux antidépresseurs classiques qui demandent 4 à 6 semaines, et d'avoir ainsi un effet anti-suicide immédiat et inédit dans le milieu pharmaceutique. Pour l'instant, seuls les Etats-Unis autorisent la kétamine comme antidépresseur. Elle y est commercialisée en spray nasal, sous le nom de Spravato® (Laboratoires Janssen), depuis mars 2019. [Etude publiée en 2009 dans le *Journal Biological Psychiatry*]

Figure 34 : Molécules de la phencyclidine (PCP) et de kétamine. La kétamine est dérivée de la phencyclidine (en pointillés rouges, leur noyau commun). L'un et l'autre sont de puissants anesthésiques avec un pouvoir psychodysléptique hallucinogène important. La kétamine est moins puissante et moins toxique que le PCP car sa structure est moins affine pour les récepteurs.



Encore marginale sur le marché français de la drogue jusqu'au début des années 2000, sa consommation se développe depuis à une vitesse rapide, notamment chez une nouvelle génération de « *teufeurs* » qui considèrent la kétamine comme une « *substance moins chère et moins addictive que la cocaïne, moins puissante et moins incapacitante que le LSD* », et qui banalisent son usage [84]. Pourtant, si la kétamine est jugée sûre en milieu médical, ce n'est pas le cas lorsqu'elle est utilisée à des fins récréatives. Dans les milieux toxicomanes, des usagers affirment même que pour la kétamine : « *c'est pile ou face, soit on l'encaisse, soit on en crève* » [84]. Lorsque son usage n'est pas encadré, cette substance représente un réel danger pour les consommateurs car ses effets sur la santé sont aussi nombreux que graves. En général, l'usage de la kétamine correspond à la recherche d'une expérience ponctuelle. Néanmoins, il peut devenir compulsif, et chez ces usagers réguliers, les dommages peuvent être irréversibles. A long terme, la vessie est un des organes les plus touchés. Lorsqu'elle est consommée de manière régulière, la kétamine se cristallise peu à peu dans la vessie et entraîne un syndrome vésical grave caractérisé par des lésions importantes de la vessie, une inflammation sévère des voies urinaires et des symptômes d'incontinence, et pouvant évoluer vers une insuffisance rénale. Les consommateurs réguliers développent également une forte tolérance (réversible après quelques jours d'arrêt) et une dépendance essentiellement psychologique. Cette dépendance peut être difficile à gérer dans le cas de la kétamine car sa disponibilité, dépendante de petits trafics non organisés, est très variable. Cette disponibilité aléatoire, « *selon les arrivages* » conditionne largement le niveau de consommation. La puissance, l'étrangeté et l'imprévisibilité de certains des effets mettent également des limites à l'élargissement de la consommation de kétamine [Figure 35].

Figure 35 : Enantiomères de la kétamine. La kétamine peut se présenter sous forme de deux énantiomères⁴¹ : la kétamine S est plutôt psychédélique et la kétamine R, plutôt anesthésiante [83]. Dans la kétamine médicale, ces deux formes sont généralement présentes en proportions équivalentes (mélange racémique) alors que ce n'est pas forcément le cas pour la kétamine clandestine qui comporte souvent plus de kétamine S. L'utilisateur est rarement informé de l'origine de la kétamine qu'il achète, si bien qu'à quantités égales, la puissance de la kétamine varie d'un produit à l'autre selon sa provenance.



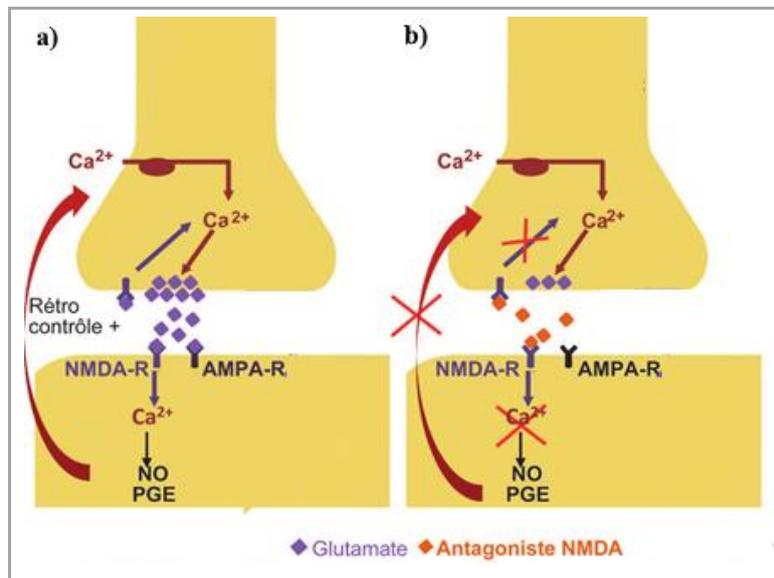
▪ Mécanisme d'action

Pharmacologiquement, la kétamine interagit avec plusieurs types de récepteurs tels que les récepteurs opioïdes μ et κ . Mais, l'essentiel de son action pharmacologique se situe au niveau des récepteurs glutamatergiques NMDA [82]. Ces récepteurs sont présents sur presque toutes les cellules du SNC et particulièrement sur les structures impliquées dans la nociception. La kétamine possède une forte affinité pour ces récepteurs, sur lesquels elle agit comme un antagoniste non compétitif. En effet, en se fixant sur les récepteurs NMDA, elle inhibe l'action du glutamate, aminoacide exciteur le plus abondant du cerveau. C'est cet antagonisme à la transmission glutamatergique qui serait responsable des effets anesthésiques, amnésiques, dissociatifs et hallucinogènes de la kétamine.

Les mécanismes exacts des effets de la kétamine ne sont pas encore entièrement compris. De nouvelles études ont montré que l'effet dissociatif de la kétamine résulterait d'une séparation fonctionnelle entre le système limbique et le reste du cerveau. Elle activerait le système limbique et déprimerait les autres structures cérébrales. Les afférences affectives et émotionnelles qui composent la perception douloureuse seraient alors déconnectées. La kétamine est connue pour affecter un large éventail des processus cellulaires, il est donc très probable que d'autres mécanismes contribuant à ses effets seront découverts par la suite.

⁴¹ Des énantiomères correspondent à deux formes non superposables d'une molécule, la configuration moléculaire de l'un étant l'image de l'autre dans un miroir.

Figure 36 : Mécanisme d'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA (Le Bars D, Willer JC (2004) Physiologie de la douleur. Encyclopédie Médico-Chirurgicale). Le récepteur NMDA est un récepteur-canal activé par différents agonistes, notamment le NMDA, l'aspartate et le glutamate qui sont impliqués entre autres dans la nociception et la mémorisation. Il est présent sur les neurones pré et post synaptiques. a) A la suite d'un message nociceptif, le glutamate est libéré dans la fente synaptique. Il va se fixer sur les récepteurs NMDA postsynaptiques et les activer, induisant alors l'entrée de calcium dans le neurone postsynaptique. Mais, il se fixe également sur les récepteurs pré-synaptiques, ce qui favorise sa propre libération. Par ailleurs, par une cascade de réactions, le calcium entré va induire la synthèse de molécules nociceptives telles que le monoxyde d'azote (NO) et les prostaglandines (PGE). Le NO et les PGE vont à leur tour diffuser vers le neurone présynaptique et favoriser l'entrée de calcium, par rétrocontrôle positif. Ces mécanismes permettent la transmission de la sensibilisation. b) Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, la kétamine possède un site de fixation distinct de celui des agonistes. Lorsqu'elle est présente, la molécule se fixe sur le récepteur, entravant alors l'action du glutamate. Elle empêche l'entrée de calcium et le rétrocontrôle, ce qui inhibe la propagation des phénomènes de sensibilisation.



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Associant effets anesthésiants, hallucinogènes et dissociatifs, la kétamine est une drogue puissante qui attire les amateurs de sensations étranges et fortes souhaitant « *aller plus loin* » [86]. En effet, la principale motivation des consommateurs est l'expérimentation d'un voyage hors du commun que promet la kétamine. Dans cette perspective ludique, les sensations recherchées sont les hallucinations, l'euphorie, l'anesthésie mais surtout l'effet de dissociation du corps et de l'esprit, caractéristique de la kétamine. Les sujets perdent leur sensibilité

corporelle et ont l'impression de flotter hors de leurs corps. Ils évoquent l'accès à la « *kétosphère* », sorte de monde imaginaire que seule une partie des consommateurs de kétamine peut atteindre, les « *ket-riders* ». En augmentant les doses, ils souhaitent ensuite pousser le voyage jusqu'aux frontières de la mort, pour tenter de découvrir les expériences supposées de mort imminente, les « *Near Death Experiences* », extrêmement dangereuses.

La kétamine peut également être détournée par des « *psychonautes* » ou « *explorateurs de l'esprit* », pour qui elle possède une fonction mystique. Selon eux, elle permettrait d'accéder à un univers spirituel, à travers lequel il est possible de réaliser une introspection, de se régénérer, de résoudre des problèmes personnels, d'atteindre des connaissances cachées sur soi et sur le monde.

La kétamine peut aussi être utilisée comme produit secondaire, l'objectif de la consommation étant d'assurer la régulation d'une autre substance psychoactive. Elle permet notamment de faciliter la descente des produits stimulants comme les amphétamines. Les mélanges avec d'autres produits sont fréquents mais le but de l'association est parfois différent. Par exemple, le mélange cocaïne – kétamine, plus communément appelé *Calvin Klein* est utilisé non pas pour assurer la descente de la cocaïne mais pour atténuer les effets psychodysléptiques de la kétamine.

La kétamine est aussi décrite comme ayant la capacité de « *bien finir la soirée* », elle est utilisée pour « *refermer la parenthèse festive* » [86]. Les prises ont alors pour but de créer une sorte de « *sas de décompression* » qui facilite le retour vers la vie quotidienne.

Enfin, grâce à son faible coût, la kétamine peut également revêtir un intérêt économique et pratique, mis en valeur par certains consommateurs qui souhaitent dépenser peu pour obtenir des effets puissants et rapides, avec peu de dépendance [Tableau 16].

Tableau 16 : Délai d'apparition et durée des effets de la kétamine selon de mode de consommation.

Modes de consommation	Délai d'apparition des effets	Durée des effets
<i>Inhalation (sniff)</i>	5 à 10 min	1 à 2 h
<i>Ingestion</i>	20 à 30 min	4 h
<i>Injection intraveineuse</i>	Quelques secondes	10 à 25 min
<i>Injection intramusculaire</i>	2 à 4 min	1 h

Les raisons qui poussent à la consommation de la kétamine sont ainsi nombreuses mais les effets obtenus sont aléatoires. Il existe souvent une certaine inadéquation entre les effets recherchés et ceux qui sont ressentis. Une même dose prise par la même voie peut donner une expérience différente et il est impossible d'être sûr de partir dans la « *kétosphère* ». Lorsque les

effets tardent à se manifester, les usagers ont tendance à adopter une forme de consommation très dangereuse, *le binge*. Il s'agit d'une consommation compulsive et abusive par « *session* » : l'utilisateur répète les prises au fur et à mesure que les sensations de la prise précédente s'estompent, pendant une nuit, voire plusieurs jours. Toutefois, même à doses élevées, l'obtention des effets recherchés reste incertaine. Seules les conséquences néfastes vont s'accroître [Tableau 17].

Tableau 17 : Effets secondaires de la consommation récréative de kétamine en fonction de la dose.

	Doses faibles à modérées	Doses fortes	Surdoses
Système cardio-vasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Tachycardie Hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> Tachycardie Hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque AVC, anévrisme Coma, décès
SNC	<ul style="list-style-type: none"> Modifications psychosensorielles et de la perception du temps Sédation Confusion Troubles de l'élocution Propos incohérents 	<ul style="list-style-type: none"> Hallucinations, délires Amnésie K-hole, bad trip Comportements irrationnels Crise de panique Décorporation 	<ul style="list-style-type: none"> Dépression Amnésie Troubles anxieux Troubles psychiatriques Paralysies temporaires Baisse de l'acuité visuelle Asthénie
Système respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> Troubles du rythme respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> Dépression respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> Dépression respiratoire
Autres	<ul style="list-style-type: none"> Incoordination motrice Rigidité musculaire Chutes, blessures, traumatismes liés à l'effet anesthésiant 	<ul style="list-style-type: none"> Nausées, vomissements 	

Effets indésirables

Même s'il existe une grande variabilité dans les effets selon la personne, le contexte et la dose, l'intoxication aiguë à la kétamine progresse en général par « paliers » [87]. A faibles doses, la kétamine procure un sentiment d'apaisement, d'euphorie ainsi qu'une perte de sensibilité. La montée est forte et rapide. Les sens sont endormis et l'utilisateur devient indifférent à la douleur. Cet effet anesthésiant est extrêmement dangereux car le consommateur est plus vulnérable aux chutes, aux blessures et autres accidents potentiellement graves. Le corps étant insensible à la douleur, il n'y a plus de signal d'alarme qui lui permet de réagir face au danger. L'anesthésie provoquée par la kétamine entraîne aussi la perte de la sensation physique du corps. Le sujet se sent cotonneux et a l'impression de flotter. Le corps ne semble plus répondre aux commandes. Il devient engourdi et a du mal à se mouvoir. La coordination difficile des

mouvements donne chez le consommateur une démarche qualifiée de « robotique ». A ce stade, la kétamine commence à modifier les perceptions sensorielles, notamment des troubles de la vision, des couleurs intensifiées et des distorsions de sons.

En augmentant les doses, le sujet évolue ensuite vers de puissantes hallucinations et une désorientation spatio-temporelle très marquée. Le temps semble s'arrêter, l'individu a l'impression de voir le monde comme s'il regardait un film. Peuvent aussi apparaître des idées délirantes et des symptômes physiques notoires comme une forte accélération de la fréquence cardiaque, des nausées et des vomissements pouvant entraîner un risque d'étouffement par fausse route. Mais, l'effet le plus extrême de la kétamine est la décorporation, qui correspond à une dissociation totale entre le corps et l'esprit. L'utilisateur est complètement déconnecté du monde réel, il a l'impression de « *planer* » au-dessus de son corps. La décorporation est souvent vécue comme une expérience de mort imminente. Ces expériences se produisant à fortes doses peuvent être mal vécues et le voyage peut se transformer en « *k-hole* ». Ce phénomène qui s'apparente au *bad trip*, est une sorte de trou noir caractérisé par un état pseudo-comateux avec une activité psychique intense mais une immobilité physique, une perte d'identité et de contact à la réalité, des visions cauchemardesques et la peur de ne plus pouvoir réintégrer son corps. Le « *k-hole* » peut conduire à un état de panique, au coma voire à l'arrêt cardiaque. De l'extérieur, l'individu paraît inconscient, ne répondant plus à aucun stimulus. Cette expérience traumatisante peut également être suivie de phases d'anxiété et de dépression et même déboucher sur des tentatives de suicide et des troubles psychotiques durables. Au réveil, la *descente* est connue pour être particulièrement difficile. Les troubles cognitifs et perceptuels s'amendent progressivement mais psychologiquement, les usagers rapportent la grande difficulté de réintégrer le monde réel. Ils sont choqués, désorientés et envahis de sentiments angoissants et dépressifs. La *descente* peut durer plusieurs jours.

Pour des doses encore plus élevées, le risque d'overdose est possible. Une dépression respiratoire et des défaillances cardiaques peuvent se manifester et être à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux. L'intoxication peut aller jusqu'à l'arrêt des fonctions vitales.

2.2.3.4. PCP

- **Présentation**

La phencyclidine ou PCP (pour *PeaCe Pill*) est un hallucinogène puissant et particulier, car elle agit à la fois comme un perturbateur, un dépresseur et un stimulant du SNC. Elle était

initialement utilisée comme anesthésique général dans les années 1960. Ses propriétés anesthésiques de type « dissociatif » se rapprochaient de celles de la kétamine. Ce médicament était aussi apprécié pour sa capacité à fournir une anesthésie et une analgésie sans provoquer de dépression cardiorespiratoire. Toutefois, ses effets secondaires puissants et durables (notamment des hallucinations, des amnésies et des psychoses) l'ont rendu inadapté à cet usage médical. Le danger que la PCP représentait étant trop important pour les patients, elle a définitivement été retirée du marché en 1967. Malgré cela, cette drogue continue à être fabriquée illicitement dans des laboratoires clandestins et vendue sous le nom de « *poussière d'ange* » ou de « *mess* » pour un usage récréatif. Elle se présente comme une poudre blanche cristalline à l'état pur ou colorée lorsqu'elle est associée à des colorants. Elle est généralement fumée après avoir été appliquée sur des feuilles végétales telles que du persil, des feuilles de menthe, du tabac ou du cannabis. Elle peut également être inhalée, ingérée sous forme de comprimés ou injectée par voie intraveineuse.

La PCP est l'une des drogues les plus dangereuses. Ses effets sont dévastateurs : ils peuvent causer des dommages physiques et psychologiques irréversibles dès la première prise. Elle peut par exemple entraîner la perte de réflexes naturels du corps comme les battements du cœur ou le besoin d'uriner, provoquer des lésions irréparables au cerveau, diminuer les capacités de mémorisation, et faire apparaître ou aggraver des troubles psychiatriques (troubles anxieux, dépressifs ou psychotiques). De nombreux accidents (des traumatismes, des noyades, des meurtres et des suicides) lui ont été imputés. D'ailleurs, la PCP est appelée « *la drogue du zombie* » depuis certains faits divers survenus aux Etats-Unis. En effet, grâce à ses propriétés anesthésiantes très puissantes, certains consommateurs ne se sont pas rendu compte qu'ils avaient été grièvement blessés ou qu'ils avaient perdu un membre. Cette drogue a également entraîné chez un autre consommateur, un délire psychotique le menant à tuer et à manger sa compagne.

Comme la kétamine, la PCP n'est pas très addictive mais une dépendance psychologique et une tolérance peuvent se développer rapidement. En cas d'utilisation chronique, les consommateurs peuvent présenter des troubles du sommeil, une anorexie, une dépression associée à un risque suicidaire, des troubles de l'attention, des troubles mnésiques et des troubles psychiatriques de type schizophrénique.

▪ Mécanisme d'action

La kétamine et la PCP partageant des structures moléculaires très proches, leurs modes d'action sont eux aussi voisins. Mais, tous les mécanismes de la PCP n'ont pas encore été élucidés. Pour l'heure, il est certain que la PCP implique de nombreuses voies cellulaires comme les systèmes dopaminergiques et noradrénergiques mais surtout le système glutamatergique. Pour les deux premiers systèmes, elle inhibe la recapture de la dopamine et celle de la noradrénaline, augmentant leur production et ainsi leurs effets. Pour le système glutamatergique, elle agit pareillement à la kétamine, comme un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA [88]. Ses effets sont plus puissants que ceux de la kétamine car la substance présente une affinité structurale plus importante pour ces récepteurs. Toutefois, contrairement à la kétamine, la PCP possède une interaction majeure avec un autre type de récepteurs, les récepteurs sigma [89, 90]. Leur rôle n'est pas connu précisément, ils seraient notamment impliqués dans les syndromes schizophréniques et dépressifs.

▪ Effets lors d'une prise aiguë

Effets recherchés

La phencyclidine est une drogue recherchée pour sa capacité à induire des sensations de bien-être, de désinhibition, de toute-puissance, de force surhumaine, accompagnées d'une sensation de détachement de la réalité. Les effets apparaissent en général en cinq minutes et atteignent leur maximum trente minutes après la prise. Le consommateur se sent tout d'abord euphorique, dans un état d'ébriété similaire à l'ivresse alcoolique et associée à un sentiment d'irréel, une distorsion du temps et de l'espace. Puis, des hallucinations visuelles et auditives se manifestent. Mais, en augmentant les doses, le consommateur cherche à atteindre le fameux effet dissociatif, semblable à celui provoqué par la kétamine. L'expérience dure en général de quatre à six heures, bien que des effets résiduels persistent plusieurs jours.

La PCP est aussi appréciée pour son prix peu élevé et sa facilité de synthèse. Cette accessibilité fait qu'il est très souvent introduit dans d'autres drogues, comme agent de coupe ou pour amplifier leurs effets.

Effets indésirables

La PCP est connue pour provoquer un grand nombre d'effets néfastes, tant sur le plan physique que mental [**Tableau 18**]. Toutes les fonctions physiologiques peuvent être affectées.

De plus, la PCP est un produit à marge étroite : l'écart entre la dose qui provoque un effet psychédélique agréable et la dose où la personne perd la maîtrise de son état est faible. Les effets dépendent donc essentiellement de la quantité [88, 92]. A faible doses, la PCP agit comme un stimulant, provoquant un état d'excitation plaisant. Le consommateur est euphorique et agité mais il développe surtout le sentiment de posséder une force surhumaine. A ce stade, des symptômes physiques se manifestent également avec une incoordination motrice, des difficultés d'élocution, un nystagmus caractéristique, des sueurs, une forte hypertension artérielle et une diminution des réflexes naturels. L'intoxication progresse ensuite avec tous les membres qui commencent à s'engourdir. C'est le puissant effet anesthésiant et analgésique du PCP qui apparaît. Rapidement, il réduit fortement la sensibilité et la perception de la douleur. Pour l'individu, cet état alliant anesthésie, analgésie et sentiment de toute-puissance, est extrêmement dangereux. De nombreuses démonstrations de force surprenantes ont été signalées chez les usagers sous l'influence de PCP, avec des comportements irrationnels et violents, menant parfois à des meurtres, des suicides ou des actes d'autodestruction (comme le fait de s'arracher les dents ou les yeux). A des doses plus fortes, la PCP devient hallucinogène. Les hallucinations sont puissantes et accompagnées d'une désorientation spatio-temporelle, de pensées désordonnées, d'un sentiment de détachement à la réalité et de symptômes ressemblant à ceux de la schizophrénie (notamment les délires et la paranoïa). Les problèmes psychologiques, tels que l'anxiété, la paranoïa, la dépression et les troubles psychotiques, peuvent persister jusqu'à un an après la prise. Comme le LSD, des phénomènes de *flash-back* sont possibles [91]. A doses élevées, la PCP se comporte comme un sédatif et fait plonger le consommateur dans un coma avec convulsions, fièvre, hypersalivation et hypotension. Les décès résultent généralement d'un arrêt cardiaque ou respiratoire, d'hémorragies cérébrales causées par l'hypertension, des complications rénales ou des conséquences des comportements violents.

Tableau 18 : Toxidrome de l'intoxication à la phencyclidine

Toxidrome classique de l'intoxication au PCP	
▪ Anesthésie	▪ Hypertension/Hypotension
▪ Analgésie	▪ Comportement violent
▪ Nystagmus	▪ Regard fixe
▪ Sueurs	▪ Symptômes schizophréniques
▪ Rougeurs	▪ Etat dissociatif
▪ Engourdissement	▪ Hyperventilation
▪ Tachycardie	▪ Convulsions
▪ Pensées désordonnées	▪ Coma

2.2.3.5. Hallucinogènes naturels

▪ Présentation

Les principales substances hallucinogènes naturelles consommées sont contenues dans les champignons hallucinogènes. Les plantes hallucinogènes comme la *Salvia divinorum*, le *Datura stramonium*, l'ayahuasca, l'iboga, la rose des bois ou le peyotl connaissent une consommation nettement plus marginale. En France, la plupart des principes psychoactifs renfermés dans ces hallucinogènes naturels sont inscrits sur la liste des stupéfiants, à l'exception de la « salvinorine A » présente dans la *Salvia divinorum*. La variété la plus courante des champignons hallucinogènes est la famille des psilocybes, famille caractérisée par une petite taille et un chapeau conique en forme de voûte et comportant plus d'une centaine d'espèces.

Depuis quelques années, la consommation de ces drogues naturelles connaît un regain d'intérêt. Leur usage récréatif s'inscrit principalement dans une recherche d'expériences nouvelles et sensationnelles chez les jeunes. En 2017, 5,9 % des 18-25 ans et 9 % des 26-35 ans déclaraient avoir déjà expérimenté au moins une fois les « champignons magiques » [93]. Leur usage peut également s'inscrire dans un cadre de pensée particulière qui prône la sacralisation de la nature et qui considère que tout ce qui vient de la nature est forcément bon et meilleur que ce qui est créé par l'homme, en l'occurrence ici meilleur que les drogues de synthèse. Le caractère naturel des champignons hallucinogènes leur octroie souvent à tort l'image de drogues inoffensives. Ces dernières années, le goût pour ces « drogues écologiques » a surtout été développé par les adeptes du « néochamanisme »⁴². Ces derniers affirment que les produits naturels peuvent soigner les maux du corps et de l'esprit en utilisant les savoirs ancestraux et qu'ils sont dénués de risques [94]. Pourtant, la consommation de psilocybes n'est pas aussi sûre que sa réputation le suggère car leurs effets peuvent directement ou indirectement entraîner le décès ou de sévères traumatismes. Plusieurs cas mortels ont été rapportés dans la littérature médicale. La dernière publication datant de 2018 relate le cas d'un jeune homme lyonnais de 18 ans qui s'est tué en se jetant de son balcon. Lors d'une soirée entre amis, il a consommé des psilocybes « pour vaincre sa timidité » mais est devenu anormalement agressif et incontrôlable, jusqu'à ce qu'il se défenestre⁴³[95].

⁴² Phénomène en vogue, le « néochamanisme » fait référence à un mouvement occidental qui tente de créer une nouvelle forme de chamanisme au sein des sociétés modernes dans un but annoncé comme « thérapeutique ». Il prône le développement des « pouvoirs » personnels, par le biais d'une introspection spirituelle et de l'action de la nature. Toutefois, même il s'inspire du chamanisme traditionnel, il en modifie beaucoup les codes, notamment en exploitant les rituels à des fins commerciales.

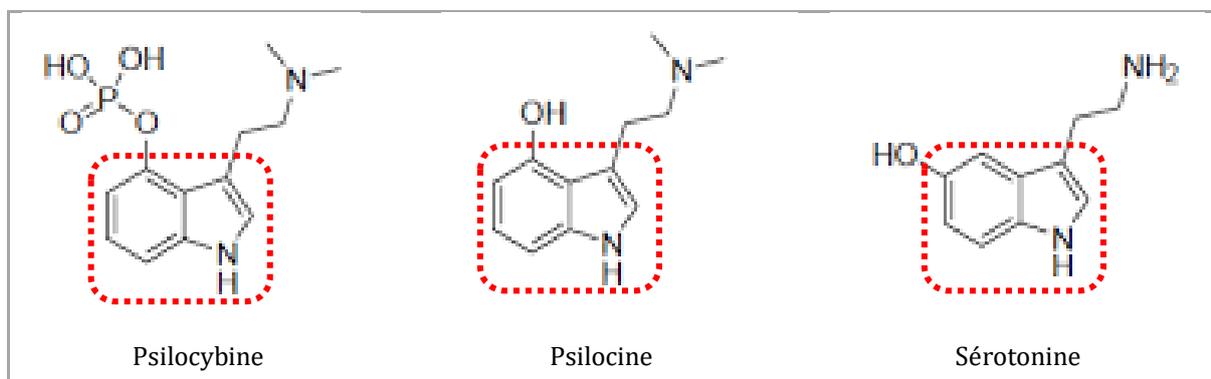
⁴³ Le jeune homme n'avait pris aucune autre substance psychoactive. Le comportement inexplicable ayant conduit à la chute mortelle est donc lié sur le plan toxicologique à la seule influence des champignons hallucinogènes.

Comme pour ce jeune homme, la consommation de psilocybes se fait en général de manière occasionnelle lors de soirées festives entre amis. Malgré leur goût désagréable et leur apparence souvent répulsive, les champignons sont consommés par voie orale, crus, séchés, cuits ou en infusion. Pour s'approvisionner, il n'existe pas réellement de réseaux structurés contrairement aux autres substances psychoactives : les produits proviennent en général de la cueillette automnale, de l'achat à des « petits producteurs » ou par Internet. Il y est également possible d'acheter des seringues de spores qui sont accompagnées du nécessaire pour les cultiver soi-même ou des bacs pré-ensemencés qu'il suffit d'arroser. Ces cultures en hydroponie permettent aux usagers de disposer de champignons toute l'année.

▪ Mécanisme d'action

La psilocybine est la principale substance psychoactive des champignons hallucinogènes. Après ingestion, la psilocybine est transformée en une forme pharmacologiquement active, la psilocine, elle-même également présente dans le champignon mais en quantité inférieure. La psilocybine et la psilocine ont toutes les deux une structure proche de celle de la sérotonine [Figure 37]. Grâce à cette similitude, la psilocine agit comme un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques, en particulier les sous-types 5HT_{1A}, 5HT_{2A} et 5HT_{2C}. Les effets hallucinogènes des psilocybes sont causés majoritairement par cette action sur la transmission sérotoninergique [96].

Figure 37 : Molécules de psilocybine, psilocine, sérotonine. Ces molécules possèdent toutes un noyau indole (en pointillés rouges).



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

L'usage des psilocybes comprend plusieurs motivations [95]. La première est de s'amuser, de rire et d'échanger avec les autres. Les psilocybes sont effectivement appréciés pour leur côté stimulant et « enchanteur ». Ils multiplient les émotions, embellissent l'ambiance de la soirée et créent une sorte d'hilarité continue. Les fêtes sont plus gaies et plus vives. Le consommateur devient progressivement euphorique et se met à rire de façon incontrôlée. Il développe un sentiment intense d'émerveillement, un rien le rend heureux. Les réactions affectives sont aussi intensifiées. Le consommateur adopte un comportement « infantile » marqué par une chute des barrières sociales. Les relations avec les autres deviennent plus simples et plus empathiques. L'environnement et la nature paraissent plus beaux. Tout objet banal devient merveilleux. A cela s'ajoutent un sentiment de communion avec la nature et un sentiment de totale sérénité.

L'usage des psilocybes peut aussi être perçu comme un moyen d'accéder à un monde parallèle, invisible pour le commun des mortels. En effet, les psilocybes sont parfois considérés comme des champignons « visionnaires » qui permettraient d'accéder à des réflexions plus profondes et à une meilleure connaissance de soi. Certains consommateurs conçoivent même cet usage comme une psychothérapie qui aide à évacuer des douleurs psychiques, à purifier son corps et son esprit ainsi qu'à mieux se comprendre.

Enfin, l'usage des psilocybes peut aussi être, comme toutes les autres drogues hallucinogènes, le fruit d'expérimentations de curieux attirés par des états de conscience altérés. L'objectif est de stimuler l'activité onirique et de modifier la perception de l'environnement extérieur afin de se déconnecter de la vie réelle. Les sons et les couleurs sont intensifiés, puis les hallucinations apparaissent trente à soixante minutes après l'absorption. Les symptômes peuvent persister entre six et huit heures selon les sujets.

Effets indésirables

Même si leur appellation d'hallucinogènes naturels donne au consommateur une impression de sécurité, les risques de l'usage des psilocybes sont bien présents.

L'intoxication par ces champignons est caractérisée par un toxidrome particulier, appelé *syndrome narcotinique* ou *syndrome psilocybien*. Ce syndrome se manifeste par un état d'ébriété avec euphorie et confusion, une exacerbation des perceptions sensorielles, des troubles de l'humeur et de la pensée et des hallucinations très colorées. Ces hallucinations peuvent être

accompagnées d'une distorsion de la notion du temps et de l'espace ainsi que d'un sentiment de dépersonnalisation avec un état dissociatif similaire à celui provoqué par le LSD. Sur le plan physique, les usagers évoquent des effets « mineurs » comme des pupilles dilatées, des tremblements et une incoordination motrice et des effets plus inconfortables qui « *gâchent l'expérience* » comme des nausées, des vomissements, des diarrhées ou des douleurs abdominales. Ce syndrome régresse en général en six à huit heures avec une sensation de fatigue et de déprime persistant plusieurs jours. Mais lorsque les quantités sont très élevées, des troubles cardiovasculaires, des convulsions et un coma peuvent survenir. Les psilocybes peuvent aussi causer des expériences de *bad trip* avec une angoisse profonde, un état de panique et des hallucinations qui provoquent la terreur. Le consommateur est apeuré et ressent un mal-être très fort. Il évoque des pensées incontrôlables et « *l'impossibilité d'arrêter de réfléchir* » qui devient une sorte de « *torture mentale* » [95]. Mais, ce qui l'inquiète surtout, c'est la peur de rester enfermé dans cet état déroutant, de « *perdre son cerveau* ». L'expérience peut aussi déboucher sur des accidents psychiatriques graves avec des réactions paranoïaques, dépressives ou schizophréniques avec un risque de passage à l'acte. Les cas de surdoses sont assez rares. Les dangers des psilocybes sont plutôt les comportements dangereux et imprévisibles que ces états psychotiques peuvent entraîner. Ils peuvent pousser l'utilisateur à s'automutiler, à commettre des agressions et à se suicider. Après l'intoxication, certains troubles psychotiques peuvent persister et comme le LSD, des *flashbacks* sont possibles, plusieurs semaines voire plusieurs mois après la consommation.

Les perturbateurs déstabilisent l'activité générale du cerveau mais ils modifient surtout les fonctions perceptives. La perception de la réalité est complètement troublée et le risque de bad trip est élevé. A long terme, les perturbateurs peuvent modifier dangereusement et durablement la personnalité du consommateur, qui ne peut plus composer avec les éléments réels.

2.2.4. STIMULANTS

Les stimulants constituent la troisième classe des psychotropes. Ils sont connus pour stimuler l'activité du système nerveux central. En augmentant temporairement le niveau d'éveil et les processus cérébraux, le consommateur se sent plus alerte et plus énergique.

2.2.4.1. Cocaïne

▪ Présentation

La cocaïne est une drogue extraite des feuilles de cocaïer, arbuste essentiellement cultivé en Bolivie, en Colombie et au Pérou. Sur le marché noir, elle peut se trouver sous deux formes : le chlorhydrate de cocaïne consommé par voies intranasale ou intraveineuse et la « cocaïne base » destinée à être fumée. Le chlorhydrate, couramment appelé « *cocaïne* », « *neige* » ou « *coke* », se présente comme une fine poudre blanche floconneuse et cristalline. Sous cette forme, la cocaïne est habituellement disposée en petits tas filiformes (des « *rails* »), qui seront ensuite sniffés au moyen d'un petit tube appelé « *paille* ». L'effet se manifeste au bout de deux minutes et dure environ une heure. L'addition d'une solution basique au chlorhydrate permet d'obtenir la *cocaïne base*. Le chlorhydrate est dilué dans une solution de bicarbonate de soude ou d'ammoniaque et le mélange est chauffé jusqu'à ce qu'il fonde. En séchant, les gouttes visqueuses ainsi obtenues forment des petits cristaux agglutinés en un produit solide qui ressemble à un caillou. Celui-ci est ensuite rincé avec de l'eau puis cassé en morceaux prêts à être fumés, généralement à l'aide d'une pipe. Les effets sont quasiment instantanés, obtenus au bout d'une à deux minutes et sont plus brefs que ceux du chlorhydrate, avec une durée d'environ trente minutes. Sous cette forme base, la cocaïne est appelée « *crack* » ou « *freebase* ». Il existe des divergences d'opinion concernant une éventuelle différence de produit entre ces deux appellations. En effet, certains consommateurs ainsi que certains professionnels de santé pensent qu'il s'agit de deux produits différents. En France, ce sont surtout les contextes de préparation qui déterminent l'utilisation de l'un ou de l'autre terme. Le *crack* semble désigner la cocaïne base préparée en grande quantité par les trafiquants professionnels et vendue prête à fumer alors que la *freebase* serait directement fabriquée par les usagers eux-mêmes après l'achat de chlorhydrate. Malgré cette distinction, *crack* et *freebase* désignent bien le même produit, la cocaïne base [97].

La cocaïne est aujourd'hui la seconde drogue illicite la plus consommée au monde après le cannabis. Cette forte expansion peut être associée à une « démocratisation » de la cocaïne. Alors qu'elle s'est limitée aux milieux aisés pendant des années, la consommation de cocaïne s'étend désormais à tous les milieux socioprofessionnels, grâce à un prix plus abordable et à une disponibilité croissante sur le marché de la drogue⁴⁴. Malgré cette diffusion dans l'ensemble

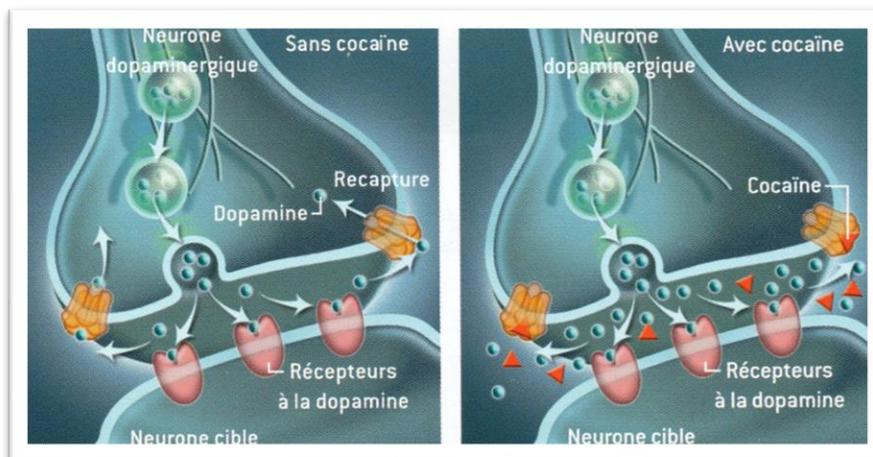
⁴⁴ En France, c'est le développement de la consommation de cocaïne dans les Antilles-Guyane qui a servi de point de départ à sa diffusion dans la capitale à la fin des années 1980. Paris et sa périphérie sont très vite devenus le cœur du trafic de cocaïne, alimentant l'ensemble du territoire national. La revente s'opère généralement par des « *modous* » originaires d'Afrique de l'Ouest, dans la rue, dans le métro et dans des lieux de revente fixes devenus

de la population, il est possible de distinguer deux grands groupes d'usagers en France [97]. D'une part, des usagers issus de l'élite sociale qui consomment par voie nasale du chlorhydrate dans des soirées branchées ou pour maximiser leurs performances au travail. D'autre part, des usagers en situation d'extrême précarité qui fument ou qui s'injectent du crack. Mais, la cocaïne ne possède pas seulement des profils de consommateurs différents ; elle possède également des représentations différentes en fonction de sa forme. Alors que le crack, considéré comme la « *drogue du pauvre* », est vu comme une drogue dévastatrice, très addictive et synonyme de déchéance sociale, le chlorhydrate de cocaïne bénéficie de l'image positive d'une drogue festive, peu nocive et synonyme de réussite sociale. Pourtant, la cocaïne est loin d'être une simple « vitamine », comme le suggère sa réputation dans les classes aisées. C'est un puissant stimulant du système nerveux central. Sa consommation permet certes initialement une sensation d'énergie et de performance intense. Mais, qu'elle soit occasionnelle ou régulière, elle expose à des risques considérables tant sur le plan somatique que psychiatrique [98,99]. Le *craving* provoqué par une prise de cocaïne est connu pour être particulièrement important, notamment avec le crack. Il conduit l'utilisateur à répéter les prises et à les rapprocher, entraînant dans la plupart des cas, une perte de contrôle de l'usage et assez rapidement une dépendance psychologique. A long terme, l'excitation recherchée par les cocaïnomanes laisse place aux complications d'un usage chronique de la drogue. Ces complications touchent notamment les systèmes cardiovasculaire, pulmonaire et neurologique et peuvent être fatales. Au niveau cardiovasculaire, la cocaïne provoque une vasoconstriction à l'origine d'une mauvaise irrigation des tissus et d'une hypertension artérielle très marquée. Le cœur et le cerveau sont fortement touchés par cette vasoconstriction. Chez les usagers de cocaïne, les complications cardiaques (troubles du rythme, angors, infarctus du myocarde...) et neurologiques (accidents vasculaires cérébraux, convulsions...) sont très fréquentes. Des complications pulmonaires peuvent également survenir. Elles touchent plus particulièrement les consommateurs de crack. La pathologie la plus caractéristique est un syndrome respiratoire aigu, le « *crack lung* », qui se traduit par une toux, une gêne respiratoire et des douleurs thoraciques. Sur le plan mental, des fonctions cognitives peuvent être altérées, détériorant par exemple les capacités mnésiques et exécutives. Les troubles psychiatriques sont nombreux. Des idées paranoïaques avec des délires de persécution et des crises d'angoisse intenses, des troubles dépressifs et des comportements violents peuvent apparaître. A cela s'ajoutent l'épuisement et les insomnies. En cas de consommation chronique, la cocaïne « surstimule » l'organisme en permanence, ce qui l'épuise

historiques comme la place de la Rotonde (métro Stalingrad), la cité Reverdy (métro Laumière) et « la Colline » (XIX^{ème} arrondissement).

et entraîne un amaigrissement, une nervosité et une anxiété continue. L'addiction à la cocaïne peut également entraîner des symptômes locorégionaux spécifiques, comme des lésions de la paroi nasale par sniff du chlorhydrate ou des lésions cutanées au niveau plantaire lorsque les « crackers » marchent de longues heures pour se procurer du crack. Enfin, il ne faut pas oublier les répercussions sociales d'un usage problématique de la cocaïne, sur le plan familial, amical et professionnel. L'addiction à la cocaïne est réputée pour entraîner rapidement la marginalisation de ses usagers.

Figure 38 : Effet de la cocaïne sur le transporteur de la dopamine (Decandolle, 2014). La cocaïne agit sur les neurones en bloquant la recapture de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine. Dans le cas des neurones dopaminergiques, elle bloque le transporteur DAT, chargé de réabsorber la dopamine en excès. Ce blocage va provoquer une amplification de l'effet naturel de la dopamine sur le neurone postsynaptique. Ce phénomène joue un rôle clé dans le potentiel renforçateur de l'usage répété de cocaïne.



▪ Mécanisme d'action

La cocaïne a une action directe sur les neurones dopaminergiques, via le transporteur neuronal de la dopamine, le DAT (Dopamine Active Transporter) [Figure 38]. Ce transporteur est situé sur la membrane présynaptique et a pour fonction d'assurer la recapture des molécules de dopamine excessives dans la fente synaptique, afin de réguler la transmission dopaminergique. La cocaïne possède une forte affinité pour ce transporteur. Lorsqu'elle est consommée, elle se fixe sur le DAT, l'empêchant alors d'effectuer la recapture de la dopamine. Cette inhibition du DAT par la cocaïne entraîne une accumulation de dopamine dans la fente synaptique. L'action de la dopamine sur le neurone postsynaptique est donc amplifiée. Cet afflux de dopamine dans les synapses, notamment au niveau de la région mésolimbique du cerveau, est responsable de l'effet euphorisant quasi-immédiat de la cocaïne. Pour le crack, cet

effet est plus intense car le produit atteint plus rapidement le cerveau. La cocaïne inhibe également la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. En potentialisant l'action de ces neurotransmetteurs, ces inhibitions participent aux effets stimulants de la cocaïne mais aussi à ses effets indésirables [97].

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Les effets recherchés dans la prise de cocaïne sont assez variés. Certains recherchent son côté désinhibant et convivial qui augmente leur charisme et leur capacité de communication, notamment en soirées. La cocaïne leur permet des interactions sociales, habituellement entravées par leur personnalité introvertie. Certains usagers l'apprécient aussi pour ses effets « subtils » car ils se sentent euphoriques et détendus tout en ayant le sentiment de contrôler la situation. D'autres utilisent la cocaïne comme un produit dopant. En effet, la cocaïne est parfois utilisée pour améliorer ses capacités d'endurance, notamment dans un but professionnel. Elle permet d'augmenter sa résistance à la fatigue et la douleur. Certains employés dans le domaine de la restauration et de l'hôtellerie évoquent son utilité pour faire face à des horaires de travail difficiles. La cocaïne leur donne la sensation d'avoir plus d'énergie et stimule leur intérêt pour une tâche à réaliser. Elle procure également un sentiment de toute puissance intellectuelle, avec une confiance en soi et une impression de lucidité accrues. Les usagers ont l'impression de tout comprendre très vite, d'être plus créatifs et de pouvoir travailler de manière illimitée sans ressentir la fatigue, la faim ou la soif. C'est comme s'ils expérimentaient un « super soi », une sorte d'avatar surdoué d'eux-mêmes.

Mais cet état d'excitation (« *le high* ») finit par disparaître au bout d'une trentaine de minutes. Il laisse alors place à une phase de descente, appelée « *crash* », prononcée et désagréable. Elle se traduit par une sensation de fatigue et un état dépressif avec apathie et angoisse. Il y a une inversion de l'humeur : après la stimulation, l'euphorie et la confiance en soi, le consommateur se sent à présent fatigué, abattu, triste, anxieux et irritable. Pour atténuer cette phase pénible, les usagers ont tendance à répéter les prises de manière très rapprochée, pratique nommée « *binge* » pouvant mener à l'overdose.

Effets indésirables

En cas d'intoxication à la cocaïne, des signes de « surstimulation » du système nerveux apparaissent dans un premier temps : hyperthermie, céphalées, nausées et vomissements. L'utilisateur est agité et ne peut plus coordonner ses mouvements. La levée des inhibitions peut aussi entraîner des comportements irrationnels, notamment auto-agressifs ou agressifs contre des tiers. Des troubles délirants peuvent apparaître, avec des épisodes psychotiques, de la paranoïa et des hallucinations. Le système cardiovasculaire est rapidement touché, avec une forte hypertension artérielle, des troubles du rythme cardiaques, une angine de poitrine ou un syndrome coronarien aigu, pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde. La majorité des morts subites au cours des intoxications aiguës à la cocaïne sont en lien avec ces troubles cardiaques. Il a été démontré que le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par vingt-quatre dans l'heure suivant une prise de cocaïne, quel que soit l'âge du sujet, la dose, la voie d'administration ou la fréquence de consommation. La cocaïne peut également atteindre le système respiratoire. La fréquence des respirations et leur amplitude augmentent. Puis, les fines particules de cocaïne peuvent gagner les voies respiratoires plus profondes, entraînant des complications aiguës en quelques minutes (toux, hémoptysies, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire...). La drogue peut affaiblir la respiration jusqu'à l'arrêter. Dans un second temps, des signes neurologiques de type convulsifs (crampes, tremblements, spasmes musculaires et crises épileptiques) apparaissent [100]. Du fait de la grande liposolubilité de la cocaïne et de sa diffusion rapide dans le système nerveux central, ces effets neurologiques sont « brutaux » et graves, pouvant entraîner la mort en peu de temps. De nombreuses autres manifestations cliniques peuvent compliquer l'intoxication aiguë à la cocaïne, par exemple les insuffisances rénales. Le nombre de cas graves liés à la prise de cocaïne a été multiplié par neuf ces dernières années et 85 décès ont été signalés en 2017. Aucun antidote n'existe en cas d'overdose.

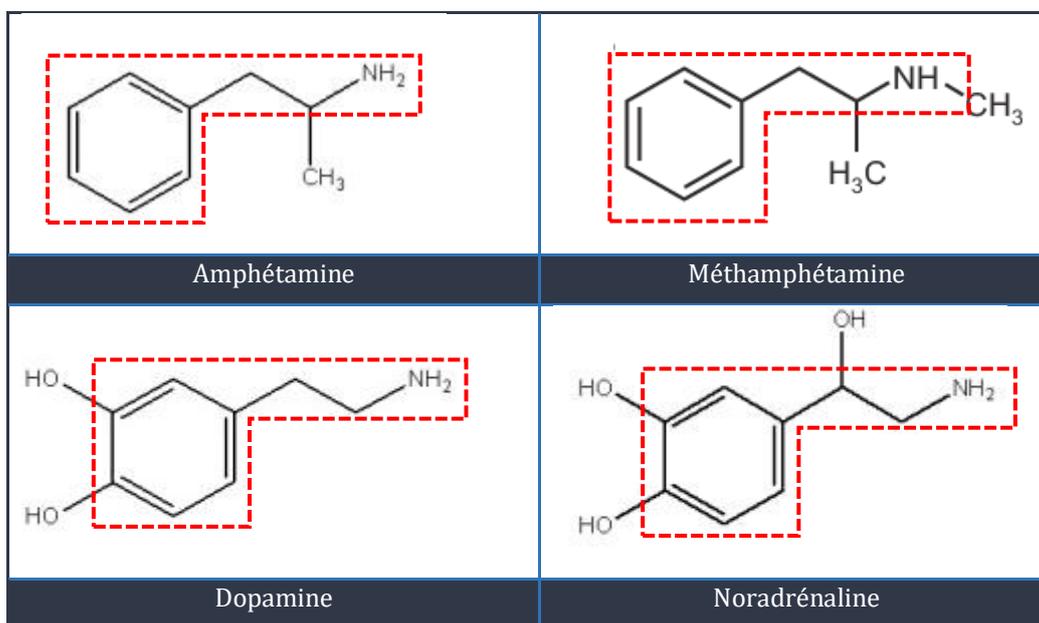
2.2.4.2. Amphétamines

▪ Présentation

Le terme « amphétamines » désigne une famille de produits de synthèse (amphétamine, dextroamphétamine, méthamphétamine, phendimétrazine, dexfenfluramine, diéthylpropion, fenfluramine, phentermine, etc.), tous dérivés de l'amphétamine et aux propriétés pharmacologiques proches. Ces substances sont à des niveaux différents stimulants,

anorexigènes et hallucinogènes. En effet, selon les modifications apportées à la structure chimique de la molécule d'amphétamine [Figure 39], les dérivés amphétaminiques possèdent chacun un effet prédominant. Le dexfenfluramine est par exemple, majoritairement anorexigène tandis que la méthamphétamine, un des dérivés les plus puissants de l'amphétamine appelé « *crystal* », est particulièrement stimulante.

Figure 39 : Analogie structurale entre l'amphétamine, la méthamphétamine, la dopamine et la noradrénaline. Ces quatre molécules possèdent un noyau chimique commun (en pointillés rouges), la phényléthylamine. En modifiant plus ou moins la molécule de phényléthylamine, il est possible d'obtenir des amphétamines avec un des effets (stimulant, hallucinogène ou anorexigène) renforcé au détriment des autres.



Apparues dans les années 1930, les amphétamines ont d'abord été utilisées comme médicaments dans le traitement de l'obésité grâce à leurs effets coupe-faim et dans la dépression grâce à leurs propriétés psychostimulantes. En vente libre, elles connaissent alors un succès fulgurant. Les Français l'utilisent sans modération pour combattre la fatigue, stimuler l'activité intellectuelle ou lutter contre l'excès de poids. Elles sont aussi consommées par les soldats pendant toute la durée de la seconde guerre mondiale, afin d'accroître leur endurance. Mais, face au mésusage massif et dangereux de ces produits, notamment chez les ouvriers, les routiers, les militaires, les étudiants et les sportifs, les amphétamines ont été classées comme stupéfiants en 1967. Certaines d'entre elles ont continué à être employées sur le plan médical dans le traitement des troubles du déficit de l'attention, de l'obésité et dans le sevrage tabagique. Toutefois, leurs effets secondaires considérables ont suscité de grands débats en France si bien

que plusieurs médicaments amphétaminiques anorexigènes ont été retirés du marché (le fenfluramine et le dexfenfluramine en 1997, le benfluorex en 2009). Seuls le bupropion (indiqué dans le sevrage tabagique) et le méthylphénidate (indiqué dans le trouble du déficit de l'attention et la narcolepsie) sont encore commercialisés en France.

Désormais, les amphétamines sont surtout connues en tant que drogues. Fabriquées dans des laboratoires clandestins et vendues sur le marché noir sous la dénomination de « *ice* », « *speed* » ou « *designer drugs* », elles sont aujourd'hui consommées pour leur côté énergisant, notamment en soirées dans les festivals et les clubs liés à la musique électronique, en période d'examens scolaires ou universitaires, lors de compétitions sportives ou en période d'activité professionnelle intense. Elles sont vendues sous forme de poudre (blanche, rose ou jaune), de comprimés ou de cristaux, destinés à être sniffés (mode de consommation le plus courant), fumés, avalés, inhalés ou injectés. Les concentrations en principe actif, la composition en produits de coupe et la nature de l'amphétamine achetée sont très aléatoires. Sur le marché noir, quelles que soient la forme, la couleur et la provenance du produit, il est impossible de connaître sa composition exacte. Les amphétamines sont d'ailleurs réputées pour être souvent mélangées avec d'autres produits ou d'autres drogues. Les usagers sont loin d'être conscients de ce risque. Ils ne voient dans les amphétamines qu'un moyen de rester plus longtemps éveillés, d'empêcher la sensation de fatigue et d'augmenter leurs performances physiques et intellectuelles, sous-estimant largement les dangers associés à ces molécules. Beaucoup de consommateurs banalisent l'usage des amphétamines, prétextant leur innocuité en tant que produit utilisé ou ayant été utilisé dans le domaine médical. Or, quand les amphétamines sont prises à des fins récréatives, elles peuvent être extrêmement dangereuses. Les risques d'un mésusage s'étendent bien au-delà du risque de surdose. Une consommation répétée peut entraîner une dépendance et des dommages physiques et mentaux sévères. Les amphétamines créent des « *psychoses amphétaminiques* », caractérisées par des délires paranoïaques, des hallucinations et des comportements étranges et violents. Comme la cocaïne, elles peuvent aussi être la cause de convulsions, d'hypertension artérielle et de troubles cardiaques graves. La mort subite par arythmie, consécutive notamment à l'usage de la métamphétamine, a été rapportée plusieurs fois. A long terme, une consommation régulière d'amphétamines s'accompagne également d'un épuisement général, avec déshydratation, amaigrissement, insomnie et nervosité [101].

▪ **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action des amphétamines repose sur sa capacité à augmenter la concentration extracellulaire de différentes monoamines, notamment la noradrénaline et la

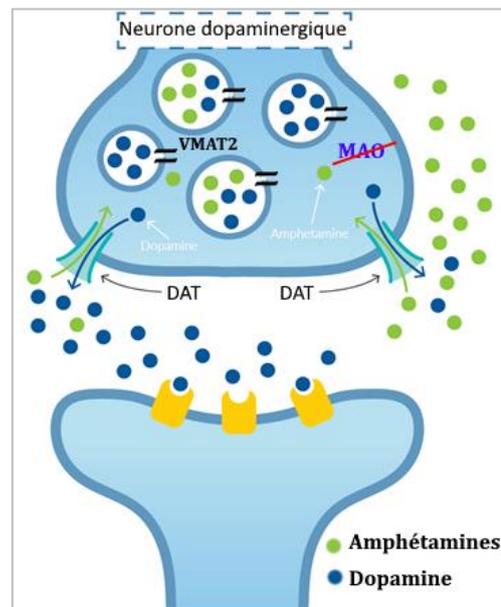
dopamine [Figure 40]. A doses très élevées et plus spécifiquement pour certaines amphétamines, ce mécanisme peut aussi concerner un autre neurotransmetteur, la sérotonine.

Les amphétamines agissent au niveau des synapses mais contrairement à la cocaïne, leur action est indirecte et s'appuie sur plusieurs mécanismes [102]. D'une part, en s'insérant dans les neurones, elles expulsent les neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine ou sérotonine) de leurs vésicules de stockage, ce qui entraîne leur libération dans la fente synaptique. D'autre part, elles perturbent le fonctionnement des transporteurs de neurotransmetteurs (DAT pour la dopamine, NET pour la noradrénaline et SERT pour la sérotonine), localisés sur la membrane du neurone et normalement chargés de la recapture des neuromédiateurs présents en excès dans la fente synaptique. En présence d'amphétamines, ces transporteurs fonctionnent de manière inversée et font donc sortir massivement les neurotransmetteurs du neurone. Enfin, les amphétamines ont également une action inhibitrice sur les monoamines oxydases, enzymes impliquées dans la dégradation des monoamines dont la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

Ainsi, en provoquant la libération de ces trois neurotransmetteurs, en inhibant leur recapture et en diminuant leur dégradation, les amphétamines entraînent leur accumulation dans la fente synaptique et donc une amplification de leurs effets respectifs (notamment l'euphorie pour la dopamine, la stimulation pour la noradrénaline et l'impulsivité pour la sérotonine).

Figure 40 : Exemple de l'action des amphétamines sur un neurone dopaminergique.

Les amphétamines commencent par entrer dans le neurone présynaptique via le transporteur de la dopamine, le DAT. Une fois à l'intérieur du neurone présynaptique, elles s'introduisent dans les vésicules de stockage contenant les molécules de dopamine via le transporteur vésiculaire des monoamines, le VMAT-2. Leur entrée entraîne la libération massive des neurotransmetteurs dans le cytoplasme puis dans la fente synaptique. Dans le même temps, les amphétamines interagissent avec les DAT qui se mettent à fonctionner de façon inverse. Au lieu de réabsorber les molécules de dopamine, ils les expulsent dans la fente synaptique. Les amphétamines agissent également sur



les monoamines oxydase (MAO). Elles inhibent leur activité catabolique, diminuant ainsi la dégradation de la dopamine. Au bout de ces processus, la quantité de dopamine présente dans la fente synaptique est fortement multipliée et la transmission dopaminergique, qui entraîne l'euphorie, est amplifiée.

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Les amphétamines sont principalement utilisées pour leur effet euphorisant et stimulant. Elles augmentent la confiance en soi et procurent une sensation de puissance et d'invincibilité. Elles permettent également d'accroître l'endurance physique, en atténuant la sensation de fatigue et le besoin de sommeil et les facultés cérébrales, notamment la concentration et la créativité. Pour ces propriétés, les amphétamines ont beaucoup de succès auprès des sportifs, des étudiants, des jeunes dans les milieux festifs et des employés qui doivent s'adapter à des horaires de nuit. Dans une moindre mesure, elles sont parfois utilisées pour leur action anorexigène chez les personnes qui souhaitent perdre du poids.

Les effets des amphétamines se manifestent rapidement. Par inhalation ou injection, ils peuvent être ressentis immédiatement sous forme d'un *rush* de quelques minutes. La montée est plus progressive lorsque les amphétamines sont ingérées. Les premières sensations apparaissent au bout de quinze à trente minutes.

Après chaque prise, les effets recherchés sont rapidement suivis d'une phase de descente qui entraîne une tristesse intense, un épuisement physique et psychique, des crises d'angoisse et des insomnies. Ce « *crash* », proche de celui provoqué par la cocaïne, peut durer plusieurs jours. Il est fréquent que les usagers utilisent d'autres drogues comme le cannabis ou des médicaments anxiolytiques pour les aider à surmonter cet état.

Effets indésirables

Si un usager enchaîne les prises ou utilise des doses élevées, sa consommation peut l'amener à une intoxication aiguë [**Tableau 19**]. Le consommateur ressent alors une accélération de sa respiration, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements ainsi qu'une forte hyperthermie. Cette hyperthermie peut être dangereuse et mener au décès car elle est difficile à maîtriser. Les pupilles commencent ensuite à se dilater et les muscles à se crispier. Cette crispation provoque des convulsions, notamment des crises d'épilepsie. Des manifestations psychotiques apparaissent également. Les délires paranoïaques avec agressivité, les hallucinations et les attaques de panique sont fréquents. L'intoxication se traduit aussi comme pour la cocaïne par des troubles cardiaques sévères avec hypertension artérielle, troubles du rythme, tachycardie et infarctus du myocarde. L'état général peut rapidement se dégrader et mener au coma ou au décès [103,104].

Tableau 19 : Complications d'une intoxication aiguë aux amphétamines.

Système cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none">• Urgence hypertensive• Infarctus du myocarde• Tachycardie• Arythmies• Douleurs thoraciques• Palpitations
Système nerveux central <ul style="list-style-type: none">• Agitation• Délires, hallucinations• Agressivité, violence• Crises épileptiques• AVC
Autres organes <ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale• Insuffisances hépatique• Mydriase bilatérale• Hyperthermie• Douleurs abdominales, nausées et vomissements• Sécheresse buccale

2.2.4.3. Ecstasy

▪ Présentation

L'ecstasy est une drogue de synthèse qui appartient à la famille des amphétamines. Son principal composant est la MDMA (ou méthylène-dioxyméthamphétamine), ce qui lui vaut d'être également connue sous cette appellation. Le processus de synthèse de la MDMA modifie beaucoup la molécule initiale d'amphétamine, au point de perdre une partie de son potentiel stimulant et de renforcer ses propriétés hallucinogènes. C'est pour cela que cette drogue fait à la fois partie des psychotropes stimulants et des psychotropes perturbateurs. Les doses de MDMA peuvent varier de 10 à 150 mg par prise, entraînant de ce fait des variations importantes sur l'intensité des effets ressentis. Toutefois, il est important de préciser que la composition d'une substance présentée comme de l'ecstasy est souvent incertaine. Des analyses toxicologiques ont montré que la molécule de MDMA n'est pas toujours présente ou qu'elle est souvent mélangée à d'autres substances telles que d'autres dérivés amphétaminiques, d'autres drogues hallucinogènes comme le LSD, la PCP ou la kétamine et d'autres stimulants comme la caféine. L'ecstasy peut aussi être « coupée » avec des analgésiques, des anabolisants, de l'amidon, des détergents ou du savon. Une personne qui achète de la MDMA ne peut jamais

être sûre de ce qu'elle consomme réellement. Sans le savoir, elle peut s'exposer à des mélanges chimiques extrêmement nocifs.

Comme les autres amphétamines, l'ecstasy est très répandue dans les milieux festifs associés à la musique électronique. Elle est appréciée pour ses effets stimulants et désinhibants rapides, notamment en soirées, lors de rave-parties ou de technivals. L'ecstasy se présente généralement sous forme de comprimés « attrayants », élaborés pour ressembler à des « friandises ». Ces comprimés sont colorés, de formes variées et estampillés d'un motif (souvent un trèfle, un smiley, un cœur ou un papillon) ou du logo d'une marque célèbre (Mitsubishi®, Lacoste®...). Plus rarement, la MDMA est vendue sous forme de poudre, de gélules ou de cristaux. Le mode de consommation le plus courant est la voie orale. Sous forme de comprimés, l'ecstasy est dite « gobée », c'est-à-dire avalée. La poudre peut être prise en « parachute » (ingérée après avoir été enroulée dans du papier à tabac) ou en « chassant le dragon » (inhalée après avoir été chauffée sur du papier aluminium). Dans certains cas, l'ecstasy est prise, fumée ou injectée par voie intraveineuse.

Souvent banalisée, notamment grâce à sa réputation inoffensive, sa grande disponibilité et son tarif attractif, l'ecstasy est très populaire auprès des jeunes. Ces derniers ont peu d'appréhension et tentent facilement l'expérience. Pourtant, derrière son aspect ludique, cette drogue présente des risques importants pour la santé. Outre les complications d'une consommation ponctuelle, les effets secondaires sur le long terme sont nombreux. L'utilisation régulière d'ecstasy peut entraîner des troubles psychiatriques sévères, notamment des troubles dépressifs, des crises d'angoisse, des comportements paranoïaques ainsi qu'une dépendance psychique. Des insomnies, des troubles de la personnalité et des « *flashbacks* » comme ceux provoqués par les autres drogues hallucinogènes, peuvent apparaître. Les fonctions cognitives sont également atteintes : des troubles de la mémoire et de la concentration sont fréquents. Au niveau physique, le système cardiovasculaire est le plus touché, avec l'apparition quasi systématique d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle. Prise de manière répétée, l'ecstasy est aussi un produit hautement neurotoxique, provoquant des altérations cellulaires irréversibles. Cette neurotoxicité est sélective et détruit essentiellement les neurones sérotoninergiques. L'ecstasy provoquerait également un vieillissement accéléré du système nerveux central et de ce fait, un risque accru d'apparition de pathologies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer [105].

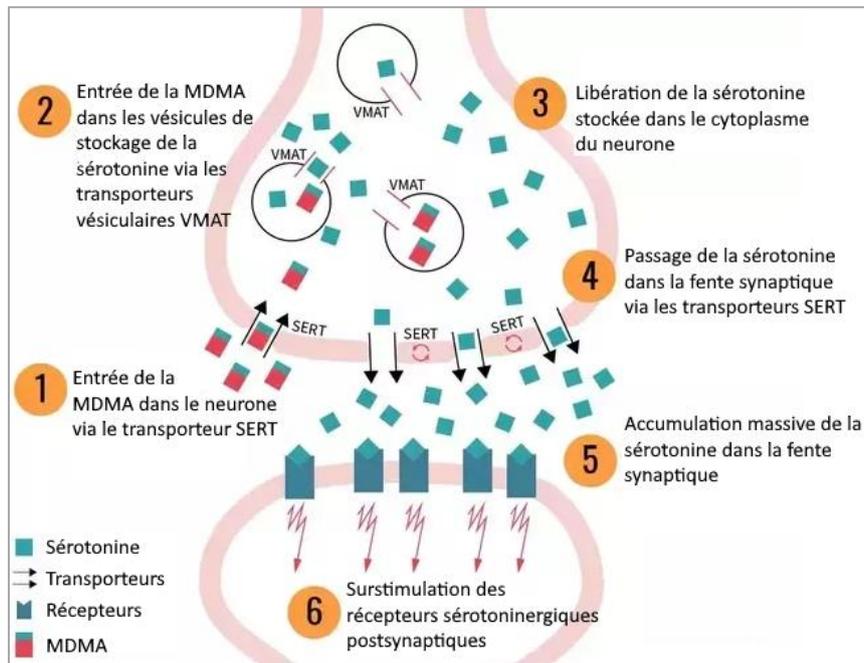
▪ Mécanisme d'action

La MDMA a pour cible les neurones sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques [106]. Agissant par le même mécanisme que les amphétamines et la cocaïne, elle inhibe la recapture et la dégradation de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline, ceci augmentant leur présence dans la fente synaptique et leurs actions sur les récepteurs des neurones postsynaptiques. La plupart des effets psychotropes de la MDMA sont dus à ces libérations. La libération de la noradrénaline va ainsi permettre par exemple de stimuler plus massivement les récepteurs adrénergiques, qui seront à l'origine de certains effets stimulants et cardiovasculaires de l'ecstasy. La libération de la dopamine permettra quant à elle de stimuler le circuit de récompense et l'apparition de l'euphorie.

Cependant, même si elle agit sur les transmissions noradrénergiques et dopaminergiques, l'ecstasy se distingue des autres psychostimulants par sa forte affinité pour les transporteurs de la sérotonine (SERT) et son action essentiellement sérotoninergique [Figure 41]. La libération anormalement élevée de sérotonine, neurotransmetteur impliqué entre autres dans les changements d'humeur, la douleur et le sommeil, apporte dans un premier temps le regain d'énergie et la désinhibition recherchés par le consommateur. Cette présence accrue de sérotonine ne va pas uniquement agir sur les neurones sérotoninergiques. Elle va également activer de manière indirecte les neurones dopaminergiques. En effet, il existe des connexions entre les fibres sérotoninergiques et dopaminergiques. La libération de sérotonine provoquée par la MDMA stimule le neurone dopaminergique adjacent, qui se met alors à produire de la dopamine. Ce mécanisme va renforcer la stimulation dopaminergique déjà amorcée par l'inhibition de la recapture et de la dégradation de la dopamine, vu précédemment.

Par épuisement des stocks, ces perturbations du système sérotoninergique entraînent quelques heures après une déplétion en sérotonine. De plus, parallèlement à ces mécanismes synaptiques, la MDMA inhibe l'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme nécessaire à la synthèse de la sérotonine. Les stocks ne sont donc plus correctement renouvelés, ce qui accentue la diminution de sérotonine au niveau cérébral. Cette carence en sérotonine va être à l'origine de l'état dépressif que certains usagers connaissent, une fois la sensation d'euphorie initiale passée [106].

Figure 41 : Effets de la MDMA au niveau d'une synapse sérotoninergique. La structure moléculaire de la MDMA proche de celle de la sérotonine lui permet d'utiliser les transporteurs qui sont destinés à la sérotonine. Aussi, la MDMA pénètre dans le neurone via les transporteurs de la sérotonine SERT. Une fois à l'intérieur du neurone, il entre dans les vésicules où est stockée la sérotonine par les transporteurs vésiculaires VMAT-2. S'opère alors un échange sérotonine-MDMA. La MDMA entre dans les vésicules tandis que la sérotonine est relâchée dans le cytoplasme du neurone. Parallèlement, la MDMA inverse le fonctionnement des transporteurs SERT, qui au lieu de la réabsorber, la libère dans la fente synaptique. Le résultat est une augmentation spectaculaire du taux de sérotonine extracellulaire et une surstimulation des récepteurs sérotoninergiques, qui serait à l'origine des effets hallucinogènes et dépressifs de la MDMA.



- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

La consommation d'ecstasy est décrite comme une expérience évoluant en trois phases [106]. La première phase, communément appelée le « *rush* » ou « *coming up* » correspond à la phase d'installation des effets. Cette phase débute une vingtaine de minutes après la prise et dure environ une demi-heure. Elle se caractérise par un accroissement de l'énergie physique et de l'activité mentale, une excitation, une euphorie ainsi qu'une augmentation de la confiance en soi. Elle est parfois qualifiée de « *phase bizarre* » car l'apparition des effets stimulants peut être accompagnée d'une sensation de chaleur, de vertiges et d'une confusion. Puis, apparaissent des effets empathogènes et entactogènes, caractéristiques de l'ecstasy. En effet, souvent appelée « *pilule de l'amour* », l'ecstasy facilite les relations sociales et induit comme un désir de se

rassembler. Pour cela, elle provoque chez le consommateur un sentiment d'empathie qui lui donne l'impression de se rapprocher psychologiquement des autres et de mieux les comprendre (effet empathogène). Elle induit également une sensation de liberté et d'insouciance dans la communication avec les autres, surtout sur le plan tactile (effet entactogène). A doses très élevées, l'ecstasy peut aussi modifier les perceptions sensorielles, entraînant alors des hallucinations. Cette première phase est suivie d'un « *plateau* », période pendant laquelle les effets recherchés sont maximaux. Après trois à six heures, les effets positifs de la MDMA s'estompent et laissent place à une phase de *descente*, caractérisé par un état d'angoisse intense, de fatigue et d'irritabilité. La fréquence cardiaque et la tension artérielle augmentent fortement. Ces symptômes cardiovasculaires sont parfois accompagnés de palpitations, de bouffées de chaleurs et d'une forte transpiration. Le consommateur se sent exténué et il est souvent incapable de parler. Ce phénomène de *descente* particulièrement désagréable et le désir de retrouver les premières sensations amènent parfois l'utilisateur à consommer de nouveau et à des doses plus élevées, s'exposant alors à un risque de surdosage.

Effets indésirables

L'intoxication aiguë à la MDMA se caractérise par un « syndrome d'hyperthermie », associant une forte hyperthermie, des signes neurologiques convulsifs et une rhabdomyolyse. L'hyperthermie est la manifestation la plus grave. Elle apparaît quatre à cinq heures après la prise et augmente brutalement, pouvant atteindre très vite 42°C. Le contexte festif de consommation de la MDMA qui associe activité physique intense, température ambiante élevée et déshydratation, contribue à intensifier l'effet direct de la MDMA sur l'augmentation de la température corporelle. Difficilement maîtrisable par les traitements classiquement utilisés aux urgences ou en services de réanimation, cette hyperthermie maligne engage souvent le pronostic vital.

L'intoxication à la MDMA s'accompagne également de troubles biochimiques (notamment une hyponatrémie) et une défaillance multiviscérale touchant principalement le cœur, le rein et le foie. En effet, les troubles cardiaques, les hépatites aiguës et les insuffisances rénales sont fréquentes. Des manifestations psychotiques peuvent venir s'ajouter à la liste. Les symptômes les plus souvent retrouvés sont des délires de persécution de type paranoïaque, entraînant une grande anxiété et des troubles du comportement [106].

L'intoxication à la MDMA est considérée comme foudroyante car elle peut entraîner la mort en moins de vingt-quatre heures malgré une prise en charge médicale. De plus, elle n'est pas dose-dépendante. Une forme sévère peut survenir après la prise d'un seul comprimé.

2.2.4.4. Nicotine

▪ **Présentation**

La nicotine est une substance contenue naturellement dans la plante du tabac, *Nicotiana tabacum*, principalement fumée sous forme de cigarette. Très apprécié pour ses effets psychostimulants et anxiolytiques, cet alcaloïde est aussi connu pour être particulièrement addictif, notamment parce qu'il atteint rapidement le cerveau. En effet, lorsqu'une personne fume du tabac, la nicotine met moins de dix secondes pour arriver au système nerveux central, provoquant un « shoot cérébral » et une sensation de plaisir immédiat. Ce temps très bref entre l'inhalation de la nicotine et son effet positif est l'une des clés de son grand pouvoir addictif⁴⁵. Mais, si la nicotine est responsable de la dépendance au tabac, elle n'explique pas tous les dangers qu'entraîne le tabagisme à long terme. Effectivement, la toxicité du tabac est essentiellement liée aux autres substances produites par la combustion de la cigarette. Ces substances sont très nombreuses. Il a été montré que la fumée de tabac contenait plus de 4000 composés chimiques, dont une bonne partie a été reconnue cancérogène. Les principales substances toxiques libérées par le tabac sont le monoxyde de carbone, des composés volatils (comme l'ammoniac), des goudrons (comme le benzopyrène), des métaux lourds (comme le cadmium et le nickel) ainsi que d'autres composés irritants (comme le benzène ou le méthanol). La fumée aspirée se diffusant facilement dans tout l'organisme, ces produits nocifs sont à l'origine de nombreuses maladies, notamment différents types de cancers. Le système respiratoire est grandement touché : les bronchopneumopathies chroniques obstructives, les infections pulmonaires et les insuffisances respiratoires chroniques sont fréquentes. Le tabagisme constitue également un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Il peut être à l'origine d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'anévrismes. D'autres pathologies peuvent être aggravées par le tabac : les gastrites, les ulcères, le diabète, l'hypercholestérolémie ou les maladies parodontales [107].

▪ **Mécanisme d'action**

La nicotine a pour cible la transmission cholinergique. En effet, elle se comporte comme un agoniste de certains récepteurs à l'acétylcholine, les récepteurs nicotiques. Ces récepteurs sont des récepteurs-canaux très répandus dans l'organisme. La fixation de la nicotine sur ces

⁴⁵ Il faut noter que les traitements nicotiques de substitution ne présentent pas le même risque car la dynamique de diffusion de la nicotine est différente. L'absorption de la nicotine est plus lente et ne provoque pas de pic cérébral de concentration.

récepteurs provoque un changement de leur conformation qui permet l'ouverture de leur canal ionique. Cette ouverture entraîne une entrée d'ions sodium Na^+ et une sortie d'ions potassium K^+ et ces mouvements ioniques vont être à l'origine d'une dépolarisation du neurone postsynaptique. Ce potentiel excitateur postsynaptique a des conséquences différentes en fonction du neurone sur lequel se trouvent les récepteurs. En se fixant sur les récepteurs nicotiques des neurones produisant des neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, la nicotine augmente leur libération et par conséquent, leurs actions respectives. Au niveau cérébral, elle permet par exemple une augmentation de la vigilance grâce à la libération de la noradrénaline au niveau du locus coelurus, région cérébrale impliquée dans le contrôle de l'éveil. La sensation de plaisir est quant à elle principalement liée, comme pour les autres drogues, à la libération de la dopamine au niveau du système de récompense.

Mais, ces effets positifs de la nicotine sont de courte durée car le canal ionique des récepteurs nicotiques se referme rapidement et devient réfractaire pendant un moment. En effet, lorsque la nicotine se fixe sur un récepteur, celui-ci subit un changement de conformation qui le rend insensible à la nicotine pour une dizaine de minutes. C'est un état de désensibilisation surtout présent au cours de la journée. Lorsqu'un usager fume plusieurs cigarettes par jour, la nicotémie augmente tout au long de la journée mais dans le même temps, le nombre de récepteurs désensibilisés augmentent aussi. Pendant le sommeil, l'utilisateur ne fume pas pendant plusieurs heures. La nicotémie diminue alors et les récepteurs retrouvent leur sensibilité. La première cigarette du matin procure donc un plaisir plus intense car la sensibilité des récepteurs nicotiques est maximale [108].

- **Effets lors d'une prise aiguë**

Effets recherchés

Le tabac est principalement utilisé pour son action psychostimulante qui permet d'augmenter la concentration et de ressentir un effet « boost » très bref. Il procure également une sensation de plaisir, de bien-être et de bonne humeur si bien que certains l'utilisent comme anxiolytique et antidépresseur. Il donne l'impression de calmer les angoisses et les inquiétudes du quotidien. Le stress est d'ailleurs une des premières sources de tabagisme. Dans certains cas, le tabac est aussi utilisé pour améliorer les performances dans les sports où l'adresse, la vitesse de réaction, l'acuité visuelle et la précision sont nécessaires. Enfin, il peut également servir de coupe-faim chez ceux qui luttent contre la prise de poids.

Effets indésirables

Même s'il reste rare, un surdosage de nicotine peut se produire. Il se manifeste en premier lieu par un tableau cholinergique avec une hyperactivité, des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et une hypersalivation. A ce tableau initial s'ajoutent ensuite une tachycardie, une asthénie générale, une hypotension voire une gêne respiratoire. Des signes neurologiques tels que des céphalées, une confusion mentale et des convulsions sont possibles. A très fortes doses, une intoxication à la nicotine peut, en théorie, aboutir au décès par arrêt respiratoire [108].

Les drogues psychostimulantes entraînent une excitation et un sentiment de toute puissance. Elles poussent l'organisme à se surpasser, à aller au-delà de ses limites. Mais, cet état n'est qu'éphémère si bien qu'après la poussée d'énergie, l'organisme est épuisé et n'a plus la capacité d'assurer ses fonctions correctement.

2.3. ADDICTIONS COMPORTEMENTALES

Qu'ils soient déprimeurs, perturbateurs ou stimulants, les psychotropes sont les principaux objets de l'addiction [Annexe 2]. Toutefois, certaines pratiques n'impliquant pas de substances psychoactives peuvent également entraîner une addiction. Ces addictions sans produit portent le nom d'« addictions comportementales ».

Alors que l'addiction liée à un produit est largement connue, l'addiction comportementale est moins évidente. C'est avant tout l'objet de l'addiction qui diffère : l'addiction n'est plus centrée sur une substance consommée mais sur un comportement, une action, initialement communs (jouer, manger, acheter...). En effet, dans les addictions comportementales, l'objet addictif est banal, sans toxicité apparente et utilisé par tout le monde. Il peut s'agir par exemple de jeux-vidéos, de l'alimentation, du sport, du travail ou encore d'Internet. Tout d'abord, le sujet s'adonne à une activité ordinaire qui lui est plaisante. Mais, il va ensuite répéter cette action constamment afin de continuer à éprouver la sensation de plaisir qu'elle engendre. Progressivement, il se focalise uniquement sur cette activité qui n'est alors

plus un plaisir, une habitude ou une passion mais un véritable besoin. Cette obsession pour cette pratique va complètement l’engloutir et prendre le dessus sur le reste du quotidien. Elle va détériorer considérablement sa vie dans tous les domaines (personnel, familial, professionnel, financier, social, etc.).

Les addictions comportementales sont caractérisées par cette impossibilité de contrôler un comportement et sa poursuite, malgré les répercussions néfastes pour le sujet et son entourage. La personne devient dépendante non pas des propriétés psychoactives d’une substance mais de l’expérience provoquée par un comportement. Toutefois, même si elles ne se caractérisent pas par l’ingestion d’une substance, les addictions comportementales possèdent de fortes similarités avec la toxicomanie tant dans les signes (tels que la répétition de la conduite, la recherche du plaisir ou les tentatives d’arrêt infructueuses) que dans les bases neurobiologiques de son mécanisme. Le psychiatre Aviel Goodman avait déjà en 1990 marqué cette proximité lorsqu’il définissait l’addiction comme « *un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l’échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives* » (cf.§1.1.2).

Auparavant mal connues, les addictions comportementales font à présent l’objet d’un intérêt croissant depuis quelques années. Dans notre société actuelle de surconsommation, elles sont de plus en plus nombreuses : addiction aux jeux d’argent, addiction au shopping, addiction au bronzage, addiction au sport, addiction au travail, addictions alimentaires etc. De plus, parallèlement au développement des nouvelles technologies et d’Internet, de nouvelles addictions ont vu le jour : addiction aux jeux vidéo, addiction au téléphone portable, addiction aux applications d’Internet (usage excessif de SMS, de chats, de réseaux sociaux, de recherche d’informations, de streaming...), etc.

Néanmoins, à l’heure actuelle, seule une addiction comportementale⁴⁶ est officiellement reconnue dans le DSM-V et la CIM-10 : l’addiction aux jeux de hasard et d’argent, appelée « *jeu pathologique* » ou « *gambling disorder* » [**Tableau 20**]. Les autres troubles ne sont pas encore définis de manière consensuelle. Les références internationales demandent des

⁴⁶ En Mai 2019, l’OMS a officiellement reconnu la dépendance aux jeux vidéo comme une pathologie à part entière. Celle-ci sera introduite dans la 11^{ème} édition de la CIM en tant que « *trouble du jeu vidéo* » (ou « *gaming disorder* ») et sera classée parmi les « *troubles dus à des comportements d’addiction* » qui incluent aussi le « *trouble du jeu d’argent* » déjà présent dans le CIM-10. Toutefois, cette nouvelle classification n’entrera en vigueur que le 1^{er} Janvier 2022.

recherches supplémentaires afin de déterminer si ces troubles peuvent être considérés comme des addictions et quels seraient leurs critères diagnostiques.

Tableau 20 : Critères diagnostiques du jeu d'argent pathologique [11]. Le caractère addictif du jeu pathologique est confirmé dans le DSM-V [3]. Le « *jeu pathologique* » passe de la catégorie « *troubles du contrôle des impulsions* », à celle des « *troubles liés aux substances et troubles addictifs* ».

Critères diagnostiques du trouble lié au jeu d'argent (Jeu pathologique) (DSM-V, 2013)
<p>A. Pratique inadaptée, persistante et répétée du jeu d'argent conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, comme en témoigne, chez le sujet, la présence d'au moins quatre des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Besoin de jouer avec des sommes d'argent croissantes pour obtenir l'état d'excitation désiré2) Agitation ou irritabilité lors des tentatives de réduction ou d'arrêt de la pratique du jeu3) Efforts répétés mais infructueux pour contrôler, réduire ou arrêter la pratique du jeu4) Préoccupation par le jeu (remémoration d'expériences de jeu passées ou par la prévision de tentatives prochaines ou par des moyens de se procurer de l'argent pour jouer).5) Joue souvent lors des sentiments de souffrance/mal être (par exemple sentiments d'impuissance, de culpabilité, d'anxiété, de dépression)6) Après avoir perdu de l'argent au jeu, retourne souvent jouer un autre jour pour recouvrer ses pertes (pour « se refaire »)7) Ment pour dissimuler l'ampleur réelle de ses habitudes de jeu8) Met en danger ou a perdu une relation affective importante, un emploi ou des possibilités d'étude ou de carrière à cause du jeu9) Compte sur les autres pour obtenir de l'argent et se sortir de situations financières désespérées dues au jeu.
<p>B. La pratique du jeu d'argent n'est pas mieux expliquée par un épisode maniaque.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Trouble de l'usage léger : présence de 4 à 5 critères▪ Trouble de l'usage moyen : présence de 6 à 7 critères▪ Trouble de l'usage grave : présence de 8 à 9 critères

La notion d'addiction comportementale est effectivement encore un sujet controversé. D'une part, les experts n'arrivent pas à s'entendre sur la limite entre la « passion » et l'addiction. La limite entre l'addiction comportementale et un comportement excessif qui fait partie de la vie peut être réellement difficile à établir. Comme le souligne le psychiatre Michel Reynaud, « *du lien hédoniste au trouble addictif, le glissement est parfois difficilement perceptible : la dépendance se définit comme le stade où l'envie est devenue besoin et l'addiction apparaît lorsque la souffrance prend le pas sur le plaisir* » [97]. Il faut donc veiller à ne pas

« pathologiser » d'emblée tous les comportements qui semblent excessifs. En utilisant incorrectement le terme addiction, le risque est d'amalgamer ce qui peut relever du plaisir, de l'habitude ou de la passion avec l'addiction, véritable pathologie qui nécessite une prise en charge thérapeutique. En effet, l'« attachement » à une activité n'est pas toujours pathologique : pour certains individus, elle n'occasionne pas d'effets néfastes sur leurs vies. En revanche, elle devient pathologique lorsqu'elle envahit l'existence du sujet au point de devenir la seule préoccupation. C'est cette dépendance pathologique qu'il faut savoir reconnaître. D'autre part, certains chercheurs demandent que des données biologiques soient apportées pour chaque trouble afin qu'ils puissent être inclus dans le DSM-V en tant qu'addiction comportementale. Mais, contrairement à la dépendance aux produits qui peut être évaluée par des épreuves d'auto-administration chez l'animal, il n'existe pas encore de dispositif expérimental qui pourrait « mesurer » la dépendance à un comportement et ainsi apporter une base biologique à l'addiction comportementale.

Substances ou comportements, les objets potentiellement sources d'addiction inondent le quotidien. Certains sont plus populaires que d'autres.

Partie 2.

Drogues et addictions :
ampleur du fléau

1. ETAT DES LIEUX

D'après le dernier rapport sur les drogues publié par l'ONU (Organisation des Nations Unies), plus de trente-cinq millions de personnes sont actuellement atteintes de « troubles liés à l'usage de drogues » dans le monde. Qu'en est-il de la France ? Combien de personnes consomment des drogues et combien n'arrivent plus à maîtriser leur consommation ? Comment s'approvisionnent-elles ? Comment s'organise le marché de la drogue ? Quelle est aujourd'hui l'ampleur des addictions comportementales ? Une connaissance plus précise de l'importance et des caractéristiques de l'usage des drogues et des addictions dans la population générale est capitale pour estimer les besoins sanitaires et mettre en place des politiques de soins adaptées.

1.1. USAGE DE DROGUES

Les usages de drogues changent en permanence. L'analyse des données statistiques disponibles offre un aperçu de la situation réelle et des évolutions les plus récentes.

1.1.1. Niveaux de consommation

▪ Situation dans le monde

En 2017, 271 millions de personnes (soit 5,5% de la population mondiale) ont consommé de la drogue et cet usage a coûté la vie à plus d'un demi-million de personnes [109].

Le cannabis est la drogue la plus consommée dans le monde, avec plus de 188 millions de personnes qui l'ont utilisé au moins une fois dans l'année [Tableau 21]. Mais, actuellement, l'inquiétude mondiale se tourne plutôt vers les drogues opioïdes qui connaissent une diffusion majeure et très meurtrière. L'ONU estime à 53 millions le nombre d'usagers d'opioïdes et attribue à ces molécules la responsabilité des deux tiers des 585 000 décès liés à l'usage des drogues. La crise des overdoses causées par les opioïdes synthétiques en Amérique du Nord ne cesse de s'amplifier. Elle a atteint de nouveaux sommets avec 47 000 décès aux Etats-Unis et 4 000 au Canada. Ces décès sont en grande partie imputables au fentanyl et à ses analogues. Cette épidémie n'a pas encore la même ampleur en Europe, mais les préoccupations sont importantes et renforcent la vigilance des autorités de chaque pays.

Tableau 21 : Nombre d’usagers du cannabis, de la cocaïne, des amphétamines et stimulants, de l’ecstasy et des opioïdes de synthèse dans le monde et par continent en 2017 (en millions d’usagers) [109].

	Monde	Europe	Amérique	Asie	Afrique	Océanie
Cannabis	188 M	29,5 M	56,6 M	54,2 M	44,9 M	2,8 M
Cocaïne	18,1 M	4,7 M	9,9 M	1,7 M	1,3 M	0,4 M
Amphétamines/Stimulants	28,9 M	2,4 M	7,7 M	14,1 M	3,7 M	0,4 M
Ecstasy	21,3 M	4,1 M	3,5 M	11,5 M	1,8 M	0,4 M
Opiïdes de synthèse	53,3 M	3,6 M	13,6 M	29,5 M	6,1 M	0,7 M

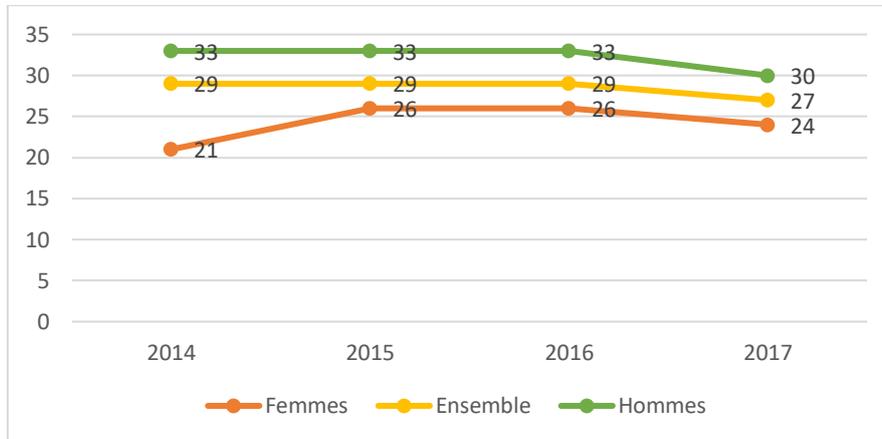
▪ Situation en France

Substances psychoactives licites : tabac et alcool

Le tabac et l’alcool sont les produits psychoactifs les plus consommés en France, que ce soit en termes d’expérimentation ou d’usage régulier. Le tabac est moins expérimenté que l’alcool mais il est plus souvent associé à un usage quotidien : 27% de la population âgée de 18 à 75 ans fument quotidiennement tandis que la consommation quotidienne d’alcool ne concerne que 11% de cette population **[Figure 42]**. Selon l’OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies), le nombre de fumeurs évolue différemment en fonction du sexe. Chez les hommes, la prévalence diminue depuis les années 1990 alors que chez les femmes, elle ne cesse d’augmenter, avec une tendance à rejoindre celle observée pour les hommes. La dernière décennie a également vu l’apparition de la cigarette électronique, mais à la différence d’autres pays européens, cet usage s’est peu développé en France : seuls 2,7 % des adultes vapotent tous les jours en 2017 [110].

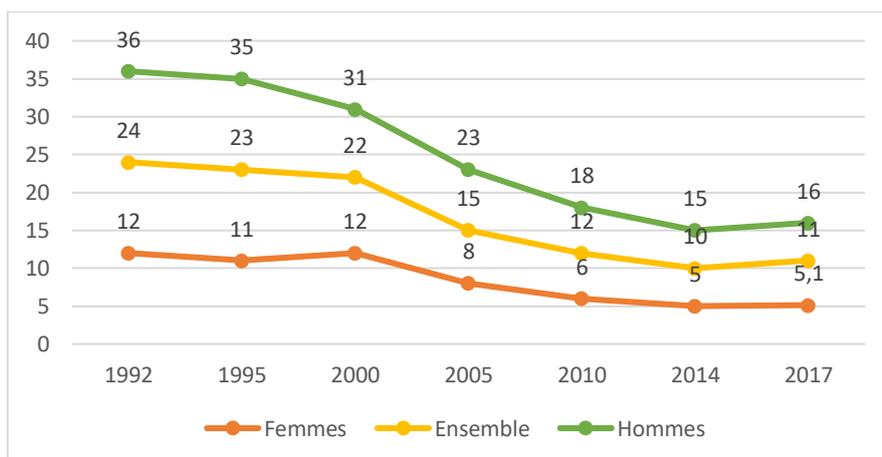
Grâce au succès des politiques de lutte contre le tabagisme associant l’interdiction de la cigarette dans les lieux publics et de sa vente aux mineurs, les hausses des prix et l’introduction du paquet neutre, la France montre depuis quelques années des évolutions favorables. Cependant, malgré une diminution importante des consommations, elle continue d’afficher une prévalence de tabagisme quotidien parmi les plus importantes d’Europe occidentale, notamment chez les adolescents avec 25% de fumeurs quotidiens à 17 ans et chez les femmes enceintes avec 25% de fumeuses pendant la grossesse. En 2018, le chiffre d’affaires du tabac s’est élevé à 19 milliards d’euros avec 40,2 milliards de cigarettes vendues par le réseau buraliste français. Mais, depuis la politique de hausse des prix, le marché parallèle s’est développé et les achats hors du réseau buraliste sont devenus un moyen d’approvisionnement relativement fréquent : en 2016, un fumeur sur cinq déclarait acheter à l’étranger [111].

Figure 42 : Niveaux du tabagisme quotidien selon le sexe chez les 18-75 ans en France entre 2014 et 2017 en pourcentage (Baromètres santé 2014, 2016, 2017, Santé Publique France). Alors que le tabagisme quotidien a diminué chez les hommes passant de 33% en 2014 à 30% en 2017, il a augmenté chez les femmes passant de 21% en 2014 à 24% en 2017.



Concernant l'alcool, 86% des 18-75 ans déclarent en avoir bu au moins une fois dans l'année, 40% au moins une fois par semaine et 11% quotidiennement. **[Figure 43]** La consommation moyenne s'élève à 11,7 litres d'alcool pur par habitant et les dépenses des ménages pour l'achat de boissons alcoolisées se sont élevées à plus de 21 milliards d'euros, contre 18 milliards en 2010 [110].

Figure 43 : Evolution du pourcentage de consommateurs quotidiens d'alcool parmi les 18-75 ans de 1992 à 2017 (Baromètres santé, Santé Publique France). Alors que le nombre de consommateurs quotidiens d'alcool en France connaît une baisse constante depuis 1992, il s'est mis à augmenter en 2015.



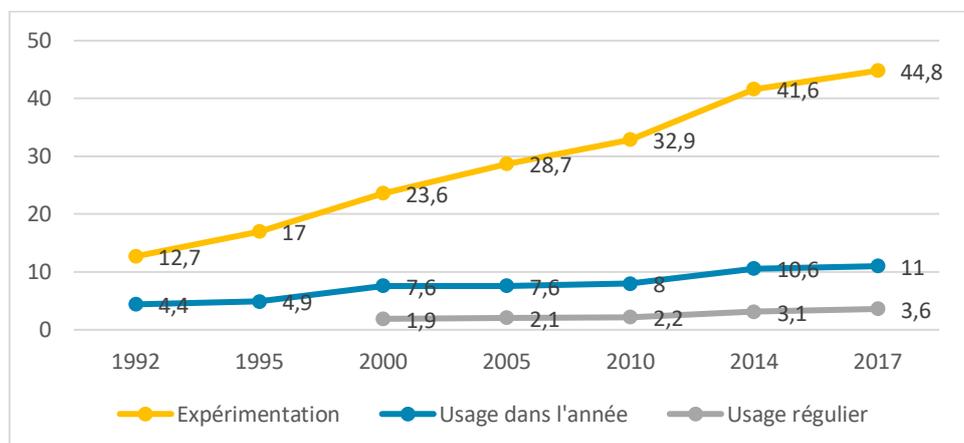
Substances psychoactives illicites

Cannabis

Le cannabis reste de très loin la substance illicite la plus consommée en France, aussi bien chez les adolescents que chez les adultes, avec un total de 18 millions de personnes à l'avoir déjà essayé en 2017. Un quart des usagers au cours de l'année présente un risque élevé d'usage problématique, voire de dépendance au cannabis, ce qui représente un peu plus d'un million de personnes [110, 112].

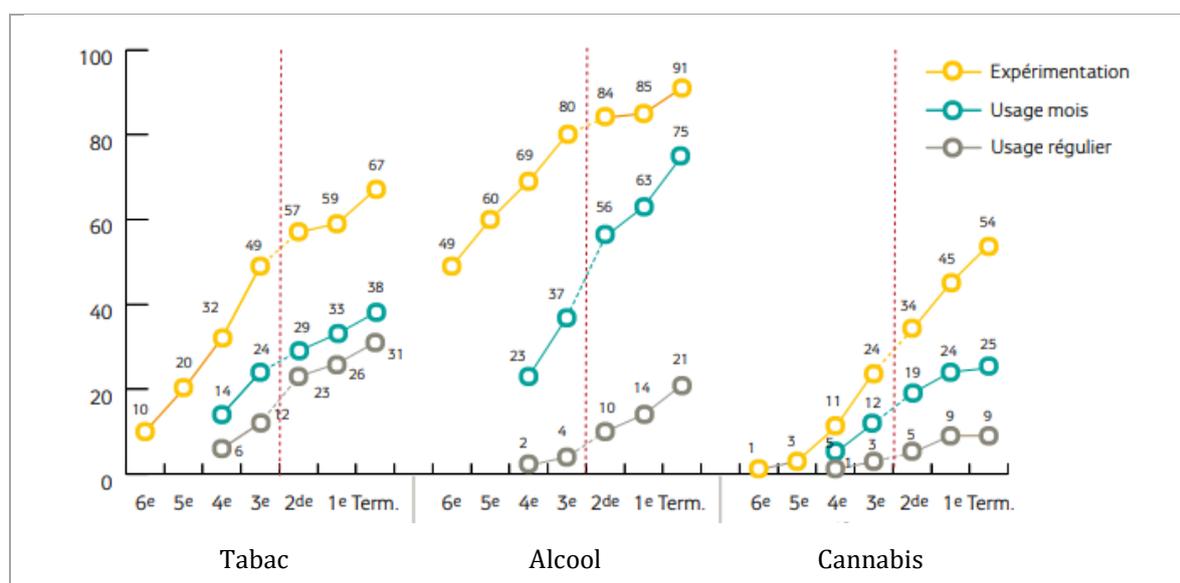
Avec 44,8 % des adultes ayant déjà consommé du cannabis, la France occupe le premier rang européen [Figure 44]. Cette première place est confirmée par la proportion de consommateurs dans l'année, estimée à 11% en France contre 7% pour la moyenne européenne. Ces prévalences élevées situent la France à un niveau comparable à celui des Etats-Unis et du Canada, pays qui comptent le plus de consommateurs au monde [113].

Figure 44 : Evolution des niveaux d'usage de cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans en pourcentage (Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2014, 2017, Santé Publique France). Depuis trois décennies, la diffusion du cannabis n'a cessé de progresser : son taux d'expérimentation est passé de 12,7% en 1992 à 44,8% en 2017. La part des usagers dans l'année a elle aussi augmenté de manière continue, passant de 4,4% à 11% entre 1992 et 2017.



Le cannabis est également le produit illicite le plus consommé à l'adolescence. Les chiffres français sont assez alarmants, notamment en termes de précocité de l'usage. En 2017, l'âge moyen de l'expérimentation du cannabis est de 15,3 ans. L'OFDT estime que 40% des adolescents français (dont 6,7 % des collégiens et 33,1 % des lycéens) en ont déjà consommé et que 8% l'ont utilisé au moins dix fois au cours du dernier mois [Figure 45].

Figure 45 : Evolution des consommations chez les collégiens et les lycéens en 2014 et 2015 en pourcentage (HBSC 2014, ESPAD 2015, OFDT). Les expérimentations de tabac et d'alcool s'observent dès l'entrée en 6^{ème}. Pour le cannabis, ces expérimentations apparaissent plus tardivement, en général en 3^{ème}. Cette diffusion des produits se poursuit au lycée : ainsi, à la fin de l'année de terminale, 67 % des élèves ont déjà essayé le tabac, 91 % une boisson alcoolisée, 54 % le cannabis, et un élève de terminale sur dix déclare avoir déjà expérimenté une autre drogue illicite. Tabac, alcool et cannabis sont ainsi les trois substances psychoactives le plus largement diffusées à l'adolescence.



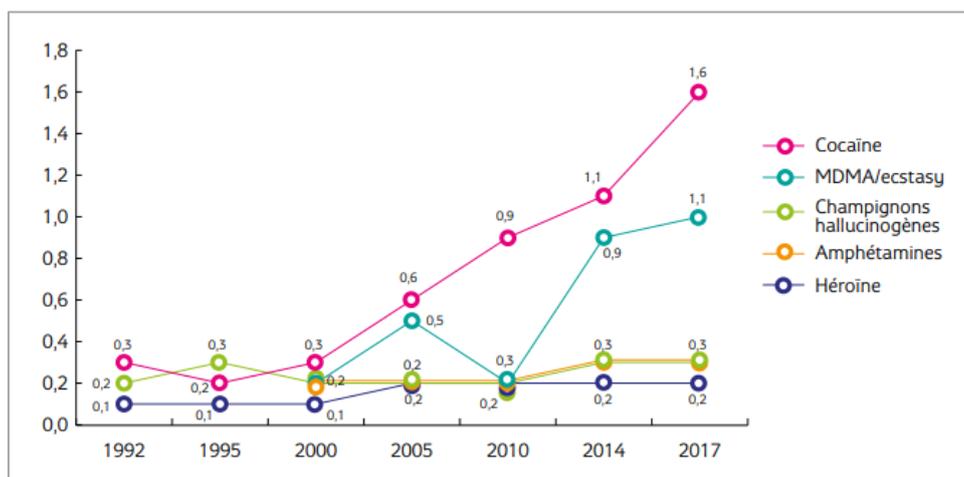
Stimulants

La forte prévalence de l'usage de cannabis dans la population française contraste avec celle des stimulants, bien plus faible que dans d'autres pays européens [Figure 46].

Parmi les stimulants, la cocaïne est la deuxième substance illicite la plus consommée en France, même si elle est largement moins répandue que le cannabis. Dans l'ensemble, 5,5% des adultes en ont consommé au moins une fois au cours de leur vie et 1,6% en ont consommé au cours de l'année. L'usage de la cocaïne a eu tendance à augmenter continuellement depuis les années 2000. En effet, le nombre d'adultes ayant expérimenté la cocaïne a été multiplié par quatre en deux décennies, passant de 1,2% en 1995 à 5,5% en 2017 et l'usage au cours de l'année a été multiplié par cinq, passant de 0,3% en 2000 à 1,6% en 2017. Le profil des usagers a également évolué. L'usage de la cocaïne, autrefois cantonné à des catégories aisées, touche depuis quelques années l'ensemble des strates de la société. A l'échelle européenne, la France se classe dans les premiers rangs pour la consommation de cocaïne, derrière le Royaume-Uni et l'Espagne qui comptent près de 10% d'expérimentateurs et 2% d'usagers [112, 113].

Comme la cocaïne, les autres drogues stimulantes continuent de se diffuser. Les niveaux d'expérimentation sont de 5% pour l'ecstasy et de 2,2% pour les amphétamines chez les adultes. La proportion d'usagers ayant consommé l'ecstasy dans l'année, qui avait baissé entre 2005 et 2010, a augmenté de manière significative pour atteindre son niveau maximal en 2017 avec 1,1% d'usagers. A l'image de ce qui est observé pour les adultes, les stimulants sont aussi populaires chez les adolescents avec 3,4% d'entre eux qui en ont déjà consommés. Cette poussée des stimulants s'explique notamment par une disponibilité accrue de ces produits en France et l'image très positive dont ils bénéficient auprès des usagers [112].

Figure 46 : Evolution de l'usage dans l'année des principales drogues illicites autres que le cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans en pourcentage (Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, 2017, Santé Publique France). Après le cannabis, les substances psychoactives illégales les plus consommées en France sont la cocaïne, l'ecstasy, les champignons hallucinogènes, les amphétamines et l'héroïne. Leur utilisation continue de s'accroître au sein de la population.



Autres substances illicites

La consommation des autres drogues illicites reste faible sur l'ensemble de la population. En 2017, leur expérimentation concerne moins de 3% et leur usage au cours de l'année, moins de 0,3% [Figure 46]. A l'exception des champignons hallucinogènes qui poursuivent leur diffusion, les niveaux d'usage actuel des autres drogues comme le LSD, l'héroïne et les solvants restent stables depuis cinq ans. Concernant les initiations, les poppers sont très expérimentés ; les adultes qui en ont déjà consommés passent de 7,3% en 2014 à 8,7% en 2017 [112]. Cette hausse est également présente chez les jeunes de 17 ans. En effet, l'expérimentation des poppers concerne près d'un adolescent sur dix, ce chiffre faisant des

poppers aujourd'hui l'un des produits psychoactifs les plus expérimentés par les jeunes, après l'alcool, le tabac et le cannabis. Les récentes observations établies par le dispositif Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND) de l'OFDT en milieu festif confirment cette popularité. Elles indiquent une augmentation de la présence de ces substances et l'apparition de nouvelles pratiques, comme la dilution des poppers dans des boissons gazeuses destinées à être ensuite inhalées. Ces nouvelles pratiques ont provoqué des accidents chez des personnes qui, ne se doutant pas de la présence de poppers dans leur boisson, en ont bu le contenu. Entre janvier 2011 et novembre 2015, les services d'addictovigilance français ont recensé trente cas graves de méthémoglobinémies liées à l'usage de poppers, deux cas graves d'altération visuelle et trois décès. Des cas de dépendance ont également été rapportés par l'ANSM en 2016. De même, malgré un usage qui reste faible au niveau national, le GBL, solvant qui s'est substitué au GHB depuis quelques années, a provoqué une recrudescence des intoxications. Ces intoxications ont donné lieu à des comas et parfois à des décès, notamment chez des usagers qui connaissaient peu le produit. En Ile-de-France, le nombre de comas liés au GHB ou au GBL, a augmenté passant de 9 comas en 2014 à 30 en 2017 [111].

Concernant l'héroïne, son usage reste marginal et sans évolution majeure au cours des cinq dernières années. En 2017, 500 000 personnes avaient consommé de l'héroïne, soit 1,3% des adultes, avec une prédominance masculine comme pour toutes les drogues [112].

1.1.2. Conduites addictives

La prise en charge de l'addiction elle-même, dont il est question dans ce paragraphe, doit être différenciée de celle de ses conséquences, des traumatismes ou des pathologies provoqués par la consommation d'une substance psychoactive. Il s'agit ici de présenter les données épidémiologiques disponibles sur l'accompagnement que bénéficient les usagers de drogues en raison de leurs conduites addictives.

En 2016, les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie⁴⁷ (CSAPA) ont accueilli 296 000 personnes pour un problème de conduite addictive. Par rapport à 2010, le public des CSAPA, essentiellement masculin, a augmenté de 17%, principalement

⁴⁷ Les CSAPA sont des structures médico-sociales, dont les missions comprennent l'accueil et l'information des personnes en difficulté avec leur conduite addictive et de leur entourage, l'évaluation médicale, psychologique et sociale, l'orientation, la prise en charge et l'accompagnement sur ces trois dimensions.

en raison de l'augmentation du nombre de personnes prises en charge pour l'usage de cannabis, d'alcool et de tabac. Le nombre de personnes vues pour l'usage d'opioïdes a à l'inverse diminué et atteint à présent 45 000 personnes. Cette baisse est liée en partie à l'augmentation du nombre de personnes bénéficiant d'un traitement de substitution aux opioïdes. En outre, d'après les données de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), 231 000 personnes ont été vues en 2017 au moins une fois dans le cadre d'une consultation hospitalière en addictologie et 125 600 personnes ont été hospitalisées pour un problème de conduite addictive dans les établissements de santé [114].

Le cannabis est la principale substance citée dans les centres de soins : 59 000 personnes ont été en consultation dans les CSAPA (soit environ 20 % des personnes accueillies) et 37 000 personnes ont été hospitalisées dans les établissements de santé, pour un diagnostic lié à l'usage régulier de cannabis. Ces conduites addictives concernent également les adolescents : 60 000 jeunes de 17 ans présentent en 2017 un risque élevé d'usage problématique ou de dépendance au cannabis. Les chiffres observés chez les jeunes sont importants à prendre en compte car la précocité de la consommation de drogues a une influence considérable sur le passage à un usage problématique. Pour bon nombre d'adolescents expérimentateurs de cannabis, de tabac ou d'alcool, l'« *essai* » de ces substances psychoactives ne s'arrête pas à une simple expérience. Le pouvoir addictogène de ces produits transforme généralement une simple expérimentation en une véritable initiation, les entraînant plus ou moins rapidement dans un comportement addictif [111].

Les conduites addictives incluent également les addictions sans substance. Celles-ci sont pour la plupart encore peu quantifiées. Elles toucheraient environ 5% de la population. Les plus fréquentes sont les jeux d'argent et de hasard ainsi que les jeux vidéo. Pour les jeux d'argent, 2,7% des joueurs présentent un usage problématique en 2014, ce qui représente 1 200 000 Français [111].

1.2. UN MARCHÉ DE LA DROGUE DYNAMIQUE

Dans le contexte mondial, l'Europe représente un marché important pour les drogues. Etudier l'organisation de ce marché en France permettra d'éclairer sur l'offre et la demande présentes au sein de la population.

1.2.1. Un acheminement facile des substances

Compte tenu de sa position géographique au cœur de l'Europe occidentale, la France est une zone de transit pour les principales substances illicites produites dans le monde. Elle est également affectée par le trafic au sein de ses territoires d'outre-mer (Guadeloupe, Martinique et Guyane), situés à proximité des grandes zones de production andines (Colombie et Venezuela).

Pour le cannabis, la résine consommée en France provient du Maroc, transitant le plus souvent via l'Espagne, tandis que l'herbe est importée principalement d'Espagne, des Pays-Bas et de Belgique. La cocaïne, quant à elle, est essentiellement produite en Colombie. Elle transite par voie maritime, au sud par l'Espagne et au nord par les Pays-Bas, la Belgique et dans une moindre mesure l'Allemagne. Depuis quelques années, la cocaïne provient également du Venezuela en transitant par les Antilles françaises et en pénétrant sur le territoire par le port du Havre. Elle peut aussi être acheminée par des « *mules* » qui empruntent la voie aérienne entre la Guyane et la Métropole. En plein essor, ce nouveau mode d'acheminement entraîne une vigilance accrue des services de police des Antilles françaises car ces outre-mer semblent s'affirmer de plus en plus comme des plaques tournantes du marché de la cocaïne en France. Pour l'héroïne, elle provient essentiellement d'Afghanistan en passant par la route des Balkans (Turquie, Grèce, Albanie), la Belgique et les Pays-Bas. Les drogues de synthèse (ecstasy, amphétamines...) consommées en France proviennent également des Pays-Bas.

Une fois arrivée dans l'hexagone, l'offre est portée par une diversité d'acteurs, allant des usagers-revendeurs isolés aux grandes organisations criminelles, bien implantées sur l'ensemble du territoire français.

1.2.2. Une puissante économie souterraine

Le marché français de la drogue marqué par une offre croissante et des usages en progression est en plein essor. Les marchés du cannabis, de la cocaïne et de l'héroïne sont les trois plus gros marchés de drogues illicites en France. En 2018, le chiffre d'affaires global des substances illicites est estimé à 3,5 milliards d'euros, dominé par le cannabis et la cocaïne. Compte tenu de la forte augmentation des usages de ces deux produits dans la population depuis 2018, cette estimation est certainement dépassée à l'heure actuelle.

Le marché du cannabis reste en volume et en valeur le premier marché de drogues illicites en France et avec un chiffre d'affaire estimé à 1,12 milliards d'euros, un des plus importants de l'Union Européenne [113]. La résine est le premier produit à faire l'objet de trafic. En 2018, les saisies de résine ont atteint leur plus haut niveau depuis dix ans, avec 85,4 tonnes confisquées. Cependant, même si la résine domine toujours le marché du cannabis, celui-ci semble basculer progressivement en faveur de l'herbe. Cette progression est liée, notamment à l'image de « *produit bio* » que l'herbe bénéficie chez les jeunes depuis quelques années et au développement de la production française. Les saisies de plants, reflets de cette culture locale, permet d'ailleurs de bien percevoir cette évolution. Alors que les saisies de résine représentaient plus de 90% du total des saisies de cannabis, elles ne représentent plus que 75% en 2017 [111].

Le marché de la cocaïne atteint lui aussi des niveaux historiques. En 2017, la fabrication illicite de cocaïne à l'échelle mondiale a atteint son niveau le plus haut jamais enregistré, avec 1976 tonnes, soit 25% de plus que l'année précédente. Ces chiffres s'expliquent avant tout par une augmentation de la fabrication en Colombie (pays fournisseur de 70 % de la production mondiale), grâce à un accroissement considérable de la superficie consacrée à la culture de cocaïer. Toutefois, malgré une production en perpétuelle croissance, l'offre de cocaïne reste sous contrôle grâce à des mesures de répression et de coopération internationales qui ont permis d'intercepter une très grande partie de la cocaïne produite. Aussi, en 2017, la quantité de cocaïne saisie dans le monde a atteint un record, avec 1275 tonnes interceptées. Ces flux de cocaïne, dans un contexte où la production colombienne est à son plus fort niveau, ont contribué par ailleurs, à une baisse des prix de la cocaïne au détail, ce qui a eu pour effet de populariser son usage. Cette « démocratisation » a conduit à une augmentation du nombre de consommateurs, qui a ainsi compensé la diminution des prix et abouti à un chiffre d'affaire finalement plus élevé. En France, le marché de la cocaïne a commencé à se développer fortement à la fin des années 1990 et il progresse régulièrement depuis jusqu'à devenir le deuxième marché le plus important actuellement. Même si son transport aérien par l'intermédiaire de « mules » ne cesse de s'amplifier, la cocaïne est essentiellement acheminée des Antilles par porte-conteneurs, via la ligne maritime Fort-de-France-Le Havre. En 2017, le niveau des saisies a plus que quintuplé dans le premier port français, passant de 643 kg en 2015 à 3,5 tonnes, ce qui confirme que les principales entrées de la cocaïne s'effectuent par voie maritime. Les autres grandes sources d'approvisionnement en cocaïne pour le marché français sont le port de Rotterdam (Pays-Bas), le port d'Anvers (Belgique) et le port d'Hambourg (Allemagne) [111, 115].

Comparé aux marchés du cannabis ou de la cocaïne, le marché français de l'héroïne est plus restreint. Il reste toutefois dynamique et l'un des plus importants en Europe avec un chiffre

d'affaire estimé à 265 millions d'euros en 2010 pour des quantités consommées entre 5 et 8 tonnes. L'essentiel de l'héroïne qui circule sur le territoire est l'héroïne brune produite en Afghanistan. Cette héroïne est caractérisée par une disponibilité régionalisée, en fonction du degré de proximité avec les points d'entrée en Europe (les Pays-Bas et la Belgique). Elle est donc beaucoup plus présente dans le nord et l'est de la France. Toutefois, depuis cinq ans, des trafics d'héroïne commencent à s'installer dans le sud-est de la France avec l'apparition d'un réseau albanais qui alimente fortement la région Auvergne-Rhône-Alpes et la ville de Lyon en particulier. Cette nouvelle filière tend à s'étendre et touche maintenant des villes comme Bordeaux, Toulouse et Marseille, qui signalent régulièrement des points de vente, aussi bien dans les zones urbaines que rurales [111, 115].

1.2.3. Mutations du marché

▪ Emergence du cannabis « made in France »

Depuis quelques années, le marché français du cannabis, traditionnellement structuré autour de la résine importée du Maroc, connaît des mutations majeures. La plus notable est la progression importante du marché de l'herbe, perçue comme un produit plus « naturel », plus « vert », plus « sain », « moins coupé que la résine ». Portée par une demande de plus en plus importante, la culture de cannabis s'est développée en Europe de manière considérable. La France n'a pas échappé à cette évolution et la culture hexagonale a pris de l'ampleur, comme en témoignent les quantités de plants saisis en permanente augmentation. L'herbe se cultive maintenant au plus près du consommateur français.

Le développement de la culture du cannabis en France a vu naître différentes formes de production, allant de l'autoculture artisanale de type « *do it yourself* » à de véritables productions industrielles tenues par le crime organisé. Le premier profil de « *cannabiculteurs* » correspond à un usager régulier d'herbe souhaitant produire pour sa consommation personnelle afin de ne pas toujours avoir à recourir aux réseaux mafieux. Il s'agit de « *microcultivateurs* » qui cultivent quelques plants, le plus souvent dans le cadre d'une « *culture en placard* ». Certains de ces « *cannabiculteurs-consommateurs* » passent parfois à un stade supérieur, en vendant une partie de leur production, souvent pour compléter leurs revenus. Les données du Baromètre Santé évaluent le nombre de personnes s'adonnant à l'autoculture entre 80 000 et 200 000 en 2017. Cette diffusion de l'autoculture s'appuie essentiellement sur la facilité de

mise en œuvre d'une culture personnelle, notamment grâce au partage des savoir-faire entre consommateurs et des sites Internet ainsi qu'à la facilité d'accès aux semences et aux matériels de culture, en ligne ou dans des magasins appelés « *growshops* ». Ces « *growshops* » sont des magasins spécialisés dans la culture de cannabis où les *cannabiculteurs* peuvent trouver tout le matériel nécessaire. Ces enseignes au nombre de 400 en France, se présentent astucieusement sous une activité anodine de jardinerie, en général comme des magasins d'horticulture spécialisés dans la culture de plantes d'intérieur. Les graines, disponibles dans ces magasins, peuvent aussi se trouver facilement en ligne ou dans les mélanges de graines pour oiseaux, en jardinerie. En Europe, posséder des graines de cannabis n'est pas un délit, elles sont vendues librement à travers les frontières. En revanche, la culture de ces graines est illégale en France, sauf autorisation spécifique pour certaines variétés de chanvre, à usage non psychotrope, avec une teneur en THC inférieure à 0,2%. Certains *microcultivateurs* s'associent parfois dans des groupes appelés « *Cannabis Social Club* » qui leur permettent de partager les frais et les récoltes. D'autres se lancent dans une culture un peu plus intensive, destinée à la revente. Il n'est alors plus question de « *placard* » mais d'une surface de plusieurs mètres carrés abritant plusieurs dizaines de plants, consacrés non plus à l'usage personnel mais au commerce. En se lançant dans cette activité commerciale, le *consommateur-cultivateur* devient à son tour un trafiquant. Aujourd'hui, en France, la culture de cannabis s'est encore plus professionnalisée, avec l'apparition de « *cannabis factories* », susceptibles de produire plusieurs centaines de kilogrammes de cannabis par an. Ces « *cannabis factories* » sont de véritables industries, faisant appel à de nombreux acteurs : des investisseurs, des experts biologistes, des techniciens spécialisés en cannabiculture, des jardiniers, des électriciens, etc. Elles sont dans la grande majorité des cas financées et supervisées par des organisations criminelles étrangères, notamment vietnamiennes et néerlandaises. Ces cultures sont généralement disséminées dans une multitude de lieux afin de diminuer les pertes en cas de détection policière [116, 117].

La culture d'herbe attire de nombreux producteurs car les gains financiers qu'elle génère, y compris pour les petites cultures, sont réels. Pour dix mètres carrés cultivés, un *cannabiculteur* peut gagner jusqu'à 50 000 euros de bénéfices à la vente en un an. Pour les *cannabis factories* produisant par exemple une centaine de kilos d'herbe, le chiffre d'affaires annuel peut atteindre 1 080 000 euros [116, 117].

- **« Montée en gamme » des substances psychoactives**

L'autre évolution majeure du marché de la drogue est l'essor de produits de plus en plus concentrés. En effet, face à l'appétence des usagers pour des produits de « qualité » et à un marché noir hautement concurrentiel, les producteurs de drogues tendent à s'adapter en proposant des produits plus dosés. Cet accroissement de la teneur en principes actifs concerne principalement le cannabis, la cocaïne et l'ecstasy.

Le marché du cannabis est le premier marché touché par cette évolution. En quinze ans, les teneurs moyennes en THC ont presque quadruplé pour la résine, passant de 6,5% en 2003 à 23% en 2018 et plus que doublé pour l'herbe, passant de 4,7% en 2003 à 11,5% en 2018. Ces teneurs élevées s'expliquent par le recours croissant aux variétés hybrides de cannabis beaucoup plus puissantes (par exemple, les variétés *Skunk*, *Amnesia*, *Sinsemilla*). Grâce à de meilleures connaissances et techniques de la culture de cannabis, les producteurs ont développé des variétés plus résistantes et surtout plus fortement dosées en principe actif en modifiant le génome des plantes de cannabis. A Amsterdam, certaines variétés peuvent atteindre 35 à 40% de THC. Il faut aussi citer les « concentrés de cannabis », produits hautement dosés obtenus par des méthodes d'extraction mécaniques ou à base de solvants. En fonction de la méthode d'extraction utilisée et de la texture finale obtenue, il existe différents types de concentrés de cannabis comme la « wax » (cire extraite par du butane), des « shatters » (feuilles semblables à du verre) ou la « live resin » (fleurs gelées et conservées à des températures très basses). Ces produits, tous dotés d'une teneur en THC estimée à 80%, permettent aux consommateurs d'avoir des effets immédiats et plus intenses mais les effets néfastes sur la santé sont aussi plus importants. Jusqu'ici peu utilisés sur le territoire français, ils commencent à gagner en popularité, notamment via les réseaux sociaux, avec la mode du « twaxing » (pratique consistant à ajouter des concentrés de cannabis à l'herbe avant de la fumer, que ce soit à l'intérieur, à l'extérieur ou à l'extrémité du joint, et à le photographier) [111].

L'ecstasy qui circule sur le marché se caractérise également par une hausse de la teneur en MDMA. Après la destruction d'importantes cultures de sassafras et des saisies de saffrols en Asie du Sud-Est en 2008, le marché européen a dû faire face à une pénurie et à l'apparition de nombreux comprimés d'ecstasy sans principe actif ou contenant d'autres substances. Les laboratoires clandestins ont alors exploité de nouvelles voies de synthèse de la MDMA. En 2013, afin de récupérer la confiance des consommateurs qui se méfient de l'ecstasy, drogue depuis réputée de « mauvaise qualité » et associée aux « arnaques », la substance a été réintroduite sur le marché sous la forme non transformée « crystal », puis sous la forme de comprimés bénéficiant d'une galénique plus élaborée. Ces comprimés, parfois pelliculés

comme les comprimés pharmaceutiques, plus gros mais aussi plus riches en MDMA, sont de nouveau populaires chez les consommateurs [111].

Enfin, l'augmentation de la disponibilité de la cocaïne sur le marché s'accompagne elle-même aussi d'une hausse de la teneur moyenne en principe actif ces dernières années. Ainsi, pour rester attractive sur le marché de la drogue, la pureté de la cocaïne a presque doublé en dix ans, atteignant près de 60% en 2017, selon Santé Publique France.

▪ **Un marché de la drogue en pleine « ubérisation »**

Face à une recrudescence de la violence, aux règlements de compte incessants et à une présence policière renforcée dans les lieux de deal, les usagers de drogue s'abstiennent de plus en plus à s'aventurer dans ces zones de trafic. Pour écouler leurs marchandises, les dealers se sont donc adaptés. Les clients ne viennent plus chercher leur drogue, c'est la drogue qui vient à eux. En effet, il n'est plus nécessaire de venir au pied des cités pour obtenir sa dose ; désormais, les dealers livrent à domicile.

Alliant stratégies commerciales et nouvelles technologies dignes des plus grands groupes marchands, le trafic de drogue s'est modernisé. L'accès à la drogue n'a jamais été aussi simple. Aujourd'hui, se faire livrer tout type de drogue est aussi facile que se faire livrer une pizza. Pour que leur nouveau système fonctionne, certains dealers se sont professionnalisés en de véritables entrepreneurs. Ils mettent désormais en vente leurs marchandises sur des plateformes appelées « *call centers* ». Apparus depuis quelques années dans toutes les grandes villes françaises, ces centres d'appels permettent aux consommateurs de passer leur commande par SMS grâce à un catalogue présentant les différentes drogues disponibles. Quelques dizaines de minutes plus tard, les commandes sont livrées à leur domicile par des coursiers recrutés par ces centres, régulièrement différents et dont les acheteurs ne disposent pas des coordonnées. En outre, face à un marché de la drogue devenu très concurrentiel, les dealers s'approprient de plus en plus les codes du marketing digital pour augmenter leur visibilité et fidéliser leur clientèle. Ils rivalisent donc d'ingéniosité et d'originalité pour proposer des offres alléchantes. Dans ce contexte où le téléphone portable est devenu un outil clé, ils utilisent généralement des SMS pour relancer leurs clients et les informer des offres promotionnelles comme le font certains géants du commerce. Les messages de « *bonnes affaires* » sont souvent du type : « *Jusqu'à minuit, 1 gramme acheté, 0,2 gramme offert* » ou « *60 euros le gramme, 70 euros les 2 grammes* ». Certains proposent des « formules » ou des « menus » qui permettent au client de repartir avec plusieurs types de substances psychoactives. D'autres éditent des cartes de fidélité ou

offrent des « cadeaux », comme des briquets, des jeux à gratter, des échantillons ou des feuilles à rouler. Les dealers soignent aussi la présentation de leurs produits, délaissant les sachets transparents pour des packagings plus « chics » et plus personnalisés, par exemple à l'effigie de leur quartier. Les drogues elles-mêmes sont élaborées de façon à être visuellement plus attractives. Les comprimés d'ecstasy sont par exemple plus colorés et imprimés de logos plus « branchés ». Des « secrétaires », appelés « *community managers* » dans le milieu, sont aussi embauchés par les trafiquants. Ils sont chargés de gérer le stock des produits et d'actualiser régulièrement le catalogue des drogues disponibles. Ils gèrent également toute la communication sur les réseaux sociaux. Via les messageries instantanées comme Whatsapp® ou Snapchat®, ils organisent par exemple des ventes flash ou des tombolas plusieurs fois par jour. Pour booster leurs ventes, certains dealers font même parfois appel à des « influenceurs » ou des « égéries » de la drogue [111].

Une autre pratique se développe pour échapper à la surveillance policière dans certains quartiers, le drive. A l'image du drive des hypermarchés ou des chaînes de restauration rapide, le drive de la drogue permet aux consommateurs de s'approvisionner en stupéfiants sans sortir de leur véhicule et aussi rapidement qu'il récupère un hamburger. Les dealers créent des points de vente éphémères dont ils communiquent l'adresse peu de temps avant l'heure du début de la vente. Pour faciliter le trajet du client jusqu'au point de rendez-vous, certains trafiquants n'hésitent pas à indiquer leurs positions, sur des applications d'itinéraires. Ce mode opératoire semble s'étendre dans plusieurs villes, notamment à Marseille [111].

Le nouveau marché de la drogue passe aussi par Internet ou plus précisément par le *Darknet*, partie du web non référencée et consacrée aux activités illégales. Ce réseau héberge plusieurs dizaines de sites web dédiés aux drogues. Ces « *cryptomarchés* » permettent d'acheter en ligne tout type de drogues, les transactions se faisant en *cryptomonnaies* (monnaies virtuelles comme le bitcoin) et les livraisons par courriers postaux. Toutefois, même si les trafiquants ont de plus en plus recours aux *Darknet*, ce réseau a du mal à se diffuser plus largement car il nécessite de disposer du matériel informatique adapté et des connaissances suffisantes pour pouvoir accéder à ces sites. C'est pourquoi l'achat en ligne sur le réseau web habituel s'est développé, avec pas moins de 650 sites de vente, accessibles sur de simples moteurs de recherche.

L'évolution du business de la drogue ne s'arrête pas là. Les dealers commencent à mettre en place des stratégies de « marketing écologique » en proposant des ventes « bio ». En effet, aussi surprenant que cela puisse paraître, certains dealers réussissent à utiliser l'écologie comme un argument de vente. Leur stratégie est d'impliquer l'acheteur dans une démarche de

développement durable lorsqu'il achète leur drogue. Les dealers proposent par exemple uniquement des livraisons à vélo. Le fait d'acheter ce produit apporte au consommateur le sentiment d'avoir réalisé une action pour l'environnement tout en se droguant. D'autres trafiquants se présentent comme des « dealers humanitaires ». Ils « garantissent » à l'acheteur un produit issu d'une vente « équitable », n'ayant impliqué aucune violence ni aucun réseau de crime. En leur achetant leurs marchandises « éthiques », le consommateur réalise en même temps une « bonne action » par exemple pour un village en Afrique. Les dealers n'hésitent pas à utiliser des manœuvres commerciales calquées sur celles des grands commerces légaux pour valoriser leur image et booster leurs ventes [111].

1.3. DOMMAGES LIES A L'USAGE DE DROGUES

L'abus de substances psychoactives peut provoquer un ensemble de conséquences négatives pour la santé des consommateurs, à court comme à long terme. Mais, ces conduites addictives représentent également un coût pour la société. Ce coût social dépend essentiellement du nombre de consommateurs, ce qui explique que le tabac et l'alcool, substances les plus consommées, représentent un poids énorme pour la société française.

1.3.1. Mortalité et morbidité liées aux drogues licites

- **Le tabac, première cause de décès évitable**

En France, le tabac est le produit psychoactif responsable du plus grand nombre de décès, avec plus de 75 000 décès par an. A l'instar de tous les autres pays du monde, il constitue la première cause de décès évitable, avec un décès sur cinq qui lui est attribué. Cette mortalité liée au tabac touche davantage les hommes que les femmes. Mais, alors que la mortalité masculine régresse, celle des femmes ne cesse d'augmenter. En 2013, le tabac était à l'origine de 20% de la mortalité masculine et de 6% de la mortalité féminine. Ces décès sont liés aux différentes pathologies provoquées par le tabagisme régulier telles que les bronchopneumopathies chroniques obstructives, les cancers du poumon et des voies aérodigestives, les maladies cardiovasculaires et les infections respiratoires. Les dangers du

tabagisme touchent aussi les femmes enceintes et les enfants. Le tabagisme, présent chez un quart des femmes enceintes, peut entraîner des complications considérables à la fois pour la mère (grossesses extra-utérines, fausses-couches, accouchements prématurés...) et pour l'enfant (manque d'oxygène, retard de croissance intra-utérine, mort in utéro, risque plus élevé de mort subite du nourrisson...) [112].

Avec un coût social estimé à 122 milliards d'euros, le tabac est considéré comme la substance addictive provoquant les conséquences sanitaires les plus importantes sur le plan collectif.

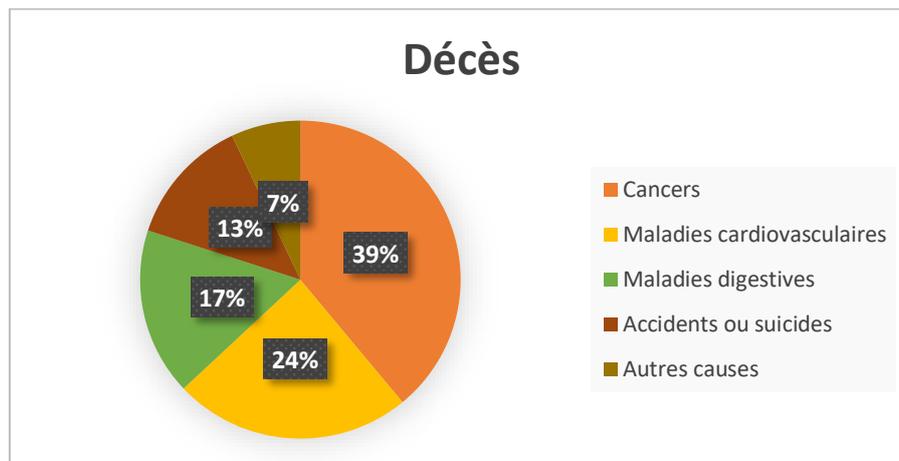
▪ **L'alcool, deuxième cause de décès évitable**

Associé à la gastronomie et à la convivialité et enraciné dans la culture française, l'alcool représente un poids économique important. Son deuxième visage est celui des décès, des maladies et des nombreux autres dommages que son usage peut engendrer. La consommation d'alcool expose à des risques à court et à long termes pour la santé. A long terme, l'alcoolisation excessive et chronique peut être directement à l'origine d'innombrables pathologies graves comme des cancers (de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du colon et du rectum, du foie, du larynx et du sein...), des maladies cardiovasculaires (arythmie cardiaque, accident vasculaire cérébral, hypertension...), des maladies du système digestif (gastrite alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatite chronique, fibrose et cirrhose du foie...) et des maladies du système nerveux (encéphalopathie de Wernicke, maladies mentales et dégénératives...). D'après la dernière estimation disponible, 41 000 décès par an sont attribuables à l'alcool en France **[Figure 47]**. Au total, ce produit est responsable de 11% des décès chez les hommes et de 4% des décès chez les femmes. Les cancers sont les principales pathologies impliquées dans ces décès. En 2015, 28 000 nouveaux cas de cancers chez les Français peuvent être attribués à la consommation d'alcool. Ces cancers liés à l'alcool représentent 8% de l'ensemble des nouveaux cas pour cette année⁴⁸. Concernant les alcoolisations ponctuelles, qui modifient rapidement les perceptions et la vigilance, elles sont souvent à l'origine d'accidents et de rixes, aux conséquences généralement graves pour les tiers et pour la personne alcoolisée elle-même, mais aussi de suicides. Les données de la sécurité

⁴⁸ 20% de ces nouveaux cas sont attribuables à des consommations d'alcool inférieures à quatre verres standards quotidiens chez les hommes et deux verres quotidiens chez les femmes. Il a également été démontré qu'une baisse de 10% de la quantité d'alcool consommé éviterait au moins 2 000 nouveaux cas de cancers en France.

routière indiquent que la conduite sous l’emprise de l’alcool est responsable d’environ 1 400 décès et 3 400 blessés hospitalisés par an [112].

Figure 47 : Décès liés à la consommation d’alcool en 2015 en France. Parmi les décès liés à l’alcool, 16 000 décès (39%) ont été provoqués par des cancers, 9 900 (24%) par des maladies cardiovasculaires, 6 800 (17%) par des maladies digestives, 5 400 (13%) par accidents ou suicides et 3 000 (7%) par d’autres causes. Par rapport à la dernière estimation réalisée en 2009, cette mortalité a diminué de 8 000 décès, une évolution favorable qui semble plus liée à une amélioration de la prise en charge thérapeutique qu’à un changement des comportements d’alcoolisation.



La consommation d’alcool peut agir sur le capital santé des buveurs tout au long de la vie, du stade embryonnaire avec le syndrome d’alcoolisation fœtale au grand âge. Il est difficile de rendre compte complètement des dommages engendrés par l’alcool, tant cette substance peut intervenir dans la dégradation de la qualité de vie à de nombreux niveaux. Avec un chiffre global estimé à 1,4 millions de personnes souffrant de pathologies liées à l’alcool dont 450 000 hospitalisées, 170 000 atteintes de cancer et 142 000 prises en charge dans les CSAPA, la consommation d’alcool représente un enjeu de santé publique majeur en France, comme dans toute l’Europe [112].

En 2015, le nombre de décès liés à la consommation d’alcool en France s’est élevé à 41000 dont 30000 chez les hommes et 11000 chez les femmes. Les maladies responsables sont les cancers (voies aéro-digestives supérieures, œsophage, foie, colorectal, sein), celles touchant l’appareil digestif (foie essentiellement), des maladies cardio-vasculaires et du système nerveux. L’alcool est également en cause dans les décès provoqués par des traumatismes (accidents de la route notamment) [112].

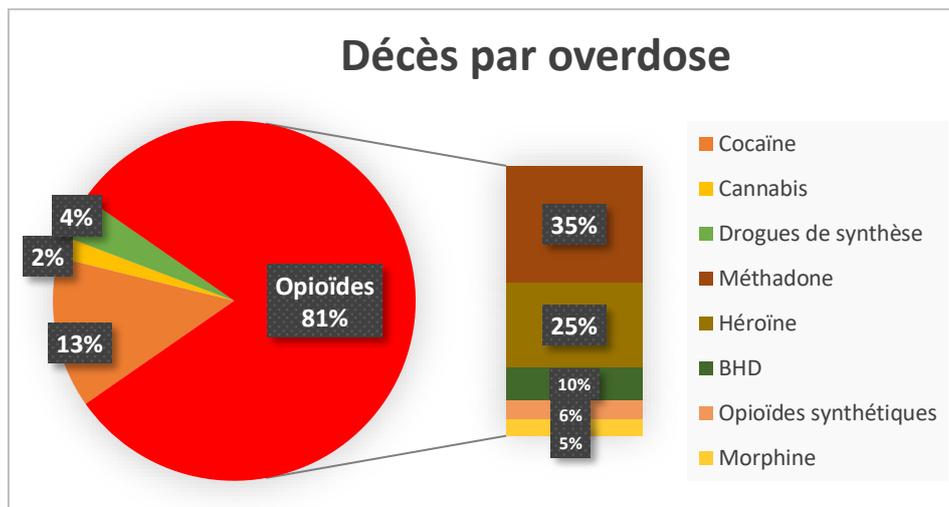
1.3.2. Mortalité et morbidité liées aux drogues illicites

Même si la mortalité attribuable aux drogues illicites touche une population bien plus limitée en comparaison à l'alcool et au tabac, la consommation de ces substances occasionne tout de même des dommages sanitaires et sociaux importants. Ces dommages concernent en particulier les jeunes consommateurs, qui ont un taux de mortalité sept fois plus élevé que la population du même âge. La mortalité est principalement liée aux intoxications aiguës, souvent fatales et aux opioïdes, présents dans 8 overdoses sur 10 [Figure 48]. En 2017, 432 décès par surdose ont été enregistrés en France⁴⁹ et les opioïdes sont à l'origine de la grande majorité des cas [118].

Dans ce groupe, les médicaments de substitution aux opiacés sont les principales substances en cause, avec 36% des cas attribués à la méthadone, devant l'héroïne référencée dans 26% des décès. D'autres substances psychoactives participent à cette mortalité par surdose, notamment la cocaïne, les amphétamines et les Nouveaux Produits de Synthèse. Auparavant peu impliqué dans les overdoses, le cannabis est à l'origine d'une trentaine de décès par intoxication aiguë chaque année depuis 2013. Concernant le GHB, les expérimentations par des consommateurs néophytes qui ont une faible connaissance des risques liés à ce produit, ont provoqué une recrudescence des intoxications depuis 2017, donnant lieu à des comas et parfois à des décès. La France recense en moyenne une trentaine de comas et un à deux décès tous les ans, directement attribués au GHB ou au GBL. Depuis plusieurs années, les services d'addictovigilance font également état d'une trentaine de méthémoglobinémies graves liées à l'utilisation de poppers, aboutissant en moyenne à deux ou trois décès chaque année, ainsi que d'un décès lié au protoxyde d'azote en 2016. La surdose est la principale cause de décès chez les usagers de stupéfiants. Toutefois, d'autres pathologies liées à l'utilisation de ces produits provoquent aussi des décès, des accidents, des comportements violents, y compris des homicides et des suicides, généralement causés par la conduite automobile sous l'emprise de la drogue ou par des troubles psychiatriques. Les affections pulmonaires, hépatiques et cardiovasculaires, ainsi que les infections, constituent également d'importantes causes de mortalité chez ces consommateurs.

⁴⁹ Le registre spécifique des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES), exclusivement basé sur des résultats d'analyses toxicologiques dans le cadre d'investigations médico-légales, renseigne sur les substances en cause dans ces décès. Les chiffres sous-estiment toutefois le nombre réel de surdoses mortelles en raison de l'absence d'analyses toxicologiques systématiques.

Figure 48 : Substances impliquées dans les décès par overdose en 2017. Les opioïdes ont une forte responsabilité dans les décès par surdose de stupéfiants, avec une implication dans 81% des cas. Les traitements de substitutions aux opiacés sont les premiers produits en cause depuis plusieurs années avec 35% des cas pour la méthadone, devançant ainsi l'héroïne avec 25% des décès. Parallèlement, d'autres substances opioïdes sont également mentionnées dans les décès : la buprénorphine (10% des cas), les opioïdes synthétiques comme le fentanyl (6% des cas) et la morphine (5% des cas) [118]. Habituellement utilisés comme médicaments, les opioïdes jouent un rôle de plus en plus important dans le problème de drogues. Parmi les patients sous médicament de substitution, une personne sur cinq déclare que son traitement lui pose plus de problèmes que l'héroïne elle-même.



La morbidité infectieuse est particulièrement inquiétante en ce qui concerne les drogues illicites, notamment par les pratiques d'injection. Même si les risques liés aux usages de drogues sont loin d'être limités à l'utilisation de la voie intraveineuse, ce mode d'administration reste le plus risqué, principalement en matière de complications infectieuses. En effet, l'injection peut entraîner des pathologies infectieuses lourdes telles que les septicémies, les endocardites, les arthrites, les hépatites B et C et l'infection par le VIH. L'hépatite virale, et plus particulièrement l'infection causée par le virus de l'hépatite C (VHC), est extrêmement répandue chez les usagers de drogues par injection. Le partage des seringues et du matériel de préparation (cuillères, coton, filtres, eau de rinçage) constitue le principal mode de transmission de ce virus qui infecte 64% des usagers injecteurs. Les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont moins fréquentes, mais tout de même plus courantes qu'en population générale. En 2016, 66 nouveaux diagnostics d'infections au VIH ont été attribués à l'injection de drogues. Néanmoins, même si l'injection représente la voie d'usage la plus délétère du fait des détériorations locorégionales (abcès, nécroses cutanées,

épuisement du capital veineux, lymphœdème...), les autres voies ne sont pas dénuées de risques et les transmissions virales et bactériennes sont également possibles par le partage des pailles pour le sniff ou des pipes pour l'inhalation. Chaque voie expose en outre à des risques qui lui sont propres tels que les ulcérations des parois nasales en cas de sniff répété ou les emphysèmes pulmonaires en cas d'inhalation régulière.

Les usagers de drogues qui souffrent d'une maladie liée à leur consommation sont à l'origine de dépenses (notamment de soins et de prévention) pour la collectivité, ressources qui auraient pu être utilisées autrement si ces personnes ne se droguaient pas. A ces dépenses, s'ajoutent les années de vie perdues et la détérioration de leur qualité de vie, qui sont également considérées comme des pertes pour la société. Aussi, prenant en compte ces éléments, le coût social de la consommation des substances psychoactives a été estimé en 2010 à 122 milliards d'euros pour le tabac, 118 milliards pour l'alcool et 9 milliards pour les drogues illicites [119].

2. L'ADDICTION EN PHARMACIE D'OFFICINE

Les Français sont réputés pour être de grands consommateurs de médicaments, à tel point que certains basculent dans l'addiction. En effet, certaines conduites ne font plus du médicament un support curatif mais un véritable objet addictif et ces mésusages peuvent prendre des formes très variées, allant de l'utilisation inappropriée du médicament à l'usage détourné. Aujourd'hui, ces pratiques déviantes concernent aussi bien des médicaments prescrits que non prescrits, remboursés ou non remboursés. Responsable d'intoxication, d'addiction et parfois même de décès, l'utilisation « non médicale » des médicaments est une préoccupation croissante en santé publique.

2.1. ADDICTION MEDICAMENTEUSE

L'abus de médicaments gagne du terrain et ce, notamment parce que cet abus est moins stigmatisé que celui des drogues illégales. Pour ceux qui en abusent, les médicaments

paraissent dénués de tout danger : ils sont fabriqués par de grandes industries pharmaceutiques, préparés et testés dans des conditions strictes et en tant que produits licites, leur usage n'est pas répréhensible. Cette perception erronée de sécurité est encore plus forte pour les médicaments disponibles sans ordonnance, considérés à tort, comme totalement inoffensifs.

2.1.1. « Addiction sur prescription »

▪ Une installation insidieuse

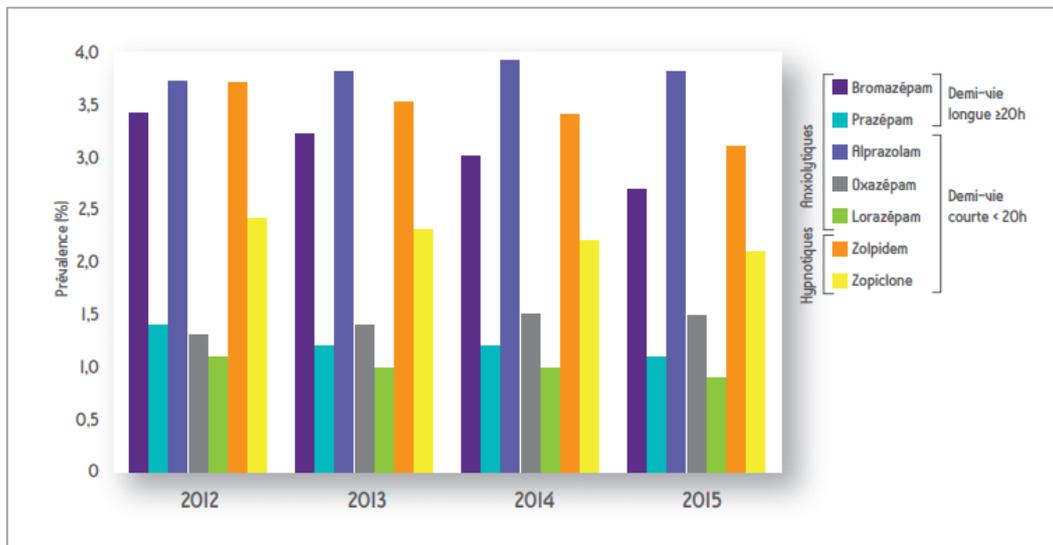
Initialement destinés à atténuer une douleur physique ou psychologique, certains médicaments prescrits peuvent devenir une source de dépendance. L'« addiction médicamenteuse » s'installe généralement après un mésusage du médicament. Elle commence par une escalade médicamenteuse plus ou moins rapide, pendant laquelle les doses et le rythme des prises sont augmentés. Puis, les patients glissent vers des formes d'automédication, en poursuivant par exemple le traitement au-delà de la durée prescrite ou en dépit de l'amélioration de leur état de santé. Ils peuvent ensuite tomber dans des pratiques plus addictives. Ne pouvant plus se passer du médicament, ils se tournent alors vers toutes les possibilités d'approvisionnement qui s'offrent à eux. Certains se mettent à pratiquer le nomadisme médical et pharmaceutique ou à falsifier leurs ordonnances. D'autres se servent de l'armoire à pharmacie de leur entourage ou s'orientent vers le marché noir pour récupérer leurs boîtes. Toutefois, dans le cas de la « toxicomanie médicamenteuse », la dépendance peut également survenir aux doses thérapeutiques car certains médicaments possèdent un potentiel addictogène intrinsèque. Les médicaments psychotropes, principalement les benzodiazépines prescrites comme anxiolytiques et hypnotiques, sont les plus concernés (cf. §2.2.2.2). Pour ce type de médicaments, les patients peuvent développer une dépendance sans même avoir abusé de ces produits. Ils n'ont pas augmenté les doses ni modifié la voie d'administration ou l'intervalle des prises. Pourtant, ils sont devenus « accros ». Enfin, il y a ceux qui voient dans le médicament un objet récréatif, facilement accessible et économique. Pour ces utilisateurs, la prescription sera obtenue sous couvert d'un état anxieux ou dépressif fictif, et le produit sera détourné dans ses indications, ses posologies ou sa voie d'administration pour un effet de « *défonce* ». Ces usagers tombent dans le cercle vicieux de l'addiction, souvent sans s'en rendre compte.

▪ **Médicaments à risque de dépendance : les benzodiazépines en première ligne**

Les médicaments à risque de dépendance sont nombreux. Les plus impliqués sont les anxiolytiques, les hypnotiques, les antalgiques opioïdes, les traitements de substitution aux opiacés et les psychostimulants. En France, le niveau de consommation de ces médicaments est très élevé. En 2017, 21% des Français ont été remboursés d'au moins un médicament psychotrope pendant l'année (un anxiolytique pour 15%, un hypnotique pour 6%, un antidépresseur pour 9% et un neuroleptique pour 2%). Concernant les psychostimulants, le méthylphénidate (Ritaline® et autres) compte plus de 813 500 boîtes remboursées. Les médicaments opioïdes, antalgiques ou produits de substitution aux opiacés, connaissent une exposition plus large avec une prescription chez plus de 12 millions de personnes. L'usage thérapeutique des analgésiques opioïdes faibles concerne 17,1% des assurés sociaux, avec les produits à base de tramadol et de codéine comme chefs de file. Les opioïdes forts sont présents dans une moindre mesure avec une prescription chez 1,1% des assurés. Cette large utilisation des antalgiques s'accompagne de nombreux cas d'abus, entraînant parfois des décès. Les hospitalisations et les décès par overdose se sont multipliés depuis les années 2000 [120]. La dernière enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) a souligné une très forte augmentation des décès par oxycodone (18% des DTA), molécule qui commence à se rapprocher des trois autres molécules les plus impliquées (le tramadol avec 46%, la morphine avec 29% et la codéine avec 18%).

Les dommages sanitaires causés par l'utilisation des antalgiques sont considérables. Néanmoins, le principal problème de la consommation médicamenteuse française concerne les anxiolytiques et les hypnotiques, représentés essentiellement par la famille des benzodiazépines. En effet, la France se situe au 2^{ème} rang européen de la consommation de benzodiazépines avec 13,4% de la population ayant été remboursés d'au moins une benzodiazépine dans l'année. En 2015, 2,3 millions de patients ont débuté un traitement par une benzodiazépine anxiolytique, environ 744 000 par une benzodiazépine hypnotique, environ 36 400 par une benzodiazépine anticonvulsivante. Les données de vente confirment cette surconsommation. 117 millions de boîtes ont été vendues (64,6 millions d'anxiolytiques et 46,1 millions d'hypnotiques), soit près de 4% de la consommation totale de médicaments. Ces chiffres représentent 6,5 millions de Français ayant consommé une benzodiazépine anxiolytique et 3,5 millions ceux ayant consommé une benzodiazépine hypnotique. Pour le clonazépam (Rivotril®), benzodiazépine à indication anticonvulsivante, son utilisation ne concerne plus que 106 000 patients. Suite au durcissement des règles encadrant son accès, sa consommation a diminué de 5 millions de boîtes depuis 2010, soit une diminution de 84%.

Figure 49 : Evolution de la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées de 2012 à 2015 [120]. Les benzodiazépines les plus utilisées sont les mêmes de 2012 à 2015 : l'alprazolam est le plus fréquemment utilisé (3,8%), suivi du zolpidem (3,1%) et du bromazépam (2,7%). Les chiffres montrent une diminution de l'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue (bromazépam et prazépam) au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam). Le risque de dépendance est supérieur avec ces médicaments mais le risque d'accumulation dans l'organisme en particulier chez la personne âgée est moindre.



Même si la consommation des benzodiazépines a globalement baissé de 5,7% depuis 2012, elle reste encore excessive. Ce phénomène de surconsommation de benzodiazépines semble en France surtout lié à la chronicité des traitements. Les dernières données montrent que 30% des patients sont engagés dans une consommation de benzodiazépines depuis plus de deux ans, alors que leur utilisation ne devrait pas dépasser quelques semaines. En effet, la durée maximale de prescription préconisée est de douze semaines pour les anxiolytiques et de quatre semaines pour les hypnotiques. Ces écarts par rapport aux recommandations, très fréquents en France, augmentent les risques liés aux benzodiazépines en particulier chez les personnes âgées⁵⁰ : chutes, baisses de tension artérielle, troubles de la mémoire, interactions médicamenteuses, dépendance, etc. Le problème lié à la consommation chronique des benzodiazépines est connu depuis des décennies. Des mesures ont été prises pour maîtriser leur consommation mais des efforts supplémentaires semblent indispensables pour réduire cet usage excessif manifeste [120, 121].

⁵⁰ Des études montrent que ces prescriptions « hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) » augmentent de plus de 50 % les risques de développer des effets secondaires. C'est en particulier le cas du clonazépam, indiqué dans le traitement de l'épilepsie mais majoritairement prescrit dans d'autres indications, notamment la douleur, les troubles du sommeil et les troubles anxieux. Les prescriptions hors AMM exposent les patients aux risques liés à la consommation de benzodiazépines, en particulier, au risque de dépendance.

Tableau 22 : Liste des médicaments à risque d'usage détourné, d'abus et de dépendance, bénéficiant d'une addictovigilance (ANSM). Par leur mécanisme d'action cérébral, les médicaments les plus à risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné sont les médicaments psychoactifs. Ils se déclinent en plusieurs familles pharmacologiques. Si certaines familles apparaissent peu détournées ou mésusées (antidépresseurs, neuroleptiques, thymorégulateurs), d'autres le sont fréquemment (anxiolytiques et hypnotiques benzodiazépiniques, antalgiques opioïdes, médicaments de substitution aux opiacés psychostimulants). Aussi, en complément de la surveillance habituelle des effets indésirables (pharmacovigilance), certains de ces médicaments bénéficient d'une surveillance spécifique des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné, appelée addictovigilance. Il faut noter certains médicaments non psychotropes, antihistaminiques antimigraineux, antiparkinsoniens, bronchodilatateurs, vasoconstricteurs nasaux et corticoïdes peuvent aussi faire l'objet d'abus et de dépendances.

Classe	Spécialités	Substance active
Benzodiazépines	Rivotril®	Clonazépam
	Rohypnol®	Flunitrazépam
	Stilnox® et génériques	Zolpidem
Médicaments opioïdes	Abstral®, Atiq®, Effentora®, Instanyl®, Pefcent®	Fentanyl
	Contramal®, Topalgic® et génériques, Ixprim®, Zaldiar®	Tramadol +/- paracétamol
	Méthadone AP-HP, sirop et gélules	Chlorhydrate de méthadone
	Subutex® et génériques	Buprénorphine
Psychostimulants	Concerta®, Quasym®, Ritaline®	Méthylphénidate
Antidépresseurs	Stablon®	Tianeptine
Gaz médicaux	Meopa®, Antasol®, Entonox®, Kalinox®, Oxynox®	Oxygène, protoxyde d'azote
Anesthésique	Xyrem®	Oxybate de sodium

- **Détection des ordonnances falsifiées, élément essentiel à l'identification des cas d'abus et de dépendance**

Bien que méconnue, la dépendance aux médicaments est ainsi bien réelle en France. Avec une progression des prises en charge en CSAPA pour ce type de toxicomanie de 35% entre 2015 et 2017, elle représente une part de plus en plus importante des phénomènes d'addiction à des substances psychoactives [114]. Les enquêtes OPEMA⁵¹ et OPPIDUM⁵² conduites en

⁵¹ L'enquête OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) est un programme d'addictovigilance mené auprès de médecins généralistes. Elle vise à compléter le dispositif actuel de surveillance des pharmacodépendances en améliorant les connaissances sur les caractéristiques sociodémographiques, l'état de santé et la consommation des patients usagers de drogues suivis en médecine de ville.

⁵² L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est un programme d'observation mené dans les centres spécialisés de prise en charge des sujets pharmacodépendants. Ce dispositif recueille des informations sur les modalités de consommation des substances

2015 par le réseau d'addictovigilance ont permis d'identifier les molécules les plus consommées par des patients présentant une dépendance à un médicament. Les six premières sont des benzodiazépines (et apparentés) : oxazépam, bromazépam, alprazolam, diazépam, zolpidem et zopiclone [Figure 49]. Dans 8 cas sur 10, ces médicaments sont obtenus grâce à une prescription. Lors de leur délivrance, la vigilance des pharmaciens est donc primordiale pour repérer tout signe laissant présager un usage médicamenteux abusif [Tableau 22].

Figure 50 : Evolution des médicaments les plus cités dans les ordonnances suspectes de 2015 à 2018 (Enquête OSIAP 2018). L'analyse des données recueillies par les centres d'addictovigilance a mis en évidence une augmentation du détournement de la codéine.



En pharmacie d'officine, les ordonnances détectées comme suspectes⁵³ sont un bon reflet de l'utilisation détournée ou abusive des médicaments. Leur recueil et leur analyse permettent d'identifier les molécules les plus concernées chaque année. En 2018, 1950 ordonnances suspectes ont été enregistrées par les centres d'addictovigilance et pour la première fois depuis des années, le zolpidem n'est plus le médicament le plus cité. Présentes dans 16,3% des ordonnances falsifiées de la dernière enquête OSIAP⁵⁴, les spécialités antitussives à base de codéine occupent désormais la première place [Figure 50]. Cette ascension fulgurante à la

psychoactives (hors alcool et tabac) par les patients présentant un abus, une dépendance, ou sous traitement de substitution aux opiacés. Il permet de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses.

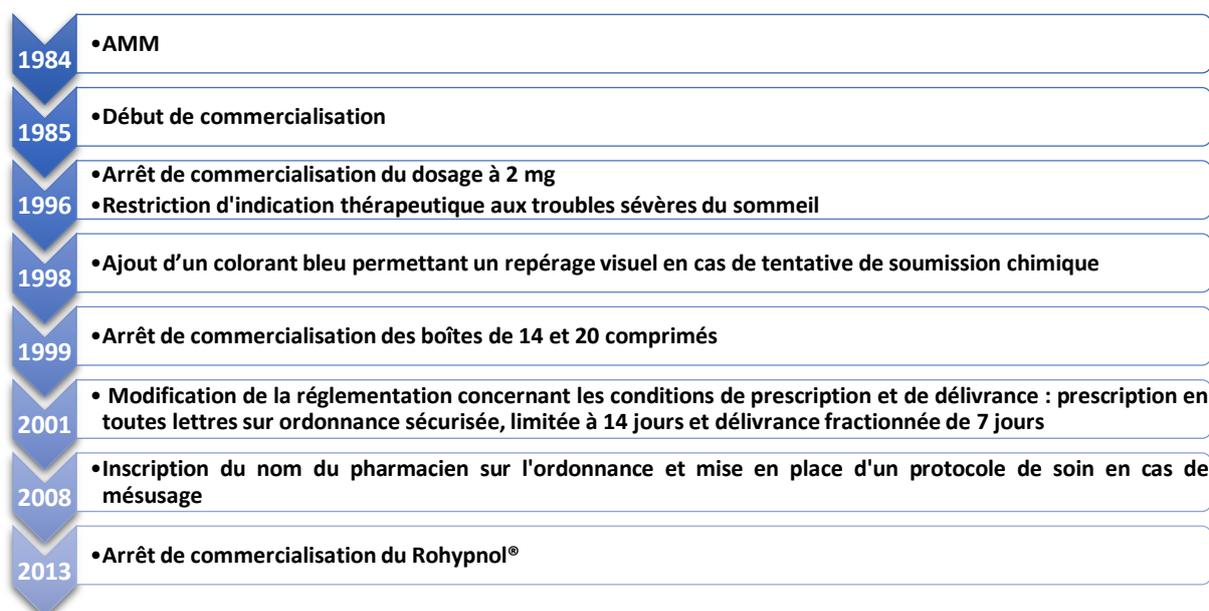
⁵³ Les critères de suspicion pouvant évoquer un usage abusif ou détourné sont nombreux : falsifications (ordonnances photocopiées, scannées, fabriquées), modification de la posologie, de la durée de prescription ou du nombre de boîtes, calligraphie suspecte, chevauchement avec d'autres ordonnances, associations médicamenteuses suspectes, contexte suspect (refus de présentation de la carte vitale)...

⁵⁴ L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) contribue à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce à la surveillance et au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine.

première position est manifestement liée au renforcement des conditions de leur délivrance en 2017. Suite à un nombre croissant de cas d'abus chez des mineurs, les médicaments à base de codéine ne sont plus accessibles sans ordonnance. Cette restriction a permis de mettre en exergue l'étendue des comportements abusifs pour ces médicaments, auparavant peu perceptibles lorsqu'ils étaient en libre accès. Le classement se poursuit ensuite avec les antalgiques : l'association codéine/paracétamol (13,5%), le tramadol (12,2%) et la prégabaline (11,9%). Cette dernière, plus connue comme Lyrica®, fait partie des quinze médicaments les plus retrouvés dans les ordonnances suspectes depuis 2011. Toutefois, son usage abusif s'amplifie de manière considérable depuis 2016, ce qui a poussé l'ANSM à mettre en place un suivi d'addictovigilance plus renforcé pour cette molécule.

Le clonazépam (Rivotril®), qui a longtemps été l'un des médicaments les plus détournés est devenu très peu accessible, suite au durcissement de la réglementation encadrant sa prescription en 2012 (prescriptions initiales réservées aux pédiatres et neurologues et établies sur des ordonnances sécurisées). Le flunitrazépam (Rohypnol®), qui faisait partie lui aussi des benzodiazépines les plus mésusées a disparu du marché depuis l'arrêt de sa commercialisation en septembre 2013. Benzodiazépine hypnotique connue comme « *la drogue du viol* », le Rohypnol® était le médicament le plus détourné de 1995 à 2000. Il entraînait une pharmacodépendance dans 80% des cas et un syndrome de sevrage à l'arrêt très important. Il a été soumis à de nombreuses mesures d'addictovigilance afin de maîtriser son usage. Malgré l'impact considérable de ces mesures, il a été retiré du marché en 2013 [Tableau 23].

Tableau 23 : Chronologie des mesures règlementaires prises par les autorités sanitaires afin de limiter le mésusage Rohypnol®.



2.1.2. Médicaments en vente libre comme substances d'abus

Les médicaments à prescription médicale facultative sont utilisés pour le traitement symptomatique de pathologies bénignes. Depuis quelques années, certains de ces médicaments vendus sans ordonnance sont utilisés de manière détournée comme drogue ou comme stimulant. Si cette tendance croissante au détournement des médicaments en vente libre inquiète les autorités de santé, c'est parce qu'utilisés à mauvais escient ou avec abus, ces médicaments sont susceptibles de générer une dépendance. Leur facilité d'accès permet aux usagers déviants d'augmenter rapidement et facilement les doses. Ces médicaments accessibles sans ordonnance sont souvent considérés à tort, comme des produits de santé moins dangereux que les médicaments à prescription obligatoire, voire totalement inoffensifs. Or, lorsque leurs recommandations d'utilisation ne sont pas respectées, ils présentent un véritable risque d'effets secondaires et d'addiction. C'est la face sombre de l'automédication, peu connue mais réelle. Il existe deux grands types d'« utilisateurs abusifs » en officine : d'une part, les adolescents en quête de « défonce » et d'autre part, les étudiants stressés, les cadres surmenés et les sportifs à la recherche de la réussite.

▪ Usage détourné à des fins récréatives

Chez les adolescents et les jeunes adultes, recourir aux médicaments en libre accès pour se droguer est perçue comme une alternative sûre et facile à la consommation de drogues illégales. A la recherche de nouvelles sensations, les jeunes se sont tournés vers les antitussifs et les antalgiques à base de codéine et de dextrométhorphan ainsi que les antihistaminiques contre le mal des transports à base de diméthylhydrinate et de diphénylhydramine, qui à fortes doses provoquent euphorie et hallucinations. La surconsommation de ces médicaments est devenue une pratique anodine pour les jeunes. Pourtant, elle n'est pas dénuée de risques. Qu'ils soient à court ou long terme, ses effets indésirables sont nombreux et peuvent aller jusqu'au coma et au décès. Notant un détournement d'usage croissant, des cas de soumission chimique et des décès en lien avec ces médicaments, l'ANSM a pris des mesures pour limiter ces mésusages. En 2015, cinq spécialités à base de diméthylhydrinate et de diphénylhydramine ont été retirées de la liste des médicaments disponibles en libre accès en officine : Mercalm®, Nausicalm® sirop, Nausicalm® gélules, Doli® mal de gorge et Dynamisan®. Puis en 2017, la Ministre de la Santé, Agnès Buzyn décide de soumettre la délivrance de toutes les spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine à une prescription médicale obligatoire.

- **Usage détourné à des fins de performance intellectuelle ou physique**

Si certains médicaments vendus sans ordonnance intéressent les adolescents pour leurs propriétés récréatives, d'autres attirent un public différent par leurs propriétés stimulantes. C'est le cas par exemple du Guronsan®, habituellement prescrit comme antiasthénique. Son fort effet stimulant à base de caféine et de vitamine C en fait un produit de prédilection pour les étudiants en période d'examen ou les actifs stressés au travail. Face à la pression et aux exigences de réalisation exercée par la société actuelle, ces usagers en consomment de plus en plus régulièrement. Or, une fois encore, une dépendance à ces molécules peut se développer. Les sportifs sont également concernés. Dans un contexte de dépassement permanent de soi, ils se mettent à utiliser les médicaments pour améliorer leurs performances physiques. Cette pratique de dopage n'implique pas nécessairement une utilisation excessive, mais peut entraîner une pharmacodépendance [122].

Bien que l'abus de médicaments en vente libre ne soit pas un fait nouveau, il n'existe que très peu de données sur les usages problématiques de ces médicaments obtenus sans ordonnance à l'officine. Contrairement aux médicaments sur ordonnance, les enquêtes épidémiologiques sur la surconsommation médicamenteuse incluent rarement cette catégorie de produits, ce qui empêche de l'évaluer. L'ampleur réelle de la consommation abusive des médicaments en vente libre demeure donc encore mal connue. Pourtant, la pratique semble s'élargir. Doxylamine, pseudoéphédrine ou laxatifs consommés pendant plus de six mois : les dérives sont nombreuses. Compte tenu de la croissance du marché des médicaments sans ordonnance, l'étude de la prévalence de leur usage problématique, comprenant l'abus, le mésusage et la dépendance dans le contexte de l'automédication serait pertinente en termes de santé publique.

2.2. DERIVES SOUS SURVEILLANCE

2.2.1. Purple drank, un cocktail toujours aussi populaire et toujours aussi dangereux

En 2013, une nouvelle drogue venue des Etats-Unis s'est répandue en France, touchant particulièrement les adolescents et les étudiants. Cette drogue est en réalité un cocktail

médicamenteux qui associe un sirop antitussif à base de codéine, un antihistaminique à base de prométhazine, et un soda (souvent le Sprite®). Appelée « *purple drank* », « *lean* » ou « *sizzurp* », son nom est tiré de la couleur violette des sirops américains qui contiennent à la fois de la codéine, un colorant et un antihistaminique. Ne disposant pas des mêmes sirops en France, les jeunes Français se sont adaptés avec les spécialités pharmaceutiques locales telles que les sirops codéinés Euphon®, Néo-codion®, Tussipax® et l'antihistaminique Phénergan®.

Utilisée en thérapeutique pour ses propriétés antitussives et antalgiques, la codéine est ici consommée pour ses effets euphorisants à fortes doses. La prométhazine, antihistaminique sédatif indiqué dans le traitement symptomatique des allergies est quant à elle, ajoutée pour contrer les effets indésirables de la codéine, notamment les démangeaisons et les nausées. Enfin, le soda permet d'améliorer le goût de l'ensemble. Une fois le mélange réalisé, le *purple drank* produit des effets « planants » proches de ceux du cannabis avec détente et euphorie. Des sensations de « ralentissement cardiaque » sont également décrits par les usagers. Il existe quelques variantes de la recette. Certains remplacent les sirops codéinés par des sirops à base de dextrométorphane pour leur côté hallucinogène. D'autres ajoutent de l'alcool pour accentuer les effets de l'ivresse.

Popularisé dès les années 1990, le *purple drank* est encore actuellement plébiscité par des rappeurs célèbres. Il est vu comme une boisson « tendance » et discrète. Dès son arrivée en France, cette nouvelle mode n'a cependant pas tardé à être repérée par l'ANSM. Son constat s'est surtout reposé sur les remontées des pharmaciens d'officine, qui ont constaté depuis 2013 une forte augmentation des achats de sirops antitussifs à base de codéine ou de dextrométorphane disponibles sans ordonnance. Ces demandes répétées venaient essentiellement de collégiens et de lycéens et survenaient surtout le week-end. Les échanges sur les forums ont confirmé cette tendance, les sirops codéinés faisant partie des fils de discussions les plus populaires⁵⁵. L'augmentation des cas d'hospitalisations en lien avec le *purple drank* ont également alerté sur la dangerosité de cette pratique. Devant la multiplication des signalements, le Ministère de la Santé a décidé d'inscrire les médicaments à base de codéine et de dextrométorphane sur la liste des médicaments à prescription obligatoire en 2017. Toutefois, bien que ces médicaments ne soient désormais plus aussi facilement accessibles, le *purple drank* semble toujours aussi populaire chez les jeunes. Il semble que ses dangers soient

⁵⁵ Par ailleurs, des échanges sur les forums témoignent aussi d'un intérêt pour ces mélanges codéinés auprès d'une diversité de jeunes. Ainsi, les outils d'observation mis en place pour le projet I-TREND (Internet Tools for Research in Europe on New Drugs) coordonné par l'OFDT montrent que les sujets liés aux médicaments codéinés font en France partie des fils de discussions les plus populaires.

sous-estimés, en partie parce que les substances consommées sont des produits légaux. Pourtant, cette tendance a déjà causé 53 cas d'intoxications graves et le décès de deux adolescents [123].

Ces très jeunes consommateurs ignorent les risques associés à cette pratique addictive, dangereuse et potentiellement mortelle. Les dangers sont principalement liés à la présence de codéine. Comme tout agoniste opiacé (cf.§1.2), la surconsommation de codéine expose au risque de dépendance et d'overdose, souvent peu connu.

Les mesures prises par les autorités pour restreindre l'accès à la codéine et au dextrométorphane, principaux composants du purple drank, n'ont pas permis d'éradiquer complètement cette pratique dangereuse. Les pharmaciens d'officine, en première ligne dans la détection des cas d'abus médicamenteux, sont appelés à maintenir la vigilance car l'usage de cette boisson hautement culturelle persiste chez les jeunes Français. Internet, les réseaux sociaux et le milieu du rap contribuent pour beaucoup à l'engouement et à l'accroissement de cette consommation auprès du jeune public. Réputé anodin, le purple drank peut pourtant constituer une véritable porte d'entrée dans l'addiction.

2.2.2. Prégabaline

Depuis quelques années, les spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et génériques) font l'objet d'une utilisation abusive en France et en Europe. Les premiers cas d'abus et de dépendance ont été signalés en 2010. La prégabaline est normalement utilisée dans le traitement de certaines formes d'épilepsie, dans les douleurs neuropathiques ou comme anxiolytique dans les troubles anxieux généralisés. Mais consommée en grandes quantités, elle est susceptible de produire une euphorie, proche de celle que peuvent procurer les amphétamines. C'est cet effet euphorisant qui incite au détournement de ce médicament. Devant les risques de surdosage et d'addiction auxquels expose un usage abusif de la prégabaline, l'ANSM a mis en place un suivi d'addictovigilance national pour cette molécule depuis 2013. Une surveillance particulière a également été mise en place par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans le cadre d'un plan de gestion des risques accompagnant la commercialisation de tous les médicaments contenant de la prégabaline. Malgré ces mesures, les signalements de cas d'abus et de dépendance ont continué d'augmenter. Le réseau d'addictovigilance a mis en évidence une accentuation de ce phénomène depuis 2015, la prégabaline faisant même partie maintenant des

quinze molécules les plus présentes dans les ordonnances falsifiées recueillies en pharmacie d'officine. Face à ces comportements problématiques, l'ANSM appelle prescripteurs et pharmaciens à essayer de repérer tout signe laissant présager une utilisation problématique de ce médicament : développement d'une tolérance, augmentation des doses, comportement de recherche du médicament. Cette vigilance doit être renforcée en particulier chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie car leur consommation thérapeutique de prégabaline pourrait plus facilement se muer en un usage récréatif.

Depuis 2015, une dizaine de pays dans le monde (Arabie Saoudite, Russie, Emirats Arabes Unis, Argentine, Arménie, Turquie, Jordanie, Norvège, Suède et Royaume-Uni) ont modifié les modalités de prescription et de délivrance de la prégabaline. Certains ont étendu ces restrictions à la gabapentine. Appartenant à la famille des gabapentinoïdes tout comme la prégabaline, la gabapentine présente un mécanisme d'action proche de celui de la prégabaline. Mais, se rapprochant autant de ce médicament, ne serait-elle pas la prochaine molécule gabapentinoïde à susciter la curiosité des toxicomanes ? Pour l'instant, elle ne fait pas l'objet d'une vigilance particulière.

2.2.3. Spécificités régionales

- **Mydriaticum®**

Le tropicamide (Mydriaticum®) est un collyre utilisé en ophtalmologie pour induire une mydriase dans le cadre d'un fond d'œil diagnostique ou d'une chirurgie de la cataracte. Depuis quelques années, la Russie, l'Italie et plusieurs pays d'Europe de l'Est, ont rapporté des cas de détournement de ce médicament par voie intraveineuse. Dans ces pays où les ventes de tropicamide ont été multipliées ces cinq dernières années, l'utilisation abusive du tropicamide en intraveineux est surtout observée chez des injecteurs d'opiacés qui recherchent une intensification des effets euphorisants de l'héroïne ainsi que des hallucinations. Le collyre est parfois administré seul pour atténuer des symptômes de sevrage aux opiacés.

Le risque de surdosage lors du mésusage du tropicamide est élevé. Des symptômes atropiniques graves (rétention urinaire, iléus paralytique, tachycardie, etc) et des atteintes neurologiques (troubles du comportement, pseudodémences, convulsions, comas, etc.) peuvent survenir. Des décès ont déjà été rapportés. Mais alors qu'il était uniquement décrit dans les pays

d'Europe de l'Est, en Russie et en Italie, le détournement du tropicamide s'est diffusé dans le Sud de la France depuis 2014. Les premiers cas de demandes suspectes sont apparus dans plusieurs pharmacies situées à Toulouse. Les signalements se sont ensuite rapidement étendus à toute la région Midi-Pyrénées. Le réseau d'addictovigilance a identifié le tropicamide comme le 7^{ème} médicament le plus détourné en France, avec une présence dans 6,9% des ordonnances falsifiées collectées en 2017. Devant la tendance croissante à l'abus de tropicamide, un suivi national d'addictovigilance a été mis en place en 2016 pour ce médicament. Les modalités de prescription et de dispensation du tropicamide en flacon (Mydriaticum® 0,5%) ont ensuite été modifiées au 1^{er} Janvier 2019, pour réserver cette présentation à l'usage professionnel. La prescription est désormais réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Le Mydriaticum® en flacon⁵⁶ ne peut donc plus être dispensé aux patients mais uniquement aux ophtalmologistes pour leur usage professionnel [124].

Cette nouvelle mesure prise par les autorités sanitaires est encore trop récente pour mesurer son efficacité. Il faudra attendre les prochaines enquêtes du réseau d'addictovigilance pour apprécier son impact sur le détournement du tropicamide. Pour l'instant, le phénomène poursuit son expansion en passant le plus souvent par des moyens d'approvisionnement illégaux. Actuellement, le détournement du tropicamide semble se diffuser en Nouvelle-Aquitaine.

▪ **Ritaline®**

Le Sud de la France est également touché par le mésusage du méthylphénidate. Ce médicament, présent dans la Ritaline®, la RitalineLP®, le Concerta® et le QuasymLP®, est indiqué dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant, lorsque les mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales seules se sont avérées insuffisantes. Il peut être utilisé également en deuxième intention dans le traitement de la narcolepsie chez l'adulte. En raison de sa structure chimique proche des amphétamines et de son effet psychostimulant, le méthylphénidate fait l'objet de nombreux détournements d'usage. Il est parfois utilisé contre la fatigue, l'anxiété, la dépression, la prise de poids ou en remplacement de la cocaïne. Mais, son principal mésusage est le fait d'étudiants qui l'utilisent comme dopant intellectuel. En effet, sur les campus universitaires, le méthylphénidate est

⁵⁶ Les présentations en unidose ne sont pas concernées par cette mesure.

considéré comme une « *smart drug* », c'est-à-dire une substance qui augmente les capacités cognitives. Les étudiants sont persuadés que ce médicament permet d'améliorer leur concentration, d'augmenter leur capacité de réflexion et de mémorisation et d'être globalement plus performants dans leurs études. Ces facultés attribuées au méthylphénidate n'ont pour l'instant jamais été démontrées. Cependant, les effets indésirables potentiellement graves d'une consommation supérieure aux doses thérapeutiques ont bien été mis en évidence. Outre les risques neuropsychiatriques (convulsions, maux de tête, insomnies, hallucinations, comportements psychotiques) et cardiovasculaires (tachycardie, lésions irréversibles des vaisseaux du cœur et du cerveau, hypertension, crises cardiaques), une utilisation chronique abusive peut entraîner une dépendance. La dernière enquête d'addictovigilance en France montre une augmentation de 30% du nombre de cas d'abus, passant de 38 cas en 2014 à 50 cas en 2015, la spécialité la plus concernée étant la Ritaline® [125]. L'augmentation du nombre d'ordonnances suspectes comportant ce médicament (21 en 2015 contre 8 en 2014) confirme cette tendance à la hausse du mésusage. L'enquête montre également que les signalements de détournements sont essentiellement localisés dans le Sud de la France, en particulier au niveau de la région Provence Alpes Côtes d'Azur⁵⁷ où les départements des Bouches du Rhône et des Alpes Maritimes sont les plus touchés. L'augmentation du mésusage de méthylphénidate serait peut-être en lien avec la progression constante des prescriptions. Depuis quelques années, les ventes de ce traitement de seconde intention connaissent une hausse spectaculaire, sans raison apparente. Le nombre de boîtes vendues a bondi de plus de 110% en six ans, passant de 283700 en 2008 à plus de 600000 en 2014. Compte tenu du potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate, ce succès est inquiétant, d'autant plus que ce produit est essentiellement obtenu par ordonnance médicale. L'ANSM s'est donc penchée de plus près sur les prescriptions de méthylphénidate en France. Ses analyses ont mis en évidence une part notable de prescriptions hors AMM, pratique qui pourrait faciliter le détournement. Pourtant, la prescription et la délivrance du méthylphénidate sont très encadrées. Outre la réglementation qu'il doit suivre en tant que stupéfiant (ordonnance sécurisée, durée limitée à 28 jours, délai de présentation de 3 jours, etc.), ce médicament est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes de neurologie, de pédiatrie, de psychiatrie et des centres du sommeil. De plus, depuis 2008, le médecin prescripteur doit indiquer sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui sera chargé de délivrer le méthylphénidate. Malgré le rappel de ces conditions par l'ANSM aux professionnels de santé en 2012, 31% des primo-prescriptions en

⁵⁷ 22% des usagers des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) de la région PACA rapportent en consommer, contre moins de 5% au niveau de la moyenne nationale.

2014 ont été réalisées par des médecins libéraux. En raison du risque d'abus toujours bien présent, les autorités sanitaires maintiennent les mesures d'addictovigilance mises en place au niveau national et européen en 2006⁵⁸ [126].

Bien qu'en hausse, le détournement du méthylphénidate reste restreint pour l'instant en France. Les mesures de surveillance et les restrictions des conditions de prescription et de délivrance du méthylphénidate mises en place par la France semblent limiter les dérives d'utilisation. Ce n'est pas encore un fléau comme aux Etats-Unis et dans les pays scandinaves (Suède, Norvège et Danemark). Mais, les abus existent et s'installent. Il est donc souhaitable que les médecins restent vigilants et précautionneux dans leurs prescriptions afin de prévenir le développement d'un phénomène de grande ampleur, difficile à enrayer à l'instar de celui observé aux États-Unis.

- **Artane®**

Utilisé comme antiparkinsonien sous le nom d'Artane® en France, le trihexyphénydyle est aussi prisé des toxicomanes, notamment des jeunes qui le considèrent comme « *l'ecstasy du pauvre* » [127]. Ces usagers recherchent avant tout ses effets euphorisants et psychostimulants à fortes doses, qui leur donnent un sentiment de toute puissance. Cette sensation d'invulnérabilité et de plus grande confiance en soi permettent chez certains le passage à l'acte délictuel ou criminel pour lequel ils auraient besoin de plus d'assurance. Les consommateurs absorbent en général jusqu'à cinq comprimés en une prise pour obtenir ces effets. Le trihexyphénydyle peut être consommé seul mais le plus souvent, il est associé à d'autres substances psychoactives comme l'alcool, les benzodiazépines, le cannabis ou des boissons caféinées, qui potentialisent ses effets. Outre le « bien-être » apporté, il peut aussi créer à plus fortes doses des délires hallucinatoires connus pour être très « réalistes » et similaires à ceux provoqués par le Datura. En France, bien qu'il y ait quelques cas d'abus signalés à Paris et à Marseille, le détournement de l'Artane® est une spécificité réunionnaise [**Tableau 24**]. En

⁵⁸ L'arrêté du 1er avril 2008 pris en application de l'article L.162-4-2 du code de la sécurité sociale a pour objectif d'améliorer le bon usage en renforçant l'encadrement de la prescription et de la délivrance de traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'abus. Pour ces médicaments, le nom du pharmacien doit être mentionné sur l'ordonnance. Si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent une dérive d'utilisation, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la Caisse d'Assurance Maladie (article L.324-1 du Code de la Sécurité Sociale). Ce protocole devra être signé par le patient.

effet, ce mésusage est très connu à la Réunion depuis les années 1970 et il n'a cessé de s'amplifier au fil des années, avec une progression plus marquée depuis 2014. En 2016, les pharmacies réunionnaises ont enregistré une augmentation de 64% de délivrances d'Artane®. Parallèlement la même année, 15 260 comprimés ont été interceptés par les services douaniers de l'aéroport. Ils ont été saisis avec un lot d'ordonnances médicales, laissant supposer un trafic bien organisé. Les comprimés arrivant de l'étranger viennent essentiellement de Madagascar où la vente de ce médicament est peu contrôlée et les prescriptions de complaisance nombreuses. Mais, la plus grande partie des comprimés consommés par les usagers déviants proviennent du système de santé français avec prescription et délivrance en pharmacie. Ils sont ensuite revendus sur le marché noir à des prix exorbitants. La revente d'une boîte d'Artane® de 5mg contenant 20 comprimés peut aller jusqu'à 200 euros.

Tableau 24 : Prévalence des 5 substances psychoactives les plus consommées en France métropolitaine et en Outre-mer (OPPIDUM 2015).

Antilles-Guyane	Réunion	Iles du Pacifique Sud	Métropole
Cannabis (50%)	Méthadone (44%)	Cannabis (93%)	Méthadone (55%)
Méthadone (25%)	Cannabis (32%)	Méthadone (4%)	Cannabis (41%)
Crack (19%)	BHD (23%)	Métamphétamine (3%)	BHD (2,3%)
BHD (16%)	Trihexyphénidyle (18%)	BHD (2%)	Cocaïne (12%)
Héroïne (6%)	Clonazépam (15%)	LSD, Ecstasy, codéine (0,6%)	Héroïne (12%)

Bien que peu fréquent en France métropolitaine, le détournement de trihexyphénidyle est un véritable fléau à l'île de la Réunion. Cette toxicomanie médicamenteuse est toutefois peu documentée dans les enquêtes nationales comme celles de l'OFDT. De plus, ce médicament inscrit en liste I, ne bénéficie à l'heure actuelle d'aucune mesure de surveillance particulière. Il paraît pertinent d'envisager la mise en place d'un suivi renforcé ou le durcissement des conditions de prescription ou de délivrance, au moins au niveau départemental.

3. TENDANCES ACTUELLES

L'usage de drogues s'inscrit dans un contexte mondialisé qui évolue constamment. De nouvelles drogues et des nouvelles pratiques émergent chaque année. Une détection rapide de ces évolutions par les autorités est primordiale pour empêcher leur diffusion.

3.1.NOUVELLES DROGUES

3.1.1.Nouveaux Produits de Synthèse

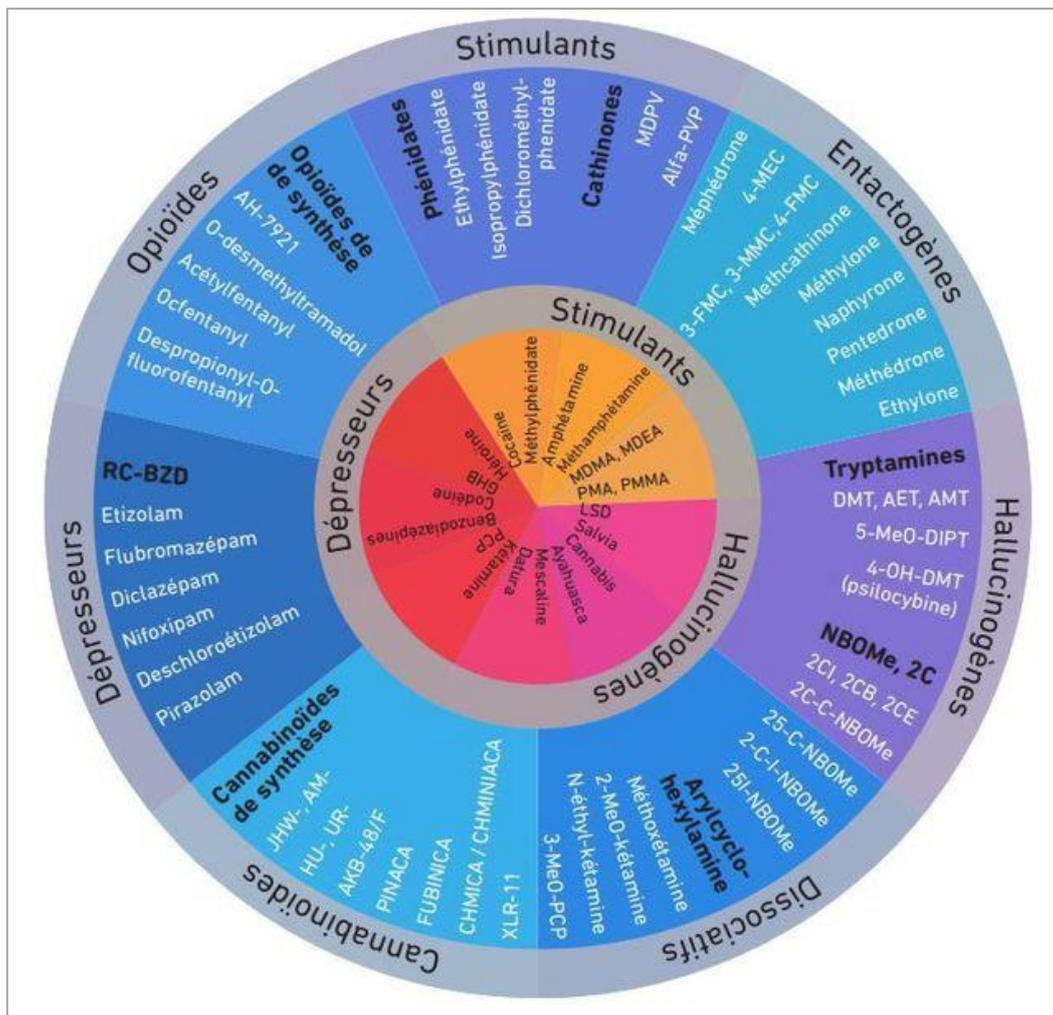
Les NPS ou « Nouveaux Produits de Synthèse » désignent un éventail hétérogène de substances psychoactives qui tentent d'imiter les effets des produits illicites existants tels que l'ecstasy, les amphétamines, la cocaïne, le cannabis et le LSD [Figure 51]. Leurs structures moléculaires s'en rapprochent, sans être tout à fait identiques. Cette spécificité leur permet de contourner temporairement la législation sur les stupéfiants, ces produits n'étant pas classés comme tels lorsqu'ils apparaissent sur le marché. Ils profitent de cette faille juridique pour se répandre, le temps que les Etats ou les organisations internationales les recensent et les interdisent. Une autre spécificité tient à leur mode de diffusion, essentiellement lié à Internet [110].

Apparu en 2008 avec des produits comme la méphédrone (4-MMC) et le JWH-018, le phénomène des NPS s'est caractérisé par un rythme d'apparition de nouvelles molécules fulgurant. En 2017, l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies) recensait plus de 670 NPS en Europe. Ces nouveaux produits sont principalement importés d'Asie où ils sont fabriqués dans des laboratoires clandestins localisés en Chine et Inde puis revendus par l'intermédiaire de sites Web. Ils sont ensuite livrés à domicile par envoi postal dans des courriers « discrets ». Malgré une consommation globalement encore limitée par rapport aux substances psychoactives originales, les NPS semblent avoir trouvé leur public en France. Leur usage commence à bien s'implanter sur le territoire, à l'image de certains pays comme le Royaume-Uni, l'Irlande ou la Pologne.

Face à cette expansion, les autorités appellent à la prudence car la plupart des NPS sont beaucoup plus puissants, plus dangereux et plus addictifs que les drogues qu'ils imitent. Le risque est particulièrement élevé car les dosages se font au milligramme près. Parfois, quelques microgrammes de trop suffisent pour provoquer des complications désastreuses. Selon l'ANSM, 14 personnes sont décédées en France en 2015 à cause d'un NPS et autant en 2016.

A ce jour, très peu d'études ont été publiées dans la littérature scientifique sur les risques que présentent les NPS, notamment à moyen et long termes [128]. Seuls quelques cannabinoïdes de synthèse ont été étudiés dans le cadre de la recherche pharmaceutique. Les personnes consommant les NPS sont donc, en quelque sorte, leur propre « cobaye ».

Figure 51 : Principaux NPS recensés (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance de Paris). Les NPS peuvent être classés en fonction de l'effet et du produit qu'ils souhaitent reproduire (empathogènes, hallucinogènes, dissociatifs, stimulants, etc.) ou en fonction de leurs familles chimiques. Les familles les plus souvent retrouvées sont les cathinones aux effets stimulants, les tryptamines aux effets hallucinogènes et les cannabinoïdes de synthèse qui imitent le cannabis. L'année 2018 a vu toutefois une forte augmentation des opioïdes de synthèse.



3.1.2. Kratom

Le kratom ou *Mitragyna speciosa* est une plante originaire d'Asie du Sud-Est dotée d'effets psychoactifs. Ces effets sont dus aux nombreux alcaloïdes que ses feuilles contiennent, notamment la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine, actifs sur les récepteurs opioïdes. Les feuilles possèdent à faibles doses des effets euphoriques et stimulants similaires à ceux de la cocaïne. A fortes doses, elles produisent au contraire des effets sédatifs de type morphinique [129].

Mâchées, consommées en infusion ou ingérées sous forme de poudre, les feuilles de kratom semblent gagner en popularité. Les Etats-Unis sont le pays le plus touché avec déjà 10 à 15 millions d'adeptes et 91 décès par overdose de kratom entre juillet 2016 et décembre 2017. La consommation à des fins récréatives du kratom continue de se répandre et concerne à présent 31 pays, d'après l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC). Le kratom est de plus en plus utilisé notamment pour combattre la fatigue ou comme une alternative aux opiacés. Le consommateur trouve dans son côté naturel un sentiment de sécurité. Cette drogue est pourtant loin d'être inoffensive, comme le montre l'augmentation du nombre de décès qui lui est attribué dans le monde. En France, après une enquête menée par le réseau d'addictovigilance qui a révélé un nombre croissant d'intoxications au kratom et des risques graves pour la santé, l'ANSM a décidé de prendre des mesures pour éviter la diffusion de cette nouvelle tendance déjà bien meurtrière aux Etats-Unis. Aussi, le kratom, la mitragynine et la 7-hydroxymitragynine ont été inscrits sur la liste des substances psychotropes en janvier 2020⁵⁹. Leur détention et leur achat sont donc désormais interdits. Il faudra attendre la prochaine enquête d'addictovigilance pour évaluer l'impact de cette mesure sur la consommation de kratom en France.

3.1.3. Krokodil

Utilisé comme une alternative peu coûteuse à l'héroïne, le « *krokodil* » est considéré comme la drogue la plus dangereuse au monde. Cette drogue est originaire de Sibérie mais elle est surtout répandue en Russie, où ses dégâts sont colossaux notamment dans les milieux défavorisés.

Le *krokodil* est une drogue artisanale fabriquée à partir de codéine, d'iode, d'essence, de dissolvant pour peinture et de phosphore rouge (retrouvée notamment sur la partie rouge des allumettes), le mélange entraînant la production de désomorphine (dérivé de la morphine) et de divers « sous-produits » nocifs. Après la préparation, la drogue est directement injectée par voie intraveineuse. Les effets obtenus sont beaucoup plus puissants que ceux de l'héroïne [130].

Par son mode de fabrication et sa composition, le *krokodil* contient de nombreux produits toxiques et de nombreuses impuretés qui ont des conséquences gravissimes sur tous

⁵⁹ Arrêté du 23 décembre 2019 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances psychotropes, publié le 1^{er} janvier 2020 au Journal Officiel (texte n° 25).

les systèmes de l'organisme. Le sang et la peau sont les premiers touchés. Cette drogue tient d'ailleurs son nom aux nécroses cutanées qu'elles provoquent, ces lésions étant semblables à la peau rugueuse, écaillée et verdâtre d'un crocodile. Les nécroses commencent au niveau du point d'injection puis s'étendent au reste du corps. La chair et les muscles se décomposent et les os mis à nu sont rapidement attaqués. L'amputation des membres atteints est souvent inévitable. Comme pour d'autres drogues, le risque de décès à la première prise existe. Toutefois, ce risque est beaucoup plus élevé dans le cas du *krokodil*. La première prise a déjà été fatale pour plusieurs consommateurs russes. Pour ceux qui survivent à cette première injection, leur espérance de vie est estimée à moins de trois ans. La plupart meurt au bout d'un an, en général d'une septicémie, d'une méningite, d'une pneumonie ou d'un dysfonctionnement des organes internes [130].

La présence du *krokodil* s'est longtemps limitée à la Russie. Mais, depuis quelques années, cette drogue a atteint d'autres pays comme l'Ukraine, le Kazakhstan, la Norvège ou le Royaume Uni. L'Union Européenne ne semble pas encore concernée.

Face à un produit d'une telle dangerosité, les autorités de chaque pays restent vigilantes. Toutefois, il est difficile d'apprécier la circulation du *krokodil* sur un territoire car il n'y a pas réellement de trafiquants. De plus, il s'agit d'une préparation extemporanée. Les saisies, qui permettent habituellement la détection de nouvelles drogues, sont donc quasiment impossibles. En 2011, l'OFDT affirmait que la France était épargnée. Mais est-ce encore le cas aujourd'hui ? Il existe malheureusement très peu de données fiables sur la présence du *krokodil* en France.

3.2.NOUVELLES PRATIQUES

3.2.1.Binge drinking

Le « *binge drinking* » est une pratique dangereuse qui consiste à boire un maximum d'alcool en un minimum de temps, l'objectif étant d'obtenir l'ivresse en un temps record. L'Institut Américain sur l'Abus d'Alcool et l'Alcoolisme le définit comme la consommation d'au moins 6 verres (soit 60 g d'alcool) chez les femmes et 7 verres (soit 70 g d'alcool) chez les hommes en moins de deux heures et avec une alcoolémie atteinte d'au moins 0,8 g/L. Lorsque les consommateurs dépassent de deux à trois fois ces normes, la pratique prend le nom de « *binge drinking extrême* ».

Apparu dans les pays anglosaxons notamment en Grande-Bretagne, le phénomène du *binge drinking* est actuellement en plein essor en France comme partout en Europe. Il concerne plus particulièrement les jeunes. D'après l'enquête ESCAPAD 2017, 16,4% des jeunes français de 17 ans déclarent avoir déjà pratiqué le *binge drinking* et 2,7 % déclarent avoir recours à ce mode de consommation régulièrement (au moins dix fois par mois). Cette consommation excessive se situe surtout dans un contexte festif, convivial. Elle est notamment favorisée par les « happy hours » dans les bars et les brasseries, les challenges lancés sur les réseaux sociaux et les rites d'intégrations. Les « *binge drinkers* » cherchent à tester leurs limites et montrer leur capacité à se mettre en danger devant un public éméché et friand de ce type de spectacle risqué. Certains ne sont pas réellement intéressés par le *binge drinking* mais se retrouvent forcés d'y participer pour s'intégrer au groupe.

Bien que banalisée, cette pratique n'est pourtant pas dénuée de risques, que ce soit à court ou long terme. Sur le court terme, elle favorise comme toute intoxication aiguë à l'alcool, le risque de coma éthylique, d'accidents de la route et d'accès de violence. Sur le long terme, l'impact est d'ordre neurologique, avec notamment des atteintes de la substance grise et de la substance blanche du cerveau. Ces atteintes cérébrales se traduisent entre autres par une altération de la mémoire du travail (mémoire qui permet de retenir des informations et de tenir un raisonnement) ainsi qu'une diminution des capacités d'apprentissage et de compréhension. Cette neurotoxicité est particulièrement importante chez les adolescents car leur cerveau encore en développement est plus vulnérable [131].

Le *binge drinking* est quasi systématiquement associé aux jeunes. Pourtant, en s'y intéressant de plus près, cette pratique se retrouve également dans les autres tranches d'âge, par exemple lors de repas d'affaires ou d'apéritifs. Dans ces contextes, les consommateurs peuvent facilement enchaîner plus de huit verres. Cette consommation excessive qui répond à la définition scientifique du *binge drinking* est pourtant largement moins stigmatisée que celle des jeunes.

3.2.2. Usage de drogue séquentiel

Le concept d'« *usage séquentiel* » renvoie à la consommation successive de plusieurs drogues durant la journée. Ce type d'usage permet par exemple d'accroître son efficacité professionnelle durant la matinée par un stimulant comme la cocaïne, de booster ses performances sportives pendant l'après-midi avec des amphétamines et de se relaxer le soir en

consommant du cannabis. Ce comportement, qui s'apparente à la polyconsommation, s'en différencie toutefois car les produits sont consommés successivement et non simultanément. De plus, le résultat souhaité est l'enchaînement d'effets psychoactifs différents et non une potentialisation des effets [132].

Si ces différents effets peuvent être obtenus en consommant successivement plusieurs drogues, ils pourraient l'être en consommant un seul produit. Les chimistes clandestins commenceraient à se pencher sur la fabrication de « *drogues séquentielles* ». Peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique sur ce nouveau concept.

L'usage de substances psychoactives est devenu au fil des années un problème de santé publique majeur aux conséquences désastreuses. Ces substances ont chacune un mode d'action qui leur est propre. Pourtant, elles peuvent toutes entraîner une dépendance. Comment expliquer ce pouvoir addictif qu'elles ont en commun ? Pourquoi leurs consommateurs ne deviennent-ils pas tous addicts ? Pourquoi est-il si difficile d'enrayer une addiction ? Les mécanismes qui sous-tendent cette pathologie sont loin d'être simples.

Partie 3.

Les mécanismes de l'addiction

1. BIOLOGIE DE L'ADDICTION

L'identification des mécanismes neurobiologiques impliqués dans les processus addictifs est essentielle afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le contrôle de cette maladie. Même s'il existe encore de nombreuses zones d'ombre dans la compréhension de l'addiction, de grands progrès en neurobiologie ont permis de poser les bases de cette pathologie.

1.1. ADDICTION AVEC SUBSTANCE

Ces données de neurobiologie permettent de comprendre comment les substances psychoactives s'immiscent comme de véritables leurres pharmacologiques dans les mécanismes de régulation cérébraux et comment elles modifient profondément leur fonctionnement. En effet, le cerveau est une structure particulière qui doit maintenir en permanence des paramètres internes afin d'exécuter toutes ses fonctions. Lorsqu'un produit psychoactif est consommé, le cerveau est perturbé et rencontre des difficultés à maintenir son homéostasie. Il finira par s'adapter mais le risque, en cas de répétition des consommations, est l'intégration du produit dans l'équilibre de son fonctionnement. L'homéostasie initiale est alors modifiée ; elle devient prisonnière du produit. Si ce dernier n'est pas présent, le cerveau sera en souffrance et fonctionnera mal, il est devenu addict.

1.1.1. Stimulation du circuit de la récompense, système neuronal addictogène

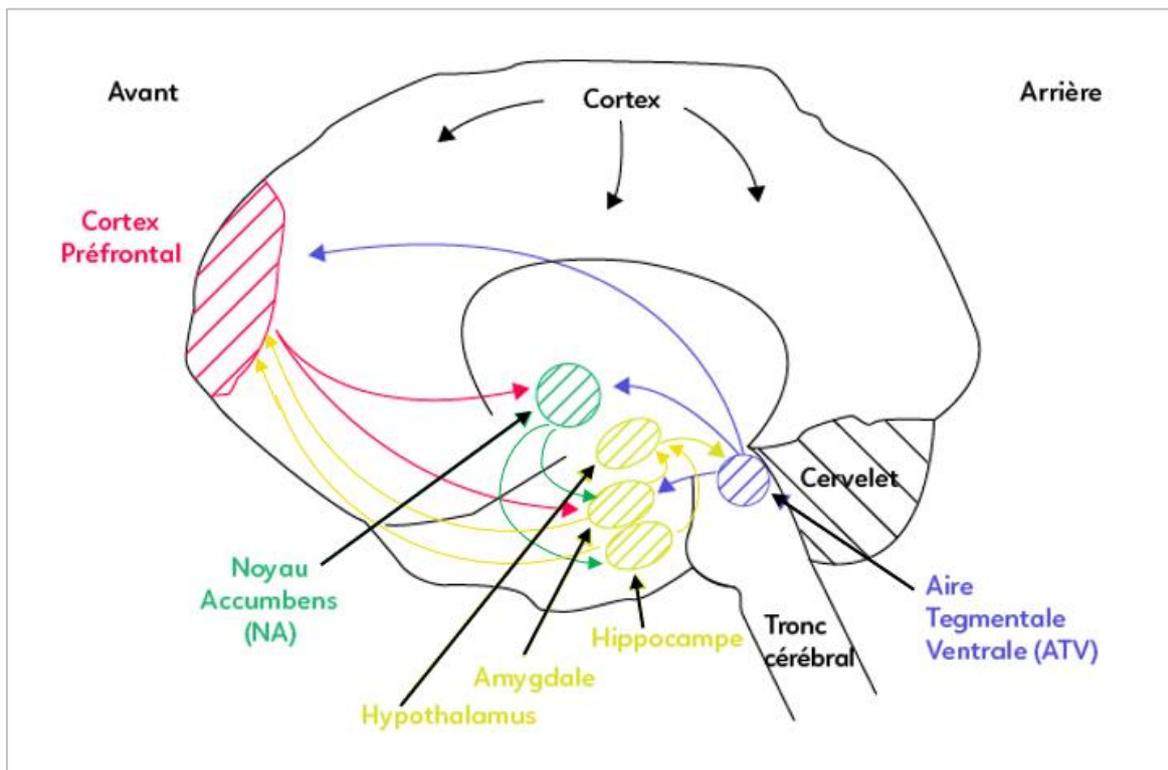
Même si leurs cibles pharmacologiques sont différentes, les substances psychoactives partagent en commun leur capacité d'activer un réseau cérébral particulier appelé « circuit de la récompense » et d'induire une libération massive de dopamine dans ce système.

1.1.1.1. Découverte du circuit de la récompense

Le circuit de la récompense a été mis en lumière en 1954 par Olds et Milner, grâce à des expériences d'autostimulation réalisées chez des rats [133]. Lors de cette expérimentation, des

électrodes ont été implantées dans différentes régions du cerveau des rats. Puis, elles ont été reliées à un levier que les animaux pouvaient actionner eux-mêmes et qui déclenchait une impulsion électrique de faible intensité. Les deux chercheurs ont observé que lorsque les électrodes étaient implantées dans certaines zones particulières du cerveau, les rats appuyaient continuellement sur le levier et délaissaient toutes les autres activités y compris celle de se nourrir. Les effets procurés étaient tellement agréables et puissants qu'ils surpassaient ceux induits par les récompenses naturelles comme la nourriture et même dans certains cas leur survie (le jeûne pouvant leur être fatal). Ces zones stimulées ont défini le circuit de la récompense.

Figure 52 : Principales structures du circuit de la récompense (*Le circuit de la récompense humain, lesbonsprofs.com*). Structure au cœur du mécanisme de l'addiction, le noyau accumbens permet de convertir des signaux émotionnels en actions motivées. Lorsqu'il reçoit un signal de l'aire tegmentale ventrale, il le transmet à l'amygdale qui va évaluer la valeur plaisante de l'information reçue. Considérée comme le siège des émotions, l'amygdale est impliquée dans les ressentis du plaisir ou du déplaisir mais également dans la perception des dangers. Elle peut donc parfois entraîner des réactions de peur et d'anxiété face à une menace, afin de générer un comportement adapté à la survie. Situés près de l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus sont quant à eux, respectivement impliqués dans la mémorisation des sensations associées à l'expérience et dans la répétition des comportements appris. L'information atteint ensuite le cortex préfrontal, structure fondamentale du circuit de la récompense. Son contrôle permet de moduler les messages reçus visant généralement à satisfaire un plaisir immédiat. Il empêche d'agir aussitôt que l'envie apparaît.



1.1.1.2. Organisation structurale et fonctionnelle du circuit de la récompense

Le circuit de la récompense correspond à un réseau de neurones qui s'étend sur plusieurs aires cérébrales interconnectées. Ces régions cérébrales comprennent trois structures principales (l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et le cortex préfrontal) et plusieurs structures secondaires appartenant au système limbique⁶⁰ dont l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus [Figure 52]. Grâce à la collaboration de ses différents acteurs, le circuit de la récompense permet d'équilibrer les réponses cérébrales et de développer des processus d'apprentissage indispensables à la survie et à l'adaptation de l'individu. Pour cela, il « récompense » l'exécution des fonctions vitales (telles que boire ou manger) par une sensation agréable. Par un mécanisme d'apprentissage et de mémorisation dit « *de renforcement* », l'individu est motivé à réitérer les actions qui lui ont permis d'obtenir initialement la récompense.

Le circuit de la récompense commence au niveau de l'aire tegmentale ventrale, centre qui reçoit en permanence les informations à traiter. Cette région cérébrale est constituée de nombreux neurones qui émettent des axones dans tout le cerveau (à l'exception de l'hypothalamus). Lorsqu'elle reçoit un signal annonçant une récompense « positive », elle utilise ces prolongements pour transmettre l'information reçue aux autres structures, notamment au noyau accumbens. Bénéficiant d'une position stratégique au cœur du cerveau, ce noyau s'occupe principalement du bien-être, du plaisir, de la mise en mémoire ou des motivations, son activité variant en fonction des messages afférents de l'aire tegmentale ventrale. Ses neurones envoient eux-aussi des projections dans d'autres zones cérébrales, ce qui lui permet de transmettre l'information qu'il a reçue à l'amygdale, à l'hippocampe et au cortex préfrontal. Toutes ces connexions neuronales au sein du système de récompense permettent de créer des associations contextuelles positives qui seront mémorisées dans l'amygdale pour l'émotion et dans l'hippocampe, pour la procédure et les souvenirs liés à l'expérience. Ces deux régions sont fortement associées à l'hypothalamus, chargé de la répétition du comportement et au cortex préfrontal, impliqué dans le jugement, la prise de décision et la planification. Cette transmission d'information faisant intervenir chacune des structures du circuit de la récompense

⁶⁰ Le système limbique est une des structures les plus anciennes du cerveau. Conceptualisé comme le « cerveau des émotions », il s'occupe des réactions cérébrales les plus primaires tels que les besoins vitaux (se nourrir, se reproduire, se protéger, etc.), les émotions, les apprentissages et la mémoire. Grâce à ses différentes structures, le système limbique permet de renforcer les comportements jugés comme essentiels à la survie.

créé un « codage de récompense » positif. La répétition de l'expérience plaisante consolidera ce codage cérébral. De nouvelles synapses se créent puis s'enracinent dans le cerveau en connexions anatomiques et durables. Cette plasticité cérébrale est à la base de tout apprentissage.

La dopamine est le neurotransmetteur clé de ce système de récompense. En effet, la transmission de l'information au sein de ce système se fait par des neurones dopaminergiques. Les corps cellulaires de ces neurones sont situés dans l'aire tegmentale ventrale et leurs axones atteignent en particulier, le noyau accumbens. Lors d'une situation plaisante, les neurones de l'aire tegmentale ventrale déclenchent une libération massive de dopamine dans le noyau accumbens. Cette sécrétion accrue de dopamine se traduit par une sensation de plaisir. Elle va ainsi servir de signal d'apprentissage afin de motiver l'individu à répéter l'action à l'origine de cette sensation [134].

1.1.1.3. Hyperdopaminergie provoquée par l'administration de substances psychoactives

Par leur mécanisme d'action pharmacologique, les substances psychoactives sont capables d'accroître la libération de dopamine dans le noyau accumbens. En fonction du type de substance et de sa cible pharmacologique, le mode d'activation de la voie dopaminergique est différent (cf.§2/2.2). D'une part, l'activation peut être directe par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (comme les amphétamines), soit inhibent sa recapture (comme la cocaïne), au niveau des terminaisons synaptiques du noyau accumbens. Les amphétamines stimulent par exemple la libération de dopamine en empêchant leur stockage vésiculaire et en inversant leur transport au niveau présynaptique. La cocaïne, quant à elle, inhibe leur recapture au niveau de la fente synaptique. D'autre part, l'activation de la transmission dopaminergique peut se faire indirectement par des substances comme les opioïdes ou le cannabis qui lèvent l'inhibition des neurones dopaminergiques exercée par le neurotransmetteur GABA.

Comme celle obtenue par les stimuli naturels, cette libération de dopamine par les substances psychoactives entraîne une sensation de plaisir. Pour retrouver cet effet agréable, l'individu est alors incité à renouveler l'expérience, ce qui crée ainsi un mécanisme de renforcement positif inapproprié pouvant conduire à une consommation compulsive de la substance. Effectivement, l'effet renforçant de la drogue amène le circuit de la récompense à

apprendre et à mémoriser les actions ayant engendré ce plaisir et motive alors l'individu à les reproduire pour se procurer à nouveau la sensation agréable.

1.1.2. Adaptations cérébrales induites par l'administration répétée de drogues

Les drogues ne se limitent pas à augmenter la libération de dopamine. Les conséquences de leur utilisation sur le système cérébral sont beaucoup plus importantes. En effet, avec la répétition de leur consommation, les drogues entraînent des modifications neurobiologiques durables au sein du circuit de la récompense. Cela aboutira à une reprogrammation des circuits neuronaux impliqués dans le plaisir, la motivation, la mémoire, le conditionnement, les fonctions exécutives, le jugement et la prise de décision, conduisant au développement de l'addiction. Ces altérations vont persister pendant de longues périodes, même après l'arrêt de la consommation.

1.1.2.1. Adaptations au niveau du circuit de la récompense

- **Sensibilisation motivationnelle : augmentation progressive de la motivation à consommer**

La consommation répétée de drogues active les systèmes motivationnels du cerveau qui sont normalement activés par des stimuli essentiels à la survie tels que la nourriture, l'eau ou le danger. Les substances psychoactives vont en quelque sorte « tromper » le cerveau. Par son mécanisme instinctif de renforcement, celui-ci est amené à répondre comme si ces substances et les stimuli qui leur sont associés étaient biologiquement indispensables. Dans le cerveau addict, le désir de consommer la drogue est ainsi perçu comme un besoin vital.

En situation normale, la libération de dopamine à l'occasion d'une récompense se mesure en secondes. Toutes les satisfactions naturelles répondent à cette cinétique. En revanche, l'action des produits toxicomanogènes sur les neurones dopaminergiques se compte en dizaines de minutes. Pendant cette longue période où la dopamine est libérée massivement, tous les éléments présents dans l'environnement (personnes, objets, sons...) et toutes les sensations psychiques (humeur...) éprouvées à ce moment-là seront associés à la prise du produit et à la sensation de plaisir obtenue. Alors qu'ils étaient initialement activés par la consommation de la drogue, les neurones dopaminergiques deviennent progressivement plus

réactifs à ces signaux environnementaux et psychiques annonçant la récompense qu'à la drogue elle-même. En effet, par un processus d'« apprentissage associatif », ces signaux ne sont plus neutres mais mémorisés comme étant associés à la sensation agréable de la drogue. La seule présence de ces indices va activer le circuit de la récompense et la libération de la dopamine dans le noyau accumbens [Figure 53]. Ce phénomène appelé « *sensibilisation motivationnelle* » entraîne ainsi une augmentation progressive non pas du plaisir à consommer (le « *liking* ») mais de la motivation à consommer (le « *wanting* »). La recherche du produit devient alors envahissante. Cette mémorisation des associations se maintient des mois, voire des années, rendant ainsi la dépendance, un processus à très long terme [134].

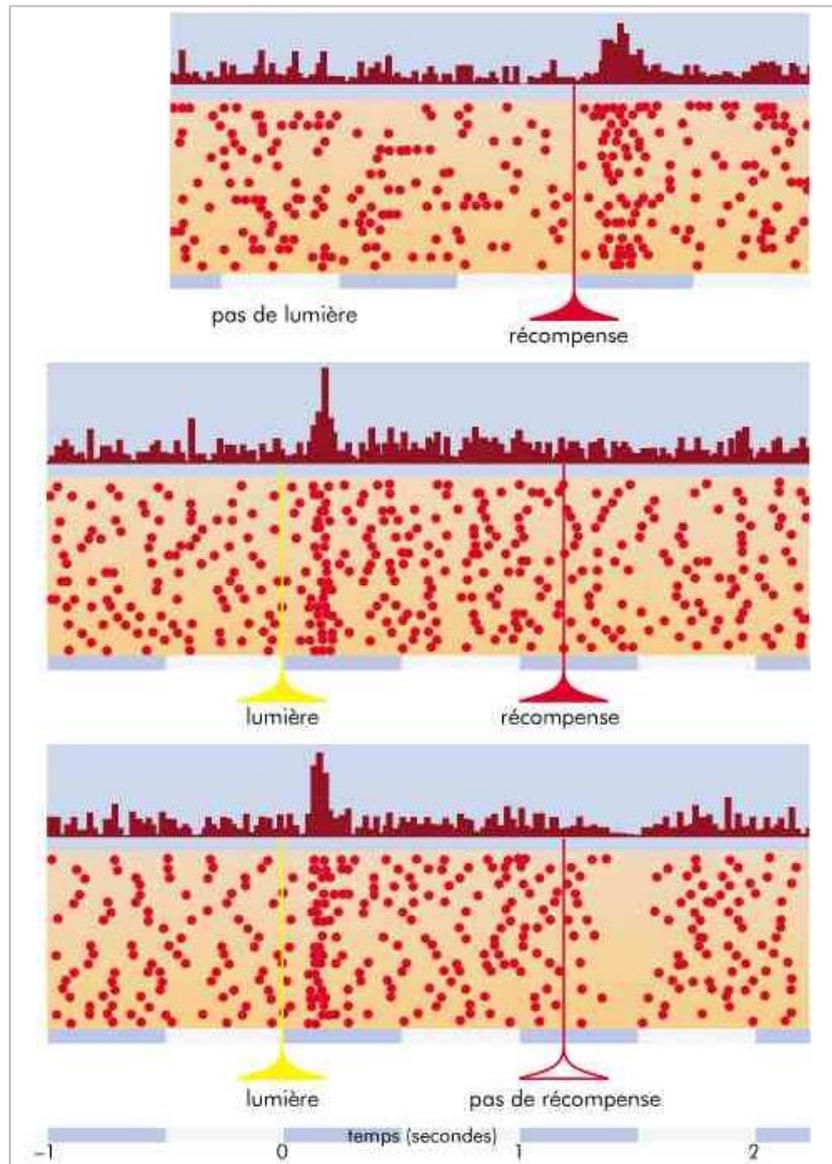
▪ **Perte du contrôle inhibiteur exercé par le cortex préfrontal**

Chez le sujet normal, la décision d'entreprendre ou de différer une action en vue d'obtenir une récompense est sous le contrôle du cortex préfrontal. Ce contrôle permet à l'individu de maîtriser les désirs qui sont générés par le système de récompense. Chez le sujet addict, il y a une perte de cette veille préfrontale. En effet, la prise répétée de substances psychoactives altère le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal⁶¹, favorisant ainsi les conduites impulsives et compulsives ainsi que l'altération du jugement caractéristiques de l'addiction. Sans ce contrôle, le cerveau addict n'est plus en mesure de choisir de consommer ou non la drogue. L'individu ne sera guidé que par le seul désir de consommer [134].

A l'adolescence, la maturation des circuits préfrontaux n'est pas encore complète, ce qui explique la vulnérabilité particulière des jeunes au développement d'une addiction. Ce manque de contrôle les pousse à prendre des risques et à rechercher des sensations fortes.

⁶¹ Les études d'imagerie cérébrale chez l'homme et de nombreux travaux chez l'animal ont permis de démontrer une hypoactivation de différentes régions préfrontales, notamment une inhibition du gyrus cingulaire (impliqué dans l'impulsivité), l'aire orbitofrontale (impliquée dans la compulsion) et l'aire dorsolatérale (impliquée dans le jugement).

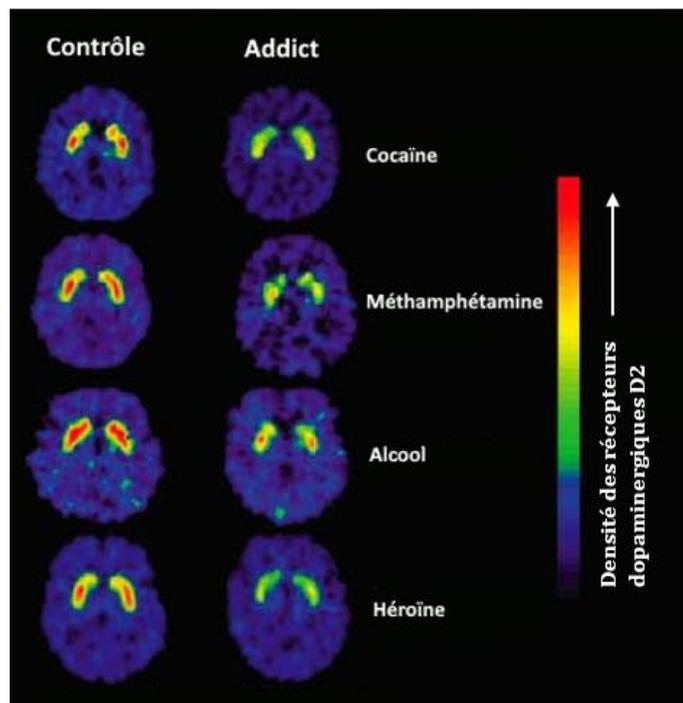
Figure 53 : Expériences de Schultz montrant les fluctuations de l'activité des neurones dopaminergiques dans le système de récompense. Les expériences de Schultz sur le singe permettent de comprendre comment fluctue l'activité des neurones dopaminergiques dans un cerveau addict (chaque point des diagrammes représente un potentiel d'action émis par les neurones dopaminergiques). Dans une première expérience, le singe reçoit une récompense de façon aléatoire sous la forme d'une petite quantité de jus de pomme, ce qui a pour effet d'activer ses neurones dopaminergiques et la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Dans une deuxième expérience, une petite lumière rouge s'allume une seconde avant l'arrivée de la récompense. Lorsque le singe a fait le lien entre l'allumage de la lumière et l'arrivée de la récompense, les neurones dopaminergiques sont activés non plus lors de la récompense mais dès que la lumière rouge s'allume. La récompense elle-même n'a alors plus d'effet sur l'activité des neurones dopaminergiques. Dans une troisième expérience, la lumière rouge s'allume sans être suivie de la récompense. L'activité des neurones dopaminergiques augmente toujours au moment de l'allumage de la lampe mais il diminue ensuite au-dessous de son niveau initial au moment où la récompense aurait dû être reçue [135].



▪ Hyposensibilité du circuit de la récompense : phénomène de tolérance

Par leur mode d'action pharmacologique, les drogues sont de puissants stimulants des récepteurs dopaminergiques cérébraux et la quantité de dopamine produite est très importante. Mais, alors que le circuit de la récompense tarit cette production lors de la répétition de récompenses naturelles, il devient insensible à cette satiété automatique lors de son activation régulière par les substances psychoactives. Pour lui permettre de maintenir son homéostasie et de fonctionner correctement malgré la présence permanente de ces substances, le cerveau adopte une sorte de mécanisme de protection appelé « *désensibilisation* ». Ce processus est une forme de régulation qui permet d'éviter les conséquences néfastes d'une stimulation prolongée des récepteurs. Ainsi, dans le cas des drogues, il se manifeste par une diminution compensatoire de l'activité du système dopaminergique malgré des stimuli d'intensité égale ou supérieure. Pour cela, le cerveau met en place plusieurs adaptations au niveau moléculaire. D'une part, une partie des récepteurs dopaminergiques s'internalise dans les neurones. Ces récepteurs ne sont donc plus exposés aux drogues, devenant ainsi non stimulables. D'autre part, le nombre de récepteurs synthétisés diminuent au fur et à mesure de la chronicisation de la consommation. Dans le cerveau d'un individu addict, les drogues disposent donc progressivement de moins en moins de cibles pour agir et la production de dopamine qu'elles provoquent sera réduite [Figure 54]. Ces changements aboutissent à une « tolérance ». Ce phénomène exige une augmentation des doses pour obtenir le même effet et incite l'individu à amplifier sa consommation, alimentant ainsi le développement de l'addiction [134].

Figure 54 : Comparaison d'imageries cérébrales d'individus dépendants et non dépendants obtenues par tomographie par émission de positons [136]. L'étude de ces imageries montre une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques D2 dans le système cérébral des individus dépendants.



Par ailleurs, cette hyposensibilité du système dopaminergique conduit le circuit de la récompense à être indifférent aux récompenses naturelles, ce qui aura pour effet de focaliser l'attention et la motivation du toxicomane sur la drogue au détriment des stimuli naturels mais également de favoriser leur mal-être général.

Le circuit de la récompense connaît ainsi des changements majeurs lorsque des drogues sont consommées de manière répétée. Il va alors s'adapter et créer une nouvelle organisation.

1.1.2.2. Etat de manque

▪ Mise en place d'une allostasie

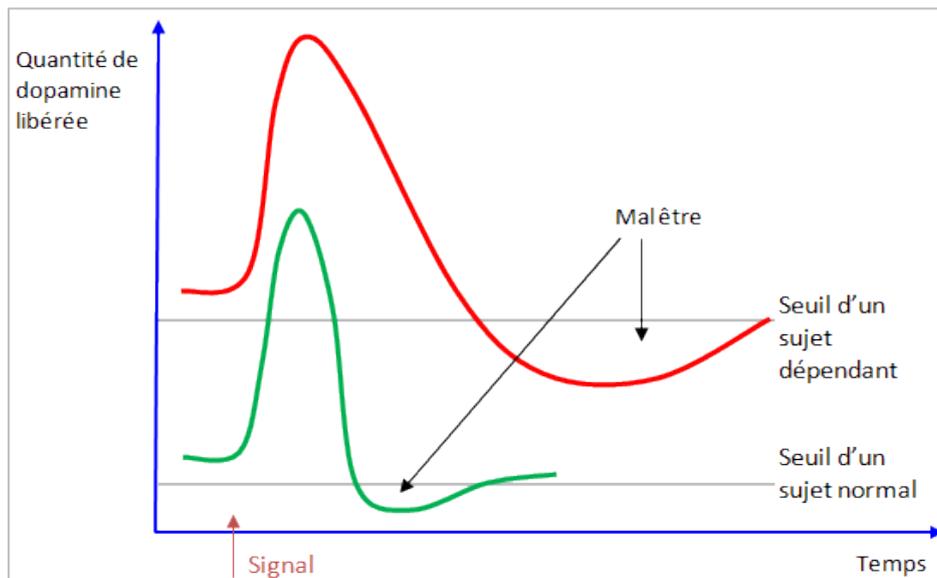
Selon un processus d'apprentissage comme vu précédemment, les transformations que subit le système de récompense lorsqu'il est régulièrement exposé à des produits psychoactifs vont être intégrées par neuroplasticité à l'organisation cérébrale. L'homéostasie initiale est alors rompue et le produit psychotrope est identifié comme un élément nécessaire au fonctionnement cérébral. Cette reconfiguration anatomique crée un nouvel équilibre non homéostasique appelé allostasie. Le concept d'allostasie correspond à un nouvel état fonctionnel qui est atteint mais à un niveau différent de celui d'origine. Les systèmes de régulation neurobiologiques sont réorganisés mais de façon pathologique. L'individu présente ainsi un circuit de la récompense déficient qui interprète l'absence de la drogue comme un manque [134].

▪ Hypodopaminergie

Le manque sera d'autant plus important que l'individu addict est exposé aux éléments environnementaux et psychiques qu'il a associés au produit de son addiction et mémorisés par renforcement. Cet état de manque est lié à l'hypodopaminergie provoquée par l'absence de la drogue. En effet, le seuil dopaminergique au sein du circuit hédonique varie en fonction de la récompense. Il augmente dans l'attente de la récompense et au moment de celle-ci. Puis, il retourne à son état basal. Lorsqu'un cerveau addict reconnaît les indices annonçant la drogue mais que celle-ci est absente, l'activité dopaminergique diminuera fortement, chutant non pas jusqu'au seuil basal mais bien au-dessous de celui-ci [Figure 55]. Cette hypodopaminergie est responsable des sensations de mal-être, d'anxiété et d'irritabilité ressenties par les individus

addicts lorsqu'ils ne consomment pas leur produit. Il faut également noter que le seuil basal s'élève de manière adaptative avec la chronicisation de la consommation du produit. L'élévation chronique de ce seuil augmente la probabilité de se trouver en dessous et donc la probabilité de se trouver en état de mal-être.

Figure 55 : Quantité de dopamine libérée chez un sujet dépendant et un sujet normal. Lorsque la récompense n'est pas obtenue malgré le signal annonciateur, l'activité des neurones dopaminergiques diminue au-dessous du niveau de base, ce qui va être à l'origine d'une sensation de mal-être et de frustration, souvent qualifiée d' « insupportable » par les sujets addicts [137].



▪ Exposition de molécules dysphoriques

Cet état de mal-être est accentué par la présence de molécules anxiogènes antérieurement produites par le cerveau pour équilibrer son « envahissement » par les drogues. En effet, lorsque le circuit de la récompense est exposé aux drogues et à leur hyperstimulation, il essaie de s'en protéger en produisant massivement des molécules antagonistes telles que la dynorphine. En l'absence de drogue, l'hypodopaminergie laisse agir ces molécules anxiogènes rémanentes, qui seront à l'origine d'une forte dysphorie et qui ne feront que renforcer le malaise général [138].

▪ Dépendances physique et psychique

L'ensemble des troubles physiques (tremblements, sueurs, douleurs, convulsions...) et comportementaux (irritabilité, anxiété, angoisse, dépression, agitation...) qui surviennent à

l'arrêt de la consommation d'une drogue porte le nom de « syndrome de sevrage ». De nature, d'intensité et de durée variables selon les substances, ce syndrome traduit la dépendance physique de l'individu addict. Il se manifeste souvent par des symptômes opposés aux effets recherchés. Concernant la dépendance psychique, elle se caractérise par le *craving*, envie impérieuse de consommer poussant le sujet à la recherche compulsive du produit même s'il ne le veut pas. Contrairement au sevrage et à la tolérance qui peuvent se résorber en quelques semaines ou quelques mois, le *craving* persiste des années malgré l'interruption de l'usage de la substance et son intensité prédit fortement la rechute. Il est maintenant clairement rapporté pour toutes les addictions. C'est ce qui a justifié son introduction parmi les critères diagnostiques de l'addiction dans la révision du DSM-V. Le *craving* est depuis quelques années le symptôme central des conduites addictives [134].

▪ **Renforcement négatif**

Cet état de manque pousse le sujet à consommer de nouveau pour que les symptômes désagréables disparaissent. C'est la théorie du renforcement négatif. En effet, le renforcement positif décroît lorsque se développe l'addiction pour laisser la place au renforcement négatif : l'individu ne consomme plus pour ressentir l'effet plaisant initialement produit par la drogue mais pour soulager les conséquences négatives de son absence. Qu'elles soient positives ou négatives, les propriétés « renforçantes » d'une drogue sont ainsi bien à la base du maintien de sa consommation [134].

L'addiction est un phénomène complexe et la dopamine à elle seule ne peut pas expliquer tous ses effets. D'autres neurotransmetteurs interviennent.

1.1.2.3. Découplage sérotonine-noradrénaline

Des systèmes neurochimiques autres que le système dopaminergique participent aux modifications adaptatives qui expliquent l'addiction. Les recherches récentes ont mis en évidence l'implication de deux autres neuromédiateurs, la noradrénaline et la sérotonine. En situation normale, les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques s'inhibent réciproquement. La consommation répétée de substances psychoactives crée un découplage

entre les deux systèmes. Ce découplage conduit à une sensibilisation à long terme des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Dissociés, ces neurones ne peuvent plus s'équilibrer. Ils deviennent hyperactifs et agissent sans contrôle. La noradrénaline et la sérotonine étant impliquées dans la perception des signaux extérieurs, la vigilance et le comportement d'auto-contrôle, la disparition de leur couplage joue un rôle majeur dans l'impulsivité et l'agressivité, parfois présentes chez les toxicomanes [135].

Toutes les drogues psychoactives stimulent le circuit de la récompense et à terme en bousculent son équilibre naturel. Elles vont en quelque sorte l'usurper et le détourner de son rôle physiologique normal. Toutefois, des spécificités existent dans les modifications neurobiologiques entraînées par l'administration chronique des différents types de drogues : diminution de la sensibilité des récepteurs μ pour les opiacés, diminution de la sensibilité des récepteurs gabaergiques pour l'alcool, modifications de la densité des récepteurs nicotiniques pour le tabac, etc. Des effets spécifiques sont également décrits au niveau même du circuit de récompense. Ainsi, l'administration chronique des psychostimulants comme la cocaïne, les amphétamines et la nicotine augmente le nombre de dendrites et la densité des boutons synaptiques au sein du noyau accumbens et du cortex préfrontal alors que l'administration chronique des opiacés a un effet inverse. Chaque substance possède donc des particularités dans son mécanisme de dépendance. Cependant, leurs potentiels addictifs reposent tous sur leur interaction avec les récepteurs cérébraux. Qu'en est-il alors des addictions comportementales ? Comment expliquer la mise en place de leur processus addictif sans l'intervention d'une substance ?

1.2. ADDICTION SANS SUBSTANCE

L'addiction à une substance psychoactive peut être étudiée expérimentalement, notamment par des épreuves d'auto-administration chez l'animal alors qu'en matière d'addiction comportementale, il n'existe pas encore de dispositif expérimental permettant les mêmes mesures. Ces dernières années, la recherche scientifique autour du mécanisme des addictions sans substance s'est essentiellement appuyée sur l'imagerie fonctionnelle. En effet, l'évolution de cette technique d'imagerie a permis de montrer que les addictions

comportementales partagent les mêmes bases physiopathologiques décrites pour les addictions faisant intervenir une substance. Des modifications cérébrales identiques sont retrouvées, notamment une altération du fonctionnement du système de récompense et du cortex préfrontal [134].

Ces bases communes aux addictions avec et sans substance ont permis de mettre en relief ce qui est crucial dans la pathologie addictive, à savoir l'aspect psychique de la dépendance caractérisé par le *craving*.

Malgré leurs mécanismes différents, tous les objets de l'addiction (substances ou comportements) agissent sur le circuit de la récompense. Leur utilisation répétée entraîne des modifications fonctionnelles et structurales majeures au niveau de ce système. Progressivement, ces altérations changent les propriétés motivationnelles de l'objet addictif : s'il a été utilisé initialement pour le plaisir, il l'est ensuite essentiellement par besoin, avec d'importantes routines comportementales liées à des conditionnements. L'addiction doit ainsi être comprise comme une « neuroadaptation du cerveau » produite par l'utilisation répétée de la substance ou du comportement. Cette « neuroadaptation » est caractérisée par un besoin impérieux de poursuivre son utilisation malgré les conséquences néfastes, afin d'éviter l'apparition éventuelle d'un syndrome de sevrage. Face à des adaptations, est-il possible de revenir en arrière ? Est-il possible de reconstruire les circuits cérébraux qui ont été modifiés ? La réversibilité des modifications des circuits neurobiologiques provoquées dans un cerveau addict est actuellement mal connue. Il semble cependant que plus la durée et la fréquence d'exposition sont élevées, plus les perturbations seront sévères et durables.

2. FACTEURS DE VULNERABILITE A L'ADDICTION

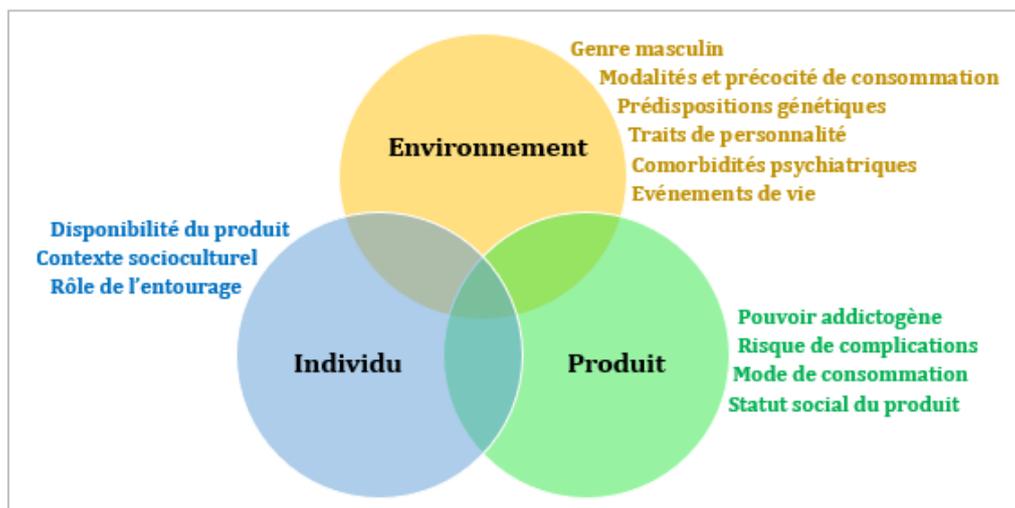
De nombreux individus consomment une ou plusieurs substances psychoactives au cours de leur vie. Toutefois, la plupart d'entre eux ne deviennent pas addicts. De plus, à consommations identiques, certains usagers développeront une addiction tandis que d'autres seront toujours capables de maîtriser leur consommation. Comment expliquer cette inégalité face au risque toxicomaniaque ? De nombreux facteurs contribuent à déterminer une

susceptibilité individuelle à l'usage des drogues et à la mise en place de l'addiction. Ces facteurs dépendent du consommateur lui-même (âge, personnalité, maladies mentales...), de la substance consommée (type de produit, quantité, mode de consommation...) et de l'environnement (rôle de l'entourage, statut socio-économique, disponibilité de la drogue...).

2.1. MODELE TRIVARIE DE CLAUDE OLIEVENSTEIN

Afin de mieux comprendre le processus addictif, le psychiatre français Claude Olievenstein a élaboré un modèle trivarié, expliquant la toxicomanie comme « *la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'un moment socioculturel* » [Figure 56]. Cette approche montre que l'émergence d'une conduite addictive se situe à l'intersection de trois facteurs : l'individu, son environnement et l'objet addictif. Elle est valable aussi bien pour les addictions avec substance que pour les addictions sans substance. Les facteurs décrits sont des facteurs de risque mais également des indicateurs de gravité lorsque la consommation nocive est déjà installée. Leur connaissance est capitale car elle permet d'améliorer la prise en charge de l'addiction [137].

Figure 56 : Représentation schématique du modèle trivarié de l'addiction selon Olievenstein. D'après ce scientifique, l'addiction doit toujours être considérée comme la résultante d'une interaction entre un produit, une personnalité et un environnement. L'existence de facteurs de risque liés à ces trois composantes lors de l'utilisation d'un objet au pouvoir addictif laisse fortement présager l'évolution vers un usage nocif et la dépendance.



2.2. FACTEURS DE RISQUE LIES AU PRODUIT

Bien que tout objet menant à l'activation du circuit de la récompense peut potentiellement engendrer un processus addictif, la nature du produit utilisé reste d'une importance majeure dans l'évolution vers l'addiction. En effet, par leurs propriétés intrinsèques, certaines substances sont plus susceptibles que d'autres d'entraîner une dépendance [134, 139].

▪ **Pouvoir addictogène**

Les substances psychoactives présentent des pouvoirs addictogènes différents. Le risque de dépendance est par exemple beaucoup plus élevé pour le tabac, l'héroïne et la cocaïne que pour le LSD, l'ecstasy ou la kétamine [Figure 57].

▪ **Risque de complications**

Toutes les drogues entraînent des complications somatiques, psychologiques et sociales à court et à long termes. En fonction du délai d'apparition et de l'intensité de ses effets secondaires, le produit va inciter l'utilisateur à intensifier ou non sa consommation.

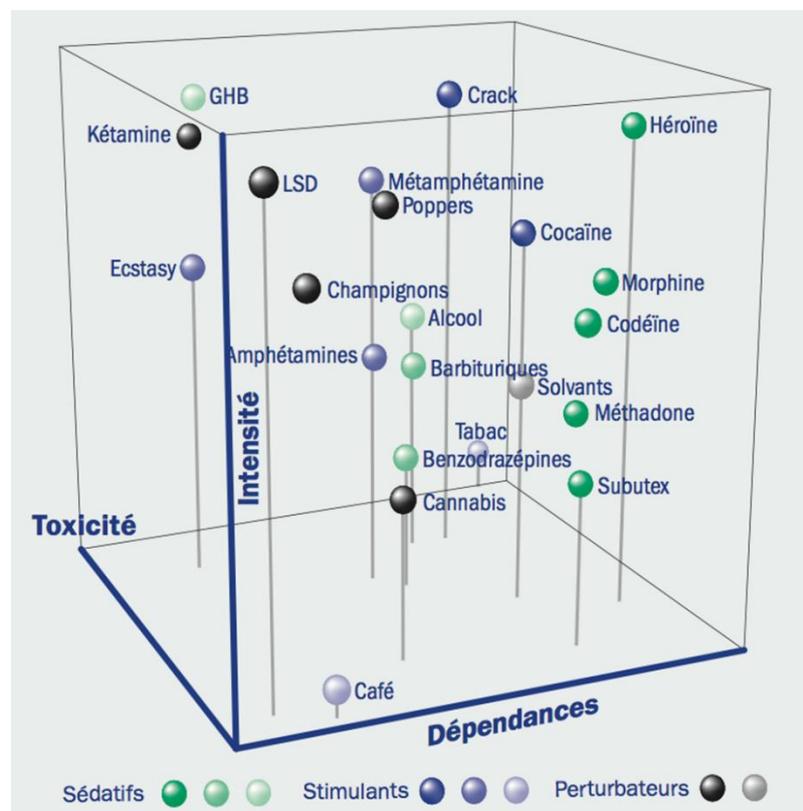
▪ **Mode de consommation**

La fréquence et la durée de consommation, la quantité prise ainsi que le mode d'absorption influencent eux-aussi considérablement l'entrée dans l'addiction et la sévérité de la pathologie. Quel que soit l'objet addictif, plus le nombre de consommation, le temps d'exposition et les quantités sont importants, plus le risque de dépendance et de complications croît.

▪ **Statut social du produit**

Enfin, le statut social du produit augmente également la probabilité de l'addiction. En effet, le caractère licite ou illicite d'une substance lui permet un accès plus ou moins facilité. Son acceptation sociale encourage également sa consommation. Ainsi, l'utilisation de l'alcool et du tabac, produits légaux et classiquement plus acceptés dans la société que l'héroïne ou le crack par exemple augmente le risque de développer une addiction.

Figure 57 : Classement des principales substances psychoactives en fonction de leur potentiel toxique, de leur potentiel de modification psychique et de leur potentiel addictif (A.Morel, *Les dangers : profil pharmacologique de dangerosité*, Aide-mémoire d'addictologie, 2007). Cette représentation permet de comparer les substances psychoactives en fonction de trois axes : leur potentiel toxique (axe toxicité) c'est-à-dire leur capacité à provoquer des atteintes physiologiques, leur potentiel de modification psychique (axe intensité) c'est-à-dire leur faculté de perturber les perceptions, l'humeur, la motivation et les cognitions, et leur potentiel addictif (axe dépendances) c'est-à-dire leur capacité à créer une dépendance. Ainsi, le tabac possède un potentiel de modification psychique faible mais un potentiel toxique très élevé alors que l'héroïne présente des propriétés inverses avec un fort effet perturbateur et un potentiel toxique moyen. Toutefois, le tabac et l'héroïne sont tous les deux des produits très addictogènes.



2.3. FACTEURS DE RISQUE LIÉS A L'INDIVIDU

Il existe plusieurs catégories de facteurs individuels qui influencent le risque de devenir dépendant : des modalités de consommation, des prédispositions génétiques, des déterminants psychologiques, une vulnérabilité psychiatrique ainsi que certains événements de la vie [134, 139].

- **Sexe masculin**

Le genre masculin constitue un facteur de vulnérabilité largement partagé pour l'ensemble des consommations de drogues. En effet, les hommes sont plus enclins à développer une pratique addictive : plus l'usage s'intensifie, plus la part des hommes augmente.

- **Modalités de consommation à risque**

Certaines modalités de consommation sont fortement corrélées au risque d'installation d'une dépendance. La « polyconsommation » fait partie de ces modalités à risque. Par exemple, la consommation de cannabis est très souvent associée à celle du tabac, ce qui favorise la perte de contrôle et le risque d'addiction à ces deux produits. La « consommation autothérapeutique », c'est-à-dire l'usage de psychotropes dans un but anxiolytique, antidépresseur ou divertissant, constitue également un facteur de risque. En effet, il a été montré que ce type de consommation visant à lutter contre les angoisses, le mal-être ou l'ennui, favorisait l'évolution vers une dépendance.

- **Précocité de la consommation**

La précocité du premier usage est considérée comme un marqueur de risque de la persistance de l'usage et de son devenir problématique. Plus la consommation de substances psychoactives démarre tôt dans la vie, plus le risque addictif est élevé. De plus, les comportements débutés à l'adolescence s'ancrent facilement dans les habitudes de vie et deviennent par la suite difficilement modifiables. L'effet psychotrope induit par la drogue chez l'adolescent est par ailleurs plus nocif que chez un adulte car il agit sur un système neurobiologique en cours de développement et donc plus fragile. Il a également été montré que l'exposition prénatale aux drogues favorisait considérablement le risque d'addiction.

- **Prédispositions génétiques**

Des facteurs génétiques sont impliqués dans la vulnérabilité à l'addiction. Longtemps ignorés, ils sont maintenant de plus en plus étudiés. Des recherches menées chez les jumeaux, les familles et les adoptions ont ainsi mis en évidence l'implication des gènes dans le développement de l'addiction. Une analyse de cohortes de jumeaux a par exemple montré que lorsqu'un jumeau monozygote consomme de la cocaïne, l'autre fait de même dans 54 % des cas, même si ces jumeaux évoluent dans des environnements socioculturels différents. Dans le cas de jumeaux hétérozygotes, le pourcentage était beaucoup plus faible. D'autres études ont identifié des gènes de prédispositions propres à certaines addictions. Des variants des gènes

ADH1B et *ADH1C*, codant pour les enzymes alcool déshydrogénases, ont par exemple été associés à la dépendance à l'alcool. Les gènes *CHRNA5*, qui codent pour certaines sous-unités des récepteurs nicotiques, ont quant à eux été associés à la dépendance au tabac. D'autres gènes ont été rattachés au processus global de l'addiction. C'est le cas de l'allèle A1 du récepteur dopaminergique D2 qui a été liée à une hyposensibilité du circuit de la récompense aux effets des substances psychoactives et donc à une augmentation du risque d'abus. Les facteurs génétiques de vulnérabilité à l'addiction sont ainsi multiples. Mais, il n'existe pas un gène de l'addiction et la part de l'acquis est aussi importante [140, 141].

- **Traits de personnalité**

La clinique et l'épidémiologie ont permis de mettre en évidence des caractéristiques de personnalité qui prédisposent aux addictions aux substances psychoactives ou aux addictions comportementales. Ces traits de caractère peuvent être regroupés en deux catégories. D'une part, les traits qui traduisent une sensibilité particulière aux effets « plaisirs » comme le goût prononcé pour la recherche de sensations et de nouveautés, le faible évitement du danger et l'impulsivité, peuvent faciliter l'installation d'une conduite addictive. D'autre part, les traits qui traduisent une sensibilité particulière aux effets « apaisants » comme la faible estime de soi, le manque de confiance en soi, la difficulté face à certains événements ou l'humeur négative constituent également des facteurs de risque. Certains types de personnalité, comme des personnalités antisociales ou « borderlines » peuvent favoriser l'entrée dans des comportements addictifs. Un faible niveau de sociabilité augmentera ainsi le risque de développer une addiction.

- **Comorbidités psychiatriques**

La présence de comorbidités psychiatriques telles que les troubles anxieux ou dépressifs, les déficits de l'attention et les troubles alimentaires, renforce particulièrement le risque addictif.

- **Événements de vie**

Les événements de vie jouent un également rôle important dans la vulnérabilité individuelle à consommer des produits de manière addictive. En effet, l'histoire du sujet et son exposition à des situations stressantes ou conflictuelles au cours de sa vie (deuil, rupture parentale, maltraitance, négligence pendant l'enfance, difficultés économiques, maladies...) augmentent le risque de développer une addiction.

2.4. FACTEURS DE RISQUE LIÉS À L'ENVIRONNEMENT

Une pratique addictive peut aussi être favorisée par des facteurs liés à l'environnement dans lequel évolue l'individu [134, 139].

▪ **Contexte socioculturel**

Les facteurs sociaux et culturels sont nombreux. Il peut s'agir du statut socioéconomique de l'individu, de sa situation matrimoniale, de son quartier résidentiel ou encore de son voisinage. La perte de repères sociaux telle que la précarité, le chômage ou l'échec scolaire a un effet incitatif important sur la consommation excessive de drogues. De manière générale, tous les processus menant à l'exclusion ou la marginalisation sociale de l'individu augmentent le risque addictif.

▪ **Rôle de l'entourage**

Le fonctionnement intrafamilial, les liens familiaux et le style d'éducation parentale (négligeant, rejetant, permissif...) tiennent un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. Ainsi, une attitude des parents favorable à l'usage de produits psychoactifs ou l'absence d'investissement parental dans l'éducation sont des facteurs de risque. Les habitudes de consommations au sein de la famille doivent également être prises en compte. Des études qui se sont penchées sur la transmission générationnelle des addictions ont montré que le risque de dépendance est multiplié par deux ou trois chez l'adolescent lorsque les parents sont consommateurs de drogues ou lorsqu'ils présentent des antécédents d'abus. Si le rôle de la famille est important, le rôle des amis peut l'être également, notamment dans des contextes de groupes où le refus de consommer provoque le rejet ou l'exclusion.

▪ **Disponibilité du produit**

Enfin, la disponibilité d'un produit psychoactif dans l'environnement d'un individu est également un facteur de risque. Plus la disponibilité du produit est importante, plus le risque addictif est élevé.

Tous les individus ne sont pas égaux devant le risque toxicomaniaque. Une même consommation aura des effets variables d'une personne à l'autre. Les facteurs qui déterminent le risque de devenir addict sont nombreux. Toutefois, il faut noter qu'il existe également des

facteurs de protection comme un climat familial harmonieux, une insertion sociale active, une bonne estime de soi ou encore la présence de l'allèle ALDH2 d'hypersensibilité à l'alcool.

L'addiction est ainsi une pathologie multifactorielle. La connaissance des facteurs de risque est primordiale dans les stratégies de prise en charge. Celles-ci doivent s'adapter à la vulnérabilité de chaque sujet. Pour cela, elles doivent prendre en compte la personne dans son environnement et non simplement l'objet addictif.

3. FOCUS SUR L'ADDICTION CHEZ LES BEBES

L'étude de la vulnérabilité individuelle à l'addiction a mis en évidence que la précocité de l'usage de substances psychoactives augmentait considérablement le risque de devenir addict mais également la sévérité des dommages cérébraux. Elle a ainsi montré que les adolescents constituaient une population particulièrement vulnérable au risque addictif et aux effets nocifs des psychotropes, leur cerveau immature étant plus fragile. Qu'en est-il alors des nouveau-nés de mères toxicomanes ? Leur cerveau est exposé pendant des mois à des produits psychoactifs alors qu'il est en plein développement et encore plus vulnérable que celui des adolescents. Ces bébés naissent-ils avec la même dépendance que leur mère ?

3.1. EXPOSITION PRENATALE AUX SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

3.1.1. Prévalence de la consommation de psychotropes durant la grossesse

L'ampleur réelle de la consommation de substances psychoactives chez les femmes enceintes est peu connue. En France, les seules prévalences disponibles concernent le tabac, l'alcool et le cannabis. Selon l'OFDT, 25 % des femmes enceintes déclarent fumer pendant leur grossesse en 2017. L'enquête nationale périnatale menée par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et la DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) en 2016 a quant à elle montré que 2,1 % des femmes enceintes consommaient du cannabis. Enfin, selon Santé Publique France, 3207 nouveau-nés ont présenté entre 2006 et 2013 au moins une conséquence liée à la consommation d'alcool pendant la

grossesse. A l'exception du tabac, de l'alcool et du cannabis, il est difficile d'obtenir des chiffres récents et fiables concernant la consommation des drogues illicites pendant la grossesse. Il semble cependant clairement établi que les enfants nés de mères toxicomanes sont rarement exposés à une seule substance mais plutôt à une polyconsommation très nocive. La morbidité et la mortalité chez ces enfants sont ainsi bien supérieures à la moyenne.

3.1.2. Conséquences pour le fœtus

La consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes engendre des conséquences particulièrement néfastes sur le déroulement de la grossesse et la santé de l'enfant : des accouchements prématurés, des infections, des retards de croissance, des anomalies de développement neurologique, une augmentation du risque de mort subite, des malformations, etc. Les complications sont nombreuses car les substances psychoactives peuvent affecter les structures primitives de l'organisme du fœtus et par leur mode d'action, elles peuvent altérer particulièrement le développement du cerveau. Peu de données sont disponibles sur le devenir des enfants exposés *in utero* à des substances. Seules des difficultés de concentration, d'hyperactivité, d'impulsivité et des troubles du comportement relevés en milieu scolaire ont parfois été rapportés chez des enfants nés de mères toxicomanes. A court terme, la prématurité et le syndrome de sevrage néonatal constituent les principaux risques des conduites addictives pendant la grossesse [142, 143].

3.2. SYNDROME DE SEVRAGE NEONATAL, COMPLICATION CARACTERISTIQUE DE L'EXPOSITION *IN UTERO* AUX PRODUITS PSYCHOACTIFS

3.2.1. Définition

Tout au long de la grossesse, le fœtus s'accoutume à la substance psychoactive consommée par la mère alors qu'il est encore dans l'utérus. Il développe en quelque sorte une « dépendance passive » à cette substance. A sa naissance, la coupure du cordon ombilical interrompt le passage de la drogue à travers le placenta. Le bébé, devenu dépendant, n'a

subitement plus accès à sa drogue. Il manifeste alors des symptômes d'abstinence. Ces symptômes de manque qui touchent essentiellement les systèmes nerveux, gastro-intestinal et respiratoire du nouveau-né constituent un trouble particulier appelé « syndrome de sevrage néonatal ». Ce syndrome est principalement associé à la consommation d'opioïdes, de benzodiazépines et de tabac mais il peut également survenir après la consommation d'antidépresseurs tels que les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine.

Plus ou moins marqué selon les substances concernées, le syndrome de sevrage néonatal est présent chez 55 à 94 % (selon les études) des nourrissons nés de mères toxicomanes.

3.2.2. Tableau clinique

Le syndrome de sevrage néonatal apparaît dans des délais variables. Il se manifeste généralement dans les 72 premières heures de vie mais il peut être « retardé » et survenir une dizaine de jours après la naissance. Il associe des signes neurologiques, digestifs et respiratoires ainsi que des signes généraux. Les symptômes neurologiques sont au premier plan du tableau clinique. Ils peuvent se manifester par une irritabilité (avec des pleurs excessifs, des cris et une hyperexcitabilité), des troubles du sommeil (notamment des insomnies), des trémulations, une hypertonie voire des convulsions. Au niveau digestif, le nouveau-né présente des difficultés alimentaires caractérisées par une succion excessive et inefficace entraînant une faible prise de poids, des régurgitations, des diarrhées et une déshydratation. Ces troubles digestifs sont généralement accompagnés de difficultés respiratoires (telles qu'une tachypnée, une hyperpnée, une cyanose, un encombrement nasal ou des éternuements). Le syndrome peut également comporter des signes généraux avec des bâillements fréquents, une hypersudation, une mauvaise régulation thermique ou des excoriations cutanées. Des troubles particuliers peuvent venir s'ajouter à l'ensemble de ces symptômes en fonction de la substance à laquelle le nourrisson a été exposé *in utero* [143].

Les symptômes du sevrage néonatal persistent généralement plusieurs semaines voire plusieurs mois, notamment pour l'irritabilité qui peut durer trois à quatre mois. Le syndrome de sevrage néonatal est considéré comme un problème médical grave car il affecte les fonctions vitales permettant la croissance et le développement normal du bébé. Il peut être léthal s'il est sévère et non traité.

3.3. VULNERABILITE A L'ADDICTION

L'exposition prénatale à un produit psychoactif est lourde de conséquences. Elle ne s'arrête pas à la manifestation d'un syndrome de sevrage néonatal de quelques mois. Elle sera au contraire à l'origine d'une « fragilité addictive » qui accompagnera l'enfant toute sa vie.

En effet, comme vu précédemment (§2.3), l'usage de psychotropes pendant la grossesse augmente la probabilité pour l'enfant de développer une addiction par la suite, quel que soit l'objet addictif. Cette hypersensibilité à l'addiction serait liée aux endocannabinoïdes, substances présentes au niveau de l'aire tegmentale ventrale et chargées d'inhiber les neurones dopaminergiques du circuit de la récompense. Il semblerait que l'effet inhibiteur de ces molécules soit réduit sur les neurones dopaminergiques d'un cerveau qui a été exposé *in utero* à un produit. Moins inhibés par les endocannabinoïdes, ces neurones seraient alors plus sensibles à la drogue. A l'âge adulte, l'individu conserverait cette hypersensibilité et aurait donc besoin d'une quantité moindre de drogue pour développer une addiction par rapport à une personne qui n'a pas été exposée *in utero*. Cette hypothèse est celle qui est la plus retenue actuellement pour expliquer pourquoi l'exposition prénatale aux drogues est un facteur de vulnérabilité à l'addiction. Etant donné le contexte de polyconsommation fréquent chez les femmes enceintes toxicomanes, elle n'a pour l'instant été validée que pour l'alcool [144].

La drogue est un fléau qui peut toucher dès le berceau. La toxicomanie maternelle a des conséquences qui peuvent entraver le développement des enfants in utero, à la naissance mais également dans un avenir plus lointain. Toutefois, les répercussions à moyen et long termes sur les enfants issus de ces grossesses à risque sont peu connues. Le suivi de cohortes qui permettrait d'évaluer l'impact de l'exposition prénatale aux drogues sur le développement des enfants semble difficile à mener, même sur de courtes périodes. En effet, le caractère délicat du sujet, les consommations multiples et les échantillons limités sont autant d'obstacles à ce type d'étude. De même, bien que les recherches sur la dépendance des nouveau-nés se multiplient, les processus biologiques mis en jeu ne sont pas encore déterminés avec précision.

Partie 4.

La prise en charge de l'addiction

1. STRATEGIES THERAPEUTIQUES DE L'ADDICTION

L'addiction est une pathologie complexe et sa prise en charge l'est tout autant. La meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques impliqués dans cette maladie a néanmoins permis d'identifier des cibles pharmacologiques intéressantes, notamment au niveau du circuit de la récompense et des acteurs associés à ce système. Mais, si pour certains produits et comportements des moyens thérapeutiques ont été développés, pour d'autres ce n'est pas encore le cas.

1.1. APPROCHE MEDICAMENTEUSE

Les traitements pharmacologiques disponibles ne concernent actuellement que les addictions au tabac, à l'héroïne et à l'alcool. Ces pharmacothérapies comprennent différentes stratégies : les traitements d'aide à la réduction de la consommation, les traitements de substitution, les traitements de sevrage et les traitements de maintien de l'abstinence.

1.1.1. Traitements d'aide au sevrage

1.1.1.1. Traitements d'aide à la réduction de la consommation

- **Alcool**

Actuellement, deux médicaments peuvent être utilisés pour réduire la consommation d'alcool : le nalméfène en première intention et le baclofène en seconde intention. Par leur mécanisme d'action pharmacologique réduisant la libération de dopamine au niveau du circuit de la récompense, ces molécules permettent de diminuer le renforcement positif éprouvé au contact de l'alcool et donc l'intérêt de le consommer [145, 146, 147].

Nalméfène (Selincro®)

Bénéficiant d'une AMM européenne depuis 2013, le nalméfène est commercialisé sous le nom de Selincro®. Il est indiqué chez les patients ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation à risque élevé (supérieure à six verres standards par jour chez l'homme et quatre

verres standards par jour chez la femme) mais ne présentant pas de symptômes de sevrage. Ce nouveau médicament dans l'alcool-dépendance présente la particularité d'être pris « *à la demande* ». En effet, le nalméfène est le premier traitement prescrit contre l'addiction à l'alcool pouvant être utilisé « occasionnellement » : le patient le prend uniquement les jours où il sera confronté à des situations qui lui donneront envie de boire.

Baclofène (Baclocur®)

Plus connu sous le nom de Lioresal® depuis 1972, le baclofène est une molécule ancienne initialement commercialisée comme antiépileptique et myorelaxant. Il faut attendre 2008 et les travaux du Dr Olivier Ameisen pour que ce médicament suscite un intérêt dans le traitement de l'alcool-dépendance. Ce cardiologue franco-américain publie cette année-là un livre dans lequel il explique avoir traité son addiction à l'alcool en s'administrant de fortes doses de baclofène. L'engouement autour de cette nouvelle utilisation du baclofène s'est très vite développé, notamment à cause de la pauvreté du panel thérapeutique dans le domaine de l'alcool-dépendance et de l'importance de la morbi-mortalité de cette pathologie. Les prescriptions hors AMM se sont alors multipliées pendant des années. En avril 2012, l'ANSM autorise la prescription du baclofène « *au cas par cas* » jugeant les données sur l'efficacité et la sécurité de cette utilisation à fortes doses encore insuffisantes pour l'inclure dans son AMM. Puis, devant les résultats favorables de plusieurs études et une utilisation hors AMM grandissante, l'ANSM délivre en 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour encadrer l'usage du baclofène dans l'addiction à l'alcool [148]. Enfin, en 2018, elle octroie une AMM à la spécialité Baclocur® (Laboratoire Ethypharm®) dans le traitement des patients dépendants à l'alcool, pour une commercialisation effective en Juin 2020. Celle-ci devait mettre fin à la RTU des autres spécialités de baclofène disponibles (Lioresal® et Baclofène Zentiva®). Toutefois, trois jours seulement après sa commercialisation, l'AMM du Baclocur® a été suspendue⁶². Il a été décidé que trois dosages de cette spécialité sur les quatre distribués devaient être retirés provisoirement du marché (10 mg, 20 mg et 40 mg)⁶³. Cette décision fait suite à une demande de l'association Collectif Baclohelp au motif que la posologie maximale fixée à 80 mg par jour dans le cadre de l'AMM empêche la poursuite des traitements à des doses supérieures à 80 mg initiés chez certains patients dans le cadre de la RTU déjà en place. Dans

⁶² Décision du Tribunal administratif de Cergy-Pontoise.

⁶³ Bien que le dosage à 30 mg de Baclocur® ne soit pas concerné par la décision de justice, le laboratoire Ethypharm® a décidé, dans un souci de cohérence, de suspendre également la commercialisation de ce dosage, de manière temporaire.

ce contexte, l'ANSM a demandé aux professionnels de santé de ne plus dispenser les spécialités BACLOCUR® 10 mg, 20 mg et 40 mg et la RTU reste en vigueur.

- **Tabac**

Pour le tabac, un médicament peut être prescrit comme aide au sevrage : le bupropion (Zyban®). Ce médicament a été initialement utilisé aux Etats-Unis en tant qu'antidépresseur. Son action dans la dépendance au tabac a été remarquée de manière fortuite chez des patients dépressifs qui arrêtaient de fumer sans difficulté. Il semble que le bupropion vienne compenser le déficit de dopamine associé à l'arrêt du tabac en inhibant sa recapture. Les mécanismes précis de cette action « anti-tabac » ne sont pas totalement élucidés mais des études de grande ampleur ont confirmé son efficacité dans l'arrêt du tabagisme. Toutefois, le bupropion présente de nombreux effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses qui limitent son utilisation. Ce médicament est ainsi généralement destiné aux fumeurs dont la dépendance est très sévère et sa prescription est soumise à une surveillance médicale renforcée.

1.1.1.2. Traitements de substitution

Une autre alternative médicamenteuse, connue comme « thérapie de substitution », peut également être envisagée pour traiter une dépendance. Le principe d'un traitement de substitution est d'administrer au consommateur un médicament ayant une activité pharmacologique similaire à celle du produit addictif. Ce médicament stimule ainsi les mêmes cibles pharmacologiques que le produit addictif. Pour cela, il peut être soit un agoniste pur (comme la méthadone et la nicotine), soit un agoniste partiel (comme la buprénorphine et la varénicline). Le traitement permet d'éviter les symptômes de sevrage et de diminuer voire d'arrêter la consommation de la drogue. Même si l'utilisation du terme « substitution » peut créer une certaine ambiguïté, cette stratégie thérapeutique ne se résume pas à remplacer une substance psychoactive par une autre, ni une dépendance par une autre. Les médicaments utilisés dans les traitements de substitution possèdent certaines propriétés pharmacologiques qui les différencient des opiacés illicites et qui en font de réelles thérapies. Ces médicaments sont ainsi caractérisés par un mécanisme qui ne génère pas ou peu d'effet euphorisant, d'effet de renforcement ou d'effet de « shoot ». Ils possèdent également une longue durée d'action qui permet de réduire la fréquence des prises et les symptômes de manque. Les thérapies de

substitution ne sont disponibles pour l'instant que pour la dépendance aux opiacés et au tabac [147].

- **Médicaments de substitution aux opiacés**

Les deux produits de substitution aux opiacés autorisés sont la méthadone et la buprénorphine haut dosage (Subutex® et génériques, Suboxone®). Il s'agit d'agonistes des récepteurs opioïdes de type μ . La buprénorphine est actuellement le traitement le plus utilisé en France. Sa durée d'action est plus longue que celle de la méthadone, sa forte affinité pour les récepteurs μ lui permettant d'avoir une activité sur plus de 24 heures. De plus, contrairement à la méthadone qui est un agoniste complet, la buprénorphine se comporte comme un agoniste partiel, ce qui limite le risque de surdosage (cf.§2.2.2.2). Ses conditions de prescription et de délivrance sont également moins contraignantes que celles de la méthadone.

- **Substituts nicotiques**

Nicotine

La substitution concerne également le tabagisme. L'objectif d'un traitement de substitution nicotinique est de remplacer la nicotine contenue dans les cigarettes. Il va atténuer les symptômes de sevrage associés à l'arrêt du tabac. Les substituts sont disponibles sous de nombreuses formes galéniques : patchs, gommes à mâcher, comprimés sublinguaux ou à sucer, inhalateurs, etc. Les patchs (ou timbres transdermiques) sont à privilégier car ils ne présentent aucune propriété renforçante. En effet, du fait d'une diffusion plus rapide et d'un léger « effet de pic », les autres substituts nicotiques possèdent un effet renforçant, faible mais perceptible [149].

A la différence des médicaments de substitution aux opiacés qui nécessitent obligatoirement une prescription médicale, les substituts nicotiques sont disponibles en vente libre à la pharmacie. Toutefois, depuis le 1^{er} janvier 2019, certains d'entre eux peuvent être pris en charge par l'Assurance Maladie à hauteur de 65% et sans plafond annuel⁶⁴. Une prescription médicale est nécessaire pour bénéficier de ce remboursement. L'ordonnance peut être établie par de nombreux professionnels de santé : médecins, infirmiers, chirurgiens-dentistes, masseurs-kinésithérapeutes et sages-femmes [150].

⁶⁴ De 2007 à 2019, les substituts nicotiques pouvaient déjà bénéficier d'une prise en charge par l'Assurance Maladie. Mais, cette prise en charge était restreinte à un forfait annuel de 150 euros par personne, avec avance des frais. Depuis la mise en place du remboursement à 65% en janvier 2019, ce forfait annuel d'aide au sevrage tabagique n'existe plus.

Varénicline (Champix®)

La varénicline est également un médicament pouvant être utilisé comme aide au sevrage tabagique. Agissant comme un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, son action est doublement bénéfique dans le sevrage. D'une part, son activité agoniste permet de diminuer le *craving* et d'atténuer les symptômes de sevrage. D'autre part, son activité antagoniste empêche la liaison de la nicotine aux récepteurs, ce qui permet de réduire les effets de récompense et de renforcement en cas de consommation de tabac. Bénéficiant d'une AMM européenne, la varénicline est commercialisée depuis 2006 [147].

Tableau 25 : Médicaments utilisés dans l'addiction.

Addiction	Médicaments	Mécanisme d'action pharmacologique
Addiction à l'alcool	Acamprosate (Aotal®)	Stimulation de la transmission gabaergique et inhibition de l'action du glutamate
	Naltrexone (Revia®)	Antagoniste des récepteurs aux opiacés
	Disulfirame (Espéral®)	Inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase, entraînant une accumulation d'acétaldéhyde (molécule responsable de symptômes désagréables)
	Baclofène (Baclocur®)	Agoniste des récepteurs gabaergiques GABA _B
	Nalméfène (Selincro®)	Modulateur des récepteurs opioïdes : antagoniste des récepteurs μ et δ et agoniste partiel de récepteurs κ
Addiction au tabac	Bupropion (Zyban®)	Inhibiteur sélectif de la recapture des catécholamines (noradrénaline et dopamine)
	Nicotine	Agoniste des récepteurs nicotiniques
	Varénicline (Champix®)	Agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$
Addiction aux opioïdes	Méthadone	Agoniste des récepteurs aux opioïdes
	Buprénorphine (Subutex®, Suboxone®)	Agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes μ et κ

Les traitements de substitution ont longtemps suscité de nombreuses controverses aussi bien chez les professionnels de santé que chez les patients. Les débats sur cette stratégie se sont aujourd'hui apaisés et les médicaments de substitution sont devenus des outils thérapeutiques majeurs dans la prise en charge de l'addiction aux opiacés et au tabac.

1.1.2. Traitements du syndrome de sevrage

Certains traitements utilisés dans la dépendance ont pour objectif de réduire ou de supprimer les manifestations du syndrome de sevrage. Ils sont essentiellement symptomatiques, associant anxiolytiques et antalgiques. Les benzodiazépines sont souvent très utiles dans cette stratégie de traitement. Mais, leur utilisation doit se faire avec prudence car elles présentent un risque de dépendance secondaire non négligeable. Les médicaments de sevrage doivent donc être utilisés uniquement pendant la durée des symptômes de sevrage, généralement de quelques jours à quelques semaines.

▪ Cas du syndrome de sevrage néonatal

La prise en charge du syndrome de sevrage néonatal inclut des traitements pharmacologiques et des traitements non pharmacologiques dits « de soutien » (emmaillotage, massages, peau à peau, musicothérapie...). Peu de données sont disponibles sur l'approche médicamenteuse du syndrome de sevrage néonatal dans la littérature scientifique. Les études qui sont publiées concernent exclusivement le syndrome de sevrage néonatal causé par les opioïdes. Mais, les conclusions de ces différentes publications sont souvent disparates. Le médicament le plus souvent utilisé est le chlorhydrate de morphine [151, 152, 153]. Toutefois, les posologies préconisées divergent également selon les auteurs. D'autres produits comme le phénobarbital peuvent également être utilisés en fonction des symptômes. La buprénorphine semble être une nouvelle piste thérapeutique. D'après une récente étude publiée dans *The New England Journal of Medicine* en 2017, elle permettrait de réduire la durée du traitement par rapport à la morphine [154].

Actuellement, les données de la littérature sur la prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage néonatal montrent une absence de consensus. Des recommandations semblent pourtant indispensables pour encadrer l'usage de médicaments chez les nouveau-nés souffrant de ce trouble.

1.1.3. Traitements d'aide au maintien de l'abstinence

Une autre stratégie thérapeutique vise à prévenir les rechutes. Elle n'est disponible pour l'instant que pour l'addiction à l'alcool. Ce type de thérapie s'adresse à des personnes sevrées

qui souhaitent maintenir leur abstinence. Trois médicaments ont actuellement cette indication : l'acamprosate (Aotal®), la naltrexone (Revia®) et le disulfirame (Espéral®) [145, 146].

Utilisés en première intention, l'acamprosate et la naltrexone sont des traitements qui permettent de réduire le risque de consommer et donc d'augmenter la durée de l'abstinence. La durée de ces traitements est assez longue, de quelques mois à un an en général. Également indiqué comme aide au maintien de l'abstinence, le disulfirame est un médicament dit « aversif ». En effet, ce traitement fonctionne selon un mécanisme de dissuasion : il produit des symptômes très inconfortables en cas de consommation d'alcool. Cette réaction désagréable résultant de l'interaction disulfirame-alcool porte le nom d'« effet antabuse ». Celui-ci se caractérise par un malaise général accompagné d'un flush facial (rougeurs du visage, du cou et du tronc), de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), de manifestations cardiovasculaires (hypotension artérielle, vertiges, tachycardie) ainsi que d'une hypersudation. D'autres effets plus graves peuvent apparaître : dépression respiratoire, confusion, ataxie, insuffisance cardiaque, crise d'épilepsie, etc. Le patient va associer la consommation d'alcool à ces sensations déplaisantes. Afin de les éviter, il s'empêchera de consommer de nouveau. En raison des nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses et de la dangerosité potentielle de l'effet antabuse, ce médicament est proposé en deuxième intention après l'acamprosate ou la naltrexone.

1.2. APPROCHE PSYCHOTHERAPEUTIQUE

Si la prise en charge pharmacologique de l'addiction est importante, elle n'est pas pour autant suffisante. Elle doit nécessairement s'accompagner de thérapies psychosociales qui vont permettre de soutenir la motivation du patient et d'éviter les rechutes. Au cours de ces dernières années, cette prise en charge psychologique et sociale s'est enrichie. Elle s'appuie désormais sur une multitude d'outils thérapeutiques (entretiens motivationnels, thérapies de groupe, thérapies cognitivo-comportementales, thérapies analytiques, association de patients, encadrement en centres spécialisés, etc.) [149]. Parmi ces outils, les entretiens motivationnels et les thérapies cognitivo-comportementales sont les plus utilisés.

Les entretiens motivationnels sont souvent proposés au début de la prise en charge, avant la mise en route réelle du traitement. Ils ont pour but de renforcer la motivation du patient et de

le préparer au changement de comportement. Ces entretiens vont également permettre d'améliorer l'alliance thérapeutique entre le patient et les professionnels de santé ainsi que l'observance des traitements. La thérapie cognitivo-comportementale est elle aussi une des formes de psychothérapies couramment utilisées dans la prise en charge de l'addiction. Dans un premier temps, elle aide le patient à prendre conscience du caractère pathologique de sa consommation et des risques engendrés. Dans un second temps, le thérapeute lui apprend à identifier les situations et les enchainements cognitifs, émotionnels et comportementaux qui l'amènent à consommer. Grâce à des exercices pratiques et concrets, il lui permet également d'apprendre des comportements adaptés qu'il pourra utiliser face à un contexte à risque afin de s'empêcher de consommer. La thérapie cognitivo-comportementale est particulièrement intéressante car elle s'appuie sur les mêmes mécanismes d'apprentissage et de renforcement que ceux impliqués dans la mise en place de l'addiction. Elle va en quelque sorte tenter de « désapprendre » le comportement associé à la consommation et d'élaborer de nouvelles associations « stimulus-comportement » qui vont permettre d'éviter l'usage de la substance et le *craving*.

L'approche psychothérapeutique est devenue aujourd'hui incontournable dans le traitement de l'addiction. Elle contribue pour beaucoup au maintien de l'abstinence. Elle constitue de plus le seul moyen thérapeutique dans le cadre des addictions comportementales, addictions pour lesquelles aucun médicament n'a été développé.

1.3. NOUVELLES PISTES THERAPEUTIQUES

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'étude, notamment l'e-santé et la neurostimulation électrique qui seraient bénéfiques à la prise en charge d'un grand nombre d'addictions.

1.3.1. Neurostimulation électrique transcutanée

La neurostimulation électrique transcutanée est une méthode thérapeutique qui existe depuis des décennies sous différentes formes (stimulation magnétique transcrânienne répétitive, stimulation transcrânienne à courant continu, stimulation cérébrale profonde, etc.). Déjà utilisée notamment dans la prise en charge de la douleur, cette technique a récemment été au cœur de

plusieurs études qui ont mis en évidence son potentiel thérapeutique dans le traitement de l'addiction.

Il s'agit d'une méthode de stimulation non invasive qui permettrait de réduire la consommation de la substance ou du comportement ainsi que le *craving*. Des électrodes sont posées à la surface du crâne. Puis, un courant électrique de faible intensité (de 1 à 2 mA) est envoyé au niveau du cortex préfrontal afin de stimuler cette zone dont l'activité de contrôle est défaillante dans la dépendance (cf.§1.2.1).

Bien que des études supplémentaires avec une puissance appropriée soient nécessaires pour confirmer son efficacité notamment à long terme et identifier les paramètres optimaux d'utilisation, la neurostimulation transcutanée semble avoir un avenir prometteur dans le traitement des addictions [155-159].

1.3.2. E-santé

En France, comme dans de nombreux pays, l'offre actuellement proposée en matière de prise en charge des addictions ne suffit plus face aux besoins grandissants de prévention, de soins, d'accompagnement et de réduction de risque. En effet, le « *treatment gap* » (notion qui définit l'écart entre le nombre de personnes souffrant d'addiction et le nombre de patients réellement traités) est élevé : plus de 80% des français présentant un trouble de l'usage de substances ne bénéficient pas d'un traitement. Or, un recours aux soins tardif ne fait qu'aggraver les troubles que ce soit d'ordre physique, psychologique, social, économique ou professionnel.

Dans une société « ultra-connectée » où le smartphone est devenu roi, l'utilisation de l'e-santé semble être une solution adaptée pour réduire ce « *treatment gap* » qui laisse un grand nombre de patients livrés à eux-mêmes. C'est ce qu'indique une analyse sur les bénéfices de l'e-santé menée en 2019 à la demande de la MILDECA (Mission Interministérielle de la Lutte contre la Dépendance aux substances et aux Conduites Addictives). Cette étude suggère aux pouvoirs publics d'investir dans le domaine de l'e-santé car celui-ci permettrait d'atteindre des populations habituellement peu accessibles aux offres traditionnelles de prévention et de traitement [160]. Réseau sociaux, plateformes téléphoniques, téléconsultations, applications mobiles, objets connectés...les outils à disposition de « l'e-addictologie » sont nombreux. Ces plateformes seraient animées par des professionnels de santé (addictologues, psychologues...), des patients-experts et des aidants, dans des conditions garantissant le respect des règles de confidentialité et de sécurité des données personnelles. Plusieurs dispositifs existent déjà en France mais leur visibilité doit être améliorée. C'est le cas par exemple du service ADALIS

(Addiction Drogue Alcool Info Service) qui répond par téléphone ou sur Internet à toute demande concernant une addiction, le groupe Facebook® « Je ne fume plus ! » où des professionnels de santé et des ex-fumeurs conseillent et soutiennent les fumeurs désirant arrêter de fumer ou encore l'application MyDéfi® qui aide à réduire sa consommation d'alcool. Le recours aux techniques de réalité virtuelle pourrait également être bénéfique à l'e-addictologie. Cette thérapie qui permet de recréer des environnements familiers propices à la consommation (casino, soirée, salon...), pourrait aider le patient à contrôler son envie de consommer et à maintenir son abstinence. Il pourrait dans le même temps aider le thérapeute à mieux repérer les situations à risque de rechute et à adapter le traitement.

L'e-santé s'intégrant de plus en plus au paysage thérapeutique en France, l'addictologie semble devoir s'adapter à ce changement et s'harmoniser avec les nouvelles technologies qui permettraient d'améliorer la prise en charge de ses patients.

La prise en charge d'une personne souffrant de troubles addictifs repose sur l'association d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie et d'un accompagnement social. Cette prise en charge est longue, complexe et parsemée de rechutes. Malgré des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes de l'addiction, les options thérapeutiques restent limitées. Face au taux de rechute élevé et à l'expansion des comportements addictifs, il semble urgent de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

2. LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES ADDICTIONS

Améliorer la prise en charge des conduites addictives est un des objectifs du « Plan National de Mobilisation contre les Addictions 2018-2022 », élaboré par la MILDECA [161]. Ce plan met l'accent sur la prévention et la réduction des risques liés aux consommations nocives. Il vise également à repenser l'organisation de l'addictologie en logique de « parcours » et à renforcer la coopération entre les professionnels de santé notamment de

premiers recours, afin que chacun d'eux puisse contribuer de façon efficace à l'accompagnement des patients. Parmi ces acteurs amenés à accueillir et prendre en charge des personnes présentant des conduites addictives, le pharmacien d'officine occupe une place importante.

2.1. LE PHARMACIEN D'OFFICINE, ATOUT DANS LA LUTTE CONTRE LES ADDICTIONS

Le pharmacien d'officine s'occupe bien évidemment de la délivrance des médicaments utilisés dans l'addiction. Mais, son rôle dans la prise en charge des conduites addictives se résume-t-il seulement à cette activité de délivrance médicamenteuse ? Ce serait une erreur d'occulter toutes les autres actions de prévention, de repérage, de suivi et de prise en charge de la personne addictive assurées par ce professionnel de santé. Le rôle du pharmacien dans la lutte contre les addictions est en effet multiple, notamment depuis la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoire) de 2009 qui l'a placé parmi les acteurs de soins de premiers recours et qui a majoré ses missions de santé publique. Le pharmacien est devenu depuis un acteur essentiel dans la prévention et la prise en charge des addictions. Pour assurer au mieux ces missions qui lui ont été confiées, il dispose de nombreux atouts en tant que professionnel de proximité. Son accessibilité, sa disponibilité, sa crédibilité auprès du public et sa connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, entourage, historique médicamenteux, etc.) lui permettent d'assurer quotidiennement l'éducation et la promotion de la santé ainsi que l'éducation thérapeutique des patients⁶⁵.

Le pharmacien d'officine peut s'appuyer sur différents outils. Au comptoir, il peut par exemple appliquer la méthode RPIB (Repérage Précoce et Intervention Brève) préconisée par l'OMS [162]. Le RPIB a pour objectif de repérer les consommations à risque de dommages et

⁶⁵ L'éducation pour la santé a été définie par l'OMS comme « *tout ensemble d'activités d'information et d'éducation qui incitent les gens à vouloir être en bonne santé, à savoir comment y parvenir, à faire ce qu'ils peuvent individuellement et collectivement pour conserver la santé, à recourir à une aide en cas de besoin* ». Il s'agit d'une obligation déontologique pour le pharmacien. L'article R. 4235-2 du CSP précise que le pharmacien « *doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* ». L'article L. 5125-1-1 A du CSP qui définit les missions des pharmaciens d'officine, mentionne quant à lui que ces derniers « *contribuent aux soins de premier recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage) [...] et peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients* ». En outre, le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 précise les conseils et les prestations pouvant être proposés par les pharmaciens officinaux dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes, dont « *la mise en place d'actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé* ».

de délivrer un message de prévention en un temps très court (environ cinq minutes). Cette intervention est rapide mais elle exige un certain savoir-faire relationnel du pharmacien, essentiel pour qu'elle soit réussie. En effet, le pharmacien doit pouvoir repérer une consommation problématique, évaluer le niveau de motivation du patient à modifier son comportement et délivrer des conseils simples, clairs et personnalisés en peu de temps. Pour établir une relation de confiance et une alliance thérapeutique avec le patient dès la première approche, le pharmacien devra adopter une posture « partenariale » optimisant l'échange et faire preuve d'empathie et d'écoute. Une attitude compréhensive, non moralisatrice et non culpabilisante favorisera la sincérité des réponses et l'efficacité de l'intervention. L'échange avec le patient pourra commencer par exemple dans le cas de l'alcool par deux questions simples telles que « *Buvez-vous régulièrement de l'alcool ?* » et « *Envisagez-vous de réduire votre consommation ?* ». Le but du RPIB n'est pas de demander un changement au patient mais simplement de l'informer sur les risques de sa consommation et sur les bénéfices qu'il pourrait tirer d'une réduction de sa consommation. Le pharmacien pourra appuyer son discours en remettant au patient des brochures d'informations et des questionnaires d'autoévaluation ou en l'orientant vers un site Web, une application, une association ou un forum voire une consultation médicale si la consommation détectée semble à haut risque.

Par sa formation et ses compétences en tant qu'éducateur sanitaire, le pharmacien est ainsi un acteur indispensable dans la lutte contre les addictions. Il est pour cela important que son officine soit clairement identifiée comme un espace pouvant offrir une aide aux personnes addictes ou à risque de le devenir. La mise en place régulière de vitrines éducatives peut contribuer à interpeler les individus concernés par une problématique addictive et à diffuser les campagnes de prévention. A l'intérieur de l'officine, le pharmacien pourra s'aider de la diffusion de vidéos de prévention sur des écrans ou d'un présentoir « bibliothèque » comportant une documentation spécifique.

2.2. LE PHARMACIEN FACE AUX USAGERS D'OPIACES : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIES D'OFFICINE DE GIRONDE

2.2.1. Introduction

En France, tous les médicaments utilisés dans l'addiction relèvent du monopole pharmaceutique. Le pharmacien est donc le seul professionnel habilité à dispenser ces médicaments. Toutefois, d'après une enquête menée par l'association ASUD (Auto-Support des Usagers de Drogues) en 2018 auprès de 115 pharmacies parisiennes [163], 71% d'entre elles refusaient de délivrer un médicament de substitution aux opiacés (MSO) prescrit par un médecin. Pour 56% de ces pharmacies, l'argument avancé était celui de la sécurité. Face au résultat alarmant de cette étude, il a semblé intéressant dans le cadre de cette thèse d'évaluer la relation pharmacien d'officine - usager de drogue, l'accessibilité aux MSO ainsi que la place du pharmacien dans la réduction des risques liés à la toxicomanie, dans une autre région française.

2.2.2. Matériel et méthodes

Une enquête quantitative de type déclaratif a été menée auprès de pharmacies d'officine de Gironde⁶⁶ du 18 au 31 mai 2020. 150 pharmacies, sélectionnées de manière aléatoire, ont été sollicitées par courriel pour participer à l'enquête. Le mail transmis comportait un lien hypertexte donnant accès à un auto-questionnaire en ligne garantissant l'anonymat et la confidentialité des réponses. L'auto-questionnaire comprenait 10 questions dont le temps de réponse était estimé à quatre minutes [**Figure 58**]. Les données ont été recueillies par l'intermédiaire de la plateforme Dragsurvey® et analysées par le logiciel tableur Microsoft Excel®.

⁶⁶ Au 1^{er} Juillet 2020, le département Gironde comptait 529 pharmacies d'officine (selon l'Ordre des Pharmaciens).

Figure 58. Questionnaire utilisé pour le recueil des données.

QUESTIONNAIRE PHARMACIEN	
<p><i>Dans la cadre de ma thèse en pharmacie sur les addictions, je vous remercie de bien vouloir consacrer quelques minutes pour répondre à ce questionnaire de 10 items. Vos réponses sont précieuses pour la suite de mon travail. Toutes les données recueillies resteront confidentielles et seront traitées de manière totalement anonyme. Le temps de réponse est estimé à 4 minutes.</i></p>	
1. Quelle est la typologie de votre pharmacie ?	
<input type="checkbox"/> Pharmacie rurale <input type="checkbox"/> Pharmacie urbaine <input type="checkbox"/> Pharmacie en centre commercial <input type="checkbox"/> Pharmacie proche d'un CSAPA	
2. Délivrez-vous des médicaments de substitution ou MSO (buprénorphine, méthadone) dans votre pharmacie ?	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
3. Si oui, quels sont les MSO que vous délivrez dans votre pharmacie ?	
<input type="checkbox"/> Subutex® <input type="checkbox"/> Orobupré® <input type="checkbox"/> Buprénorphine (génériques) <input type="checkbox"/> Suboxone® <input type="checkbox"/> Méthadone (génériques)	
4. Si vous ne délivrez pas ces médicaments, quelles en sont les raisons ?	
<input type="checkbox"/> Il n'y a pas de demande. <input type="checkbox"/> Les ordonnances sont non conformes. <input type="checkbox"/> La pharmacie a choisi de ne pas délivrer les MSO. <input type="checkbox"/> Suite à un incident lors de la délivrance d'un traitement de substitution, je ne délivre plus de MSO. <input type="checkbox"/> Autre :	
5. Avez-vous déjà signalé des cas suspects de mésusage de MSO ?	
<input type="checkbox"/> Des cas suspects d'abus ou de dépendance. <input type="checkbox"/> Des cas suspects d'usage détourné ou de trafic. <input type="checkbox"/> Des cas suspects de nomadisme médical ou pharmaceutique. <input type="checkbox"/> Aucun.	

6. Pour les affirmations suivantes, indiquez votre niveau d'accord.

	D'accord	Pas d'accord
Les patients sous MSO se renseignent auprès des pharmaciens sur les modalités ou les effets indésirables possibles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
L'établissement d'une relation durable avec les patients sous MSO est difficile.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les patients sous MSO se montrent souvent impatients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les patients sous MSO se montrent souvent agressifs vis-à-vis de l'équipe officinale.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Pour les affirmations suivantes, indiquez votre niveau d'accord.

	D'accord	Pas d'accord
La fréquentation de la pharmacie par des patients sous MSO augmente le sentiment d'insécurité.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accueillir beaucoup de patients sous MSO est susceptible de repousser la patientèle habituelle.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les pharmaciens sont bien formés pour gérer une délivrance en cas d'agressivité des patients sous MSO.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un guide d'aide à la délivrance des MSO en cas de situation conflictuelle serait utile.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Pour les affirmations suivantes, indiquez votre niveau d'accord.

	D'accord	Pas d'accord
Les pharmacies d'officine ont un rôle majeur dans la réduction des risques liés à la toxicomanie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les patients en difficulté se confient à l'équipe officinale sur leur problème de dépendance à une substance ou à un médicament.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les usagers de drogues se renseignent en pharmacie sur les traitements disponibles pour lutter contre l'addiction.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les usagers de drogues se renseignent en pharmacie sur les centres de soins spécialisés en addictologie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Votre pharmacie participe-t-elle à un Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie (PESP) ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas.

10. Délivrez-vous des boîtes DASRI aux usagers de drogues ?

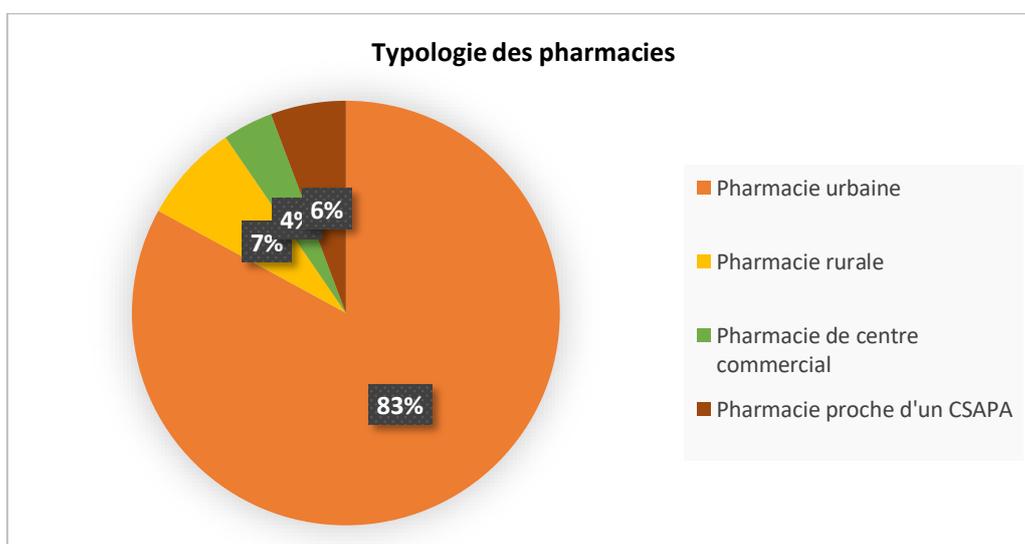
- Oui
- Non

2.2.3. Résultats

▪ Participation à l'enquête [Figure 59]

Sur les 150 pharmacies girondines contactées, 53 ont répondu au questionnaire, ce qui représente un taux de réponse de 35,3%. Le taux de participation espéré de 33% a été atteint. Parmi les pharmacies ayant participé à l'enquête, 77% d'entre elles se situent dans Bordeaux Métropole.

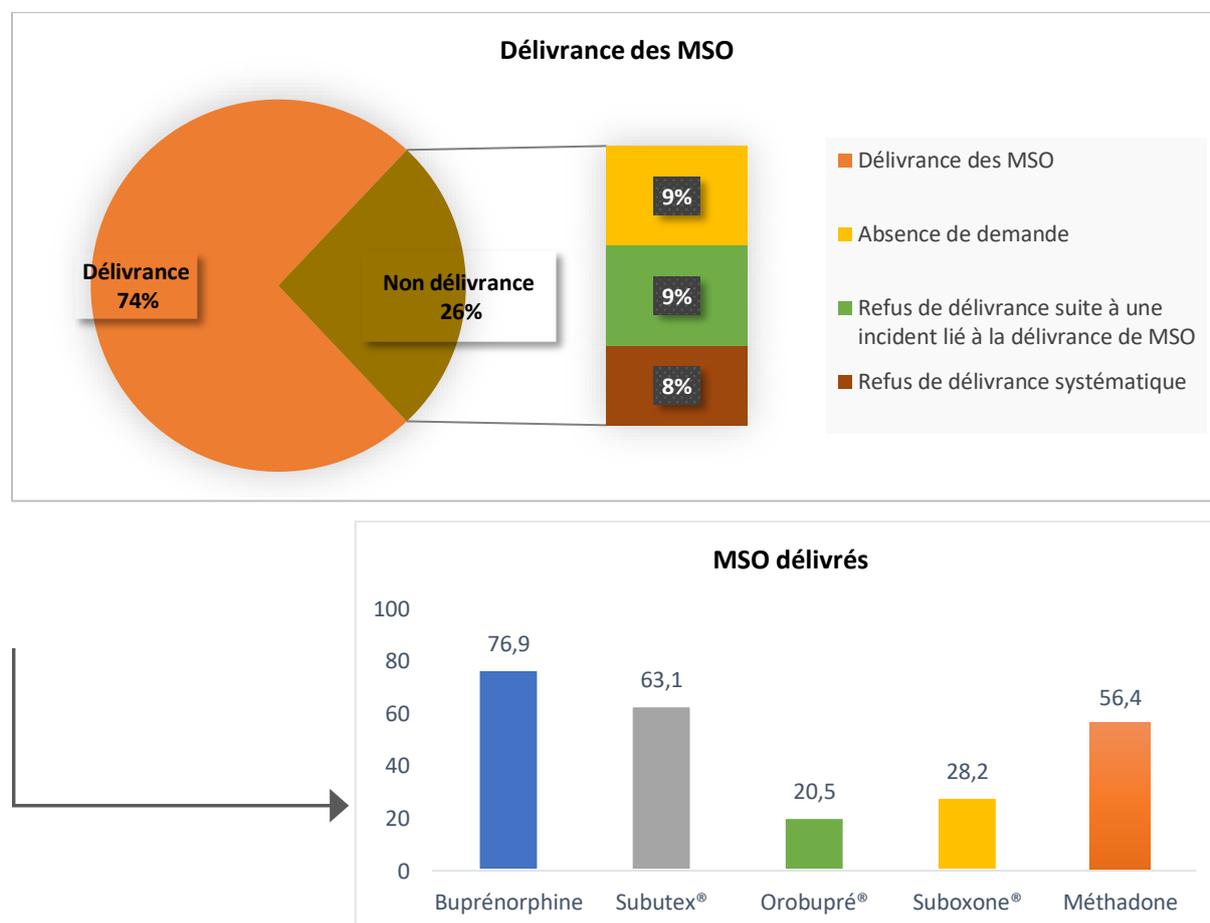
Figure 59 : Typologie des pharmacies ayant participé à l'enquête. 83% des pharmacies ayant répondu au questionnaire se situent en milieu urbain.



▪ Accessibilité aux MSO :

74% des pharmaciens interrogés délivrent des MSO. Pour les pharmaciens ne délivrant pas de MSO, les arguments avancés sont l'absence de demande (pour 9% d'entre eux), le refus de délivrance suite à un incident lié à la délivrance d'un MSO (pour 9% d'entre eux) et le refus de délivrance systématique (pour 8% d'entre eux). Pour les pharmaciens délivrant des MSO, la spécialité la plus citée est la buprénorphine.

Figure 60 : Délivrance des MSO. Réponses aux items « *Délivrez-vous des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) ?* », « *Si vous ne délivrez pas ces médicaments, quelles en sont les raisons ?* » et « *Si oui, quels sont les MSO que vous délivrez ?* »



▪ **Relation pharmacien – patients sous MSO**

Les questions n°6 et n°7 abordent la relation entre le pharmacien et les patients sous MSO ainsi que certaines idées populaires et la notion d’insécurité autour de l’accueil de ces patients en pharmacie d’officine, évoquées lors de l’enquête menée par l’ASUD en 2018.

Tableau 26 : Réponses obtenues à la question n°6.

	D'accord	Pas d'accord
Les patients sous MSO se renseignent auprès des pharmaciens sur les modalités et les effets indésirables possibles de leur traitement.	13,2 %	86,8 %
L'établissement d'une relation durable avec les patients sous MSO est difficile.	60,4 %	39,6 %
Les patients sous MSO se montrent souvent impatientes.	81,1 %	18,9 %
Les patients sous MSO se montrent souvent agressifs vis-à-vis de l'équipe officinale.	77,3 %	22,7 %

Tableau 27 : Réponses obtenues à la question n°7.

	D'accord	Pas d'accord
La fréquentation de la pharmacie par des patients sous MSO augmente le sentiment d'insécurité.	53,0 %	47,0 %
Accueillir beaucoup de patients sous MSO est susceptible de repousser la patientèle habituelle.	53,0 %	47,0 %
Les pharmaciens sont bien formés pour gérer une délivrance en cas d'agressivité des patients sous MSO.	5,7 %	94,3 %
Un guide d'aide à la délivrance des MSO en cas de situation conflictuelle serait utile.	83,0 %	17,0 %

▪ **Rôle du pharmacien dans la réduction des risques**

Tableau 28 : Réponses obtenues à la question n°8.

	D'accord	Pas d'accord
Les pharmacies d'officine ont un rôle majeur dans la réduction des risques liés à la toxicomanie.	86,7 %	13,3 %
Les patients en difficulté se confient à l'équipe officinale sur leur problème de dépendance à une substance ou à un médicament.	28,4 %	71,6 %
Les usagers de drogues se renseignent en pharmacie sur les traitements disponibles pour lutter contre l'addiction.	5,6 %	94,4 %
Les usagers de drogues se renseignent en pharmacie sur les centres de soins spécialisés en addictologie.	17,0 %	83,0 %

Tableau 29 : Réponses obtenues à la question n°5.

Signalement de cas de mésusages de MSO	
Des cas suspects d'abus ou de dépendance.	28,3 %
Des cas suspects d'usage détourné ou de trafic.	24,5 %
Des cas suspects de nomadisme médical ou pharmaceutique.	41,5 %
Aucun	49 %

Figure 61 : Participation des pharmacies à un PESP (Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie). Une seule pharmacie a déclaré participer à un PESP (1,9%).

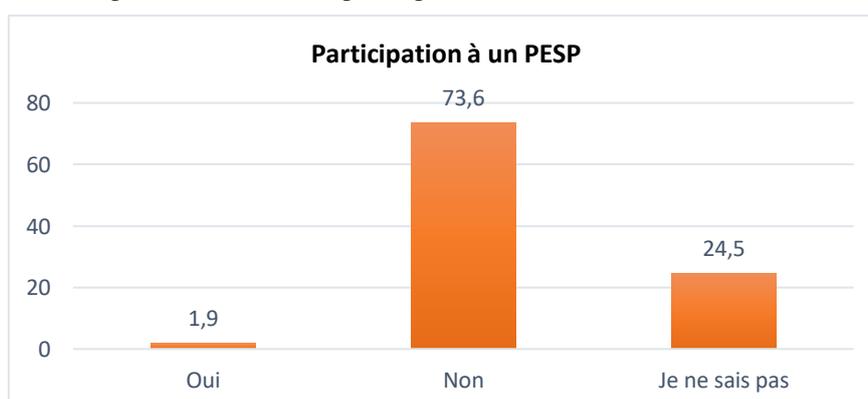
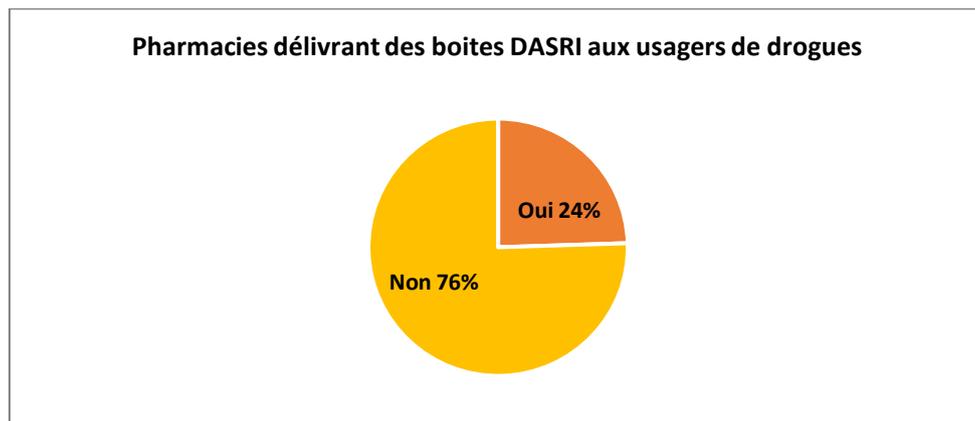


Figure 62 : Délivrance des boîtes DASRI aux usagers de drogues. 24 % délivrent des boîtes DASRI.



2.2.4. Discussion

- **Accessibilité aux MSO**

Cette enquête réalisée en Gironde montre des résultats contraires à ceux de l'enquête de l'ASUD concernant l'accessibilité aux MSO. En effet, 74% des pharmaciens interrogés délivrent des MSO. Parmi les pharmaciens ne délivrant pas de MSO (26%), 9% d'entre eux évoque une absence de demande, c'est-à-dire qu'aucun patient ne se présente dans leur officine avec une ordonnance de MSO, tandis que 17% d'entre eux déclarent refuser la délivrance. Même si ces pharmaciens réfractaires ne représentent qu'une minorité dans cette enquête, il faut rappeler que les pharmaciens ne peuvent en aucun cas s'opposer à la délivrance d'un MSO par « simple choix ». En effet, le refus de délivrance n'est autorisé que lorsqu'une demande relève d'une situation définie par l'article R.4235-61 du CSP : « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, il doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance* ». Il est également important de rappeler le cadre déontologique auquel est soumise la profession de pharmacien. L'article R.4235-2 du CSP mentionne très clairement le rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie : « *le pharmacien doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage* ». De plus, « *le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art* » comme le stipule l'article R.4235-6 du CSP. Toutefois, il ne s'agit pas ici de blâmer ces pharmaciens mais de comprendre les raisons qui les mènent au refus afin d'apporter des solutions et d'améliorer la prise en charge de la

personne addictive. Dans l'enquête, 9% des pharmaciens interrogés déclaraient avoir été amenés à refuser la délivrance de MSO à la suite d'un incident survenu avec des patients suivant ce type de traitement. Il est intéressant de se pencher sur ce motif de refus car la notion de « conflit » avec le patient usager de MSO et le sentiment d'insécurité éprouvé par certains pharmaciens ont déjà été évoqués lors de l'enquête menée en région parisienne. Des items du questionnaire ont abordé la relation pharmacien – patients sous MSO.

▪ **Relation pharmacien – patients sous MSO**

Au vu des réponses obtenues à ce questionnaire, la relation pharmacien – patients sous MSO semble peu « épanouie ». 60,4% des pharmaciens déclarent dans l'enquête que l'établissement d'une relation durable avec ces patients est difficile. Lors de la délivrance d'un MSO par exemple, l'échange entre pharmacien – patients sous MSO semble limité. 86,8% des pharmaciens interrogés constatent que les patients sous MSO ne leur posent pas de questions sur les modalités ou les éventuels effets indésirables de leur traitement. Il est possible que ces patients aient déjà trouvé toutes les informations qui leur sont nécessaires auprès du prescripteur. Mais, ce n'est pas pour autant que les posologies, les effets indésirables ou les précautions d'emploi ne sont pas abordées lors de la dispensation à l'officine. Le pharmacien est présent pour expliquer le bon usage du médicament et veiller à ce que le traitement soit bien compris, même en l'absence de demande de la part du patient.

Dans cette enquête, certains items « subjectifs » ou « orientés » tels que « *Les patients sous MSO se montrent souvent impatientes* » ou « *Les patients sous MSO se montrent souvent agressifs vis-à-vis de l'équipe officinale* » auxquels les pharmaciens devaient indiquer leur niveau d'accord, avaient pour but de connaître l'opinion des pharmaciens interrogés sur ces traits de caractère supposés des patients sous MSO qui ont été évoqués par les pharmaciens parisiens lors de l'enquête de l'ASUD. Dans le cas de l'enquête menée dans le cadre de cette thèse, 81,1% et 77,3% des pharmaciens interrogés sont d'accord avec le fait que les patients sous MSO se montrent souvent respectivement impatientes et agressifs. Ce comportement problématique que rencontrent les pharmaciens dans leur pratique pourrait contribuer à la difficulté de l'échange entre pharmacien et patients sous MSO. Mais, l'impatience et l'agressivité sont-elles spécifiques aux patients sous MSO ? Ne se retrouvent-elles pas chez d'autres patients ? Il semble erroné de généraliser quelques cas à l'ensemble d'une population de patients et de réduire ainsi les patients sous MSO à ces deux traits de caractère peu valorisants. D'un autre côté, il est impossible de nier l'existence du sentiment d'insécurité chez certains pharmaciens. 53% des pharmaciens interrogés indiquent que la fréquentation de leur

pharmacie par des patients sous MSO augmente leur sentiment d'insécurité et que l'accueil de « nombreux » patients sous MSO est susceptible de repousser leur patientèle habituelle. Il semble donc y avoir une réelle notion de « peur » chez ces pharmaciens, une crainte de se retrouver fréquemment face à une situation conflictuelle ou à un acte de violence préjudiciable aussi bien pour l'équipe officinale que pour la patientèle. Ce sentiment d'insécurité est important à prendre en compte car il a un impact non négligeable sur la qualité du travail à l'officine et sur la prise en charge des patients de la pharmacie en général et a peut-être justifié dans certains cas le refus de délivrance d'un MSO. Les pharmaciens interrogés ont également soulevé leur manque de formation pour gérer une délivrance en cas d'agressivité. En effet, 94,3% d'entre eux affirment que les pharmaciens ne sont pas bien formés dans ce domaine, ce qui laisse sous-entendre qu'ils souhaiteraient développer leurs compétences dans la prise en charge des patients sous MSO. Lorsqu'il leur est demandé leur avis sur l'utilité d'un guide d'aide à la délivrance des MSO en cas de situation conflictuelle, 83% des pharmaciens expriment leur approbation. L'élaboration de ce guide pourrait bien être une des solutions à l'amélioration de la prise en charge des patients sous MSO à l'officine.

▪ **Rôle du pharmacien dans la réduction des risques**

Le rôle du pharmacien dans la réduction des risques liés à la toxicomanie ne s'arrête pas à la dispensation des MSO. En effet, il intervient à d'autres niveaux dans cette politique. D'une part, le pharmacien est un des seuls professionnels habilités à délivrer du matériel d'injection stérile destiné à diminuer la transmission de pathologies infectieuses telles que l'hépatite C. Il peut s'agir de seringues à l'unité, de kits (StériboxII®) ou de matériel annexe (Stéricup®, Stérifilt®). Dans ce même objectif de limiter les taux de réutilisation et de partage du matériel d'injection, le pharmacien peut également participer à un PESP (Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie). Ce programme ayant pour but d'améliorer l'accessibilité au matériel stérile, s'appuie sur un partenariat entre une pharmacie d'officine et un centre spécialisé en addictologie de type CSAPA. L'intégration des officines dans les programmes d'échange de seringues (PES) permet de combiner les avantages de la proximité offerte par le maillage officinal et la gratuité offerte par le PES. Les PESP sont encore insuffisamment développés en France. Dans l'enquête réalisée, un seul pharmacien sur les 53 interrogés déclare participer à un PESP. Pourtant, plusieurs études ont déjà montré l'intérêt de ce dispositif en termes de santé publique [164, 165]. Il a été prouvé que les PESP permettaient d'augmenter la quantité de matériel d'injection délivrée, d'améliorer les relations entre les pharmaciens et les usagers de drogues et de faciliter l'accès aux soins de ces patients. De plus, l'échange de seringues pourrait

constituer une occasion pour le pharmacien de transmettre ses messages de prévention. Mais, la délivrance de matériel d'injection, qu'elle soit réalisée ou non par l'intermédiaire d'un PESP se heurte à un problème important : celui de la récupération du matériel usagé. Quel circuit celle-ci doit-elle suivre ? Pour l'instant, elle n'est pas encore encadrée par la législation. Les pharmacies sont tenues de remettre aux patients producteurs de déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) des collecteurs⁶⁷ et de les récupérer une fois remplis pour qu'ils suivent ensuite un circuit d'élimination spécifique. Toutefois, cela ne s'applique que pour des patients dont les pathologies appartiennent à une liste définie par un arrêté⁶⁸. Les usagers de drogues par voie injectable n'apparaissent pas sur cette liste. Ils ne sont donc pas considérés comme des producteurs de DASRI. Pourtant, ils produisent eux-aussi du matériel d'injection souillé présentant des risques infectieux et des précautions de manipulation similaires aux DASRI. La question de la récupération du matériel usagé requiert donc une précision. Qu'en est-il en pratique ? Dans l'enquête, 24,5% des pharmaciens interrogés délivrent des collecteurs, normalement dédiés aux DASRI, aux usagers de drogues qui en font la demande. En l'état actuel de la réglementation, lorsque ces pharmaciens récupèrent du matériel d'injection utilisé dans le cadre d'une toxicomanie, ils engagent leur responsabilité en cas d'accident pour eux ou pour leur équipe officinale. Il serait intéressant d'étudier la question de la récupération du matériel d'injection usagé. Le circuit d'élimination des DASRI semble être une alternative.

Parmi ses prestations dans la réduction des risques, le pharmacien peut également intégrer l'équipe d'un ou plusieurs CSAPA de sa région. Cette collaboration entre professionnels de santé ne peut être que bénéfique à l'amélioration du parcours de soins en addictologie du patient dépendant.

Enfin, tout comme il intervient dans la surveillance des médicaments et de leurs effets indésirables (pharmacovigilance), le pharmacien est aussi un maillon essentiel dans l'addictovigilance (ou pharmacodépendance). Ce dispositif de surveillance consiste à repérer les cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non (à l'exclusion de l'alcool et du tabac). Il repose sur un réseau national chargé de recueillir et d'étudier ces cas, les CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance)⁶⁹. Acteurs de terrain, les pharmaciens jouent un rôle

⁶⁷ Décret n°2010-1263 du 22 octobre 2010.

⁶⁸ Arrêté du 23 août 2011.

⁶⁹ Sous la direction de l'ANSM, le réseau de l'addictovigilance est constitué de 13 CEIP et 7 centres correspondants. Il est chargé de remplir notamment trois missions définies à l'article R. 5132-112 du CSP : recueil et évaluation des données cliniques sur les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives, développement de l'information et réalisation de travaux de recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives.

clé d'informateurs dans l'addictovigilance. Ils disposent pour cela de deux principaux outils de recueil d'information, le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) et les NotS (Notifications Spontanées). Le dispositif OSIAP permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes, falsifiées ou volées présentées en officine, de surveiller l'évolution de leur potentiel de détournement d'une région à l'autre et d'évaluer l'impact des mesures sanitaires engagées pour lutter contre ces mésusages (cf. §3.2). Les NotS constituent quant à eux une base de données qui permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration ou de nouvelles associations dangereuses. Le repérage et le signalement des mésusages constitue une mission importante du pharmacien. Dans l'enquête, les pharmaciens étaient 28,3% à avoir déjà signalé des cas suspects d'abus ou de dépendance, 24,5% des cas suspects d'usage détourné ou de trafic et 41,5% des cas de nomadisme médical ou pharmaceutique.

▪ **Pharmacien, professionnel disponible et accessible mais peu sollicité**

Le pharmacien est un professionnel de santé qui met ses compétences et ses connaissances en matière de santé publique et de réduction des risques au service du public. Il est devenu au fil des années un intermédiaire privilégié dans la diffusion des messages et des actions de prévention. Echanger avec les patients souffrant d'une dépendance, les conseiller et les orienter font partie de ses missions quotidiennes. Les pharmaciens semblent être conscients de l'importance de leur place dans la lutte contre les addictions. 86,7% des pharmaciens de l'enquête affirment avoir un rôle majeur dans la réduction des risques liés à la toxicomanie. Toutefois, il semble que malgré leur accessibilité et leur disponibilité, les pharmaciens soient en pratique peu sollicités par les patients présentant une consommation problématique. En effet, dans l'enquête, 71,6% des pharmaciens indiquent que les patients en difficultés avec leur consommation ne se confient pas à l'équipe officinale sur leurs problèmes de dépendance à une substance ou à un médicament. Pour une grande majorité, les usagers de drogues ne se renseignent pas auprès d'eux sur les traitements disponibles pour lutter contre l'addiction (94,4%) ni sur les centres de soins spécialisés en addictologie (83,0%) par exemple. Certes, en tant qu'acteur de santé publique, le pharmacien veillera en permanence à transmettre toute information potentiellement bénéfique au patient pour améliorer son état de santé, même en l'absence de demande. Dans le cas des addictions, il n'hésitera pas à parler des traitements disponibles ou à orienter les usagers vers des structures spécialisées lorsqu'il jugera nécessaire de le faire. Toutefois, le pharmacien semble peu identifié comme un interlocuteur possible et

compétent en matière d'addictions. Il semble donc important de mieux faire connaître ces compétences spécifiques du pharmacien auprès du public afin que les patients souffrant de dépendance puissent en bénéficier.

2.2.5. Limites de l'étude

Cette enquête avait pour objectifs d'étudier de plus près les difficultés que peuvent rencontrer les pharmaciens dans leurs missions de prévention et de réduction des risques dans la lutte contre les addictions en Gironde et notamment de savoir si la difficulté d'accès aux traitements de substitution constatée lors de l'enquête de l'ASUD constituait une spécificité parisienne ou si elle se retrouvait également en Gironde. Toutefois, elle présente plusieurs limites, la principale étant la petite taille de l'échantillon. Celle-ci ne permet pas une évaluation précise des notions abordées mais une simple indication de « tendance » qui empêche une extrapolation des résultats. De plus, le principe déclaratif de l'enquête entraîne un biais de réponse considérable puisqu'aucune preuve ne peut être apportée pour confirmer ou infirmer les réponses données. L'enquête repose uniquement sur l'honnêteté des réponses. Pour certaines questions telles que « *Délivrez-vous des MSO ?* », une méthode de « *testing* » dans laquelle un individu se serait présenté directement en pharmacie avec une ordonnance pour constater la délivrance ou non des MSO aurait pu éviter ce biais de réponse mais elle aurait été plus compliquée à mettre en œuvre. D'autres items ont pu paraître trop « orientés » mais ils semblaient nécessaires pour connaître le plus concrètement possible l'existence de certaines « idées reçues ». La réalisation d'entretiens avec les pharmaciens aurait également pu être bénéfique à l'enquête. Les professionnels auraient eu l'opportunité de mieux expliquer leurs difficultés du quotidien concernant leurs actions dans la prise en charge des addictions.

Malgré ces limites, la faible longueur du questionnaire (dix questions) semble avoir optimisé le taux de participation et les résultats de l'enquête ont été intéressants à étudier.

2.2.6. Conclusion

Malgré quelques refus, les résultats de l'enquête ont montré une bonne accessibilité aux traitements de substitution aux opiacés dans les pharmacies girondines interrogées. Ces résultats s'opposent à ce qui avait été constaté dans les pharmacies parisiennes lors de l'enquête

de l'ASUD en 2018. Toutefois, les deux enquêtes se rejoignent sur l'existence de certaines difficultés dans la relation pharmacien – patients sous MSO. Il existe notamment chez certains pharmaciens un sentiment d'insécurité lors de l'accueil de ces patients, une crainte qui affecte inévitablement la qualité de leurs missions dans la prise en charge de ces patients. De leur côté, les patients souffrant de dépendance, qu'elle soit liée aux opiacés ou à un autre produit, semblent méconnaître le réel rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'addiction.

Les prestations du pharmacien dans la lutte contre les addictions sont multiples. Mais, l'enquête réalisée a montré que certaines d'entre elles gagneraient à être améliorées.

CONCLUSION

Opium, cannabis, héroïne, cocaïne, alcool, tabac... Toutes les sociétés ont connu des drogues mais à chaque société, ses addictions et ses addicts. L'« *accro* » a longtemps été assimilé à l'héroïnomanie injecteur, marginalisé et désœuvré. Mais, ce cliché est à présent obsolète. Les substances psychoactives se diffusent à un rythme effréné et touchent toutes les catégories de personnes. Les dégâts liés à la consommation de ces substances sont pourtant colossaux.

Même si des progrès importants ont été accomplis, les processus neurobiologiques en jeu dans l'addiction ne sont pas encore complètement compris. L'état actuel des connaissances admet que l'apparition d'une addiction implique l'activation du circuit de la récompense et une « neuroadaptation » du cerveau. Si elles ont longtemps soutenu un processus essentiellement dopaminergique, les théories biologiques intègrent maintenant la participation d'autres systèmes tels que les systèmes sérotoninergique et endocannabinoïde. Les recherches autour de ces adaptations synaptiques et les moyens d'éliminer ces empreintes se multiplient actuellement, notamment pour offrir de nouvelles perspectives à un panel thérapeutique relativement limité.

Les conduites addictives constituent un défi majeur et permanent pour la société qu'il faut savoir aborder sans stigmatisation pour les patients mais sans banalisation. Une prévention efficace est toutefois difficile à mettre en œuvre car l'usage des substances psychoactives s'inscrit dans un contexte mondialisé en permanente évolution avec l'émergence fréquente de nouveaux produits et modes de consommations et une surconsommation médicamenteuse qui ne cesse d'augmenter. Les usages pathologiques de produits « ordinaires » (comme les écrans ou les jeux vidéo) progressent également. Afin d'améliorer la lutte contre les addictions, le rôle du pharmacien a été renforcé dans le repérage des conduites addictives et dans la réduction des risques en matière de toxicomanie. Grâce à sa position stratégique, le pharmacien peut constituer une porte d'entrée dans le système de soins pour des patients généralement peu accessibles. Mais là-aussi, des difficultés de terrain existent.

La prise en charge des addictions semble donc requérir des améliorations d'autant plus que les comportements addictifs sont aujourd'hui en pleine expansion. En effet, notre société actuelle d'hyperconsommation, axée sur le culte de la performance et de l'efficacité, la recherche de sensations fortes et le dépassement de soi, n'encourage-t-elle pas insidieusement le recours aux substances psychoactives, aux jeux et aux médicaments ? N'est-elle pas finalement une société addictogène ?

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Principales classifications des substances psychoactives.....	224
Annexe 2 : Récapitulatif des caractéristiques des principales drogues.....	226

ANNEXE 1 : Principales classifications des substances psychoactives

Depuis la fin du XIX^{ème} siècle de nombreuses tentatives de classification se sont succédées pour proposer une classification des produits psychoactifs (seules les plus connues, et qui peuvent faire référence, sont présentées ici).

Classification selon Lewin (1924)

Lewin classa les psychotropes en fonction de leurs effets en cinq groupes baptisés de noms latins. Cette classification, bien que claire et simple, présente ses limites qu'elle ne tient pas compte du fait que l'effet peut varier selon la dose. Mais c'est surtout la découverte de nombreux autres produits psychotropes qui l'a rendu rapidement obsolète.

Catégories	Produits appartenant à cette catégorie	Exemples
<i>Euphorica</i>	Produits qui procurent le bien-être, le plaisir ou une sensation de paix intérieure	Opium, morphine, codéine, héroïne, cocaïne
<i>Phantastica</i>	Produits qui entraînent des états proches du rêve ou des hallucinations	Peyotl, mescaline, chanvre indien, solanacées
<i>Inebriantia</i>	Produits qui induisent une ivresse	Alcool, éther, chloroforme, benzine
<i>Hypnotica</i>	Produits qui produisent le sommeil	Hydrate de chloral, véronal, paraldéhyde, sulfonal, bromures, kava
<i>Excitantia</i>	Produits qui excitent et stimulent l'esprit	Café – caféine, camphre, bétel, tabac, noix de cola, cacao, thé, khat, guarana, maté

Classification de Delay et Deniker (1957)

En 1957, Jean Delay et Pierre Deniker ont élaboré une classification des drogues qui sera validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. Cette classification distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le système nerveux central (SNC).

Classe	Sous-classe	Exemples
<i>Psycholeptiques ou sédatifs (ralentissent l'activité psychique)</i>	Nooleptiques, hypnotiques	Barbituriques
	Thymoleptiques, neuroleptiques	Phénothiazines
	Tranquillisants mineurs, sédatifs classiques, anti-épileptiques	Benzodiazépines et autres anxiolytiques, barbituriques et autres anti-épileptiques
	Normothymiques, régulateurs de l'humeur	Sels de lithium
<i>Psychoanaleptiques ou excitants (stimulent l'activité psychique)</i>	Nooanaleptiques, stimulants de la vigilance)	Amphétamines
	Thymoanaleptiques, stimulants de l'humeur	Antidépresseurs
	Autres stimulants	Khat, cola
<i>Psychodysleptiques ou perturbateurs (perturbent l'activité psychique)</i>	Hallucinogènes ou onirogènes	Mescaline, peyolt, kétamine, phencyclidine
	Délirogènes	LSD
	Stupéfiants	Morphine, héroïne, opium
	Alcool et dérivés	Ethanol, éther, solvants

Classification de Pelicier et Thuillier (1991)

Cette classification tente de moderniser la classification établie de Delay et Deniker. Elle fut conçue par le psychiatre et pharmacien Jean Thuillier et par le médecin Yves Pelicier qui classèrent les psychotropes en trois groupes : les dépresseurs, les stimulants et les perturbateurs du SNC.

<i>Dépresseurs</i>	Produits ralentissant le fonctionnement du système nerveux du SNC	Alcool, hypnotiques, tranquillisants, neuroleptiques, opioïdes
<i>Stimulants</i>	Produits stimulant le fonctionnement du système nerveux du SNC	Stimulants mineurs (café, tabac...), stimulants majeurs (amphétamines, anorexigènes, cocaïne, ecstasy...), stimulants de l'humeurs, antidépresseurs
<i>Perturbateurs</i>	Produits perturbant le fonctionnement du système nerveux du SNC	Chanvre, solvants (éthers, colles...), substances volatiles, LSD, mescaline, psilocybine, kétamine

ANNEXE 2 : Récapitulatif des caractéristiques des principales drogues

Drogues	Appellations courantes	Modes de consommation	Effets recherchés	Mécanisme d'action pharmacologique principal
Dépresseurs				
<i>Ethanol</i>	Alcool	Ingestion	Euphorie, détente ivresse,	Agoniste des récepteurs GABA
<i>Héroïne</i>	« Cheval », « came », « hero », « blanche », « junk »	Injection, sniff, inhalation	Euphorie, flash, rush	Agoniste des récepteurs opioïdes
<i>Substances volatile</i>	Gaz volatils, solvants, « poppers », gaz hilarants	Sniffing, huffing, bagging	Euphorie, ébriété, désinhibition, hallucinations	Agoniste des récepteurs GABA (mécanisme présumé)
<i>GHB</i>	« Drogue du viol », « G »	Ingestion, injection	Euphorie, détente, désinhibition, sommolence, amnésie	Agoniste des récepteurs GHB-R et stimulation de la production de GABA
Stimulants				
<i>Cocaïne</i>	« Crack », « neige », « coke », « freebase », « poudre », « coca »	Sniff, injection, inhalation	Désinhibition, endurance, performance	Inhibition de la recapture des monoamines
<i>Amphétamines</i>	« Meth », « crystal », « ice », « speed », « designer drugs »	Inhalation, sniff, injection	Euphorie, confiance en soi sensation de puissance et d'invincibilité, endurance	Augmentation de la concentration extracellulaire des monoamines
<i>Ecstasy</i>	MDMA, « E », « molly », « party pill », « speed », « pilule de l'amour »	Ingestion, inhalation, injection	Euphorie, effets emphatogènes et entactogènes, rush, endurance, confiance en soi	Augmentation de la concentration extracellulaire des monoamines
<i>Nicotine</i>	Tabac	Inhalation	Bien-être, effet « boost »	Agoniste des récepteurs cholinergiques nicotiniques

Drogues	Appellations courantes	Modes de consommation	Effets recherchés	Mécanisme d'action pharmacologique principal
<i>Perturbateurs</i>				
<i>Cannabis</i>	Marijuana, « beuh », « pétard », « marie-jeanne », « ganja », herbe, « shit », haschich, « joint »	Inhalation, ingestion, vaporisation	Euphorie, détente, sensation de flottement, intensification des perceptions sensorielles	Activation des récepteurs CB1
<i>LSD</i>	« Buvard », « acide », « bonbon », « cap »	Ingestion	Trip, hallucinations, fous rires, effets enthéogènes, expérience mystique	Agoniste des récepteurs sérotoninergiques
<i>Kétamine</i>	« Special K », « K », vitamine K	Ingestion, sniff, injection	Anesthésie, hallucinations, dissociation du corps et de l'esprit, expérience de mort imminente	Antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques NMDA
<i>PCP</i>	« Crystal », « mess », « peace pill », « elephant », « poussière d'ange »	Inhalation, ingestion, injection	Anesthésie, détachement de la réalité, dissociation du corps et de l'esprit, désinhibition, sentiment de toute-puissance,	Antagoniste non compétitif des récepteurs glutamatergiques NMDA
<i>Psilocybes</i>	Champignons magiques, « mush »	Ingestion	Hilarité, émerveillement, expérience mystique, détachement de la réalité, intensification des sons et des couleurs	Agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GAFFIOT F., « Ad-dictio », dans *Dictionnaire Latin-Français*, Paris: Edition Hachette, 1934, p.31.
- [2] ROZAIRE C., GUILLOU LANDREAT.M, GRALL-BRONNEC M. et al., Qu'est-ce que l'addiction ? *Archives de politique criminelle*, vol.1, n°31, 2009, pp.9-23.
- [3] ROSENTHAL R., FARIS S., The etymology and early history of « addiction », *Addiction Research & Theory*, vol.27, n°5, 2019, pp.437-449.
- [4] RUSH B., « An inquiry into the effects of ardent spirits... », dans *HENDERSON, Y. A, A New Deal In Liquor; A Plea For Dilution*, New York: Doubleday, 1934, pp.185-221.
- [5] TROTTER T., An Essay, medical, philosophical, and chemical, on Drunkenness, and its Effects on the Human Body, Londres: Longman, Hurst, Rees, and Orme, 1804, 203 p.
- [6] FOUQUET P., CLAVREUL J., *Lettres aux alcooliques*, Paris: PUF, 195.
- [7] OMS, Comité OMS d'experts des drogues engendrant la toxicomanie réuni à Genève du 25 au 30 novembre 1963 : treizième rapport, Genève: OMS, 1964, 22 p.
- [8] KRAMER J. F, CAMERON, D. C., OMS, *La Pharmacodépendance : manuel établi d'après les rapports de groupes d'experts de l'OMS et d' autres publications de l' OMS*, Genève: OMS, 1975, 107 p.
- [9] GOODMAN A., Addiction : definition and implications, *British Journal of Addiction*, n°85, 1990.
- [10] OMS, *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement (CIM-10)*, 10^{ème} édition, Paris: Masson, 1993, 328 p.
- [11] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V)*, 5^{ème} édition, Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [12] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition text revised. (DSM IV-TR)*, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
- [13] PERREAULT M., Rites, marges et usages des drogues : représentations sociales et normativité contextuelle, *Drogues, santé et société*, vol.8, n°1, 2009, pp.11–55.
- [14] KENNEDY David O., *Plants and the Human Brain*. New York: Oxford University Press, 2014, p.6.
- [15] HACARD J., *La thériaque et la société de la thériaque des apothicaires parisiens*. Paris: Le François éd., 1947, 205 p.
- [16] BAUDERON B., *Pharmacopée, revue et corrigée par Sauvageon*, Paris: Besson éd., Livre Ier, section V, 1643, p.324.
- [17] CHOMEL, *Dictionnaire Botanique et pharmaceutique*, 1787.
- [18] BEGGERLY B., *Opium poppy*, Déc. 2011 [en ligne]. Disponible sur <https://www.flickr.com/photos/beggs/6588916229> (consulté le 01.10.2019).
- [19] BRITTO G., Le contexte socioculturel de l'usage des drogues et ses implications pour les politiques de lutte contre la toxicomanie, *Revue internationale des sciences sociales*, vol. 169, n°3, 2001, pp. 509-517.
- [20] DUGARIN J., NOMINE P., « Toxicomanie : historique et classifications », dans *Histoire, économie et société*, 7^{ème} édition, n°4, 1988, pp. 549-586.

- [21] FERN K., Useful Tropical Plants [en ligne]. Disponible sur : <http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Erythroxyllum+coca> (Consulté le 01.10.2019).
- [22] GROTENHERMEN F. Cannabis en médecine : un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC, 2009, 217 p.
- [23] BENZI, M., Les derniers adorateurs du peyotl. Croyance, coutumes et mythes des Indiens Huichols. Paris: Gallimard, 1972, 452 p.
- [24] EL-SEEDI H., et al., Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas, *Journal of Ethnopharmacology*, vol.101, n°1–3, oct.2005, p.238–242.
- [25] RICHARD D, SENON J-L, VALLEUR M., Dictionnaire des drogues et des dépendances, France: Larousse, 2004.
- [26] BAUD S., L'ingestion d'ayahuasca parmi les populations indigènes et métisses de l'actuel Pérou. Une définition du chamanisme amazonien, *Les nouveaux mouvements religieux*, n°15, fév.2008 [en ligne]. Disponible : <http://www.ethnographiques.org/2008/Baud> (consulté le 04.10.2019).
- [27] LACHENAUD O., Le genre *Psychotria* (Rubiaceae) en Afrique occidentale et centrale, *Arch.Sci.*, n°69, 2017, pp.71-88.
- [28] DESMARCHELIER C., GURNI A., CICCIA G. et al., Ritual and medicinal plants of the Ese'ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Peru), *Journal of Ethnopharmacology*, n°25, 1996, pp.45-51
- [29] RUCK C., The hidden world : survival of pagan shamanic themes in European fairytales, Durham, N.C.: Carolina Academic Press, 2007, p. 8.
- [30] SANFORD J., Japan's « Laughing Mushrooms », *Economic Botany*, n°26, 1972, p.174-181.
- [31] BONHOMME J., A propos des usages rituels de psychotropes hallucinogènes (substances, dispositifs, mondes), *Ethnopsy*, 2001, p.171-190.
- [32] HERNANDEZ F., De historia plantarum Novae Hispaniae, Livre IX, Madrid: Ibarra, 1790, p.357-58.
- [33] NYBERG H., Religious use of hallucinogenic fungi : A comparison between Siberian and Mesoamerican Cultures, *Karstenia*, vol.32, 1992, p.71–80.
- [34] MILLER R., The magical and ritual use of herbs, Vermont: Destiny Books, 1993.
- [35] RICHARD D, SENON J-L, VALLEUR M., Dictionnaire des drogues et des dépendances, France: Larousse, 2004.
- [36] MENAPACE L., La mandragore, iconographie d'un mythe botanique, *Revue de la BNF*, vol. 56, n°1, 2018, pp.41-49.
- [37] JOUZIER E, Solanacées médicinales et philatélie, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, n°144, 2005, p.311-332.
- [38] FERLAND C., Mémoires tabagiques. L'usage du tabac, du XV^e siècle à nos jours, *Drogues, santé et société*, vol.6, n°1, 2007, pp.17–48 [En ligne]. Disponible sur : <https://doi.org/10.7202/016942ar> (consulté le 01.10.2019).
- [39] HERODOTE, Melpomène, *Collection des Universités de France*, Livre IV, Paris: Les Belles Lettres, 1985, 204 p.
- [40] CHOPRA I.C., CHOPRA R.N., The use of cannabis drugs in India, *Publications du Bureau de contrôle des drogues et de la prévention du crime des Nations Unies*, 1957 [En ligne]. Disponible sur : http://www.undcp.org/bulletin/bulletin_1957-01-01_1_page003.html. (Consulté le 12.12.19).

- [41] NEEDHAM J., *Science and Civilisation in China: Chemistry and chemical technology. - Spagyric discovery and invention*, Royaume-Uni : Cambridge University Press, 1974, 152 p.
- [42] CHOUVY P-A., « Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar », dans *Annales de Géographie*, vol. 110, n°618, 2001. pp. 182-194.
- [43] NOURRISSON D., La représentation des drogues dans l'histoire des sociétés. Le cas français, *Drogues, santé et société*, vol.16, n°2, oct.2017.
- [44] COPPEL A, DOUBRE O., Drogues: sortir de l'impasse, *Collection Cahiers libres*, Paris : Les éditions La Découverte, oct. 2012, 296 p.
- [45] LEWIN L., *Phantastica*, Paris: Ed. Payot, 1927, 508 p.
- [46] VALLEUR M., DEBOURG A., MATYSIAK J-C, Vous, vos enfants et la drogue, Paris: Calmann-Lévy, 1991, p.224.
- [47] LEQUARRE F., VERJANS P., Les drogues prohibées, *Courrier hebdomadaire du CRISP*, vol. 1506-1507, n°1, 1996, pp.1-48.
- [48] TABAKOFF B., HOFFMAN P-L., « Effect of alcohol on neurotransmitters and their receptors and enzymes », dans *Alcohol and Alcoholism*, vol. 2, New-York : Oxford University Press, 1996, pp.356-430.
- [49] BELLEVILLE J., CRISTINI P., Alcool et neuromédiateurs cérébraux, *Le Courrier des addictions*, n° 2, jun.2000.
- [50] LOVINGER D-M., WHITE G., WEIGHT F-F., Ethanol inhibits NMDA-activated ion current in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*, avr.1990.
- [51] INSERM, Alcool : effets sur la santé, Paris: Les éditions INSERM, 2001, 358 p. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/168>, Chapitre 62001.
- [52] CHAHL L., Opioids - mechanisms of action, *An independant review*, Jui.1996 [En ligne], disponible sur <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/opioids-mechanisms-of-action#article>.
- [53] KALYUZHNY A., WESSENDORF M., Relationship of μ - and δ -opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brainstem circuits, *The Journal of Comparative Neurology*, vol.392, n°4, déc.1998, pp.528-547.
- [54] ALEXANDER E., WESSENDORF M., CNS GABA neurons express the μ -opioid receptor: immunocytochemical studies, *NeuroReport*, vol.8, n°15, oct.1997, pp. 3367–3372.
- [55] MARSH J.D, Basicmedical key, [En ligne]. Disponible sur : <https://basicmedicalkey.com/pain-3/> (consulté le 09/10/2019).
- [56] MEGARBANE B., Opioides : toxicité et implications cliniques, *Conférences toxicologie : sfmu/stc accidents thérapeutiques et conduites toxicomaniaques... Le quotidien des urgences*, Paris, 2011.
- [57] ANSM, Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, Avril 2017.
- [58] VERNHET L, Toxicologie des benzodiazépines et des carbamates, *Tome 1 : Toxicologie, Sciences mathématiques, physiques et chimiques*, 4ème édition, Collection Le Moniteur internat, Paris: Edition Woltrs Kluwer SA, 2013.
- [59] NATIONAL INSTITUTE OF DRUG ABUSE, Inhalants, 2012, [En ligne]. Disponible sur : <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/inhalants> (consulté le 19.12.19).

- [60] AMERICAN ACADEMY OF PAEDIATRICS, Les substances inhalées, *Paediatrics & Child Health*, vol. 7, 2002, pp.107-108.
- [61] ELKINS C., Sudden Sniffing Death Syndrome [En ligne]. Disponible sur : <https://www.drugrehab.com/addiction/drugs/inhalants/sudden-sniffing-death-syndrome/> (consulté le 12.12.19).
- [62] CADET-TAÏROU A., LAHAIE E., GANDILHON M., Note relative à l'usage des «poppers», *OFDT Trend*, jun.2009.
- [63] EMCDDA, Volatile substances drug profile [En ligne]. Disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile/fr#pharmacology> (consulté le 25.01.20).
- [64] MAITRE M. et al., Mécanismes d'action d'un médicament détourné : le γ -hydroxybutyrate, *Médecine/Sciences*, vol.21, n° 3, mar.2005, [En ligne]. Disponible sur : <http://www.medecinesciences.org> (consulté le 25.01.20).
- [65] VIGNAUD D., L'acide gamma-hydroxybutyrique, intérêts thérapeutiques et usages détournés, [Thèse de doctorat], Nancy: Université Henri Poincaré – Nancy 1, jun.2011.
- [66] INSTITUT DE CHIMIE BIOLOGIQUE DE STRASBOURG, INSERM, Comment le GHB agit-il sur le cerveau ?, *Médecine/Sciences*, vol.21, n°5, mar.2005 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.bfmtv.com/sante/infographie-comment-le-ghb-agit-sur-le-cerveau-1421370.html> (consulté le 26.01.20)
- [67] DIRECTION GENERALE DE LA LEGALISATION ET REGLEMENTATION DU CANNABIS DE SANTE DU CANADA, Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes, Plante séchée ou fraîche et huile destinées à l'administration par ingestion ou par d'autres moyens, Canada: Direction générale de la légalisation et réglementation du cannabis de Santé Canada, oct.2018, 296 p.
- [68] VENANCE L., MALDONADO R., MANZONI O., Le système endocannabinoïde central, *Médecine/Sciences*, vol.20, n°1, 2004, pp.45-53.
- [69] DELILE J-M., COUTERON J-P., Cannabis et santé, *Dossier cannabis et santé mentale, Pratiques en santé mentale*, vol.63, n°2, 2017, 14 p.
- [70] MURA P. et al., Cannabis sativa var. indica : une plante complexe aux effets pervers, *Ann Toxicol Anal*, vol.16, n°1, 2004, pp.7-17.
- [71] FURELAUD G., NOBLE F., Mode d'action des cannabinoïdes, notamment du THC, sur le corps humain et conséquences de la consommation de cannabis [En ligne]. Disponible sur : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/le-cannabis-quelques-points-scientifiques> (consulté le 28.01.20)
- [72] VALLEE M. et al., Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication, *Science*, vol.343, n°61-66, Jan. 2014, pp.94-98.
- [73] NALPAS B., ROLAND T., Les effets du cannabis sur le sommeil, Mai 2018 [En ligne] Disponible sur : <http://www.maad-digital.fr/decryptage/les-effets-du-cannabis-sur-le-sommeil> (consulté le 28.01.20)
- [74] RICHARD D., Les drogues, France: Edition Armand Colin, Collection 128, jui.2005, 125 p.
- [75] AGHAJANIAN G., MAREK G., Serotonin and Hallucinogenes, *Neuropsychopharmacology*, vol.21, 1999, pp.16-23.
- [76] CARHART-HARRIS R. et al., Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging, *Proceeding of National Academy of Sciences of The United States of America*, Saint-Louis: Marcus E. Raichle, Washington University, avr.2016.

- [77] KHIATI B., METZ C., Le cerveau : fonctionnement et perception du monde extérieur. Les drogues hallucinogènes, *Printemps des Sciences 2018 - Exposition des Sciences - Bruxelles*, 2018.
- [78] Schéma de l'intervention du LSD dans la neurotransmission [En ligne]. Disponible sur : <http://tpelsd.e-monsite.com/pages/chimie-et-fonctionnement-du-ld.html> (consulté le 10.02.20).
- [79] GHYSEL M-H., TROTIN F., Les substances hallucinogènes provenant de l'ergot de seigle et des volubilis, *Annales de Toxicologie Analytique*, vol.16, n° 1, 2004.
- [80] BECK F., BONNET N., The substance ou l'histoire mouvementée du LSD, *Médecine/sciences*, vol.29, n°4, avr.2013.
- [81] PFLIEGER C., Les flashbacks induits par les psychodysléptiques hallucinogènes, *Psychotropes*, vol.11, n°1, 2005, pp.9-32.
- [82] MION G., VILLEVIEILLE T., Ketamine pharmacology : an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings), *CNS neuroscience & therapeutics*, vol.19, n°6, 2013.
- [83] FLETCHER D., « Kétamine » dans *Encyclopédie médico chirurgicale, Anesthésie réanimation*, 2011.
- [84] IADAROLA N. et al., Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression : a perspective review, *Therapeutic advances in chronic disease*, vol.6, n°3, 2015, pp.97-114.
- [85] BROWNE C., LUCKI I., Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants, *Frontiers in Pharmacology*, déc.2013.
- [86] REYNAUD-MAURUPT C., AKOKA S., Usages détournés de la kétamine en France 2001-2003 : « Ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles, *OFDT TREND*, jun.2004, 156 p.
- [87] OMS, Ketamine Update Review Report Agenda item 6.2, Expert Committee on Drug Dependence Thirty-sixth Meeting, Geneva:OMS, jun.2014.
- [88] BEY T., PATEL A., Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects : A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug, *The California Journal of Emergency Medicine*, vol.8, n°1, fév.2007, pp.9-14.
- [89] JUNIEN J-L., LEORNARD B., ROMAN F., Mécanisme d'action et effets psychomimétiques de la phencyclidine (PCP) : relation avec les sites PCP et sigma, *Médecine/sciences*, vol.7, n°6, 1991.
- [90] MONASSIER L., BOUSQUET P., Les récepteurs sigma : de leur découverte à la mise en évidence de leur implication dans l'appareil cardiovasculaire, *La Lettre du Pharmacologue*, vol.15, n°5, mai 2001.
- [91] PETERSON R. STILLMAN R., PCP Phencyclidine Abuse: An Appraisal, Washington : National institute on drug abuse, n°78-728, 1978.
- [92] STANLEY BURNS R. et al., Phencyclidine-States of Acute Intoxicationand Fatalities, *The Western journal of medicine*, nov.1975.
- [93] SPIKA S. et al., Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017, *ODFT Tendances*, nov.2018, 6 p.
- [94] REYNAUD-MAURUPT C., Usages contemporains de plantes et champignons hallucinogènes, *OFDT Trend*, déc.2006.
- [95] CARTISER N. et al., Défenestration sous l'influence de champignons hallucinogènes, *Toxicologie Analytique et Clinique*, vol.30, n°2, jun.2018.

- [96] FABRE A., *La psilocybine : de son utilisation ancienne au cours de Rituels chamaniques à sa consommation récréative actuelle en passant par son intérêt pharmaceutique*, [Thèse de doctorat], Lyon : Université Claude Bernard – Lyon 1, déc.2013, 151 p.
- [97] ESCOTS S., SUDERIE G., Usages problématiques de cocaïne/crack quelles interventions pour quelles demandes ?, *OFDT, Evaluation des politiques publiques*, Mar.2010.
- [98] PITCHOT W. et al., Addiction à la cocaïne, *Rev Med Liège*, vol.68, n°5-6, 2013, pp.294-297.
- [99] KARILA L., LAFAYE C., REYNAUD M., L'addiction à la cocaïne : de l'épidémiologie aux approches thérapeutiques, *L'information psychiatrique*, vol.85, n°7, 2009, pp. 647-653.
- [100] BODMERA M., Consommation de cocaïne, Importance en médecine d'urgence, *Forum Med Suisse*, vol.8, n°28-29, 2008, pp.512-516.
- [101] GOUZOU LIS-MAYFRANK E., DAUMANN J., Neurotoxicity of drugs of abuse, the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy) et amphetamines, Translational research, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol.11, n°3, 2009.
- [102] FLECKENSTEIN A. et al., New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines, *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol.47, 2007, pp.681-698.
- [103] DUBE P-A, La consommation de drogues lors de festivals de musique électronique, *Bulletin d'information toxicologique de l'Institut national de santé publique du Québec*, vol.32, n°2, jun.2016.
- [104] BODMERA M. et al., Les intoxications aux amphétamines : importance pour la médecine d'urgence, *Forum Med Suisse*, vol.8 n°30–31, 2008, pp.534–538.
- [105] GANDILHON M., CADET-TAÏROU A., LAHAIE E., MDMA (ecstasy) et amphétamine, dans *Drogues et addictions, données essentielles*, France : OFDT, 2013, pp. 251-257.
- [106] BAILLY D. et al., Ecstasy : des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. [Rapport de recherche] France : INSERM, 1997, 264 p.
- [107] INRS, Nicotine, Fiche toxicologique n°312, *Fiches toxicologiques*, Fév.2018
- [108] LE HOUZEC J., Pharmacologie de la nicotine et dépendance au tabac, *Rev Med Suisse*, vol.1, 2003
- [109] ONU, Rapport mondial sur les drogues 2019, New-York : ONU, Jun.2019
- [110] BRISACIER A. et al., Drogues et addictions, données essentielles 2019, France : OFDT, 2019, 204 p
- [111] GEROME C. et al., Usagers, marchés et substances : évolutions récentes (2018-2019), *ODFT Tendances*, n°136, 2019, 8 p
- [112] SPIKA S. et al., Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017, *ODFT Tendances*, Nov.2018, 6 p.
- [113] OEDT, Rapport européen sur les drogues, *OEDT Tendances et évolution*, 2019
- [114] PALLE C., RATTANATRAY M., Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2016, France : OFDT, Oct.2018, 111 p.
- [115] BEN LAKHDAR C. et al., Estimation des marchés des drogues illicites en France, dans *Synthèse du rapport intermédiaire de la recherche « Argent de la drogue »*, France : Institut national des hautes études de la sécurité et de la justice, oct.2015

- [116] MASSON C., GANDILHON M., Culture du cannabis en France : de l'artisanat à la production industrielle, *Cahiers de la sécurité et de la Justice*, n°43, oct.2018.
- [117] CADET-TAÏROU A et al., Autoculture d'herbe de cannabis en France : cultivateurs et production à travers l'enquête SINTES – cannabis 2013, *Le courrier des addictions*, vol.18, n°4, 2016, pp.16-19.
- [118] CEIP-A, Principaux résultats de l'enquête DRAMES 2017, 2017.
- [119] KOPP P., Le coût social des drogues en France, France : OFDT, sep.2015, 10 p.
- [120] ANSM, Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, France : ANSM, avr.2017.
- [121] BECK F et al., Les consommations médicaments psychotropes en France, « Médicaments psychotropes, état des lieux en France », *La santé en action*, n°427, mar.2014.
- [122] LEGARE N, Les médicaments en vente libre comme substances d'abus : revue d'un phénomène méconnu, *Drogue, santé et société*, vol.7, n°1, Jun.2008, pp.129-151.
- [123] CADET-TAÏROU A, MILHET M, Les usages détournés des médicaments codéines par les jeunes, les observations récentes su dispositif Trend, *OFDT Trend*, jui.2017.
- [124] PONTE C. et al., Emergence d'un signal d'utilisation détournée de collyre à base de tropicamide en France : un exemple d'enquête d'addictovigilance, *Thérapies*, vol.72, n°1, Fév.2017, pp.167-168.
- [125] DJEZZAR S et al., Données françaises sur le potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate, *Le courrier des addictions*, vol.17, n°3, 2015, pp.24-27.
- [126] ANSM, Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France, France: ANSM, avr. 2017.
- [127] ANSM, Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes : compte-rendu de la 96ième réunion du France: ANSM, 2012.
- [128] CADET-TAÏROU A., LAHAIE E., MARTINEZ M., Nouveaux produits de synthèse et Internet, *OFDT Tendances*, n°84, jan.2013.
- [129] EMCDDA, Kratom : fiche drogue [En ligne]. Disponible sur : http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom_fr (consulté le 15.02.20).
- [130] LEONE S., FERRARI A., Krokodil : The drug that kills, *Journal of Addiction and Recovery*, vol.1, n°1005, avr.2018.
- [131] MAURAGE P., Effets cérébraux du binge drinking chez les jeunes : l'éclairage des neurosciences, *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, vol.62, n°3, Mai 2014, pp.177-185.
- [132] SENAT, Proposition de résolution tendant à la création d'une commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites : Rapport de la commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites - tome I [En ligne]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r02-321-1/r02-321-14.html> (consulté le 15.02.20).
- [133] OLDS J, MILNER P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol.47, n°6, 1954.
- [134] REYNAUD M. et al., Comprendre les addictions : l'état de l'art, dans *Traité de l'addictologie*, 2^{ème} édition, France Lavoisier, mai 2016, 900 p.
- [135] TASSIN J-P., Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept, *L'information psychiatrique*, vol.83, n°2, 2007, pp.91-97.

- [136] GRIFELL M., HART C., Is drug addiction a brain disease ?, *American scientist*, vol.106, n°3, 2018, p.160.
- [137] NGUYEN A. et al., Comprendre le phénomène de l'addiction, *Actualités pharmaceutiques*, n°544, 2015.
- [138] BINDER P., Intervenir sur les addictions en médecine générale Première partie – Une perte du contrôle du désir envahi par le besoin : l'addiction est une maladie du cerveau, *Exercer*, n°129, jan.2017, pp.24 -31.
- [139] CADET-TAÏROU A., BRISACIER A-C, Addiction et usages problématiques : facteurs de risque, facteurs de protection, *OFDT Jeunes et addictions*, France : OFDT, 2016, 86 p.
- [140] RAMOZ N., GORWOOD P., Addictions (1) : Les addictions sous l'angle de la génétique, *Médecine/sciences*, vol.31, n° 4, avr.2015.
- [141] RAMOZ N., GORWOOD P. LE STRAT Y., Le concept des addictions sous l'angle de la génétique, *Psychotropes*, vol.14, n°3, 2008, pp.29-39.
- [142] SIMMAT-DURAND L., Grossesse et drogues illicites, *Déviante et Société*, vol.26, n°1, 2002, pp.105-126.
- [143] Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions (RESPADD) Guide concernant l'usage de substances psychoactives durant la grossesse, France: Edition Respadd, 2013, 336 p.
- [144] HAUSKNECHT K. et al., Prenatal Ethanol Exposure Persistently Alters Endocannabinoid Signaling and Endocannabinoid-Mediated Excitatory Synaptic Plasticity in Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons, *Journal of Neuroscience*, vol.37, n°14, jun.2017, pp.5798-5808.
- [145] AUBIN H-J., LUQUIENS A., AMINE B., Approches pharmacologiques du trouble de l'usage d'alcool, *Alcoologie et Addictologie*, vol.37, n°3, jan.2015, pp.205-211.
- [146] Société Française d'alcoologie, Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement, Recommandation de bonnes pratiques, *Alcoologie et Addictologie*, vol.37, n°1, 2015, pp.5-84.
- [147] JUTRAS-ASWAD D., BRUNEAU J., L.HURD Y., Neurobiologie de la toxicomanie : avancées récentes et nouvelles stratégies d'intervention, *Drogues, santé et société*, vol.8, n°2, déc.2009, pp.27-73.
- [148] ANSM, Une recommandation temporaire d'utilisation est accordée pour le baclofène, Mar.2014 [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-est-accordee-pour-le-baclofene-Point-d-information> (consulté le 03.04.20).
- [149] LAQUEILLE X., LIOT K., Addictions : définitions et principes thérapeutiques, *L'information psychiatrique*, vol.85, n°7, 2009, pp.611-620.
- [150] AMELI, Arrêt du tabac : quelle prise en charge pour les substituts nicotiques ? [EN ligne], Mai 2020. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/prise-charge-substituts-nicotiques> (consulté le 12.03.20).
- [151] MAILLOTTE A-M., Syndrome de sevrage aux opiacés, Protocole pédiatrique n°13 version 2, France: Réseau Sécurité naissance, 2018.
- [152] BRANGER B., FLAMANT C., BREHU S., Recommandations sur la prise en charge d'un syndrome de sevrage des opiacés maternels chez un nouveau-né, France: Réseau Sécurité Naissance, 2011.
- [153] JANSSON L., VELEZ M., HARROW C., The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management, *J Opioid Manag.* vol.5, n°1, août.2009, pp.47-55.
- [154] KRAFT W. et al., Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome, *The new england journal of medicine*, vol.376, n°24, jun 2017, pp.2341-2348.

- [155] BARR M., Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction, *International Review of Psychiatry*, vol.23, n°5, 2011, pp.454-466.
- [156] KRUGER E. et al., A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence, *The international journal of neuropsychopharmacology*, vol. 18,1 n°2, jun. 2015.
- [157] SALLING M., MARTINEZ D., “Brain Stimulation in Addiction.” *Neuropsychopharmacology*, vol.41, n°12, 2016, pp.2798-2809.
- [158] COLES A. et al., A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders, *The American journal on addictions*, vol.27, n°2, 2018, pp.71-91.
- [159] GORELICK D. et al., Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol.1327, n°1, 2014, pp.79-93.
- [160] THIERRY J-P., RAYNAUD M., E-santé et addictions. Addiction : la révolution de l’e-santé pour la prévention, le diagnostic et la prise en charge, 2019.
- [161] MILDECA, Plan national de mobilisation contre les addictions 2018 – 2022, Alcool, tabac, drogues, écran, France: MILDECA, 2018, 104 p.
- [162] HAS, Outil d’aide au repérage précoce et à l’intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l’adulte, France: HAS, 2014, 51 p.
- [163] Association ASUD, Non-délivrance des TSO : L’Observatoire des droits des usagers tire la sonnette d’alarme, 2018 [En ligne]. Disponible sur : <http://www.asud.org/2018/11/03/traitements-de-substitution-aux-opiaces-lodu-tire-la-sonnette-dalarme/> (consulté le 01.10.19).
- [164] MATHESON C., BOND C.M., PITCAIRN J., Community pharmacy services for drug misusers in Scotland: what difference does 5 years make ?, *Addiction*, vol.97, n°11, 2002, pp.1405-1411.
- [165] BEAUVILLIER E., BONNET N., CORNIBERT A-C, Évaluation multicentrique de programmes d’échange de seringues en pharmacie, *Psychotropes*, vol.23, n°2, 2017, pp.73-85.

SERMENT DE GALIEN

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 instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Titre : L'addiction : mieux la connaître pour mieux la combattre.

Résumé : De tout temps, les hommes ont fait usage de substances psychoactives. Toutefois, leurs modes de consommation ont considérablement évolué au fil des siècles. Si les drogues ont d'abord été utilisées dans un cadre religieux ou médicinal, elles sont ensuite devenues des objets purement récréatifs. L'évolution de leur mode de consommation a entraîné avec elle l'apparition d'une maladie qui a longtemps eu du mal à être considérée comme telle, l'addiction. Cette pathologie se caractérise par l'impossibilité de contrôler la consommation d'un produit ou d'une activité et par la poursuite de ce comportement en dépit de ses effets nocifs. Les progrès en neurobiologie ont permis une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans les processus addictifs. Ils ont notamment permis d'identifier le réseau neuronal à la base de l'addiction, le circuit de la récompense. Néanmoins, malgré les grandes avancées réalisées, les connaissances sur cette pathologie restent encore lacunaires et les thérapies disponibles sont d'une efficacité limitée. Les conduites addictives ne cessent pourtant de s'intensifier, notamment dans le contexte actuel où le marché de la drogue est en plein essor et où la société favorise l'hyperconsommation. Leurs dégâts s'amplifient eux-aussi. Afin de faire face à ce fléau, la prise en charge de l'addiction a été repensée. Elle ne se concentre plus uniquement sur la recherche de l'abstinence totale mais vise désormais également la réduction des risques. Dans ce nouvel objectif, le pharmacien est un maillon essentiel tant par ses connaissances théoriques que par sa disponibilité, son accessibilité et sa proximité. Une enquête menée en 2020 auprès de 53 pharmaciens de Gironde a permis de mieux percevoir leurs missions dans la lutte contre les addictions.

Mots clés : Addiction, dépendance, drogues, circuit de la récompense, médicaments, pharmacien

Title : Addiction: better understand it to better fight it.

Abstract : Man have always used psychoactive substances. However, their consumption patterns have changed considerably over the centuries. If the drugs were first used for religious or medicinal purposes, they later became purely recreational objects. The evolution of their mode of consumption has brought with it the appearance of a disease which has long struggled to be considered as such, addiction. This pathology is characterized by the impossibility of controlling the consumption of a product or activity and by the continuation of this behavior despite its harmful effects. Advances in neurobiology have enabled a better understanding of the mechanisms involved in addictive processes. In particular, they have identified the neural network behind addiction, the reward system. However, despite the great advances achieved, knowledge on this pathology is still incomplete and the therapies available are of limited effectiveness. However, addictive behaviors continue to intensify, especially in the current context where the drug market is booming and where society promotes hyper-consumption. Their damage is also increasing. In order to cope with this scourge, the management of addiction has been redesigned. It no longer focuses solely on the search for total abstinence but is now also aimed at risk reduction. In this new objective, the pharmacist is an essential link as much by his theoretical knowledge as by his availability, accessibility and proximity. A 2020 survey of 53 Gironde pharmacists helped to better understand their missions in the fight against addictions.

Keywords : Addiction, dependence, drug, reward system, medicines, pharmacist